



## Variantes ómicron y delta de SARS-CoV-2 conservan epítopes presentes en vacunas cubanas anti-covid-19 Abdala y Soberana

### SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants conserve epitopes present in Abdala and Soberana Cuban anti-covid-19 vaccines

Orlando Rafael Serrano-Barrera<sup>1,2</sup>, María Mercedes Bello-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Olga Lina Pupo-Rodríguez<sup>1,2</sup>, María de los Angeles Robinson-Agramonte<sup>3</sup>, Oliver Pérez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas. <sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta". Las Tunas. <sup>3</sup>Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana. <sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana. Cuba.

Recibido: 26 de diciembre de 2021

Aprobado: 6 de enero de 2022

#### RESUMEN

**Fundamento:** una nueva variante del SARS-CoV-2, denominada ómicron, ha sido calificada "de preocupación" por la Organización Mundial de la Salud, por el alto número de mutaciones y su rápida diseminación a nivel internacional.

**Objetivo:** evaluar in silico la protección que pueden ofrecer las vacunas cubanas anti-covid-19 frente a la variante ómicron, mediante la identificación de epítopes compartidos.

**Métodos:** con el uso de herramientas bioinformáticas, se obtuvieron y compararon epítopes T y B del dominio de unión al receptor de la proteína S de SARS-CoV-2, a partir de las secuencias incluidas en las vacunas Abdala y Soberana, así como en las variantes alfa, beta, gamma, delta y ómicron, todas obtenidas del GenBank y alineadas en la región comprendida entre los residuos 319-541. Se calcularon los porcentajes de epítopes idénticos, de aquellos con algún cambio en la secuencia y los epítopes diferentes.

**Resultados:** se encontraron epítopes T conservados entre las vacunas y las cepas delta y ómicron: FTNVYADSFVIRGDE (392-406), SFVIRGDEVRQIAPG (399-413), NLKPFERDI (460-468), ELLHAPATV (516-524) y STNLVKNKCVNFNFN (530-544). La región comprendida entre los residuos 522 y 540 incluyó epítopes B identificados por todos los algoritmos, tanto en las vacunas como en las variantes del virus. Entre aislamientos seleccionados de la variante ómicron se producen cambios que dan lugar a líneas heterogéneas y potenciales modificaciones en su inmunogenicidad.

**Conclusiones:** los epítopes compartidos entre las vacunas cubanas y la variante ómicron justifican la utilidad de la vacunación con los inmunógenos en uso en Cuba, y las dosis de refuerzo, cuya protección se conservará, al menos parcialmente.

**Palabras clave:** GLICOPROTEÍNA S; SARS-COV-2; COVID-19; VACUNAS; VACUNACIÓN; INMUNOGENICIDAD

#### ABSTRACT

**Background:** a new SARS-CoV-2 variant, known as omicron, has been classified as "of concern" by the World Health Organization, due to the high number of mutations and its increased ability to disseminate worldwide.

**Objective:** to evaluate in silico the protection that the Cuban anti-covid-19 vaccines may offer against omicron variant, through the identification of shared epitopes.

**Methods:** with the use of bioinformatic tools, T and B epitopes from the receptor-binding domain of SARS-CoV-2 S protein, were compared in primary sequences from Abdala and Soberana vaccines, as well as in variants alpha, beta, gamma, delta and omicron, all obtained from GenBank and aligned in the region between residues 319-541. The percent of identical epitopes, those with some change in the sequence and different were all calculated.

**Results:** conserved T epitopes were found between the vaccines and delta and omicron variants: FTNVYADSFVIRGDE (392-406), SFVIRGDEVRQIAPG (399-413), NLKPFERDI (460-468), ELLHAPATV (516-524) and STNLVKNKCVNFNFN (530-544). The region spanning from residues 522 and 540 included B epitopes identified by three algorithms, both in the vaccines and all the variants. Among several isolations of the omicron variant, a number of sequence changes occurs, leading to heterogeneous lines and potential modifications in their immunogenicity.

**Conclusions:** epitopes shared between Cuban vaccines and ómicron variant justify the usefulness of vaccination with the immunogens used in Cuba, as well as boosters that will lead to some partial protection.

