



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Predicción in silico de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de  
variantes del virus SARS-CoV-2

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada en  
Laboratorio Clínico**

**Autor:**

Panchi Naranjo, Fiorela Stefanny  
Yépez Chávez, Alisson Giuliana

**Tutor:**

MsC. Félix Atair Falconí Ontaneda

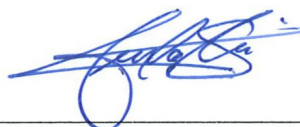
**Riobamba, Ecuador. 2026**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotras, Fiorela Stefanny Panchi Naranjo, con cédula de ciudadanía 1601020090, Alisson Giuliana Yépez Chávez, con cédula de ciudadanía 0605441336, autoras del trabajo de investigación titulado: Predicción in silico de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus SARS-CoV-2, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

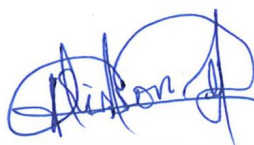
En Riobamba, a los 22 días del mes de abril de 2026.



---

Fiorela Stefanny Panchi Naranjo

C.I: 1601020090



---

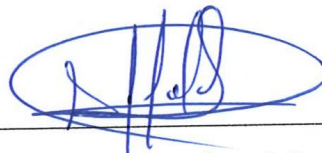
Alisson Giuliana Yépez Chávez

C.I: 0605441336

## DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Félix Atair Falconí Ontaneda catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Predicción in silico de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus SARS-CoV-2, bajo la autoría de Fiorela Stefanny Panchi Naranjo y Alisson Giuliana Yépez Chávez; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 22 días del mes de abril de 2026



MsC. Félix Atair Falconí Ontaneda

C.I: 0702782020

## DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Félix Atair Falconí Ontaneda catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Predicción in silico de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus SARS-CoV-2, bajo la autoría de Fiorela Stefanny Panchi Naranjo y Alisson Giuliana Yépez Chávez; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 22 días del mes de abril de 2026



MsC. Félix Atair Falconí Ontaneda

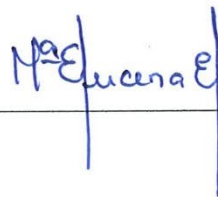
C.I: 0702782020

## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Predicción in silico de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus SARS-CoV-2, presentado por Fiorela Stefanny Panchi Naranjo, con cédula de identidad número 1601020090 y Alisson Giuliana Yépez Chávez, con cédula de identidad número 0605441336, bajo la tutoría de MsC. Félix Atair Falconí Ontaneda; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 22 días del mes de abril de 2026.

PhD. María Eugenia Lucena de Ustáriz  
**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---

Mgs. Ximena del Rocío Robalino  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---

MsC. Katherine Briggith Caiza  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---



Dirección  
Académica  
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNACH-RGF-01-04-08.15  
VERSIÓN 01: 06-09-2021

# CERTIFICACIÓN

Que, **Fiorela Stefanny Panchi Naranjo** con CC: **1601020090** y **Alisson Giuliana Yépez Chávez** con CC: **0605441336** estudiantes de la Carrera de **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; han trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **"Predicción in silico de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus del SARS-CoV-2 "** cumple con el 9 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 22 de abril de 2026

MsC. Félix Atair Falconí Ontaneda  
**TUTOR**



Dirección  
Académica  
VICERRECTORADO ACADÉMICO

*en movimiento*



UNACH-RGF-01-04-08.15  
VERSIÓN 01: 06-09-2021

# CERTIFICACIÓN

Que, **Fiorela Stefanny Panchi Naranjo** con CC: **1601020090** y **Alisson Giuliana Yépez Chávez** con CC: **0605441336** estudiantes de la Carrera de **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; han trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **"Predicción in silico de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus del SARS-CoV-2 "** cumple con el 9 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 22 de abril de 2026

---

MsC. Félix Aíair Falconí Ontaneda

**TUTOR**

## DEDICATORIA

A Dios por darme la valentía para seguir adelante y por convertir cada prueba en una lección. A mis padres; Mario y Elsa por creer más en mí de lo que yo lo hacía, por ser mi motor para seguir adelante y por cada “todo sacrificio tiene su recompensa” hoy este trabajo es para ustedes. A mi hermana Nathaly por alegrarse de mis logros como si fuesen suyos, por recordarme que soy capaz de superar cualquier obstáculo y estar conmigo incluso cuando la vida mismo dolía. A mis hermanos Alex y Javier por que aun en la distancia me acompañaron en este proceso. A mis sobrinos Bianca y Dereck, que cada paso que doy sea un ejemplo de perseverancia y amor por los sueños, nunca dejen de creer en ustedes mismos. Y finalmente me dedico este trabajo a mí misma, porque frente al espejo me decía “tú puedes” gracias por no rendirte cuando todo parecía difícil. Hoy soy licenciada y este logro no lo podría alcanzar sin ustedes.

*Fiorela Stefanny Panchi Naranjo*

A Dios, por darme la sabiduría, la fuerza y la salud necesarias para culminar esta etapa, y por guiarme siempre con su infinita bondad. A mi madre, Lourdes, mi mayor inspiración, por su amor incondicional, por nunca rendirse conmigo y por enseñarme que los sueños se alcanzan con esfuerzo y dedicación.

A mi amado hijo, Mateo, mi más grande motivación, quien con cada abrazo y cada “te amo, mamá” me recordó el verdadero significado del amor y la razón para seguir adelante. A mi hermana Amy, mi compañera de vida, por ser ejemplo de constancia y apoyo incondicional. A mi familia y a quienes confiaron en mí, por acompañarme en este camino.

Y finalmente, a mí misma, por la fortaleza de levantarme ante cada dificultad y cerrar esta etapa con orgullo y satisfacción.

Con todo mi amor y gratitud, les dedico este logro y todo lo que está por venir.

*Alisson Giuliana Yépez Chávez*

## AGRADECIMIENTO

Agradezco a la Universidad Nacional de Chimborazo por ser mi segundo hogar y formarme profesionalmente en la carrera de mis sueños. A cada uno de los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico por compartir su conocimiento y por guiarnos con vocación en el camino hacia la excelencia profesional. A todo el personal hospitalario que me abrió las puertas durante las prácticas, gracias por convertir el aprendizaje en experiencia y por demostrar que la calidad humana es tan importante como el conocimiento técnico. A mi tutor, por su exigencia académica, sus valiosas observaciones y su disposición para orientarnos en cada etapa de este trabajo, gracias por impulsar mi crecimiento profesional.

*Fiorela Stefanny Panchi Naranjo*

Agradezco profundamente a la Universidad Nacional de Chimborazo y a la Carrera de Laboratorio Clínico, por abrirme sus puertas y haberme permitido formar parte de ella, y permitirme crecer no solo académicamente, sino también como persona. Agradezco a cada uno de los docentes que fueron mis guías, apoyo y ejemplo de profesionalismo, quienes con paciencia y dedicación contribuyeron a mi formación profesional. Gracias por su paciencia, por cada exigencia que me impulsó a superarme y por motivarme a buscar siempre la excelencia. Su guía fue fundamental en mi crecimiento.

Y por último el agradecimiento a nuestro docente tutor por toda la orientación, paciencia y apoyo brindado desde el primer día que decidimos empezar la elaboración de nuestra tesis, su guía fue invaluable para alcanzar este logro académico.

