



Seroneutralización de variantes SARS-CoV-2 Gamma (P.1, Manaos), Alpha (B.1.1.7, Reino Unido) y Lambda (C.37, Andina) en individuos vacunados con Sputnik V e individuos recuperados de la infección por SARS-CoV-2

Trabajo realizado en conjunto por miembros del Proyecto PAIS, Biobanco de Enfermedades Infecciosas BBEI, Instituto INBIRS, y el Hospital de Clínicas "José de San Martín". Junio/2021

RESUMEN: Se evaluó la capacidad neutralizante de sueros obtenidos de individuos infectados por SARS-CoV-2 durante el año 2020 y de individuos vacunados con Sputnik V, frente a las variantes de SARS-CoV-2 circulantes actualmente en Argentina: linajes P.1 (Gamma, Manaos), B.1.1.7 (Alpha, Reino Unido) y C.37 (Lambda, Andina). Se tomó como referencia la actividad neutralizante ejercida por los sueros frente al linaje B.1 (cepa de referencia del año 2020). Los sueros provenientes de individuos convalecientes o vacunados con Sputnik V mostraron una disminución en los títulos de anticuerpos neutralizantes de al menos 3 veces, al confrontarse con la variante Gamma. Por el contrario, no se observaron diferencias relevantes respecto del linaje B.1, al confrontar los sueros con las variantes Alpha y Lambda. Se reporta, por primera vez, que la variante de interés Lambda es eficientemente neutralizada por los anticuerpos generados en respuesta tanto a la infección por variantes circulantes en nuestro país en el año 2020, como también por aquellos generados en respuesta a la vacunación con Sputnik V.

Desde el mes de marzo del año 2021, un cambio en la dinámica de circulación de variantes virales del SARS-CoV-2 en Argentina ha planteado una nueva alarma en el terreno de la salud pública. Gracias a la actividad de vigilancia de variantes de SARS-CoV-2 que desarrolla el proyecto PAIS, han sido detectadas cuatro variantes de interés epidemiológico internacional en nuestro país en individuos sin antecedentes de viaje al exterior ni contacto estrecho con viajeros: la variante Alpha (linaje B.1.1.7, Reino Unido), la variante Gamma (linaje P.1, Manaos), la variante Zeta (linaje P.2, Río de Janeiro) y la variante Epsilon (linajes B.1.427 y B.1.429, California). Asimismo, se ha detectado un incremento sostenido en la frecuencia del linaje C.37 (variante Andina), recientemente incluida por la OMS como una variante de interés, denominada Lambda (**Tabla 1**). De hecho, más del 95% de los virus SARS-CoV-2 que circulan actualmente en el AMBA corresponden a las variantes de preocupación internacional Gamma y Alpha, y a la variante de interés Lambda.

Tabla 1: Variantes de SARS-CoV-2 en circulación o que han circulado en Argentina y de relevancia en este informe

Linaje	Nombre alternativo (según origen)	Nombre OMS
B.1	Variante de referencia (año 2020)	-
B.1.1.7	Reino Unido	Alpha
P.1	Manaos	Gamma
C.37	Andina	Lambda

Observaciones previas han indicado que la variante Gamma evade parcialmente la acción neutralizante de anticuerpos generados tanto en respuesta a la infección por las variantes circulantes

en el año 2020, como también por la aplicación de las vacunas Pfizer y Oxford/Aztrazeneca. Dado el sostenido incremento en la frecuencia de la variante de interés Lambda en nuestro país, resulta necesario avanzar en el conocimiento de sus propiedades biológicas y la protección que brindan frente a la misma las vacunas actualmente en uso.

Argentina comenzó a vacunar a su población en enero del 2021 empleando, en primer lugar, la vacuna Sputnik V. **En el presente reporte analizamos la capacidad de los anticuerpos generados en respuesta a la vacuna Sputnik V de neutralizar a las distintas variantes de SARS-CoV-2 circulantes hoy en Argentina.**

Métodos

1. Se determinó la capacidad neutralizante de sueros provenientes de individuos vacunados con Sputnik V frente a aislamientos virales de los siguientes linajes: B.1 (virus de referencia del año 2020, aislamiento hCoV-19/Argentina/PAIS-G0001/2020, GISAID, ID: EPI_ISL_499083), P.1 (Gamma, Manaos), B.1.1.7 (Alpha, Reino Unido) y C.37 (Lambda, Andina, Clado II.1). La capacidad de neutralización se definió como Título de anticuerpos neutralizantes, calculado como la inversa de la dilución de suero que genera una inhibición del 80% respecto del efecto citopático inducido por los diferentes stocks virales sobre células Vero. Se utilizaron un total de 170 sueros obtenidos de trabajadores de la salud del Hospital de Clínicas “José de San Martín” (UBA). Los diferentes sueros fueron agrupados en dos categorías:

Grupo 1: Individuos vacunados con la vacuna Sputnik V **SIN** diagnóstico molecular previo de infección por SARS-CoV-2, diferenciando aquellos individuos que recibieron una o dos dosis de la vacuna.