**Keywords:** S GLYCOPROTEIN; SARS-COV-2; COVID-19; VACCINES; VACCINATION; IMMUNOGENICITY.

**Descriptors:** GLYCOPROTEINS; SARS VIRUS; COVID-



Citar como: Serrano-Barrera OR, Bello-Rodríguez MM, Pupo-Rodríguez OL, Robinson-Agramonte MA, Pérez O. Variantes ómicron y delta de SARS-CoV-2 conservan epítopes presentes en vacunas cubanas anti-covid-19 Abdala y Soberana. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2022; 47(1): e2999. Disponible en: <http://revzoiolomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2999>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas  
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas  
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

DAD.

**Descriptor:** GLICOPROTEÍNAS; VIRUS DEL SRAS; COVID-19; VACUNAS; INMUNOGENICIDAD VACUNAL.

## INTRODUCCIÓN

La continua emergencia de cepas mutantes del SARS-CoV-2 durante la pandemia de COVID-19 suscita preocupación por sus implicaciones para la salud global, tanto en términos del potencial incremento de la transmisibilidad y la letalidad, como en la reducción de la efectividad de las vacunas y las terapias que se han desarrollado para su enfrentamiento.<sup>(1-3)</sup> A pesar de que la tasa de mutaciones del virus no es mayor que la de otros patógenos,<sup>(4,5)</sup> el alto número de infectados en el mundo es una de las razones que explica la aparición de las variantes.<sup>(6)</sup>

La última gran oleada de casos de COVID-19 fue relacionada con la aparición y el dominio de la cepa delta, que ocasionó un aumento de la mortalidad en Cuba y otros países. En el momento en que se escribe este reporte, una nueva variante, denominada ómicron, ha sido calificada como “de preocupación” por la Organización Mundial de la Salud<sup>(7)</sup> y muestra una rápida diseminación. Aún no es posible determinar su impacto sanitario, pero, dado el hecho de que ya ha ocurrido su entrada al país, resulta prioritario evaluar la protección que pueden ofrecer las vacunas con las que ha sido inmunizada la población cubana.

El papel clave de la proteína S en la adhesión y penetración del virus a las células humanas, etapas iniciales de su ciclo vital, hacen que la mayor parte de las vacunas aprobadas o en desarrollo consideren esta molécula como la diana ideal.<sup>(8,9)</sup> El dominio de unión al receptor (en lo adelante RBD, del inglés *Receptor-Binding Domain*) es la región inmunodominante de la proteína S, que genera hasta el 90 % de la actividad de anticuerpos neutralizantes en el suero de pacientes convalecientes de COVID-19,<sup>(6,10-12)</sup> uno de los elementos claves en la respuesta inmune específica, si bien no se ha determinado el correlato óptimo de protección frente a este patógeno.

Cuba ha logrado altos niveles de cobertura con las vacunas Abdala y Soberana, las que emplean el RBD como inmunógeno, a partir de la secuencia de la cepa original de SARS-CoV-2, reportada en Wuhan, China.<sup>(10,12-14)</sup> Es plausible relacionar la extensión progresiva del uso poblacional de esas vacunas, junto a otras medidas de control epidemiológico, con la reducción de la incidencia de casos de la enfermedad lograda en Cuba.

En el presente reporte se evalúan los cambios en la inmunogenicidad del RBD de la proteína S en las nuevas cepas del SARS-CoV-2, en relación con las vacunas cubanas anti-covid-19, y se discuten sus implicaciones para la protección de la población ante ómicron.

19; VACCINES; VACCINATION; IMMUNOGENICITY, VACCINE.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se emplearon las secuencias de la proteína S de SARS-CoV-2 reportadas en la base de datos GenBank para el aislamiento original de Wuhan (empleado en las vacunas cubanas), así como en las variantes alfa, beta, gamma, delta y ómicron.

Para la predicción de epítopes T se empleó la herramienta bioinformática SYFPEITHI (<http://www.syfpeithi.de/>), con la modelación de la presentación por las moléculas HLA-A\*0201 y HLA-DRB1\*0301, reportadas como frecuentes en la población cubana.<sup>(15,16)</sup> En el caso de los epítopes B, fueron utilizados tres algoritmos diferentes ABCpred (<https://webs.iitd.edu.in/raghava/abcpred/index.html>), BcePred (<https://webs.iitd.edu.in/raghava/bcepred/>) y BepiPred-IEDB (<http://tools.iedb.org/bcell/>). En todos los casos se seleccionaron solo los epítopes predichos ubicados en la región del RBD, entre los residuos 319 y 541.