*Alisson Giuliana Yépez Chávez*

# ÍNDICE GENERAL

DECLARATORIA DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
RESUMEN	
ABSTRACT	

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....	14
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO. ....	17
Virus del SARS-Cov-2.....	17
Generalidades del virus del SARS-Cov-2 .....	17
Estructura del virus SARS-CoV-2_> .....	18
Ciclo replicativo del virus SARS-CoV-2 .....	18
Epidemiología del SARS-CoV-2 .....	19
Factores que contribuyen al riesgo de la enfermedad .....	20
Variantes del virus SARS-CoV-2 .....	21
Respuesta inmunitaria al virus SARS-CoV-2 .....	22
Complejo mayor de histocompatibilidad.....	23
Epítomos lineales y conformacionales.....	24
Bioinformática .....	26
Herramientas bioinformáticas para la predicción de epítomos .....	26
Diagnóstico clínico y de laboratorio del SARS-CoV-2.....	27
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	29
Enfoque de la investigación.....	29
Tipo de investigación .....	29
Población y muestra .....	30
Criterios de inclusión y exclusión.....	30
Método de estudio .....	30
Técnica e instrumentos de recolección de datos .....	31
Métodos de análisis y procesamiento de datos .....	31
Consideraciones éticas.....	32
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	33

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES .....	40
BIBLIOGRAFÍA .....	41
ANEXOS .....	48

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características generales de las variantes de SARS-CoV-2 utilizadas para el análisis in silico de la proteína Spike .....	33
<b>Tabla 2.</b> Predicciones de epítomos MHC-I para HLA-A*02:01 en variantes de Spike SARS-CoV-2.....	35
<b>Tabla 3.</b> Predicciones de epítomos MHC-I para HLA-A*24:02 en variantes de Spike SARS-CoV-2.....	36
<b>Tabla 4.</b> Jerarquización de epítomos de alta afinidad de la proteína Spike de las variantes del virus del SARS-CoV-2.....	38

## RESUMEN

El virus SARS-CoV-2 desencadenó una pandemia global declarada por la Organización Mundial de la Salud en enero de 2020, con más de 17 millones de casos y 675.060 muertes para agosto de ese año. En América Latina y el Caribe se registraron 1,65 millones de fallecimientos hasta 2022. En Ecuador (2020-2023), hubo 1.065.013 casos confirmados y 67.527 defunciones. El objetivo del estudio fue evaluar epítomos de linfocitos T CD8+ de la proteína Spike de variantes del SARS-CoV-2 para determinar su capacidad inmunogénica, mediante la identificación y comparación de alta afinidad. La investigación fue de tipo descriptivo con un enfoque cuantitativo, no experimental, transversal y retrospectivo, y se sustentó en análisis bioinformáticos. La población de estudio correspondió a secuencias de aminoácidos de la proteína Spike disponibles en bases de datos biológicas públicas. La muestra incluyó nueve secuencias completas de variantes del SARS-CoV-2 (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Épsilon, Eta, Iota, Kappa y Lambda) en formato FASTA. Para la predicción de epítomos se utilizó la herramienta NetMHCpan-4.1, utilizando los alelos HLA-A02:01 y HLA-A24:02. Los resultados mostraron un promedio de 10 a 12 ligandos de alta afinidad y entre 24 y 28 de menor afinidad por variante, destacando epítomos conservados como YLQPRTFLL y YYHKNNKSW, caracterizados por su fuerte unión, ausencia de toxicidad y alergenicidad. En conclusión, la proteína Spike mantiene un perfil inmunogénico robusto con epítomos conservados entre variantes, lo que apoya su uso como candidatos universales para vacunas peptídicas dirigidas a respuestas T CD8+ en poblaciones con alta prevalencia de estos alelos HLA.

**Palabras claves:** Epítomos CD8+, Proteína Spike, SARS-CoV-2 variantes, Predicción *in silico*, Inmunogenicidad

## ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus triggered a global pandemic declared by the World Health Organization in January 2020, with more than 17 million cases and 675,060 deaths by August of that year. In Latin America and the Caribbean, 1.65 million deaths were recorded up to 2022. In Ecuador (2020–2023), there were 1,065,013 confirmed cases and 67,527 deaths.

The objective of the study was to evaluate CD8+ T lymphocyte epitopes of the Spike protein from SARS-CoV-2 variants to determine their immunogenic capacity, through identification and comparison of high-affinity binding. The research was descriptive, with a quantitative, non-experimental, cross-sectional, and retrospective approach, supported by bioinformatics analysis. The study population consisted of amino acid sequences of the Spike protein available in public biological databases. The sample included nine complete sequences of SARS-CoV-2 variants (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Eta, Iota, Kappa, and Lambda) in FASTA format. For epitope prediction, the NetMHCpan-4.1 tool was used, considering the HLA-A02:01 and HLA-A24:02 alleles.

The results showed an average of 10 to 12 high-affinity ligands and between 24 and 28 lower-affinity ligands per variant, highlighting conserved epitopes such as YLQPRTFLL and YYHKNNKSW, characterized by strong binding, and absence of toxicity and allergenicity.

In conclusion, the Spike protein maintains a robust immunogenic profile with conserved epitopes across variants, supporting its use as a universal candidate for peptide-based vaccines targeting CD8+ T-cell responses in populations with a high prevalence of these HLA alleles.

**Keywords:** CD8+ epitopes, Spike protein, SARS-CoV-2 variants, in silico prediction, immunogenicity.



Reviewed by:

Mg. María Alejandra Cruz

Competencias Lingüísticas Professor.

C.I: 0603936717

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El virus del SARS-CoV-2 representó un grave problema sanitario a nivel mundial; se identificó en Wuhan, China, a finales de 2019. A partir de diversos análisis genómicos, se determinó una estrecha relación filogenética con coronavirus detectados en murciélagos, lo que sitúa a estos mamíferos como el probable reservorio natural primario<sup>1</sup>. Si bien aún no se ha establecido el huésped intermediario responsable de la transmisión al ser humano, los registros epidemiológicos señalan un origen zoonótico vinculado al mercado de animales vivos de dicha localidad<sup>1,2</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la emergencia de salud pública de preocupación internacional por COVID-19 el 30 de enero de 2020<sup>3</sup>. Para el mes de agosto de 2020, la cifra de contagiados en el mundo superaba los 17 millones de habitantes, con una mortalidad de 675.060 afectados. El continente americano lideró la cifra de infectados y Estados Unidos resultó el país más afectado con más de 4,4 millones de enfermos y más de 151.000 muertos; seguido de Brasil que superaba los 2,6 millones de casos, con más de 91.000 fallecidos<sup>4</sup>.

El COVID-19 causó miles de muertes en diferentes continentes y muestra diferencias regionales debido a factores demográficos, la respuesta del sistema sanitario y el subregistro de muertes en cada país. Europa fue el continente que registró el mayor impacto con más de 2,3 millones de muertes oficiales, debido a su envejecimiento poblacional<sup>5</sup>. En cambio, Asia y África reportaron las tasas de infección más bajas. Sin embargo, estas cifras ocultan la verdadera carga de la pandemia: la letalidad y el riesgo ajustado de muerte en pacientes hospitalizados; que fueron hasta 3,8 y 2,7 veces mayores en África y Asia, respectivamente, frente a Europa<sup>2</sup>.

En Latinoamérica y el Caribe, en el año 2022, se registraron 1,65 millones de muertes, lo que representa el 28% de los fallecimientos por la infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial. En ese mismo año se logró vacunar con dos dosis alrededor del 63% de su población; Uruguay y Chile se ubicaron entre los países con mayor vacunación per cápita a nivel global. Además, en esta zona geográfica aparecieron diferentes variantes del virus SARS-CoV-2; la variante Gamma surgió en Brasil, con mayor transmisibilidad y mayor capacidad de evadir la respuesta inmune, causando la segunda ola de la infección. Otra

variante importante fue Mu (B.1.621), detectada en Colombia, que causó una tercera ola de contagios con un pico doble en marzo del 2021<sup>6</sup>.

