RECONHECIMENTO ANTIGÊNICO DAS PROTEÍNAS DA VACINA TRÍPLICE VIRAL E O DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS NEUTRALIZANTES CONTRA O SARS-COV-2

RESUMO

Introdução: As proteínas spike do vírus SARS-CoV-2 são alvos para o desenvolvimento de vacinas e desencadeadores da resposta imune à COVID-19. A vacina SCR é amplamente utilizada em todo o mundo e os seus componentes virais geram respostas robustas e duradouras. Existe a possibilidade de os anticorpos produzidos pela vacina SCR reagirem com os antígenos SARS-CoV-2. **Objetivo:** Investigar a proteção promovida pelos anticorpos SCR contra a infecção por SARS-CoV-2 e formas graves de COVID-19. **Metodologia:** Estudo transversal na população geral testada para vacinação contra SARS-CoV-2 e SCR. Os soros foram testados para detecção de anticorpos SARS-CoV-2 e SCR por imunocromatografia, ELISA e western blot foi usado para detectar anticorpos contra S1, S1RBD, S2 e proteína N e para caxumba, sarampo e rubéola. Ensaios in vitro foram realizados para avaliar a proliferação clonal de células B e a produção de anticorpos. **Resultados:** A inferência estatística mostra que a vacinação SCR promove alguma proteção contra a infecção por SARS-CoV-2. Avaliações séricas mostram que indivíduos vacinados com SCR apresentam níveis mais baixos de IgG anti-S1-RBD, S2 e proteína N e apresentam sintomatologia mais leve. Os anticorpos IgG vacinados com SCR reconhecem S2, S1RBD e proteína N da cepa Wuhan. SARS-CoV-2 (+) vacinados com SCR apresentam níveis séricos mais elevados de IgG-caxumba. Além disso, as células B de SARS-CoV-2 (+) vacinadas com SCR são capazes de proliferar após estímulos in vitro de SCR, produzindo IgG-SARS-CoV-2 neutralizante com sensibilidade e especificidade equivalentes aos anticorpos neutralizantes séricos de SARS-CoV- anteriores. 2 infecção. Conclusão: A vacinação SCR poderia desenvolver anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 que poderiam levar a uma proteção notável contra formas graves de COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, reação cruzada, vacina SCR.

Antigenic recognition of MMR vaccine proteins and development of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction: Spike proteins of the SARS-CoV-2 virus are targets for vaccine development and COVID-19 immune response triggers. The MMR vaccine is widely used around the world, and its viral components generate robust and long-lasting responses. There is a chance that antibodies made by the MMR vaccine could react with SARS-CoV-2 antigens. This could be another way to help contain and treat the disease. **Objective:** Investigate the protection promoted by MMR antibodies against SARS-CoV-2 infection and severe forms of COVID-19. **Methodology:** Cross-sectional study in general population tested to SARS-CoV-2 and MMR vaccination. Serum tested SARS-CoV-2 and MMR antibodies by immunochromatography, ELISA, and western blot used to detect antibodies against S1, S1RBD, S2, and N-protein and to mumps, measles, and rubella. In vitro assays performed to assess clonal B cell proliferation and antibody production. **Results:** Statistical inference shows that MMR vaccination promotes some protection against SARS-CoV-2 infection. Serum evaluations show that MMR-vaccinated individuals present lower levels of IgG anti-S1-RBD, S2, and N-protein and show milder symptomatology. MMR-vaccinated IgG antibodies recognize S2, S1RBD, and N-protein of the Wuhan strain. MMR-vaccinated SARS-CoV-2 (+) presents higher serum levels of IgG-mumps. Additionally, B cells from MMR-vaccinated SARS-CoV-2 (+) can proliferate upon MMR in vitro stimuli, producing neutralizing IgG-SARS-CoV-2 with sensitivity and specificity equivalent to serum neutralizing antibodies of previous SARS-CoV-2 infection. **Conclusion:** MMR vaccination could develop neutralizing SARS-CoV-2 antibodies that could lead to remarkable protection against severe forms of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, cross-reaction, MMR vaccine.