Se calcularon los porcentos de epítopes idénticos, de aquellos con algún cambio en la secuencia y los epítopes diferentes.

Se realizó la alineación de las secuencias del RBD entre el inmunógeno empleado en las vacunas cubanas y cepas de ómicron aisladas en Bélgica, Canadá y Estados Unidos, todas reportadas en el GenBank.

## RESULTADOS

Todos los no números predichos por SYFPEITHI, localizados en el RBD de la secuencia de referencia empleada en las vacunas Abdala y Soberana (mostrada como “Vacunas”), están presentes en la variante delta, para un 100 % de coincidencia (**tabla 1**). En el caso de ómicron, se conservan idénticos dos epítopes T CD8 (40 %), al tiempo que otros dos muestran los cambios de un residuo (K→N y N→K, respectivamente, destacados en rojo en la tabla); para esta última variante aparece un nuevo epítope, aunque está relacionado con otro presente, como parte de una misma secuencia (VLSFELLHAPATV, posición 512-524). Los no números NLKPFERDI (460-468) y ELLHAPATV (516-524) son conservados en las secuencias de las tres cepas.

**TABLA 1. Epítopes T derivados del RBD de la proteína S de SARS-CoV-2, con afinidad por HLA-A\*0201, según el algoritmo SYFPEITHI**

Vacunas	Delta	Ómicron
KIADYNYKL	KIADYNYKL	NIADYNYKL
ELLHAPATV	ELLHAPATV	VIWNSNKL
VIWNSNNL	VIWNSNNL	ELLHAPATV
IAPGQTGKI	IAPGQTGKI	NLKPFERDI
NLKPFERDI	NLKPFERDI	VLSFELLHA

En el caso de los epítopes T CD4 con afinidad por HLA-DRB1\*0301, según la modelación con SYFPEITHI, cuyos resultados se muestran en la **tabla 2**, igualmente delta mostró un 100 % de conservación, mientras ómicron comparte el 60 %, con un cambio de residuo en los otros dos péptidos

(K->N y G->S, respectivamente). Los péptidos FTNVYADSFVIRGDE (392-406) y SFVIRGDEVRQIAPG (399-413), que se superponen, son compartidos entre las tres secuencias, al igual que STNLVKNKCVNFNFN (530-544).

**TABLA 2. Epítopes T derivados del RBD de la proteína S de SARS-CoV-2, con afinidad por HLA-DRB1\*0301, según el algoritmo SYFPEITHI**

Vacunas	Delta	Ómicron
QTGKIADYNYKLPDD	QTGKIADYNYKLPDD	QTGNIADYNYKLPDD
DSKVGGNYNLYRLF	DSKVGGNYNLYRLF	DSKVSGNYNLYRLF
FTNVYADSFVIRGDE	FTNVYADSFVIRGDE	FTNVYADSFVIRGDE
SFVIRGDEVRQIAPG	SFVIRGDEVRQIAPG	SFVIRGDEVRQIAPG
STNLVKNKCVNFNFN	STNLVKNKCVNFNFN	STNLVKNKCVNFNFN

Una región del RBD de la proteína S, SFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDD, que se extiende desde la posición 396 hasta 425, contiene epítopes T para MHC clase I (KIADYNYKL y IAPGQTGKI en vacunas y delta, NIADYNYKL en ómicron) y II (SFVIRGDEVRQIAPG y QTGKIADYNYKLPDD en vacunas y delta, el segundo también en ómicron con un cambio de residuo).

coinciden entre las vacunas y la cepa delta (**tabla 3**), mientras en otros tres péptidos se produjo el cambio de residuo T->K en una misma secuencia que los incluye (FERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFP, posición 464-491). En la variante ómicron se conserva el 30 % de los epítopes B predichos por el algoritmo para la vacuna, mientras que en otros cinco (50 %) aparecen cambios, que van desde uno hasta cinco aminoácidos.

Las **tablas 3, 4 y 5** presentan los epítopes B localizados en el RBD de la proteína S de acuerdo con la predicción de tres algoritmos diferentes, para las secuencias de las vacunas cubanas anti-covid-19 y las variantes delta y ómicron. Para el primero de los algoritmos, ABCpred, la mitad de los epítopes B

Los epítopes CFTNVYADSFVIRGDE (391-406) y CGPKKSTNLVKNKCVN (525-540) se conservan entre las secuencias del RBD de las vacunas y las variantes delta y ómicron.

