

EVOLUCIÓN DE ANTICUERPOS ANTI SARS-CoV2 EN INTEGRANTES DE LA COMUNIDAD DE LA FBCB-UNL

Flor, Noelia

Laboratorio de Inmunología Experimental de la Universidad Nacional del Litoral

Director/a: Dra. Carolina Veaute

Codirector/a: Dra. Cristina, Diez

Área: Ciencias de la salud

Palabras claves: SARS-CoV2, Vacunas, Anticuerpos

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) surgió en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y provocó una pandemia dramática. Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 son herramientas esenciales para controlar y comprender cómo la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se propaga entre las poblaciones y para medir la inmunidad colectiva y la respuesta inmunitaria individual (Chapuy-Regaud y col. 2021). Las partículas de SARS-CoV-2 contienen cuatro proteínas estructurales principales: de espícula (S), de envoltura (E), de membrana (M) y de nucleocápside (N).

La proteína N del SARS-CoV-2 es un componente importante de los procesos de replicación viral, parte integral del ensamblaje de partículas virales, y es un marcador de diagnóstico importante para la infección y la protección inmunitaria (Terry y col. 2020). Por ello, los anticuerpos generados contra dicha proteína se utilizan como marcadores de infección pasada.

Por otro lado, la proteína S interactúa con receptores presentes en las células del hospedero para poder ingresar. Esta proteína es considerada el antígeno más relevante para generar una respuesta de anticuerpos protectores, ya que los anticuerpos neutralizantes se dirigen principalmente al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S. Por esta razón, la mayoría de las vacunas aprobadas por la OMS se basan en la proteína S, mientras que algunas son vacunas inactivadas (Sinopharm) (Chapuy-Regaud y col. 2021).

En nuestro país los esquemas de vacunación fueron muy diversos, utilizando vacunas que generan anticuerpos dirigidos contra la proteína S de la espícula: diseñadas con la plataforma de vector viral no replicativo, como AstraZeneca, Sputnik y Johnson & Johnson; a ARN mensajero, como Moderna y Pfizer, sumando también Sinopharm que es la única vacuna a virus inactivado que genera anticuerpos contra todos los antígenos del virus (incluyendo las proteínas S y N). Según datos oficiales, el 83 % de la población argentina cuenta con un esquema de vacunación completo (<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna>).

En el presente estudio se evaluó la cinética de anticuerpos Anti-S (anti-Spike), principales indicadores de inmunidad generada por la vacuna, y anticuerpos Anti-N (anti-nucleocápside), principales indicadores de infección previa, en el ámbito académico de la FBCB-UNL, a fin de

Título del proyecto: Estrategias de diagnóstico para un regreso seguro a la actividad universitaria en el contexto de pandemia por SARS-CoV2. Instrumento: DEMES2020

Año convocatoria: 2020 Organismo financiador: ASaCTel Directora: Carolina Veaute

brindar un panorama sobre el estado inmunitario de la población universitaria, asociado al nivel de protección ante la posible exposición al virus y, por lo tanto, al potencial riesgo de contraer la infección.

OBJETIVOS

- Reclutar voluntarios pertenecientes a los estamentos Docente, No Docente y Estudiantil de la FBCB-UNL y tomar tres muestras de sangre durante un período de tres meses.
- Releva datos epidemiológicos de las personas participantes del estudio.
- Evaluar la cinética de anticuerpos IgG anti-N y de anticuerpos IgG anti-S.

METODOLOGÍA

Al inicio del estudio cada individuo completó una ficha epidemiológica en la que se recopiló información sobre infección previa, vacunación (fecha, tipo de vacuna, efectos secundarios), aplicación de otras vacunas (anti-gripal, anti-pneumocócica), infección de contactos estrechos, entre otros. Esta información fue actualizada periódicamente haciendo particular énfasis en la presentación de síntomas y/o diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV2.

Se reclutaron 188 personas (53 hombres, 135 mujeres) pertenecientes a la FBCB-UNL de entre 18 y 67 años de edad incluyendo docentes, personal no docente y estudiantes, a las que se les tomaron 3 muestras de sangre consecutivas para cubrir un período de 3 meses como mínimo. Las muestras se tomaron entre diciembre de 2021 y julio de 2022.

En estas muestras se realizó la determinación de anticuerpos IgG Anti-S (incluyendo RBD y NTD) por ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) de CHEMTEST que utiliza como referencia el Primer Estándar Internacional WHO para la inmunoglobulina humana anti-SARS-CoV2 (Código NIBSC: 20/136) e IgG Anti-N por ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay). Los resultados se presentan como Unidades Internacionales por mililitro para los anticuerpos anti S (UI/mL) y relación de positividad para los anticuerpos anti N ya que no existe actualmente un estándar internacional que permita cuantificar estos últimos. Se evaluaron anticuerpos Anti-S en todos los casos, mientras que los anticuerpos Anti-N fueron determinados en la muestra inicial al comienzo del estudio y se continuó su evaluación en individuos convalecientes, siendo los anticuerpos Anti-S los principales indicadores de inmunidad generada por la vacuna y los anticuerpos Anti-N los principales indicadores de infección previa.

RESULTADOS

La mayoría de los participantes contaban con dos (49%) o tres (50%) dosis del esquema de vacunación contra el SARS-CoV2 al inicio del estudio. Solo un 1% no recibió ninguna dosis ni antes ni durante el periodo que duró el estudio.

Cuando el proyecto culminó, un 20% de los pacientes contaba con dos dosis aplicadas, un 69% con tres y un 10% con cuatro dosis del esquema de vacunación.