A nivel nacional, Ecuador atravesó una crisis sanitaria que arrebató la vida de miles de personas, sobre todo personas adultas de la tercera edad y personas con algún tipo de comorbilidad, según los registros epidemiológicos del Ministerio de Salud Pública. De marzo de 2020 a mayo de 2023, el Ecuador tuvo 1.065.013 casos confirmados de COVID-19 por laboratorio y 67.527 defunciones (confirmadas y probables). Es por ello que el exceso de mortalidad en el primer año de pandemia alcanzó el 55%, y afectó al sector sanitario, económico y familiar<sup>7</sup>.

La infección por el virus del SARS-CoV-2 en la provincia de Chimborazo se propagó debido a los brotes de la pandemia en la ciudad de Guayaquil, epicentro del coronavirus, entre los primeros afectados estuvieron los indígenas migrantes, procedentes de la provincia de Chimborazo, siendo Riobamba el principal cantón con la mayoría de los casos confirmados, predominantemente en personas comprendidas entre los 20 y 49 años de edad. En plena crisis por la enfermedad de COVID-19 algunas comunidades indígenas recurrieron a la medicina ancestral mediante los llamados médicos indígenas “yachakkuna”, utilizando aguas preparadas con hierbas amargas, alcohol, orina y manteca de cacao con la creencia de generar anticuerpos y evitar infecciones<sup>8</sup>.

Entre algunos de los nuevos virus que son producto de mutaciones de cualquier tipo se puede encontrar a la variante B.1.1.7 (conocida como Alfa), detectada en el Reino Unido; la variante B.1.351 (conocida como Beta), detectada primero en Sudáfrica; y la variante B.1.617.2 (conocida como Delta), detectada en primera instancia en India, esta misma variante Delta ha sido asociada a una mayor probabilidad de desencadenar neumonía que la variante salvaje u original y es posible que posea mayor transmisibilidad. Sin embargo, la vacunación ha sido asociada a disminución de la severidad de la enfermedad<sup>9</sup>.

El proceso de entrada del SARS-CoV-2 en la célula es un mecanismo cuidadosamente coordinado, todo comienza cuando la proteína Spike del virus reconoce y se adhiere a la enzima ACE2, ubicada en la superficie de las células humanas. Posteriormente, otras proteínas del propio huésped, como la enzima TMPRSS2, actúan cortando la proteína Spike, lo que facilita que la envoltura del virus se fusione con la membrana celular. Esta unión permite que el ARN sea liberado dentro de la célula. Una vez dentro, el virus aprovecha los

recursos y la maquinaria celular para producir copias de sí mismo, iniciando así el ciclo de infección<sup>10</sup>.

En este escenario, la pandemia del COVID-19 ha afectado en gran medida a países desarrollados con sistemas de salud sólidos. Hasta los países mejor equipados están experimentando altas tasas de mortalidad, escasez de suministros médicos y sobrecarga de proveedores e instalaciones de atención médica. Algunos de los factores de riesgo que pueden influir en síntomas persistentes son: obesidad, presión arterial alta, condiciones de salud mental<sup>11</sup>.

El desarrollo del presente estudio, pretende ser parte de la literatura existente y un gran aporte teórico para el conocimiento científico y académico sobre la inmunogenicidad de la proteína Spike en las distintas variantes del SARS-CoV-2, ya que puede aportar información valiosa para el desarrollo de nuevas intervenciones inmunológicas más efectivas frente a un virus que se encuentra en constante evolución.

Por lo tanto, el estudio realizado planteó resultados en la identificación de epítomos conservados en las variantes de la proteína Spike, potenciales para el desarrollo de vacunas, más específicas y adaptadas a variantes endémicas del SARS-CoV-2. Además, la metodología utilizada en este estudio podría servir como ejemplo para ser replicada en otros agentes patógenos que sean posibles causantes de pandemias mundiales, estableciendo un panorama de investigación útil para futuras emergencias sanitarias que se podrían producir.

Para responder adecuadamente al problema de investigación, se ha planteado como objetivo general evaluar epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus SARS-CoV-2 mediante análisis *in silico*, para la determinación de su capacidad inmunogénica. En función de lo anterior, se establecen los siguientes objetivos específicos:

- Recopilar las secuencias de aminoácidos de la proteína Spike de las diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 mediante bases de datos especializadas para la detección de variantes inmunogénicas.
- Especificar los epítomos de los linfocitos T CD8+ de la proteína Spike en variantes del virus SARS-CoV-2 mediante herramientas de predicción bioinformática para el análisis de inmunogenicidad y el diseño de vacunas.
- Comparar las secuencias de aminoácidos de la proteína Spike mediante técnicas inmunobioinformáticas para la diferenciación de fenotipos del virus SARS-CoV-2.

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

### Virus del SARS-Cov-2

#### Generalidades del virus del SARS-Cov-2

El virus SARS-CoV-2 es un coronavirus, identificado por primera vez a finales del año 2019 en Wuhan, China, en personas con neumonía controlada a severa, el cual se propagó alrededor del mundo ocasionando la pandemia y millones de fallecimientos alrededor del mundo<sup>12</sup>.

Gracias a las imágenes de la microscopía electrónica de transmisión, permite observar la estructura o morfología del virus el cual presenta una apariencia en forma de corona solar esférica de un diámetro que varía entre 60 a 140 nm junto con espigas o “Spike” de 8 a 12 nm de longitud aproximadamente, la proteína está constituido por dos dominios que permiten la unión del SARS-CoV-2 a la membrana de la célula huésped<sup>13</sup>.

Si bien el SARS-CoV-2 es un virus que se encuentra en serpientes, murciélagos y pangolines, al parecer, uno de estos animales inició la cadena de transmisión al ser consumido por varias personas en Wuhan, uno de los países con mercados exóticos más grandes y variados del mundo. Una vez adquirida la infección por este virus, la enfermedad tiene un periodo de incubación promedio de 14 días, aunque algunos reportes realizados últimamente sugieren un periodo de incubación de hasta 24 días, por lo que el tiempo de cuarentena debería ser superior a este último, es decir, alrededor de un mes. Una persona infectada con el SARS-CoV-2, incluso asintomática, puede contagiar a 2 o 2,5 personas, aunque la transmisión efectiva se realiza a través de gotas grandes por vía inhalada o por contacto con la mucosa oral u ocular de una persona contagiada<sup>14</sup>.

La presencia de comorbilidades en la población ocasiona que la COVID-19 pueda dar manifestaciones clínicas que lleven al desarrollo de una enfermedad severa y la muerte del paciente, por lo que se han detectado entre los principales factores de riesgo los siguientes:

- Hipertensión.
- Obesidad.
- Diabetes mellitus.
- Tabaquismo.
- Personas mayores de 60 años.

- Cáncer.
- Enfermedades pulmonares
- Nefropatías.
- Cardiopatías
- Hepatopatías<sup>14</sup>

### **Estructura del virus SARS-CoV-2\_>**

El SARS-CoV-2 es un virus genéticamente conformado por una cadena simple de ARN, el mismo que a su vez contiene 29.903 nucleótidos. El genoma del virus del SARS-CoV-2 codifica para tres glicoproteínas de la superficie, entre las cuales se encuentra a la proteína Spike (S), matriz (M) y envoltura (E); una nucleoproteína; y 16 proteínas no estructurales, durante el proceso de producción de nuevos componentes virales, en especial del nuevo genoma, existen errores genotípicos (inserción, sustitución, o delección), los cuales conducen a cambios en el comportamiento de los nuevos virus ante el ambiente y ante el huésped produciendo a su vez cambios fenotípicos<sup>15</sup>.