**TABLA 3. Epítopes B presentes en el RBD de la proteína S de SARS-CoV-2, según el algoritmo ABCpred**

Vacunas	Delta	Ómicron
GSTPCNGVEGFNCYFP	LQSYGFQPTNGVGYQP	LRSYSFRPTYGVGHQP
LQSYGFQPTNGVGYQP	TEIQAGSKPCNGVEG	TEIQAGNKPCNGVAG
TEIQAGSTPCNGVEG	CGPKKSTNLVKNKCVN	FERDISTEIQAGNKP
CGPKKSTNLVKNKCVN	EVRQIAPGQTGKIADY	SVLYNSAPFFTFKCYG
FERDISTEIQAGSTP	CFTNVYADSFVIRGDE	CGPKKSTNLVKNKCVN
EVRQIAPGQTGKIADY	GSKPCNGVEGFNCYFP	CFTNVYADSFVIRGDE
CFTNVYADSFVIRGDE	FERDISTEIQAGSKP	EVRQIAPGQTGNIADY
TGKIADYNYKLPDDFT	DSKVGGNYNLYRLF	FPNITNLCPFDEVFNA
FPNITNLCPFGEVFNA	FPNITNLCPFGEVFNA	FASVYAWNRKRISNCV
FASVYAWNRKRISNCV	NYNRYRLFRKSNLKP	KVSGNLYNYLRLFRKS

De acuerdo con el algoritmo BcePred (**tabla 4**), las cinco regiones identificadas en el RBD empleado en las vacunas cubanas se conservan en la variante delta (83,3 %), al igual que tres de las detectadas para ómicron (75 %). El cuarto epítipo B de ómicron

contiene dos sustituciones (N->K y G->S) que lo diferencian del péptido NNLDKSVG, presente en las vacunas y delta. Los epítopes YAWNRKRI (351-358), RLFRKSNL (454-461) y ATVCGPKKST (522-531) son compartidos entre las tres secuencias.



**TABLA 4. Epítopes B presentes en el RBD de la proteína S de SARS-CoV-2, según el algoritmo BcePred**

Vacunas	Delta	Ómicron
YAWNRKRI	YAWNRKRI	YAWNRKRI
QIAPGQT	QIAPGQT	
NNLDSKVG	NNLDSKVG	NKLDISKVS
RLFRKSNL	RLFRKSNL	RLFRKSNL
	YQAGSKPC	
ATVCGPKKST	ATVCGPKKST	ATVCGPKKST

Para el tercero de los algoritmos de predicción de epítopes B, IEDB, hubo un 80 % de coincidencia entre delta y las vacunas cubanas, con un cambio de aminoácido (T->K) en el epítope restante (**tabla 5**). La variante ómicron, por su parte, tuvo un solo epítope idéntico (20 %), pues en el resto de las estructuras se produjeron una o dos sustituciones. Por tanto, TVCGPKKSTN (523-532) fue el único epítope B conservado entre las tres secuencias de RBD, de acuerdo con este algoritmo.

**TABLA 5. Epítopes B presentes en el RBD de la proteína S de SARS-CoV-2, según el algoritmo IEDB**

Vacunas	Delta	Ómicron
VRQIAPGQTGKIAD	VRQIAPGQTGKIAD	VRQIAPGQTGNIAD
NNLDSKVG	NNLDSKVGNY	NKLDISKVSG
YQAGSTPCNGV	YQAGSKPCNGV	YQAGNKPCNG
YGFQPTNGVGYQ	YGFQPTNGVGYQ	
TVCGPKKSTN	TVCGPKKSTN	TVCGPKKSTN

Es de destacar que la región comprendida entre los residuos 522 y 540 incluyó epítopes B identificados por todos los algoritmos. La región 390-425, por su parte, contiene tanto epítopes T como B.

Como información suplementaria a este reporte, se presentan los epítopes B obtenidos con los mismos algoritmos, para los RBD de las variantes alfa, beta y gamma del SARS-CoV-2 (**tablas 6, 7 y 8**, datos suplementarios). Los resultados son similares a los aquí mostrados, aunque con una menor diversificación de epítopes y un menor número de mutaciones en las secuencias analizadas para esas otras cepas. La región ATVCGPKKSTNLVKNKCVN es identificada por los tres algoritmos con epítopes B, y está conservada en la secuencia vacunal y todas las variantes. Otros péptidos son reconocidos en todas las cepas, aunque no por todos los algoritmos, pero aparecen conservados en ómicron, como son los casos de YAWNRKRI y RLFRKSNL.

