

INFORME TÉCNICO:

ANTICUERPOS IgG Y ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES EN PERSONAS QUE HAN RECIBIDO LA VACUNA BBIBP-CoV

ANTECEDENTES

Los anticuerpos son proteínas elaboradas por los linfocitos B como parte de la respuesta inmune humoral y típicamente se producen ante la presencia de un agente patógeno. En el caso del SARS-CoV-2, existen los anticuerpos dirigidos contra la nucleocápside del virus, que son muy útiles para el diagnóstico y anticuerpos contra la denominada “espícula”, o “S”, que es la proteína encargada de que el virus se ligue al receptor de la célula humana ECA2 (enzima convertidora de angiotensina tipo 2) y así la pueda invadir, entre otros anticuerpos contra las proteínas del virus.

Dentro de los anticuerpos contra la espícula, los denominados “anticuerpos neutralizantes” son de particular interés, puesto que brindan información indirecta acerca de la respuesta inmune que tiene un sujeto contra la infección por este virus. Es importante notar que es sólo información indirecta, puesto que la respuesta inmune no sólo es de tipo humoral, también existe la respuesta innata y la celular y todas son importantes en la protección contra esta infección. Los anticuerpos neutralizantes pueden ser IgA, IgM e IgG, y los dirigidos contra los epítopes del dominio de ligación al receptor (RBD) son los más relevantes desde el punto de vista fisiopatológico.

Estos anticuerpos se detectan mediante pruebas específicas, como la prueba de neutralización por reducción de placas (PNRP 50), entre otras, que se realiza en el Instituto Nacional de Salud, puesto que se requiere de un laboratorio con Nivel de Bioseguridad 3. El ensayo consiste en extraer suero de personas a las que se les quiere evaluar su capacidad neutralizante y enfrentarlo contra el virus a diferentes diluciones, para ver hasta qué dilución se mantiene la neutralización del virus.

Ante la emergencia de las “Variantes de preocupación” del SARS-CoV-2, y en especial ante la emergencia de la variante P.1 en Lima y en varias regiones del Perú, se vio por conveniente evaluar la producción de anticuerpos totales y neutralización de sueros de personas que han sido vacunadas con BBIBP CoV, la vacuna “Sinopharm” (China), que es la primera vacuna que ha sido implementada en el Perú.



Este estudio está dividido en dos: en la primera etapa se evalúa la presencia de anticuerpos totales en sujetos sin y con infección previa por SARs-CoV-2 luego de la primera y segunda dosis de BBIBP CorV mediante dos ELISA “in house” desarrollados uno con cultivo viral B.1.1 y el otro con cultivo viral P.1. La segunda etapa tuvo como objetivo comparar la capacidad neutralizante de sueros de pacientes inmunizados luego de 3 semanas de haber recibido la segunda dosis de vacuna BBIBP ante el virus SARS-CoV-2 B.1.1 en relación al virus P.1.

METODOLOGÍA

Población de estudio.

Para la evaluación de los anticuerpos totales, se incluyeron personas que no registraban antecedentes de infección por SARS-CoV-2 (verificado mediante los sistemas de registro de exámenes de laboratorio Netlab2 y SISCOVID), y personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2 por separado. Estas personas habían recibido vacuna BBIBP CorV (“Sinopharm”), la primera visita se realizó a las 3 semanas de haber recibido la primera dosis y la segunda a las 3 semanas de habersele aplicado la segunda dosis.

Para la evaluación de anticuerpos neutralizantes, se seleccionó al azar a 25 personas del grupo sin antecedente de COVID-19, a las 3 semanas luego de la segunda dosis de vacuna.

A cada persona se le procedió a tomar el consentimiento informado y una muestra de 3 ml de sangre venosa mediante venopunción en cada una de las visitas (“1ª dosis” y “2ª dosis”).

Procedimientos de laboratorio

a.- Ensayo inmunoenzimático (ELISA Indirecta para la detección de IgG anti SARS-CoV-2)

Las muestras fueron centrifugadas y transportadas al laboratorio de Biomedicina del Instituto Nacional de Salud. Cada muestra obtenida, tanto luego de la 1ª dosis como de la 2ª fue procesada mediante la metodología de ELISA Indirecta para la detección de IgG anti SARS CoV-2 desarrollada con antígeno viral (virus completo de variantes B.1.1 y P.1) producido en cultivo celular VERO 81. Ambos ELISAs fueron desarrollados con el mismo procedimiento, difiriendo únicamente en el insumo viral.

b.- Anticuerpos Neutralizantes

Posterior a la selección aleatoria de los 25 participantes, se realizó la Prueba de Neutralización por Reducción de Placas (PNRP 50), donde se enfrenta los sueros (que contiene los Ac. Anti SARS CoV-2) a las partículas virales de SARS-CoV-2 variante B.1.1 (circulante desde 2020) y