Las proteínas no estructurales (nsp) del SARS-CoV-2 son esenciales para la replicación del virus y la manipulación de la célula huésped. La nsp1 y nsp2 regulan la replicación del ARN y las señales de supervivencia celular. Las nsp3 a nsp6 modifican las membranas del retículo endoplásmico y procesan poliproteínas virales. Las nsp7, nsp8 y nsp12 forman el complejo de la ARN polimerasa (RdRp), responsable de copiar el genoma viral. La nsp9 y nsp10 estabilizan y maduran el ARNm viral. Las nsp13 a nsp16 intervienen en la replicación, corrección de errores y metilación del ARN, asegurando la eficiencia y fidelidad del proceso replicativo<sup>16</sup>.

### **Ciclo replicativo del virus SARS-CoV-2**

El virión de SARS-CoV-2 se une a la célula hospedera mediante la interacción de la glicoproteína de la espiga (proteína S) con su receptor, la proteína ACE2, abundante en el tejido respiratorio, yendo desde el tracto superior, como el de la cavidad nasal y bucal, hasta el inferior, afectando principalmente a los alvéolos pulmonares<sup>12</sup>.

Una vez que el virus se une a la membrana celular, el ARN viral de cadena es liberado en el citoplasma de la célula hospedera en este caso el ser humano. Este genoma actúa directamente como ARN mensajero (ARNm) y se traduce en dos grandes poliproteínas, que después se procesan para formar proteínas no estructurales (nsp), las cuales conforman el

complejo de replicación y transcripción del virus, responsable de copiar el material genético viral y generar los ARNm necesarios para producir nuevas proteínas, en este caso estructurales. Paralelamente, el virus reorganiza las membranas del retículo endoplásmico para crear vesículas de doble membrana que protegen su ARN durante la replicación. Finalmente, las proteínas estructurales ensamblan nuevas partículas virales en el aparato de Golgi, que son liberadas al exterior celular mediante exocitosis, listas para infectar otras células del tejido respiratorio<sup>17</sup>.

### **Epidemiología del SARS-CoV-2**

Actualmente se evidenció que la variante más dominante a nivel mundial es la Delta. En países donde hace un tiempo la variante Alfa era la más prevalente, ya que se caracteriza por su mayor transmisibilidad y letalidad que la original, la variante Delta ha logrado desplazarla casi en su totalidad. Varios estudios han evidenciado que la variante Delta es más transmisible y conlleva un mayor riesgo de hospitalización que la variante Alfa en aquellas personas que no están inmunizadas. Por otro lado, esta variante se caracteriza por la capacidad de evadir la respuesta inmune tanto de forma natural como de forma inducida por las vacunas<sup>18</sup>.

Durante marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente como pandemia el brote de COVID-19, originado en China. Para entonces, el virus ya se había extendido a más de 50 países. A partir de entonces, diversas instituciones de salud pública a nivel mundial han estado constantemente dándole seguimiento continuo a la evolución de la pandemia, emitiendo informes y recomendaciones actuales con el fin de guiar la respuesta mundial frente a la situación sanitaria de emergencia<sup>19</sup>.

Alrededor del 11 de marzo de 2020, en el Ecuador se declaró el estado de emergencia sanitaria debido al crecimiento acelerado en casos de SARS-CoV-2, hasta el 13 de ese mes, cuando se contabilizaban 205 casos confirmados y un fallecimiento. Basándose en los 9468 casos confirmados, se realizó en Ecuador un informe epidemiológico que contenía variables sociodemográficas. Se pudo evidenciar una elevada tasa de mortalidad, la cual fue más alta en hombres con un 6,86% que en mujeres con un 3,35%<sup>20</sup>.

Así mismo, la tasa de letalidad obtenida en dicho año fue de 1,6 %, superando países como Italia y China, que reportaban un 0,4 %, debido a la presencia de afecciones coexistentes que incrementaron la tasa de letalidad a un 16,9 % en hombres y 10,3 % en mujeres, lo cual se

dio debido a la falta de recursos para un pronto diagnóstico en centros de salud y hospitales públicos. Por lo que, se pudo evidenciar una relación letalidad-nivel socioeconómico, mostrándose más elevada en grupos montubios e indígenas del país. Para el mes de mayo de 2020 en Ecuador, la tasa de letalidad llegó al 8,59%; en cambio, a nivel mundial era del 6,13%<sup>20</sup>.

### **Factores que contribuyen al riesgo de la enfermedad**

El virus del SARS-CoV-2 puede transmitirse por contacto directo entre personas e indirecto a través de objetos contaminados. Los mecanismos de transmisión pueden estar influenciados por varios factores ambientales, conductuales, físicos y virológicos, como su carga viral y el sitio de entrada del virus en el organismo. La proliferación del virus del SARS-Cov-2 mediante aerosoles puede producirse cuando una persona toca una superficie infectada y posteriormente sus manos son llevadas hacia sus mucosas como boca, nariz y ojos, el tiempo de vida del virus depende del tipo de superficie, superficies de plástico y acero inoxidable (3-4 días), cartón (24 horas) y cobre (4 horas). Por lo que es recomendable el lavado de manos con agua, jabón y la utilización de desinfectantes<sup>20</sup>.

Si bien se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en muestras de sangre y heces, la evidencia científica recopilada sugiere que la vía fecal-oral no representa una ruta significativa de contagio; sin embargo, se plantea esta posibilidad de transmisión<sup>21</sup>. Asimismo, investigaciones recientes han revelado casos de transmisión transplacentaria, donde se identificó una mayor carga viral en tejido placentario en comparación con el líquido amniótico o la sangre materna<sup>22</sup>. Esta información ha sido respaldada por organismos como el Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades, que considera la detección de los genes “E” y “S” del virus como confirmación diagnóstica<sup>20</sup>.

Algunas revisiones sistemáticas han reportado la posibilidad de transmisión vertical del virus durante el parto vaginal, con tasas entre el 9,6% y el 21%, aunque esta hipótesis aún requiere mayor evidencia científica. Por otro lado, uno de los efectos colaterales de la pandemia ha sido la disminución de los procedimientos de trasplante, lo que ha incrementado la mortalidad entre quienes se encontraban en lista de espera. En España, por ejemplo, el 13 de marzo de 2020, el número promedio diario de donantes se redujo de 7,2 a 1,2, y los trasplantes pasaron de 16,1 a 2,1 por día<sup>23</sup>.

## **Variantes del virus SARS-CoV-2**

Una mutación es un cambio específico dado en la secuencia de nucleótidos en el material genético de un organismo, en este caso, se hace referencia a un agente infeccioso, específicamente un virus, y aquel que contenga una o más de estas mutaciones con respecto a su secuencia genética original es denominado “variante”. Estas mutaciones permiten al virus escapar de la inmunidad natural, provocando reinfecciones, infectividad en el tratamiento y causando mayor severidad o virulencia, afectando el rendimiento de las pruebas diagnósticas<sup>18</sup>.

Una de las primeras mutaciones de interés que adquirió SARS-CoV-2 fue la sustitución de D614G en la proteína Spike; la ventaja de esta mutación es que proporciona al virus la capacidad de tener mayor infectividad y transmisión en modelos animales, cultivos celulares y humanos. Algunas mutaciones dadas en la unión al receptor de la proteína Spike del SARS-CoV-2, se han denominado N439K, con una mayor atracción de unión al receptor ACE2 humano, la misma otorga al virus una ventaja frente al sistema inmunitario, que le permite resistir la acción de varios anticuerpos monoclonales neutralizantes, incluyendo uno aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en casos de emergencia. Además, esta alteración disminuye la eficacia de algunos sueros policlonales provenientes de personas que ya se han recuperado de la infección por COVID-19, lo que evidencia su capacidad de reducir la protección adquirida de manera natural<sup>24</sup>.

