

## **CAPACIDAD NEUTRALIZANTE DE LOS ANTICUERPOS RESULTANTES DE LOS ESQUEMAS DE COMBINACION DE VACUNAS FRENTE A LA VARIANTES Gamma (P.1), Lambda (C37) y Delta (B.1.617.2) EN CÓRDOBA.**

### **Grupo de trabajo**

**Universidad Nacional de Córdoba: Instituto de Virología “Dr. J.M. Vanelia” FCM/ CONICET–** Dra. Sandra Gallego, Bioq. Sebastián Blanco, Dra. Brenda Konigheim, Dra. Lorena Spinsanti, Dr. Adrián Díaz, Bioq. Juan Aguilar, Dr. Mauricio Beranek, Dra. María Elisa Rivarola, Dra. Silvia Nates, Dr. Rogelio Pizzi. **Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales -** Dr. Arnaldo Mangeaud. **FCEfyN, UNC y CIDIE -CONICET - Universidad Católica de Córdoba-** Dr. Elmer Fernández.

**Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba:** Ministro de Salud Dr. Diego Cardozo; Secretaria de Prevención y Promoción de la Salud Bioq. Esp. Virol. María Gabriela Barbás, Epidemiología Mg. Laura López, Dra Natalia Altamirano.

Recientemente, la provincia de Córdoba participó en un **Estudio colaborativo nacional para la evaluación de esquemas heterólogos de vacunación contra COVID-19 en la República Argentina (ECEHeVac)**. En este sentido, el Ministerio de Salud de la Nación propuso el desarrollo de una red colaborativa para la integración de estudios sobre estrategias de vacunación contra COVID-19 con el uso de esquemas heterólogos, a partir de la evaluación de no inferioridad de estos frente a los ya implementados mundialmente esquemas homólogos de vacunación. Los resultados de este estudio han sido comunicados anteriormente por el Ministerio de Salud de la Nación. En este contexto, y con el objetivo de sumar mayor conocimiento al ya adquirido, se realizaron en Córdoba estudios para evaluar cual es la capacidad neutralizante de los anticuerpos generados como resultado de estos diversos modelos basados en esquemas heterólogos de inmunización con vacunas de plataformas diversas en comparación con los esquemas homólogos.

Para el análisis comparativo se evaluaron un total de 429 muestras de plasma, provenientes de personas que habían recibido en Córdoba esquemas de vacunación heterólogos 324 (75,52%) y esquemas homólogos 105 (24,48%). En cada uno de los 16 protocolos se evaluaron un mínimo de 14 muestras y un máximo de 38 muestras, no

habiendo diferencias entre los n de cada protocolo (chi cuadrado: 22,99; p=0,0843). El detalle del número de muestras evaluadas para cada uno de los esquemas se muestra a continuación:

1º DOSIS	2º DOSIS	Total	Porcentaje
ASTRAZENECA	ASTRAZENECA	31	7,23
ASTRAZENECA	CANSINO	19	4,43
ASTRAZENECA	MODERNA	26	6,06
ASTRAZENECA	SINOPHARM	22	5,13
ASTRAZENECA	SPUTNIK V C1	29	6,76
MODERNA	MODERNA	14	3,26
SINOPHARM	ASTRAZENECA	23	5,36
SINOPHARM	MODERNA	23	5,36
SINOPHARM	SINOPHARM	25	5,83
SINOPHARM	SPUTNIK V C1	26	6,06
SPUTNIK V C1	ASTRAZENECA	32	7,46
SPUTNIK V C1	CANSINO	26	6,06
SPUTNIK V C1	MODERNA	38	8,86
SPUTNIK V C1	SINOPHARM	36	8,39
SPUTNIK V C1	SPUTNIK V C1	24	5,59
SPUTNIK V C1	SPUTNIK V C2	35	8,16
Total		429	100

SPUTNIK V C1: Componente 1 de la vacuna; SPUTNIK V C2: Componente 2 de la vacuna.