La alineación de secuencias del RBD entre las vacunas y cepas circulantes de ómicron, aisladas en varias regiones del mundo (**tabla 9**, datos suplementarios), revela que, si bien se observan los cambios de residuos reportados para esta variante, <sup>(17)</sup> en algunos casos no están presentes todas las sustituciones, al tiempo que aparecen otras diferencias.

## DISCUSIÓN

La respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 implica tanto a los componentes innatos como adaptativos; en el caso de los segundos, ocurre la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+, así como la producción de anticuerpos específicos. <sup>(18)</sup> El algoritmo SYFPEITHI,

que modela la presentación de los antígenos virales a los linfocitos T, identificó que en el RBD de la variante ómicron se conserva la inmunogenicidad de dos de los epítopes presentes en las vacunas cubanas, con afinidad por la molécula HLA-A\*0201. Un tercer nonúmero, considerado de la más alta afinidad, muestra el cambio K417N, que no afecta el anclaje a la molécula HLA-A\*0201.

El estudio cristalográfico del péptido KIADYNYKL asociado con HLA-A\*0201 y la  $\beta$ 2-microglobulina ha revelado la interacción de la lisina inicial (K417) con el anillo indol del triptófano (W167) del alelo HLA, por lo que se ha propuesto que cualquier cambio de aminoácido alteraría tal interacción. <sup>(11)</sup> Sin embargo, la mutación K417N no parece afectar la inmunodominancia de los epítopes de clase I (NIADYNYKL) y II (QTGNIADYNYKL PDD) en que está implicada tal variación, lo que no conduciría al escape frente a los mecanismos inmunitarios celulares adaptativos. La secuencia EVRQIAPGQTGNIADY, identificada como epítope B por dos algoritmos (**tabla 3 y 5**), contiene la misma sustitución, además presente en la variante beta del SARS-CoV-2 (**tablas 6 y 8** de los datos suplementarios).

Otras dos regiones del RBD contienen epítopes con afinidad por HLA-DRB1\*0301, reconocibles por linfocitos T CD4+: 392-413 y 530-544, y son compartidas entre las vacunas y las cepas; en esta última secuencia se superponen epítopes B (525-540), también conservados entre todas las variantes de SARS-CoV-2 y las vacunas. La cooperación de las células T CD4+, activadas por la proteína S, es imprescindible para una óptima respuesta de anticuerpos, así como para la activación de otros

linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+. <sup>(10,11)</sup> El efecto de la activación de los linfocitos T CD8+, por su parte, se traduce en la acción lítica y la inducción de apoptosis en las células infectadas. <sup>(2)</sup> La respuesta de células T ha sido responsabilizada con la efectividad mostrada por las vacunas frente a las variantes del virus, en términos de prevención de la enfermedad grave, los ingresos y la muerte. <sup>(3)</sup>

En las regiones donde se identifican epítopes B se encuentra un mayor número de mutaciones para la variante ómicron. Algunas de ellas ya habían sido reportadas en otras cepas y se había precisado su asociación con una mayor infectividad, reinfección y capacidad para evadir anticuerpos neutralizantes. <sup>(7,19)</sup>

El hecho de que se conserven epítopes, tanto T como B, entre la secuencia de RBD empleada en las vacunas y las variantes de SARS-CoV-2, y particularmente con la cepa ómicron, abre la posibilidad de que la inmunización con los inmunógenos actuales ofrezca algún nivel de protección frente a la última de las variantes de preocupación, como ha sucedido con las cepas que le antecedieron. Ello conduce a insistir en la importancia de aplicar los esquemas completos de vacunación aprobados en cada caso, así como en la administración de dosis de refuerzo, que estimularían el incremento de la producción de efectores específicos, tanto humorales como celulares, así como la expansión de las poblaciones de memoria, todos con acción frente a ómicron. Es de la mayor relevancia la existencia de regiones del RBD, donde se agrupan epítopes reconocibles por linfocitos T CD4+, T CD8+ y anticuerpos, pues contienen requerimientos para generar respuestas óptimas con mayores probabilidades de protección frente a esta variante.