Grupo 2: Individuos vacunados con la vacuna Sputnik V **CON** diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2 (entre los meses de junio y octubre del 2020) realizado por PCR a partir de muestras de hisopados, diferenciando aquellos individuos que recibieron una o dos dosis de la vacuna.

2. Se determinó la capacidad neutralizante de sueros provenientes de individuos recuperados de COVID19, donantes del Biobanco de Enfermedades Infecciosas BBEI y que padecieron infección por SARS-CoV2 en el año 2020, frente a los aislamientos B.1 y C.37 (N=31). En un subgrupo de estos donantes (N=16) se evaluó la capacidad neutralizante frente al aislamiento B.1 y a 3 aislamientos de la variante Lambda (C.37): un aislamiento perteneciente al linaje C.37 *wild type* (con la combinación de las mutaciones características de este linaje), un aislamiento perteneciente al clado II.1 (con una mutación extra en Spike, S_A262S) y un tercero perteneciente al clado III (con una mutación extra en Spike, S_D287N).

Resultados

1. Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros tomados de personas inmunizadas con la vacuna Sputnik V, previamente infectadas o no, frente a las variantes B.1 (cepa de referencia 2020), Gamma (P.1, Manaus), Alpha (B.1.1.7, Reino Unido) y Lambda (C.37, Andina).

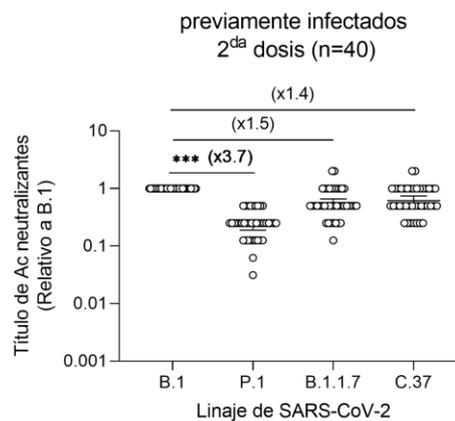
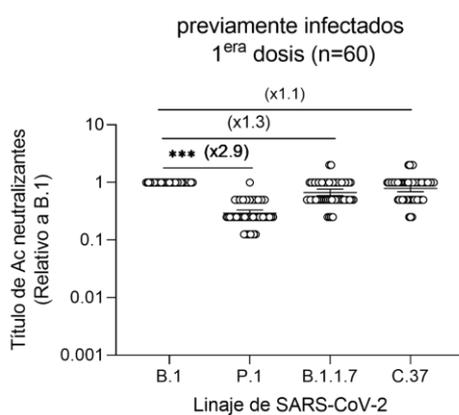
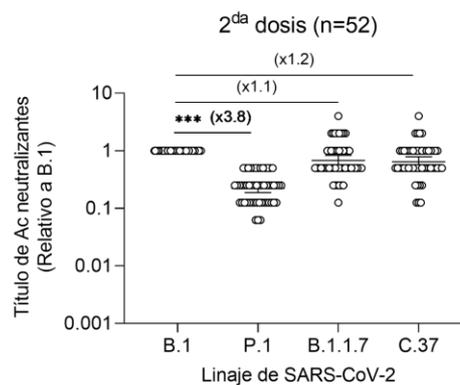
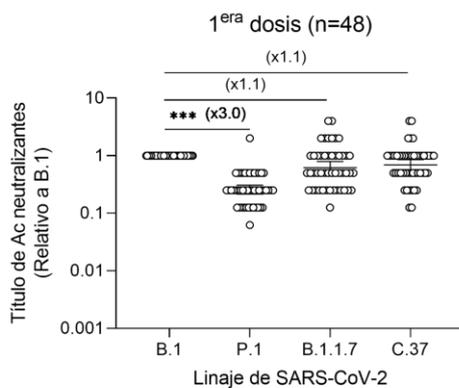


Figura 1: Actividad neutralizante del suero de personas vacunadas con Sputnik V ante las variantes de mayor circulación en Argentina. Se obtuvieron sueros de individuos adultos vacunados con una o dos dosis de la vacuna Sputnik V, previamente infectados, o no, por SARS-CoV-2. Los títulos de neutralización obtenidos para cada variante se relativizaron al título de neutralización hacia la variante de referencia (B.1) para la misma muestra, al que se le asignó un valor de 1. Tanto el diseño experimental como el análisis estadístico fue pareado (las comparaciones se realizaron para cada muestra). Como test estadístico se utilizó el test de Friedman y comparaciones múltiples por el test de Dunn. Se aplicó el análisis estadístico solo en aquellos casos donde se observó una diferencia de al menos 2 veces respecto de la variable de referencia. Los datos se expresan como la media geométrica +/- el intervalo de confianza 95%. Los asteriscos indican diferencias significativas *** $p < 0.001$. Entre paréntesis se indica la magnitud de las diferencias entre medias.