## **Sistema de nomenclatura dinámica Pango para el virus SARS-CoV-2**

El sistema de nomenclatura dinámica Pango clasifica los linajes del SARS-CoV-2 mediante genomas virales completos o casi completos; no obstante, se dispone de múltiples secuencias que abarcan de forma exclusiva el gen de la espícula (Spike o gen S). Se determinó que las secuencias de nucleótidos restringidas al gen S posibilitan la identificación de diversos linajes, incluidas las variantes de preocupación. Se registra ambigüedad taxonómica debido a que ciertas secuencias del gen S son compartidas entre distintos linajes Pango. Para resolver esta limitación, se introdujo el concepto de "conjuntos de linajes" (lineage sets), el cual agrupa los linajes compatibles con una secuencia S específica y permite la clasificación a partir de datos subgenómicos<sup>25</sup>.

## **Respuesta inmunitaria al virus SARS-CoV-2**

### **Respuesta inmune innata**

La inmunidad innata detecta el SARS-CoV-2 mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los receptores tipo Toll (TLRs), en particular TLR3, TLR7 y TLR9; estos receptores en la superficie de células endoteliales y dendríticas pulmonares reconocen el ARN de doble cadena activando la transcripción de interferones (IFN) tipo I y citoquinas proinflamatorias. Con el paso de los años el SARS-CoV-2 ha desarrollado mecanismos para esquivar la primera línea de defensa del sistema inmunitario mediante proteínas accesorias conocidas como ORF6 y ORF8. La ORF6 obstaculiza la señalización de STAT1, y la ORF8 interviene en la maduración de las células dendríticas, estos cambios retrasan la producción de interferones (IFN), las cuales son moléculas clave en la respuesta antiviral, creando así un entorno favorable para que su replicación en la fase inicial. La desregulación innata culmina en una "tormenta de citoquinas", con altos niveles de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , que promueven la inflamación y el síndrome de dificultad respiratoria aguda<sup>26</sup>.

### **Respuesta inmune adaptativa**

La inmunidad adaptativa se inicia cuando células dendríticas presentan antígenos virales (principalmente de la proteína S), vía el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I o MHC II a linfocitos T naïve en ganglios linfáticos mediastínicos. Cuando una célula presenta fragmentos del virus SARS-CoV-2 en su superficie a través del complejo MHC-I, los linfocitos CD8<sup>+</sup> se activan, se multiplican y atacan directamente a las células infectadas para eliminarlas; además, liberan una molécula llamada interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que ayuda a coordinar la respuesta inmunitaria<sup>27</sup>.

Durante la presentación antigénica a través de la vía del MHC-II, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> se activan y se diferencian en distintos subtipos; entre ellos, los linfocitos Th1 inducen a la activación de macrófagos y estimulan la producción de citocinas proinflamatorias, favoreciendo una respuesta inmunitaria de tipo celular. Por su parte, los linfocitos Th17 participan en el reclutamiento de neutrófilos, lo que contribuye a la eliminación de patógenos, especialmente en fases tardías de la respuesta<sup>28</sup>.

## **Linfocito T CD8+**

Las células T CD8<sup>+</sup> median la respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2 a través del reconocimiento y la lisis de células infectadas. Se han caracterizado múltiples epítomos inmunodominantes que inducen la activación de estos linfocitos, localizados en las regiones genómicas ORF1 y ORF3. Los datos indican que hasta un 27% de las células T CD8<sup>+</sup> interactúan con dichos epítomos en pacientes diagnosticados con COVID-19<sup>29</sup>. En individuos convalecientes, se detectan respuestas celulares específicas con diferenciación hacia fenotipos de memoria, asociadas a la generación de inmunidad prolongada. Se determinó una mayor magnitud y activación de esta subpoblación linfocitaria en los cuadros clínicos severos, lo que evidencia una correlación estadística y clínica entre el nivel de respuesta CD8<sup>+</sup> y la progresión de la enfermedad<sup>30</sup>.

## **Respuesta humoral y células B**

Las células B se activan por antígenos nativos y con ayuda de células T foliculares, diferenciándose en plasmablastos que secretan IgM (días 5-10) seguidos de IgG e IgA neutralizantes contra la proteína S y RBD (receptor-binding domain). La afinidad de anticuerpos aumenta vía hipermutación somática en centros germinales, generando inmunidad humoral duradera (hasta 12 meses en >90 % de convalecientes). Accesiblemente, las células B son las "fábricas de balas"; producen anticuerpos que marcan al virus para su destrucción y, con el tiempo, fabrican versiones más precisas y recordatorias para futuras amenazas.<sup>31</sup>

## **Complejo mayor de histocompatibilidad**

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) es un conjunto de proteínas que actúan como un sistema de identificación para las células del cuerpo. Su función principal es presentar péptidos en la superficie celular, permitiendo que las células del sistema inmunitario reconozcan si esos fragmentos provienen del propio organismo o de un agente extraño. Esta presentación es crucial para activar una respuesta inmune adecuada y eliminar las células infectadas o anormales<sup>32</sup>.

El MHC se divide en dos clases: MHC clase I y MHC clase II. El MHC clase I se encuentra en todas las células nucleadas del cuerpo y presenta péptidos provenientes del interior de la célula, como fragmentos de proteínas virales. Esto permite que los linfocitos T CD8<sup>+</sup>

reconozcan y destruyan células infectadas. En cambio, el MHC clase II se expresa en células del sistema inmune como: macrófagos y células dendríticas, que presentan péptidos derivados del medio extracelular a los linfocitos T CD4+, que coordinan la respuesta inmunitaria<sup>32</sup>.

El MHC clase I está formado por una molécula heterodimérica compuesta por dos cadenas: una cadena pesada ( $\alpha$ ) y la  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2m). La cadena pesada, de aproximadamente 45 kDa, está anclada a la membrana celular y se divide en tres dominios:  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 y  $\alpha$ 3. Los dominios  $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2 se pliegan para formar una hendidura o surco de unión al péptido, donde se alojan fragmentos cortos de proteínas, generalmente de 8 a 10 aminoácidos. Este surco es altamente polimórfico, lo que permite que diferentes alelos del MHC-I reconozcan una amplia variedad de péptidos, la  $\beta$ 2m se utiliza clínicamente como un marcador tumoral para evaluar cánceres de sangre y como un indicador sensible de disfunción renal <sup>32</sup>.

### **Antígenos**

Se define a los antígenos como estructuras moleculares reconocidas como ajenas por el sistema inmunitario, con capacidad para inducir una respuesta específica mediante su unión a receptores de anticuerpos o linfocitos T. De acuerdo con su origen, se clasifican en exógenos (ubicados en el entorno extracelular, presentes en patógenos o tejidos trasplantados), endógenos (sintetizados a nivel intracelular durante procesos infecciosos o neoplásicos) y autoantígenos (moléculas propias asociadas a fenómenos de autoinmunidad)<sup>33,34</sup>.

A nivel bioquímico, se componen de proteínas, polisacáridos, lípidos o ácidos nucleicos; se determina que las proteínas presentan la mayor capacidad inmunogénica documentada. En función de sus propiedades estructurales y funcionales, se categorizan en haptenos (moléculas de bajo peso molecular dependientes de la conjugación con proteínas transportadoras para generar respuesta), superantígenos (inductores de la activación inespecífica de linfocitos T) y alérgenos (mediadores de reacciones de hipersensibilidad)<sup>33,34</sup>.