En cuanto a los esquemas de vacunación, estos fueron muy diversos en cuanto a marcas aplicadas, observándose mayor uso en las primera y segunda dosis de Sinopharm (n=72) y Astrazeneca (n=71), y en menor medida Sputnik V (n=39), Moderna (n=1) y Pfizer (n=3). En la tercera y cuarta predominaron las aplicaciones de Moderna y Pfizer, y en menor proporción Astrazeneca, Sputnik y Johnson & Johnson.

Del total de participantes, sólo el 42% manifestó haber sido diagnosticado de SARS-CoV2 antes y durante el estudio, ya sea por diagnóstico bioquímico, clínico o epidemiológico. Sin embargo, los resultados obtenidos a partir de los niveles de anticuerpos Anti-N indicaron que el 80% de las personas reclutadas estuvieron en contacto con el virus en algún momento, por lo que se puede inferir un número elevado de asintomáticos entre la población en estudio.

La cinética observada para los anticuerpos anti-N indica que éstos suben en su relación de positividad hasta 4-5 meses post infección (encontrándose algunos casos donde ascienden pasados 6 meses luego de la infección), seguido de una meseta que se mantiene alrededor de un mes para luego comenzar a descender hasta 5-8 meses post infección. Se tienen datos de infección precedente a un año para el 9% de los participantes, de los cuales un 94% mantiene valores bajos de anticuerpos anti-N, sin llegar a la negativización.

Respecto a los anticuerpos anti-S, los individuos que tuvieron el esquema de dos dosis completo mantuvieron niveles positivos después de 5-6 meses de la última dosis, pero significativamente inferiores que aquellos evaluados después de 30 a 60 días del refuerzo (tercera dosis) ($p < 0,001$ -Kruskal-Wallis test). Sin embargo, como se puede observar en el gráfico 1, pasado este período (90 días posteriores a la tercera dosis), la mayoría de los niveles comienzan a decaer.

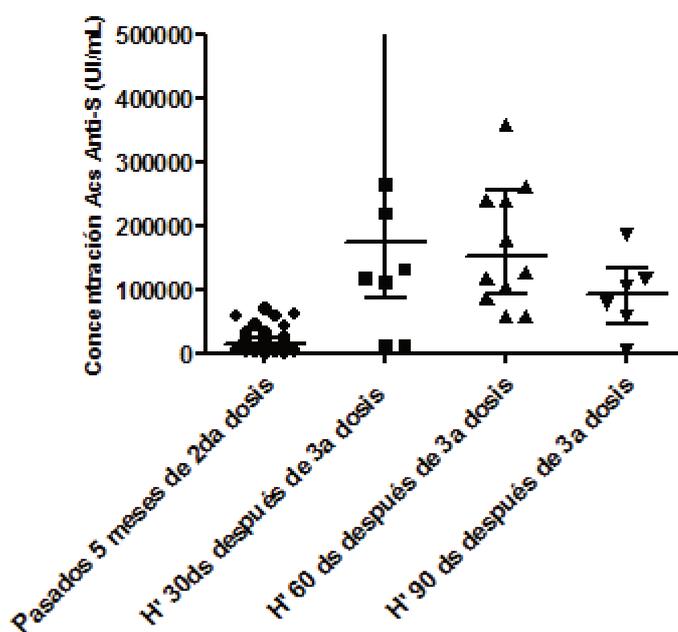


Gráfico 1: Anticuerpos Anti-S en vacunados con 2 y 3 dosis de vacuna anti-Covid.

Anticuerpos anti-S medidos después de 5 meses de la segunda dosis del plan de inmunización (dos dosis), y hasta 30, 60 y 90 días de la tercera dosis de refuerzo en individuos no infectados antes de recibir la vacuna o con infecciones previas de más de 7 meses. H*: Hasta.

CONCLUSIONES

Participaron 188 voluntarios pertenecientes a la FBCB-UNL incluyendo docentes, personal no docente y estudiantes, de los que se obtuvieron 3 muestras (n=183) de sangre espaciadas por un mes aproximadamente, 2 muestras (n=3) y una única muestra de 2 participantes que fueron excluidos del análisis.

Se evaluaron en estas muestras anticuerpos IgG Anti-S, principales indicadores de inmunidad generada por la vacuna y anticuerpos IgG Anti-N, principales indicadores de infección previa. La cinética de anticuerpos Anti-S logró demostrar la efectividad de las vacunas para SARS-CoV2 en cuanto a los niveles de anticuerpos generados por los individuos y permitió estimar el tiempo en que se mantienen positivos; asimismo se evidencia que el refuerzo con una tercera dosis eleva significativamente estos niveles de anticuerpos.

La evaluación de anticuerpos Anti-N puso en evidencia que un 40% de la población en estudio fue asintomática para la enfermedad de Covid 19. Además, se puede concluir que estos anticuerpos generados por la infección tienen una cinética más lenta que los anticuerpos vacunales anti-S, es decir que los niveles suben lentamente y se mantienen durante un periodo prolongado antes de que comiencen a descender (5-8 meses post infección). Por el contrario, los niveles de anticuerpos anti-S se elevan hasta 1 o 2 meses después de la tercera dosis y al tercer mes comienzan a disminuir.

Los datos obtenidos reflejan el estado inmunitario de la población universitaria de la FBCB asociado a la protección frente al SARS CoV-2.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Chapuy-Regaud,S.; Miédougé, M., Abravanel, F., Da Silva, I., Porcheron, M., Fillaux, J., Diméglio,C., Izopet, J. 2021. Evaluation of three quantitative anti-SARS-CoV-2 antibody immunoassays. *Microbiol Spectr* 9(3)

Terry, J., Anderson, L., Scherman, M., McAlister, C., Perera, R., Schountz, T., Geiss, B. 2020. Development of SARS-CoV-2 nucleocapsid specific monoclonal antibodies. *bioRxiv*. Versión 1. Preimpresión.