Los resultados indican que los sueros de individuos vacunados con Sputnik V, previamente infectados o no, por SARS-CoV-2 son capaces de neutralizar las variantes Alpha (linaje B.1.1.7) y Lambda (linaje C.37) con similar eficiencia respecto de la variante de referencia (linaje B.1). Por el contrario, la capacidad neutralizante de los sueros mostró una disminución de aproximadamente 3 veces frente a la variante Gamma (linaje P.1).

2. Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de personas recuperadas de la infección por SARS-CoV-2 frente a aislamientos pertenecientes a distintos clados del linaje de la variante Lambda.

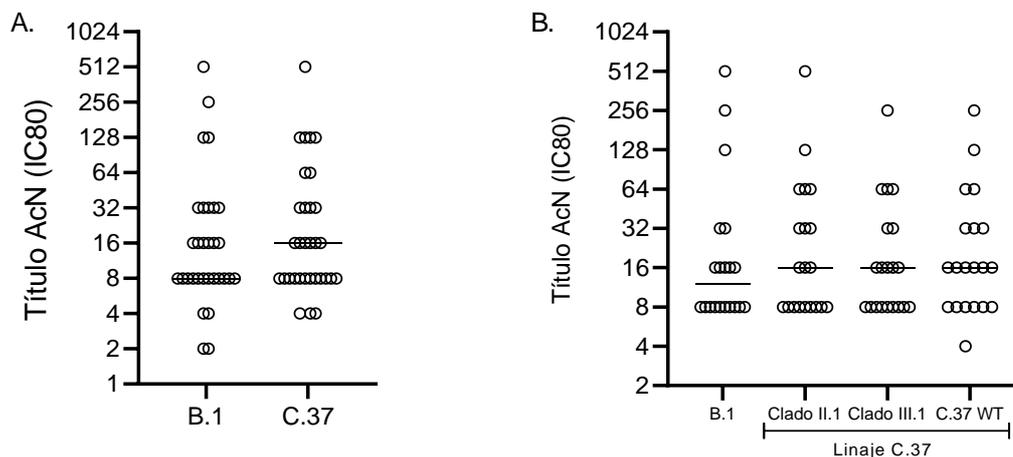


Figura 2: A. Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de personas recuperadas de la infección por SARS-CoV-2 (N=31), frente al aislamiento de referencia 2020 (linaje B.1) y un aislamiento del linaje C.37 (clado II.1). **B.** Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de personas recuperadas de la infección por SARS-CoV-2 (N=16), frente al aislamiento de referencia 2020 (linaje B.1) y a aislamientos pertenecientes a 3 clados propios al linaje C.37. La línea horizontal representa el valor de la mediana.

No se observaron diferencias significativas entre la capacidad neutralizante de los sueros frente a la cepa de referencia B.1 y a los aislamientos pertenecientes a los diferentes clados dentro del linaje C.37.

Conclusiones

- No se observó compromiso en la actividad neutralizante de sueros provenientes de individuos vacunados con Sputnik V o individuos recuperados de la infección por SARS-CoV-2 frente a la variante Lambda C.37.
- No se observó tampoco compromiso en la actividad neutralizante de sueros provenientes de individuos vacunados con Sputnik V frente a la variante Alpha.
- Se observó una disminución significativa en la actividad neutralizante de sueros provenientes de individuos vacunados con Sputnik V frente a la variante Gamma, confirmando datos previos publicados referidos a las vacunas comercializadas por Pfizer y Oxford/Aztrazeneca.

Autores:

Proyecto argentino interinstitucional de genómica de SARS-COV-2 (PAIS): Laura Mojsiejczuk, Mercedes Nabaes, Carolina Torres, Dolores Acuña, Sofía Alexay, Mariana Viegas, nodos de secuenciación A, C, E, F y G, nodo de evolución, nodo vigilancia activa de variantes. E-mail: argentinaprojectopais@gmail.com

Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA INBIRS (Universidad de Buenos Aires/CONICET): Augusto Varese, Ignacio Mazzitelli, Andrea Valeria Ochoa, Federico Remes Lenicov, María Cecilia Monzani, Ana Ceballos, Jorge Geffner. E-mail: info@inbirs.org.ar

Biobanco de Enfermedades Infecciosas BBEI (Instituto INBIRS): Melina Salvatori, Yesica Longueira, Gabriela Turk, Natalia Laufer. E-mail: covid19bbbei@gmail.com

Hospital de Clínicas “José de San Martín”: Alejandra Vellicce, Penélope Arto, Carla Cicero, Andrea Lorenzini, Vanesa Quiroga, Mariana Requiterena, Ariel Coria, Verónica Marcos, Melisa Marín, Laura Ibañez, Mayra Romero, Alejandra Alesabdróni, Rita Cocagna, Daniel Stecher

Este informe fue posible gracias a los fondos obtenidos en el marco de la convocatoria extraordinaria COVID-19 del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación (Proyectos IP COVID-19 N°08 y N°285; Focem (Fondo Para La Convergencia Estructural De Mercosur) COF 03/11 Covid-19).