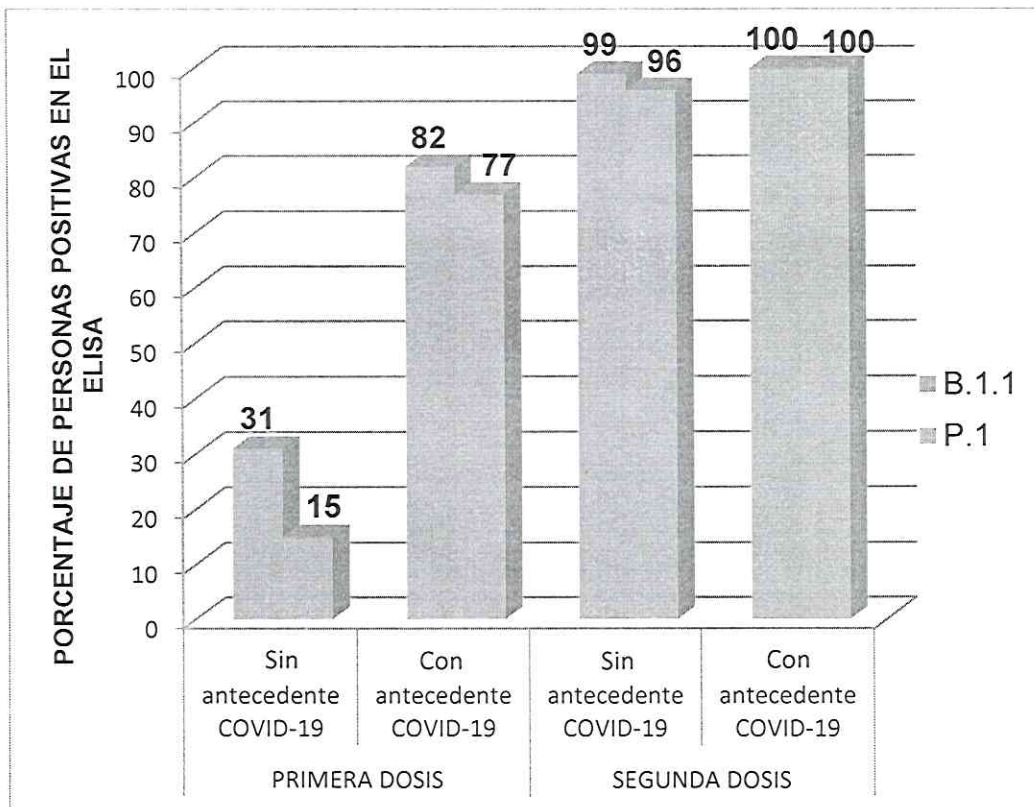
variante P.1 (circulante en 2021), y luego esta mezcla es inoculada en cultivo celular (línea celular VERO 81) evaluando mediante el efecto citopático la reducción de las placas virales a distintas diluciones de 1:10 hasta 1:320. Se tomó como resultado el título más alto que presentaba neutralización de por lo menos 50% del efecto citopático.

RESULTADOS

Se incluyeron 95 personas sin antecedente de COVID-19 y 34 con antecedente. Se les corrió la prueba de ELISA desarrollada con virus B.1.1 y con virus P.1, luego de la primera y segunda dosis de vacuna.

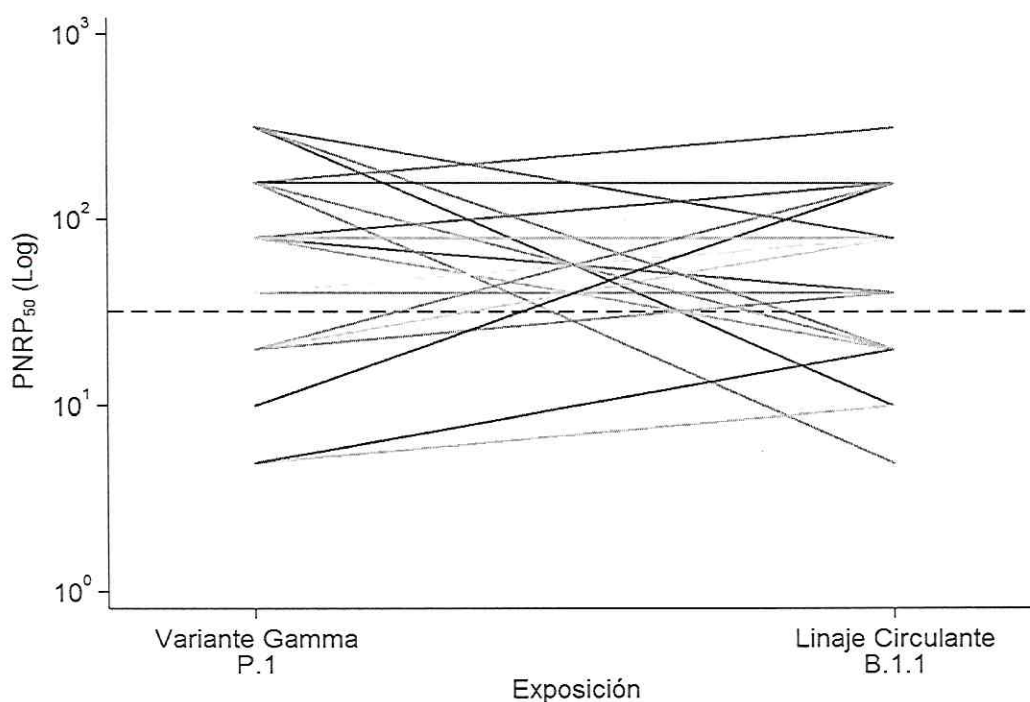
El porcentaje de pacientes positivos al ELISA tanto para B.1.1 como para P.1 fue bajo luego de 3 semanas de la primera dosis en pacientes sin antecedente de COVID-19, sin embargo, luego de la segunda dosis, casi todos los sujetos tenían anticuerpos IgG. En pacientes con antecedente de COVID-19, el porcentaje de personas con anticuerpos fue alto desde la primera dosis y 100% luego de la segunda dosis.