Los cambios que predominan en esta última variante consisten, en su mayoría, en la sustitución de un solo aminoácido (40 % de los epítopes T, 33,3 % de los epítopes B) y queda esperar por la evaluación *in vivo* del efecto de esas mutaciones en la efectividad de las vacunas. Por otro lado, la identificación de péptidos del RBD, que están presentes en ómicron y no en las vacunas actuales, sean compartidos o no con otras cepas, abre la posibilidad de que sean empleados en nuevos candidatos vacunales, algunos basados en epítopes T, <sup>(11,20)</sup> u otras formas terapéuticas, como anticuerpos monoclonales o fármacos con afinidad selectiva por tales secuencias o aquellas en las que las mutaciones lleven a la pérdida de la inmunogenicidad.

Cabe esperar que, al menos por la magnitud alcanzada por la pandemia de COVID-19, han de aparecer otras variantes, en las que el gen de la proteína S será afectado por nuevas mutaciones, lo

que se traducirá en cambios en la antigenicidad y mantendrá la presión sobre las vacunas en uso. <sup>(5,9)</sup> Sirva como ejemplo el que la mitad de las mutaciones en esa molécula, en el caso de ómicron, se localizan en el RBD. <sup>(2)</sup> La complejidad de los eventos de diversificación genética de las cepas de este y otros virus puede apreciarse, además, en las diferencias entre aislamientos de ómicron obtenidos de varios lugares (**tabla 9**, datos suplementarios), que muestra que, incluso para una misma variante, se producen cambios que dan lugar a líneas heterogéneas y potenciales modificaciones en su inmunogenicidad.

Recién han aparecido reportes que evalúan la capacidad de evasión de ómicron en relación con suero de convalecientes, otras formulaciones de anticuerpos y otros fármacos, así como el reconocimiento de algunos de los epítopes de esta variante por los efectores de la inmunidad. <sup>(21-23)</sup> El presente trabajo es el primero, según lo revisado por sus autores, que compara la inmunogenicidad de ómicron y otras variantes de preocupación con el RBD, empleado en las vacunas cubanas anti-covid-19, y modela la presentación de este antígeno a linfocitos T por medio de moléculas HLA frecuentes en el país.

No debe perderse de vista que el presente reporte tiene algunas limitaciones: los epítopes B identificados son lineales y no se consideran aquellos conformacionales que se generan con el plegamiento de la proteína S, algunos de los cuales son analizados por otros autores. <sup>(5)</sup> Se modeló la respuesta inmune al RBD de la proteína S, y no debe olvidarse que también se responde contra otras proteínas virales, algunas de las cuales igualmente son objeto de presiones selectivas y asiento de mutaciones, a la vez que pueden ser considerados inmunógenos potenciales para otras vacunas. <sup>(8)</sup> Finalmente, la modelación computacional de la respuesta inmune, por medio de herramientas bioinformáticas, es un paso inicial en la experimentación, al que deben seguir los estudios *in vitro* e *in vivo*. <sup>(2)</sup>