Gráfico 01

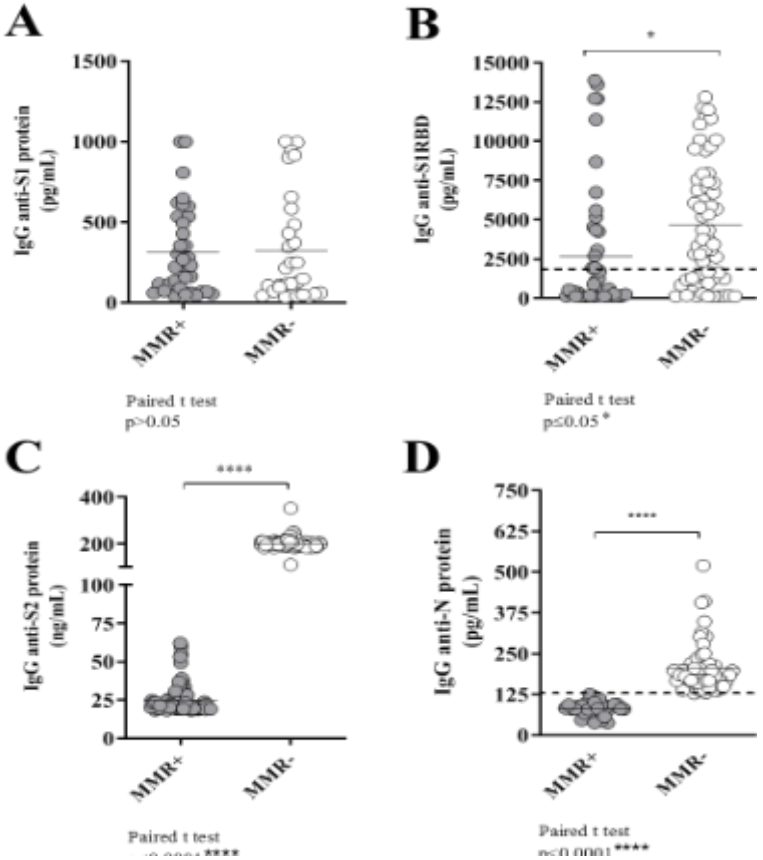

Gráfico 1: Indivíduos vacinados com SCR apresentam níveis mais baixos de IgG anti-S1, S1-RBD, S2 e proteína N em comparação com indivíduos não vacinados com SCR e níveis semelhantes de IgG anti-S1. Avaliação realizada após triagem por pontos de corte de IgG anti-S1RBD e proteína N que juntos demonstraram infecção prévia (assinatura de imunidade natural) por SARS-CoV-2; (A) Níveis séricos semelhantes de IgG anti-S1 observados em indivíduos vacinados com SCR (●) em comparação com indivíduos não vacinados (○). (B) Baixos níveis de IgG anti-S1RBD observados nos soros de indivíduos vacinados com SCR em comparação com indivíduos não vacinados. C) Os vacinados com SCR apresentam menor concentração sérica de IgG anti-S1-RBD em comparação com indivíduos não vacinados e resultados semelhantes foram observados D) para IgG anti-proteína N. Os pontos de corte para IgG anti-S1RBD (2.300 pg/mL) e anti-proteína N (>126 pg/Ml) são utilizados para ser considerado positivo) foram realizados de acordo com as instruções do fabricante do kit, associando à infecção por SARS-CoV-2 e à doença COVID-19. Os dados gráficos expressaram a média, utilizando um I.C. de 95%, testado pelo teste t pareado em um nível de significância de $p \leq 0,05$.