Gráfico 1. Porcentaje de sujetos positivos mediante ELISA en personas sin y con antecedente de COVID-19, con el ELISA con B.1.1 y con el ELISA P.1



En cuanto a la evaluación de anticuerpos neutralizantes, sólo se realizó en 25 personas sin antecedentes de COVID-19. 24/25 participantes (96%) presentaron actividad neutralizante de acuerdo a la prueba de neutralización en placa con el linaje B.1.1. La media geométrica del título de anticuerpos en este grupo fue de 1:63.5. 23/25 participantes (92%) desarrollaron actividad neutralizante con la variante P.1. La media geométrica del título de anticuerpos en este grupo fue de 1:46.4 (Gráfico 2). Si bien se aprecia una diferencia entre ambos linajes. Ninguna de estas diferencias es estadísticamente significativas.

Gráfico 2. Títulos de anticuerpos neutralizantes en 25 sujetos inmunizados con BBIBP-Cor-V frente a virus B.1.1. y a la variante P.1



CONCLUSIONES:

En los sujetos de investigación sin antecedente de infección, se observa que luego de la primera dosis, 15-31% (ELISA con Ag B.1.1) muestra anticuerpos IgG mediante ELISA, pero luego de la segunda dosis, este porcentaje sube a 96- 99% respectivamente.



En las personas con antecedente de infección, se observa que luego de la primera dosis, 77-82% muestra anticuerpos IgG mediante ELISA, pero luego de la segunda dosis, este porcentaje sube a 100% en los dos grupos.

96% de participantes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la variante B.1.1 de SARS-CoV-2 y el 92% de participantes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la variante P.1. La media geométrica del título de anticuerpos neutralizantes contra el Virus SARS-CoV-2 B.1.1 fue de 63.5 y contra el Virus SARS CoV-2 P.1 fue de 46.4. Si bien la neutralización es menor con la variante P.1, esta diferencia no llega a tener significancia estadística.

Se observa seroconversión luego de la segunda dosis de BBIBP “Sinopharm” tanto en personas con antecedente de COVID-19 como en personas sin antecedente de COVID-19. Asimismo, se observa actividad neutralizante en los sueros de más del 90% de los participantes tanto para el virus B.1.1 como para la variante P.1, aunque es menor con la variante P.1. Estos resultados no se pueden extrapolar directamente a protección contra el virus a nivel individual, puesto que no consideran la inmunidad celular, pero brindan información sobre la comparación de la respuesta humoral entre el linaje original y la variante P.1, no habiéndose encontrado diferencias significativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020;584(7819):115-119. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z.
2. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2020;1(3):100040. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100040
3. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, et al. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:187-191. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.108..
4. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39-51. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
5. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020;41(5):355-359. doi: 10.1016/j.it.2020.03.007.
6. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(2):318-327. doi: 10.1038/s41423-020-00588-2.



7. Edara VV, Hudson WH, Xie X, Ahmed R, Suthar MS. Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Variants After Infection and Vaccination. *JAMA.* , 2021. doi:10.1001/jama.2021.4388
8. World Health Organization. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. La Marca, A., Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. Jun 2020. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.06.001
10. Vidal, M., Solis, G. *et al.*, Evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(2):203-9. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5534>

EL PRESENTE ESTUDIO FUE DESARROLLADO POR LOS MIEMBROS DE LOS LABORATORIOS DE VIRUS RESPIRATORIOS Y METAXENICAS VIRALES, EN COORDINACION CON LA UNIDAD DE INTERVENCIONES ESTRATEGICAS EN SALUD PÚBLICA.



Lic. María Paquita García Mendoza
Responsable Laboratorio de Referencia
Nacional de Metaxénicas Virales
Centro Nacional de Salud Pública



Méd. Manuel Guillermo Fernández Navarro
Unidad de Intervenciones Estratégicas
Centro Nacional de Salud Pública