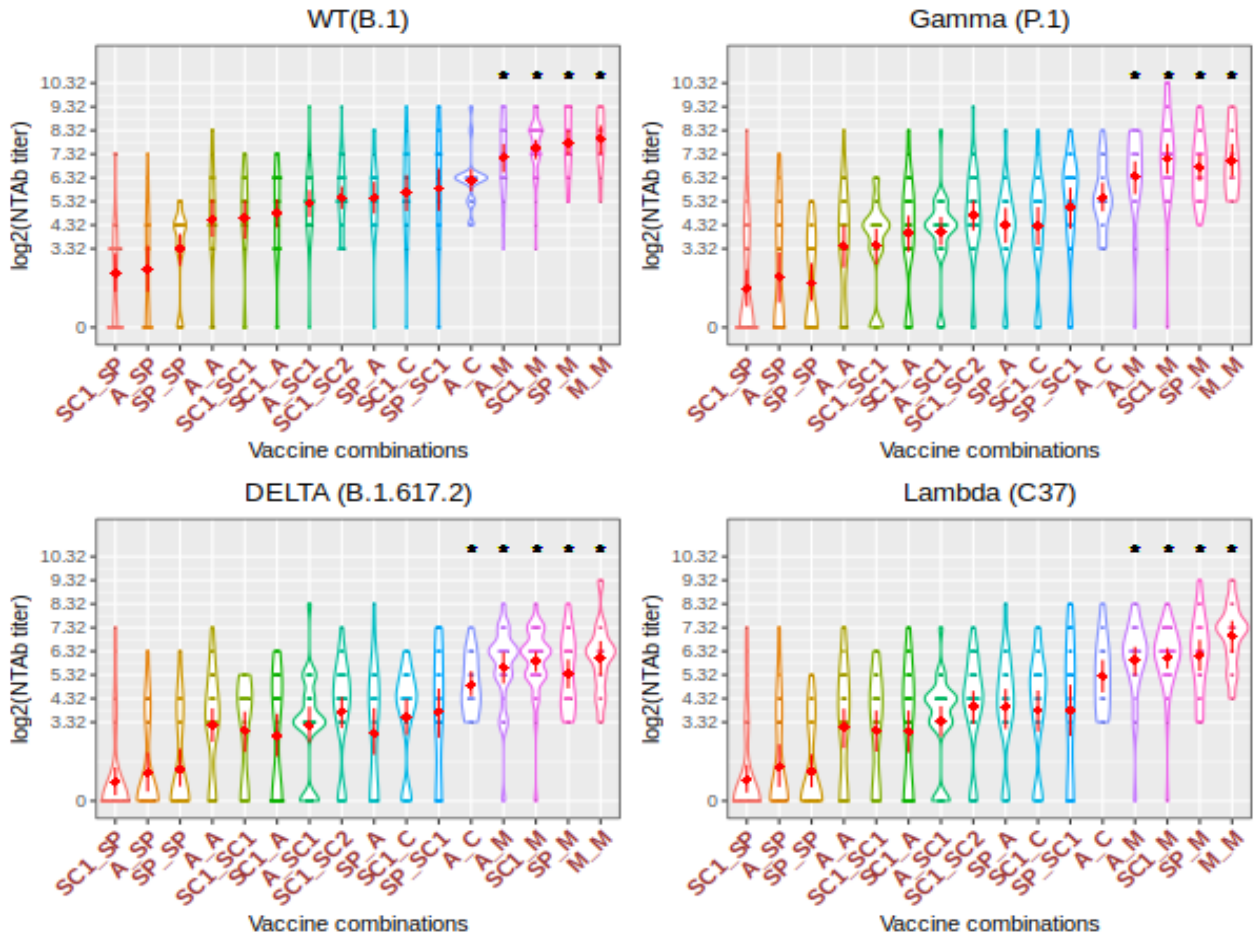
En todas las muestras se evaluó la capacidad que tenían los anticuerpos generados por las vacunas a los 28 días luego de recibir la segunda dosis, para neutralizar a las variantes del virus SARS-CoV-2. Específicamente, se ensayaron los anticuerpos presentes en las muestras frente a la variante Wild type (WT) (linaje B.1) pandémica y a las variantes que la procedieron: Gamma (Manaos, linaje P.1), Lambda (Andina, linaje C.37) y Delta (linaje B.1.617.2).

Los ensayos para la determinación de la capacidad neutralizante de los anticuerpos en las muestras de plasma mencionadas se realizaron mediante la técnica de Neutralización viral por reducción de placas (TNRP) en células Vero C176 (ATCC CRL-587) bajo agarosa, utilizando las variantes del virus mencionadas que fueron aisladas en el InViV, todas provenientes de muestras de hisopados nasofaríngeos de pacientes de Córdoba, las cuales fueron secuenciadas en el marco del proyecto PAIS: Lambda (EPI\_ISL\_3183946) Delta (EPI\_ISL\_6032417), Gamma (EPI\_ISL\_2037442) y Wild type B.1 (EPI\_ISL\_499083).

Los anticuerpos neutralizantes (AcNT) fueron titulados, estableciéndose como el título a la máxima dilución del plasma con capacidad de neutralizar al menos el 80% de las unidades formadoras de placa (UFP) inoculadas como ya fue descrito (1).