Gráfico 02

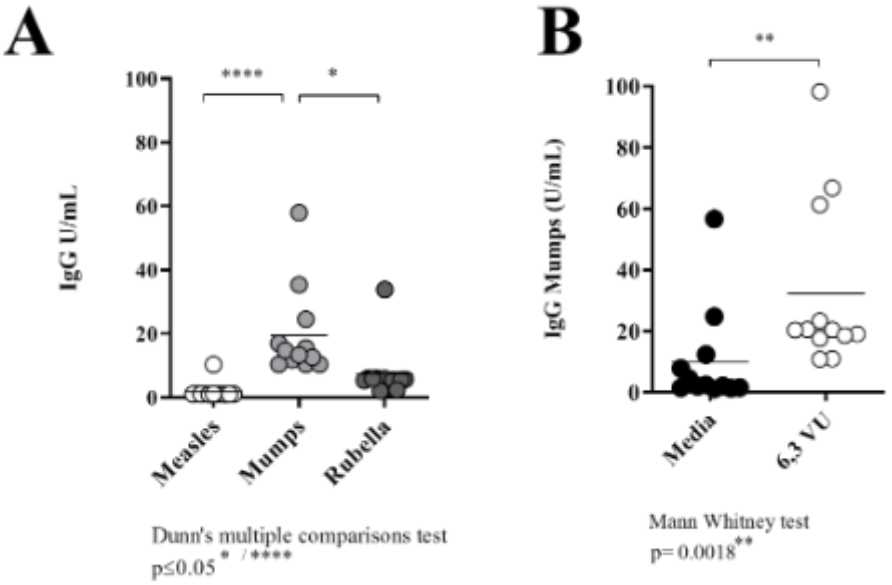

Gráfico 2: A vacinação preexistente com SCR leva a altos níveis séricos de IgG-caxumba e, após estímulos específicos adicionados às culturas de células CMSP: (A) IgG sérico em vacinados com SCR (○), IgG anti-caxumba (●) e IgG anti-rubéola (●). (B) IgG anti-caxumba em sobrenadantes de culturas de células CMSP estimuladas com componentes da SCR. Os dados expressaram a média, usando um I.C. de 95%, testado pelos testes de Dunn (A) e Mann Whitney, nível de significância utilzando p≤0,05.