### **Epítomos lineales y conformacionales**

Un epítomo es una pequeña porción de una molécula, generalmente una proteína, que es reconocida específicamente por el sistema inmunitario. El epítomo se une al MHC

desencadenando una respuesta defensiva frente a agentes extraños como virus, bacterias, hongos, parásitos o células aberrantes del propio organismo.<sup>35</sup>

Existen dos tipos de epítomos: lineales y conformacionales. Los epítomos lineales están formados por una secuencia continua de aminoácidos, mientras que los conformacionales surgen cuando diferentes partes de una proteína se acercan entre sí al plegarse en su estructura tridimensional. Los dos tipos de epítomos son reconocidos por anticuerpos, aunque los conformacionales son los más comunes en proteínas naturales. Los epítomos se clasifican según el tipo de célula inmunitaria que los reconoce. En el caso de los linfocitos B, suelen encontrarse en la superficie de los antígenos y son detectados directamente por los anticuerpos. En cambio, los epítomos con más afinidad de ser reconocidos por linfocitos T corresponden a fragmentos de proteínas que han sido procesados y posteriormente presentados por las moléculas del MHC, lo que permite su reconocimiento y activación<sup>35</sup>.

### **Epítomos inmunogénicos y notables, inmunogenicidad y toxicidad**

La inmunogenicidad de los epítomos se define como la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria, mediada por la activación de linfocitos T y B. Esta propiedad determina los parámetros de diseño para vacunas y terapias basadas en anticuerpos. Se documenta que ciertas secuencias epitópicas desencadenan reactividad inmunológica colateral, como la síntesis de anticuerpos antifármaco (ADA), los cuales disminuyen la eficacia terapéutica y generan eventos clínicos adversos<sup>36</sup>.

Para atenuar estos riesgos, se implementan métodos experimentales y computacionales dirigidos a la identificación y modificación de epítomos T y B en proteínas terapéuticas, con el objetivo de reducir el potencial inmunogénico preservando la actividad funcional intrínseca. Durante el desarrollo de vacunas peptídicas, la protocolización exige el análisis de la toxicidad y la alergenidad de las secuencias. Mediante aproximaciones *in silico*, se diseñaron modelos vacunales que registran alta inmunogenicidad, con ausencia de toxicidad y de reactividad alérgica<sup>34,36</sup>.

Se identifican perfiles epitópicos patogénicos o tóxicos; los datos indican que su delección o sustitución incrementa el margen de bioseguridad y la eficacia de los biológicos. La afinidad de unión del epítomo a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I constituye un determinante medible de la capacidad inmunogénica. Se

establecieron umbrales de afinidad específicos que operan como predictores cuantitativos para la activación de linfocitos T citotóxicos<sup>36</sup>.

## **Bioinformática**

Se define la bioinformática como una disciplina que integra principios de biología, informática y estadística para la gestión, el análisis y la interpretación de datos biológicos a gran escala, tales como secuencias genómicas y estructuras macromoleculares. La aplicación de herramientas computacionales permite la elucidación de sistemas biológicos complejos. Esta aproximación metodológica sustenta procesos que abarcan desde la anotación genómica hasta el diseño de fármacos, mediante el empleo de técnicas como el modelado estructural y el acoplamiento molecular<sup>37</sup>.

La disciplina comprende áreas de especialización que incluyen la biología computacional, la genómica, la proteómica y la biología estructural. Se establece que la integración de métricas y bases de datos heterogéneas procedentes de estas ramas constituye el mecanismo operativo para el desarrollo de la medicina personalizada y la investigación biomédica<sup>37,38</sup>.

## **Herramientas bioinformáticas para la predicción de epítomos**

NetMHCpan clase I es una herramienta bioinformática diseñada para predecir la unión de péptidos a moléculas del MHC de clase I. Esta herramienta inmunobioinformática se basa en el aprendizaje automático mediante el marco NNAlign\_MA, que integra grandes volúmenes de datos experimentales de afinidad de unión (BA) y de ligandos eluidos (EL) obtenidos por espectrometría de masas. Este modelo supera versiones anteriores al poder manejar datos multi-alélicos (MA), es decir, péptidos que pueden unirse a varias variantes alélicas del MHC<sup>39</sup>.

Durante el entrenamiento, el algoritmo asigna de manera repetitiva cada péptido a la molécula MHC con mayor probabilidad de unión, lo que permite descubrir nuevos motivos de unión y aumentar la precisión de las predicciones. NetMHCpan-4.1 abarca más de 11.000 moléculas MHC-I ofreciendo una medida denominada %Rank, que compara la capacidad de unión de un péptido al MHC con respecto a un conjunto de péptidos naturales aleatorios.

El %Rank normaliza los resultados permitiendo comparar la afinidad de unión entre diferentes alelos del MHC, en lugar de mostrar solo el puntaje bruto de predicción.

Entre más bajo sea el %Rank indica una unión más fuerte:

- %Rank < 0,5%: péptido es considerado un ligando fuerte (Strong Binder)
- %Rank entre 0,5% y 2%: péptido es un ligando débil (Weak Binder)
- %Rank > 2%: se considera que el péptido tiene baja o nula afinidad de unión<sup>39</sup>.

### **Diagnóstico clínico y de laboratorio del SARS-CoV-2**

El diagnóstico del SARS-CoV-2 se basa en la integración de los hallazgos clínicos con las pruebas de laboratorio, ya que los síntomas se superponen a los de muchas otras infecciones respiratorias. La confirmación de laboratorio es fundamental para el manejo del paciente y la infección<sup>40</sup>.

Los métodos moleculares para la identificación del SARS-CoV-2 se fundamentan en la detección de material genético viral. Se establece la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-qPCR) como la técnica de referencia, dado que permite la detección y cuantificación de ARN con alta sensibilidad y especificidad diagnóstica. Se dispone de técnicas de amplificación isotérmica, tales como RT-LAMP y RT-RPA, las cuales reducen el tiempo de procesamiento y el requerimiento de instrumentación de alta complejidad<sup>41</sup>.

Los ensayos basados en el sistema CRISPR para la detección del SARS-CoV-2 se describen como alternativas metodológicas a la técnica RT-qPCR. Mediante la plataforma DETECTR, fundamentada en la endonucleasa CRISPR-Cas12, se determinó la presencia de ARN viral en un intervalo inferior a 40 minutos, con lectura visual a través de ensayos de flujo lateral y una sensibilidad analítica equivalente a la RT-PCR. Se validó la técnica AIOD-CRISPR, la cual emplea dos secuencias de ARN guía para la identificación diagnóstica en un solo paso; los registros indican la obtención de resultados en aproximadamente 20 minutos con requerimientos de instrumentación mínimos<sup>42</sup>.

Además, la secuenciación de nueva generación (NGS) se ha convertido en una herramienta indispensable para la vigilancia genómica, ya que permite caracterizar el genoma completo del virus, identificar mutaciones y monitorear la aparición de variantes de preocupación<sup>43</sup>.

Por otro lado, se emplean también pruebas rápidas de detección de antígenos, que son una herramienta útil ya que ofrecen resultados en minutos y son especialmente beneficiosas en situaciones donde las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) tienen

capacidad limitada. Estas pruebas ayudan a identificar personas con mayor probabilidad de ser infecciosas; sin embargo, debido a su menor sensibilidad, algunos casos pueden no detectarse, por lo que resulta importante complementarlas con otros métodos diagnósticos para aumentar la precisión<sup>40,44</sup>

## CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

### **Enfoque de la investigación**

La investigación sobre el tema Predicción *in silico* de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus SARS-CoV-2 es de carácter cuantitativo, de tipo descriptivo-comparativo, cuyo propósito es organizar y comparar resultados derivados de herramientas bioinformáticas bajo criterios numéricos preestablecidos en el mismo. Es por ello que variables como el %Rank, el IC50 (nM), así como el conteo de epítomos SB (Strong Binder) y WB (Weak Binder), permiten establecer una jerarquización objetiva basada en umbrales definidos, facilitando la identificación de candidatos con mayor afinidad o relevancia biológica al virus mediante el uso de predicciones computacionales.

### **Tipo de investigación**

#### **Según el nivel:**

Es descriptivo ya que tiene como objetivo analizar y caracterizar los epítomos T CD8+ de la proteína Spike en distintas variantes de SARS-CoV-2, sin establecer relaciones causales.