Este reporte presenta evidencias, a partir de la comparación *in silico* de los epítopes T y B del RBD de la proteína S del SARS-CoV-2 entre las vacunas cubanas anti-covid-19 y las variantes emergentes, incluida ómicron, de que se conservan algunos epítopes y, en opinión de los autores, ello justifica la utilidad de la vacunación con los inmunógenos en uso en Cuba, y de las dosis de refuerzo, cuya protección se conservará, al menos parcialmente. Tales acciones deben marchar a la par que el resto de las medidas sanitarias, como el uso de las mascarillas, el distanciamiento social y la desinfección continua.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Mahase E. Covid-19: Do vaccines work against omicron—and other questions answered. *BMJ* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 375: n3062. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.n3062>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron), for the EU/EEA. 26 November 2021. ECDC: Stockholm; 2021 [citado 26 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-emergence-spread-SARS-CoV-2%20B.1.1.529-variant-concern-Omicron-for-the-EU-EEA-Nov2021.pdf>.
3. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *The Lancet* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 398(10317): 2126-2128. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02758-6).
4. Mengist HM, Kombe Kombe AJ, Mekonnen D, Abebaw A, Getachew M, Jin T. Mutations of SARS-CoV-2 spike protein: Implications on immune evasion and vaccine-induced immunity. *Seminars in Immunology* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 55: 101533. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101533>.
5. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC6, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology* [revista en internet]. July 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 19(7): 409-424. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>.
6. Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Paquet F, Climent Y, Chiodo F, Rodríguez L, et al. Molecular Aspects Concerning the Use of the SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain as a Target for Preventive Vaccines. *ACS Cent. Sci.* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 7(5): 757-767. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00216>.
7. Callaway E. Heavily mutated omicron variant puts scientists on alert. *Nature* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 600(7887): 21. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03552-w>.
8. Forcelloni S, Benedetti A, Dilucca M, Giansanti A. Identification of conserved epitopes in SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid protein. *bioRxiv* [revista en internet]. 2020 [citado 26 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.095133>.
9. Mohammad T, Choudhury A, Habib I, Asrani P, Mathur Y, Umair M, et al. Genomic Variations in the Structural Proteins of SARS-CoV-2 and Their Deleterious Impact on Pathogenesis: A Comparative Genomics Approach. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 11:765039. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8548870/>.
10. Chang-Monteagudo A, Ochoa-Azpe R, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, et al. A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with a very good safety profile: An open-label phase 1 clinical trial. *The Lancet Regional Health-Americas* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 4: 100079. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X21000752>.
11. Mengist HM, Kombe Kombe AJ, Mekonnen D, Abebaw A, Getachew M, Jin T. Mutations of SARS-CoV-2 spike protein: Implications on immune evasion and vaccine-induced immunity. *Seminars in Immunology* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 55: 101533. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532321000646>.
12. Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodríguez L, Sánchez Ramírez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus toxoid conjugate vaccine induces a strong neutralizing immunity in preclinical studies. *bioRxiv* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.430146>.
13. Espinosa LA, Ramos Y, Andújar I, Torres EO, Cabrera G, Martín A, et al. In-solution buffer-free digestion for the analysis of SARS-CoV-2 RBD proteins allows a full sequence coverage and detection of post-translational modifications in a single ESI-MS spectrum. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 413(30): 7559-7585. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-021-03721-w>.
14. Limonta-Fernández M, Chinea-Santiago G, Martín-Dunn AM, González-Rochea D, Bequetero M, Márquez-Perera G, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain expressed in *Pichia pastoris* as a candidate vaccine antigen. *MedRxiv* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021] 2021(2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.06.29.21259605>.

15. Paradoa ML, Middleton D, Acosta A, Sarmiento ME, Leyva J. HLA genes in a sample of the Cuban population. *Vaccinmonitor* [revista en internet]. 2000, Sep [citado 26 de diciembre 2021]; 9(3): 1-5. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-028X2000000300001&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-028X2000000300001&script=sci_arttext&tlng=en).
16. Ferrer A, Nazábal M, Companioni O, de Cossío MEF, Camacho H, Cintado A, et al. HLA class I polymorphism in the Cuban population. *Human Immunology* [revista en internet]. 2007 [citado 26 de diciembre 2021]; 68(11): 918-927. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885907004363>.
17. Zhang L, Li Q, Liang Z, Li T, Liu S, Cui Q, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 Variant Omicron. *Emerging Microbes & Infections* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 11(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2017757>.
18. Fergie J, Srivastava A. Immunity to SARS-CoV-2: Lessons Learned. *Front. Immunol.* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 12(2021): 654165. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.654165/full>.
19. Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Braz. J. Infect Dis.* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 25(4): 101606. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101606>.
20. Tarke A, Sidney J, Methot N, Dawen Yu E, Zhang Y, Dan JM, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Reports Medicine* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]; 2(7): 100355. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379121002044>.
21. Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, Saliba C, Zepeda SK, Culap K, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03825-4>.
22. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03827-2>.
23. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JFW, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature* [revista en internet]. 2021 [citado 26 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03826-3>.

### Contribución de los autores

Orlando Rafael Serrano-Barrera |  <https://orcid.org/0000-0002-2605-6999>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; análisis formal; visualización; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición final.

María Mercedes Bello-Rodríguez |  <https://orcid.org/0000-0001-8012-1213>. Participó en: conceptualización e ideas; análisis formal; visualización; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición final.

Olga Lina Pupo-Rodríguez |  <https://orcid.org/0000-0002-6473-8421>. Participó en: conceptualización e ideas; análisis formal; visualización; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición final.

María de los Ángeles Robinson-Agramonte |  <https://orcid.org/0000-0002-8879-3839>. Participó en: conceptualización e ideas; análisis formal; redacción, revisión y edición final.

Oliver Pérez |  <https://orcid.org/0000-0002-8117-4939>. Participó en: conceptualización e ideas; análisis formal; redacción, revisión y edición final.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.