Gráfico 3

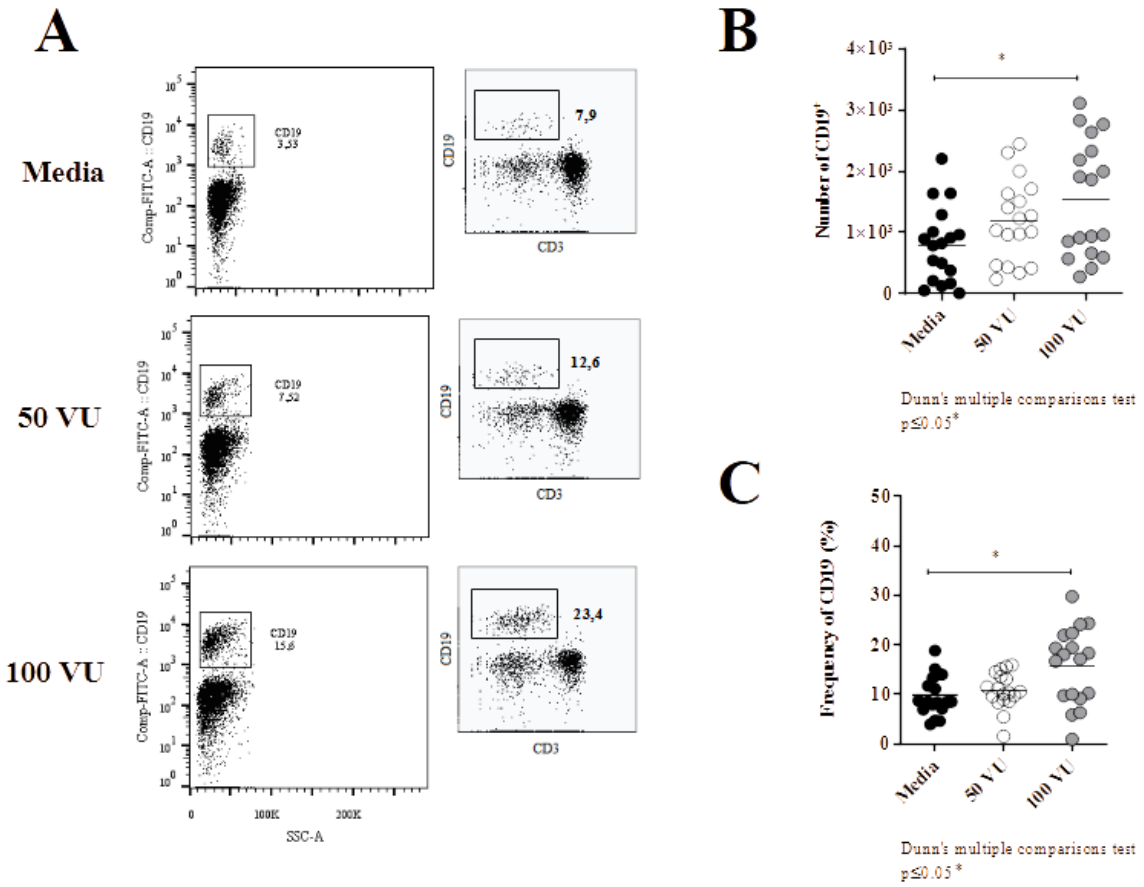

Gráfico 3: Células B de indivíduos vacinados ou infectados com SARS-CoV-2 e vacinados com SCR proliferaram após estímulos em cultura de CMSP. (A) A análise por citometria de fluxo de vacinados com SCR mostra aumento no número de células $CD19^+$ após estimulação com os componentes da vacina SCR. (B) Número total de células B em condição não estimulada, estimuladas com 50 UV e 100 UV. (C) Frequência de células B não estimuladas (●), estimuladas com 50 UV (○) e 100 UV (●). Os dados expressaram a média, usando um IC de 95%, testado pelo teste de Dunn, com nível de significância utilizando $p \leq 0,05$.

Gráfico 4

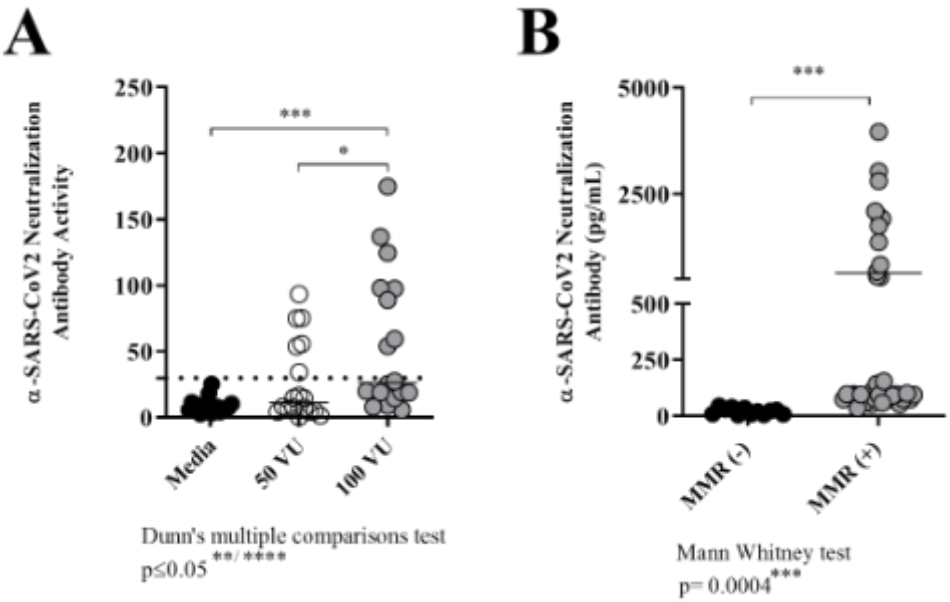

Gráfico 4: Células B de indivíduos vacinados com SCR desenvolvem anticorpos IgG neutralizantes contra SARS-CoV-2 após estímulos *in vitro*. (A) Índice de atividade de anticorpos neutralizantes em sobrenadantes em condições sem estímulos (●) e com estímulos de 50 UV (○) e 100 UV (●) de componentes da SCR. (B) Concentração sérica de anticorpos neutralizantes IgG anti-SARS-CoV-2 em indivíduos não vacinados com SCR (●) e vacinados (●). Os dados expressaram a média, usando um IC de 95%, testado pelo teste de Dunn (A) e teste de Mann-Whitney, com nível de significância utilizando $p \leq 0,05$.