#### **Según el diseño:**

La presente investigación se enmarcó dentro de un diseño no experimental, dado que no se realizó manipulación alguna de las variables de estudio. Los fenómenos fueron observados y analizados en su contexto bioinformático natural, tal como se manifiestan en el entorno en el que ocurren.

#### **Según la secuencia temporal:**

Es de secuencia transversal ya que los datos fueron recolectados en un solo momento desde las bases de datos biológicas con el propósito de analizar las variables relacionadas con la afinidad y la presentación antigénica.

#### **Según la cronología de los hechos:**

Es retrospectiva puesto que se analizaron secuencias de aminoácidos de la proteína Spike de las variantes de SARS-CoV-2, artículos ya existentes en las diferentes bases de datos biológicas.

## **Población y muestra**

### **Población**

De acuerdo con la nomenclatura PANGO, hasta el año 2022 se han identificado y registrado aproximadamente 1300 linajes distintos del virus del SARS-CoV-2<sup>25</sup>.

### **Muestra**

La muestra estuvo conformada por nueve secuencias de aminoácidos completas de la proteína Spike del SARS-CoV-2, correspondientes a las siguientes variantes: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Épsilon (B.1.427), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), obtenidas en formato FASTA desde bases de datos públicas.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Criterios de inclusión**

- Secuencias completas de la proteína Spike
- Secuencias verificadas y anotadas en bases de datos públicas
- Secuencias consideradas de interés de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Secuencias sin evidencia de recombinación

#### **Criterios de exclusión**

- Secuencias sin metadatos de fecha o ubicación
- Secuencias derivadas de pasajes en cultivo celular o muestras ambientales
- Secuencias en formato no estándar o sin ID traceable

### **Método de estudio**

El presente trabajo utilizó el método *in silico*, que emplea bases de datos científicas y herramientas computacionales avanzadas para llevar a cabo simulaciones y análisis moleculares. Esta metodología permite explorar procesos biológicos de manera virtual, sin necesidad de manipular directamente muestras físicas, lo que optimiza recursos y reduce riesgos asociados al trabajo experimental.

## **Técnica e instrumentos de recolección de datos**

**Técnica:** La técnica utilizada fue la revisión documental, ya que el estudio se basó en la recopilación de secuencias de aminoácidos cargadas en bases de datos científicas.

**Instrumento:** Se utilizaron diversas bases de datos científicas como: UniProt, GISAID y NCBI.

## **Métodos de análisis y procesamiento de datos**

Se obtuvieron las secuencias de aminoácidos de la proteína Spike de las variantes del virus SARS-CoV-2 en bases de datos biológicas y públicas como UniProt, GISAID y NCBI. Se seleccionaron las secuencias que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente, las secuencias seleccionadas fueron las proteínas Spike de las variantes Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Épsilon (B.1.427), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37); dichas secuencias fueron formateadas en archivos FASTA, compatibles con plataformas de predicción bioinformática.

Para la predicción de epítomos CD8<sup>+</sup> se utilizó la herramienta bioinformática NetMHCpan clase I; esta herramienta se basa en el uso de redes neurales artificiales (RNA) para predecir la unión de péptidos al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHCI). En el presente estudio se emplearon dos alelos específicos para la predicción: el HLA-A02:01 identificado como el más frecuente en individuos mestizos ecuatorianos y el HLA-A24:02 caracterizado por su alta prevalencia en poblaciones indígenas andinas. Los resultados obtenidos en la predicción de epítomos se clasificaron según el valor de %Rank, donde:

- %Rank <0.5: Ligando fuerte
- %Rank entre 0.5 y 2: Ligando débil
- %Rank >2: No ligante

Posteriormente, con los datos obtenidos a partir de la predicción de epítomos se realizó un análisis para evaluar su potencial antigénico y capacidad para inducir una respuesta inmunitaria mediante la utilización de la base de datos de epítomos inmunitarios (IEDB). Luego se realizó un análisis comparativo entre los epítomos identificados en las variantes del SARS-CoV-2 para jerarquizarlos como potenciales candidatos para la utilización de nuevos métodos diagnósticos y vacunas regionales.

### **Consideraciones éticas**

En el desarrollo de la investigación sobre la predicción *in silico* de epítomos T CD8+ en la proteína Spike de variantes del virus SARS-CoV-2, es importante destacar que este estudio se realizó exclusivamente de manera *in silico*. Dado que no involucra experimentación directa con muestras biológicas, tejidos o seres vivos, este enfoque no requiere una carta de aprobación por parte de un comité de bioética.

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta sección presenta los resultados del análisis bioinformático de la predicción de epítomos MHC clase I respecto a la proteína Spike del SARS-CoV-2, especificándose en las secuencias de aminoácidos recopiladas a partir de bases de datos de información de moléculas biológicas, en las que se identificaron variantes como Alpha, Beta, Delta, Épsilon, Eta, Gamma, Iota, Kappa y Lambda.

**Tabla 1:** *Secuencias de aminoácidos de la proteína Spike de las diferentes variantes inmunogénicas del virus SARS-CoV-2.*

Variante	Linaje	Origen	Longitud (aa)	Código de acceso	Secuencia aa (Ver anexo 1)
Alpha	B.1.1.7	Reino Unido	1270	<a href="#">A0A7T8KZF1</a>	1
Beta	B.1.351	Sudáfrica	1270	<a href="#">QRN78347.1</a>	2
Gamma	P.1	Brasil	1271	<a href="#">QRX39425.1</a>	3
Delta	B.1.617.2	India	1273	<a href="#">QUD52764.1</a>	4
Épsilon	B.1.427	Estados Unidos	1270	<a href="#">QQM19141.1</a>	5
Eta	B.1.525	Nigeria/Reino Unido	1273	<a href="#">QRF70806.1</a>	6
Iota	B.1.526	Estados Unidos	1273	<a href="#">QRX49325.1</a>	7
Kappa	B.1.617.1	India	1273	<a href="#">QTY83052.1</a>	8
Lambda	C.37	Perú	1266	<a href="#">QTJ90974.1</a>	9

## **Resultado**

En la Tabla 1 se hace una descripción general de las variantes del virus SARS-CoV-2; se encontraron 9 secuencias de aminoácidos de la proteína Spike, las mismas se encuentran clasificadas según los criterios de la OMS como variantes de preocupación (Alpha, Beta, Gamma, Delta) y variantes de interés (Épsilon, Eta, Iota, Kappa y Lambda); cada variante presenta su linaje acorde al sistema PANGO (codificación de linaje) y la zona geográfica de detección inicial de la variante con una distribución global notable, abarcando cuatro continentes: Europa, África, Asia y América. Todas estas variantes fueron detectadas en el año 2020 con una longitud de 1273 aminoácidos. Se dispone del código de acceso de la plataforma ViralZone y se detallan los aminoácidos correspondientes a la variante en el anexo 1.

## **Discusión**

Si bien estas variantes identificadas en el año 2020 se pueden verificar que coinciden precisamente con el periodo inicial de diversificación y expansión global del virus tras su aparición en Wuhan, China. Caputo et al.<sup>45</sup> mencionan que este patrón de emergencia temprana refuerza la importancia de estudiar estas variantes en análisis comparativos funcionales de la proteína Spike.

En cuanto a la longitud de la secuencia de la proteína Spike, la mayoría de las variantes presentan la longitud estándar entre 1270 – 1273 aa; la variante Lambda (C.37) muestra una longitud ligeramente menor (1266 aa), Chen et al.<sup>46</sup> sugiere que esta variación puede deberse a deleciones en el gen S que han sido caracterizadas en diversas variantes y que impactan en dominios funcionales de la proteína Spike, como la región N-terminal o la subunidad S2, alterando potencialmente la estructura terciaria y la función biológica.