Con el objetivo de comparar los títulos de AcNT frente a las variantes mencionadas, se realizaron modelos lineales generales con Student Newman Keuls como prueba de comparaciones múltiples. Se utilizó como factores a los diferentes esquemas de vacunación. El recíproco de los títulos de los AcNT se transformó en logaritmos de base 2 y se calcularon las medias geométricas de los títulos (MGT) y los antilogaritmos de MGT. Los títulos inferiores a 1/10 se consideraron como 1 y los títulos superiores a 1/640 se consideraron 1280. Se utilizó el soft R (2), en todos los casos el nivel de significancia fue del 5%.

Se encontraron diferencias significativas entre los distintos protocolos de vacunación cuando se evaluaron frente a cada una de las variantes del virus. Así, en orden de mayor a menor capacidad neutralizante, presentaron una respuesta significativamente mayor frente a la variante **WT (B.1)** las combinaciones: Moderna-Moderna, Sinopharm-Moderna, Sputnik V C1-Moderna y Astrazeneca-Moderna; frente a la variante **Delta**: Moderna-Moderna, Sputnik V C1-Moderna, Astrazeneca-Moderna, Sinopharm-Moderna y Astrazeneca-Cansino; frente a **Gamma**: Sputnik V C1-Moderna, Moderna-Moderna, Sinopharm-Moderna y Astrazeneca-Moderna y frente a **Lambda**: Moderna-Moderna, Sinopharm-Moderna, Sputnik V C1-Moderna y Astrazeneca-Moderna (Figura 1).



**Figura 1.** Comparación de la capacidad neutralizante de los anticuerpos resultantes de los diferentes protocolos de vacunación frente a las variantes del virus SARS-CoV-2: Gamma (Manaos, linaje P.1), variante Lambda (Andina, linaje C.37), variante Delta (linaje B.1.617.2) y variante Wild type (WT) (linaje B.1). Gráfico de Violín. Los gráficos muestran los valores de medias geométricas (Test de Student Newman Keuls). Los asteriscos indican los protocolos para los cuales se obtuvieron mayores medias geométricas de títulos de anticuerpos neutralizantes, siendo la respuesta significativamente mayor en la comparación entre los distintos protocolos homogéneos y heterólogos. Referencias: SC1: Sputnik V Componente 1; SC2: Sputnik V Componente 2; A : AstraZeneca; SP: Sinopharm; C: Cansino; M: Moderna.

De los protocolos evaluados se destaca que, aquellos en los que se utilizaron vacunas a RNAm como es el caso de Moderna, son en los que se obtuvo una mayor respuesta de neutralización tanto con el virus WT como contra las otras variantes del virus evaluadas, incluida la variante de preocupación Delta. Además, en los protocolos en que se aplicaron como segundas dosis las vacunas Cansino, Sputnik V o Astrazeneca los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron intermedios, mientras que el menor promedio de anticuerpos neutralizantes se observó al utilizar como segunda dosis la vacuna Sinopharm, independientemente de si la primera dosis aplicada fue Sputnik V,

Astrazeneca o Sinopharm. Por último, es de destacar que cuando se combinaron primeras dosis de Astrazeneca con segundas dosis de Cansino los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron altos y comparables a los protocolos que utilizaron vacunas a RNAm, esto se observó para todas las variantes evaluadas (Figura 1).

En conclusión, la evidencia obtenida en este estudio sugiere que la combinación de vacunas a vectores virales o virus inactivados con vacunas de ARNm produce altos títulos de AcNT contra las variantes del SARS-CoV-2 evaluadas, en comparación a la vacunación homóloga.

La información vertida en este informe demuestra la eficacia de la combinación de las diferentes vacunas disponibles contra el SARS CoV-2 para generar una respuesta inmune humoral poblacional. Estos hallazgos podrían tener implicancias importantes para las estrategias y la logística de vacunación, para mejorar la protección que se consigue con algunas plataformas de vacunación o para permitir una mayor flexibilidad en caso de problemas de suministro o disponibilidad de vacunas.

## Referencias

- 1- Sebastián Blanco, Juan Javier Aguilar, Brenda Salomé Konigheim, Luis Adrian Diaz, Lorena Spinsanti, Mauricio Beranek, César Collino, Lab Central Córdoba working group, Miguel Diaz, María Gabriela Barbás, Sandra Verónica Gallego. The extent of infectious SARS-CoV-2 shedding in an Argentinean cohort. *Journal of Public Health* 2021|pp. 1–5| doi:10.1093/pubmed/fdab145.
- 2- R Core Team. 2021. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.