Gráfico 5

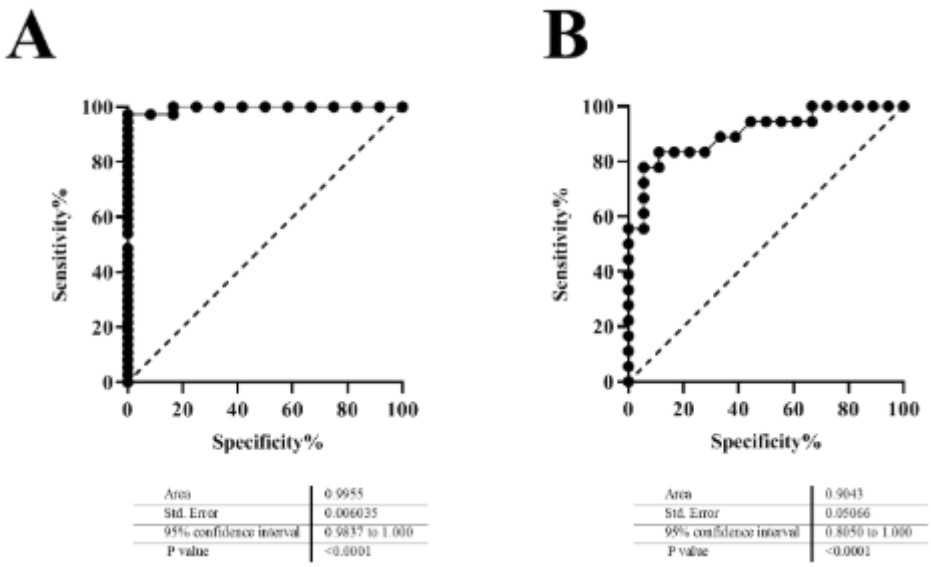

Gráfico 5: Células B de indivíduos vacinados ou com infecção prévia pelo SARS-CoV-2 produziram anticorpos neutralizantes IgG-SARS-CoV-2 de alta especificidade e sensibilidade após estímulos *in vitro* de CMSP estimuladas com antígenos da SCR (A) Especificidade e sensibilidade de anticorpos IgG neutralizantes séricos anti-SARS-CoV-2 de indivíduos vacinados ou convalescentes da infecção pelo coronavírus. (B) Especificidade e sensibilidade de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 em culturas de CMSP de indivíduos vacinados ou convalescentes da infecção pelo SARS-CoV-2 após estímulos com antígenos da SCR. Dados expressos em área sob a curva ROC, erro padrão, IC de 95% e nível de significância de $p \leq 0,05$.

FIGURAS

Figura 4

32,0

3+5984653

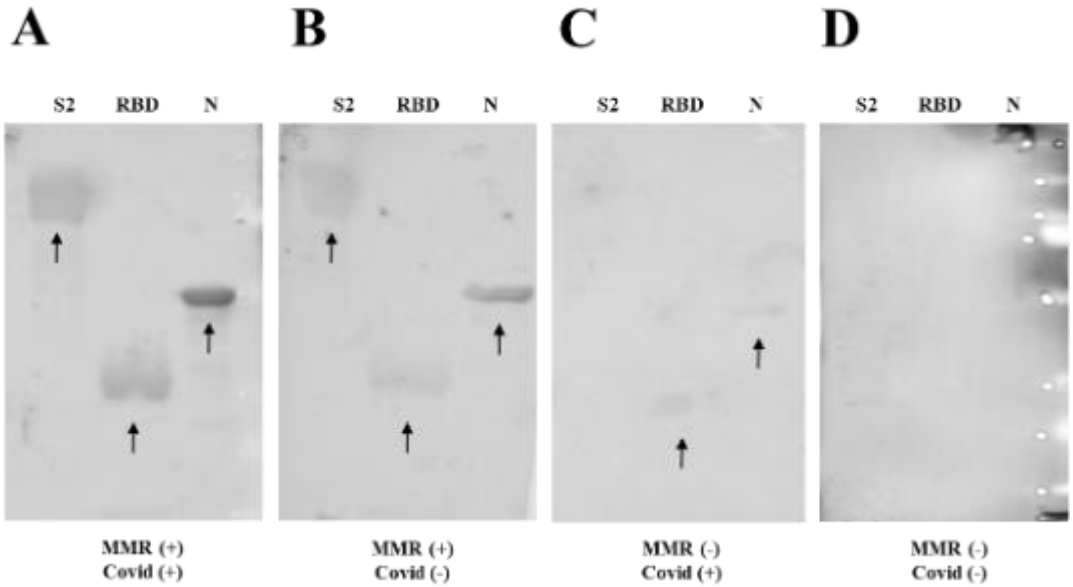

Figura 4: IgG de indivíduos vacinados com SCR reconhecem as proteínas S2, S1RBD e N da variante Wuhan; (A) IgG sérica de indivíduos SCR (+) com sorologia positiva para SARS-CoV2 reconhecendo as proteínas da variante Wuhan. (B) O mesmo perfil demosntrado e na figura 1A foi observado em soros de indivíduos vacinados com SCR e com sorologia negativa para SARS-CoV-2. (C) Indivíduos com sorologia positiva para SARS-CoV-2 e não vacinados com SCR, apresentam IgG que reconhece apenas as proteínas S1-RBD e N da variante Wuhan. (D) Controle negativo com soros pré-pandêmicos. As setas pretas indicam a reação do anticorpo IgG com proteínas SARS-CoV-2.