La aparición inicial de las variantes en diferentes regiones, en Europa (Alpha), África (Beta), Asia (Delta y Kappa), Sudamérica (Gamma y Lambda) y Norteamérica (Épsilon e Iota) evidencia cómo el virus se expandió velozmente y desarrolló trayectorias evolutivas propias en cada continente durante las primeras etapas de la pandemia<sup>47</sup>. Andre et al.<sup>48</sup> señalan que este patrón global resalta la necesidad de estudios comparativos que consideren no solo la secuencia de Spike sino también la presión selectiva ejercida por factores epidemiológicos y vacunales en cada región.

**Predicción bioinformática de epítomos de los linfocitos T CD8+ de la proteína Spike en variantes del virus SARS-CoV-2 para el análisis de inmunogenicidad y el diseño de vacunas.**

Para el análisis de predicción de epítomos reconocidos por linfocitos T CD8+ generado por la proteína Spike, se evaluaron de manera independiente los distintos alelos considerados en el estudio, como lo presentado en la tabla 2, referidos específicamente al alelo HLA-A\*02:01.

**Tabla 2:** Predicciones de epítomos MHC-I para HLA-A\*02:01 en variantes de Spike SARS-CoV-2

Variante	SB (n)	WB (n)	Epítomos inmunogénicos
Alpha B.1.1.7	11	24	YLQPRTFLL (0.013), KIADYNYKL (0.067), FIAGLIAIV (0.241)
Beta B.1.351	10	23	TLDSKTQSL (0.041), NIADYNYKL (0.352), SIIAYTMSL (0.300)
Delta B.1.617.2	11	25	TLDSKTQSL (0.041), KIADYNYKL (0.067), GLTVLPPLL (0.259)
Épsilon B.1.427	12	25	KIADYNYKL (0.067)
Eta B.1.525	10	24	TLDSKTQSL (0.041), KIADYNYKL (0.067), SIIAYTMSL (0.300)
Gamma P.1	11	24	YLQPRTFLL (0.013), TIADYNYKL (0.184), SIIAYTMSL (0.300)
Iota B.1.526	11	24	TLDSKTQSL (0.041), KIADYNYKL (0.067), FIAGLIAIV (0.241)
Kappa B.1.617.1	11	25	TLDSKTQSL (0.041), KIADYNYKL (0.067), GLTVLPPLL (0.259)
Lambda C.37	11	24	YLQPRTFLL (0.013), KIADYNYKL (0.067), GLNVLPPPL (0.166)

Notas: SB = Unión fuerte (%Rank:  $\leq 0.5$ ); WB = Unión débil (%Rank:  $\leq 2.0$ )

**Resultado**

Las predicciones de epítomos MHC-I para el alelo HLA-A\*02:01 mostraron un perfil cuantitativo evidenciado por un promedio de 11 epítomos de unión fuerte (SB) y 24 de unión débil (WB) por variante. Las variantes Alpha B.1.1.7, Delta B.1.617.2, Gamma P.1, Iota B.1.526 y Lambda C.37 presentaron 11 epítomos SB cada una, mientras que Beta B.1.351 y Eta B.1.525 mostraron 10, y Épsilon B.1.427 fue la que más epítomos SB tuvo, con 12, debido a mutaciones específicas como L452R que añadieron epítomos WB en la región S1. Entre los epítomos compartidos más relevantes estaban YLQPRTFLL (0.013 %Rank\_ EL en el dominio RBD) y KIADYNYKL (0.067 %Rank\_ EL), que estaban en la mayoría de las

variantes, aunque mutaciones como E484K en Beta y Gamma disminuyeron ligeramente la afinidad en algunos péptidos del RBD.

### Discusión

Los hallazgos de esta tabla demuestran que las mutaciones en variantes como Delta y Gamma mantienen una capacidad de presentación antigénica comparable a la de la cepa original, pero con potencial para evasión inmune selectiva en portadores de HLA-A\*02:01 debido a la pérdida o ganancia de epítomos WB en hotspots funcionales como el sitio de unión a ACE2. Hamelin et al.<sup>49</sup> concuerda con estos resultados que destacan cómo las variantes de preocupación (VOC) diversifican el paisaje de epítomos de células T CD8+, potencialmente modulando la severidad de la enfermedad en poblaciones con alta prevalencia de este alelo. Además, Hamelin et al.<sup>49</sup>. y Abd El-Baky et al.<sup>50</sup> destacan que la conservación de epítomos como FIAGLIAIV en la región transmembrana lo convierte en candidato universal para vacunas basadas en células T, alineándose con revisiones que enfatizan la robustez de predicciones *in silico* para guiar diseños vacunales contra VOC. En el marco del análisis de predicción de epítomos de linfocitos T CD8+ derivados de la proteína Spike, se realizó la evaluación individual de cada alelo considerado. Los hallazgos correspondientes al alelo HLA-A\*24:02 se detallan a continuación.

**Tabla 3:** Predicciones de epítomos MHC-I para HLA-A\*24:02 en variantes de Spike SARS-CoV-2

Variante	SB (n)	WB (n)	Epítomos notables
Alpha B.1.1.7	10	27	RFDNPVLPF (0.221), YYHKNNKSW (0.081), EYVSQPFLM (0.171)
Beta B.1.351	10	26	YYHKNNKSW (0.081), VFKNIDGYF (0.334), GYLQPRTFL (0.287)
Delta B.1.617.2	10	27	RFDNPVLPF (0.221), YYHKNNKSW (0.081), VYSTGSNVF (0.029)
Épsilon B.1.427	11	28	RFDNPVLPF (0.221), EYVSQPFLM (0.171), VYDPLQPEL (0.075)
Eta B.1.525	9	25	YYHKNNKSW (0.107), VFKNIDGYF (0.334), VYSTGSNVF (0.029)
Gamma P.1	11	26	EFQFCNYPF (0.995), YFPLQSYGF (0.099)
Iota B.1.526	10	26	RFDNPVLPF (0.221), YYHKNNKSW (0.081), PYRVVLSF (0.155)
Kappa B.1.617.1	10	27	RFDNPVLPF (0.221), YYHKNNKSW (0.081), VPAHEKNFT (0.896)
Lambda C.37	10	26	YYHKNNKSW (0.081), NYNYQYRLF (0.085), YSPLQSYGF (0.717)

Notas: SB = Unión fuerte (%Rank:  $\leq 0.5$ ); WB = Unión débil (%Rank:  $\leq 2.0$ )

## Resultados

En el caso del primer alelo utilizado (HLA-A\*24:02), las predicciones mostraron un promedio de 10 epítomos SB y 26 WB por variante, el mayor número de epítomos WB (28 y 27, respectivamente) fueron obtenidos de la variante Épsilon (B.1.427) y Delta (B.1.617.2). Todas las variantes, excepto Eta (B.1.525) exhibieron al menos Alpha, Delta, Iota y Kappa y YYHKNNKSW (0.081 %Rank, presente en Beta, Delta, Lambda e Iota).

Variantes como Gamma P.1 introdujeron péptidos variante-específicos como EFQFCNYPF que podrían alterar la presentación en la región S1/S2 viral.

## Discusión

Jin et al.<sup>51</sup> expone que la predicción para el alelo HLA-A\*24:02, prevalente en poblaciones indígenas andinas, presenta una mayor vulnerabilidad a la evasión por variantes como Beta y Gamma debido a la disrupción de epítomos en el RBD por mutaciones como E484K, lo que podría explicar tasas más altas de reinfección en estos grupos. La conservación de epítomos como YFPLQSYGF pone de manifiesto que aún existen blancos inmunológicos estables frente a la variabilidad viral. Este hallazgo también marca la viabilidad de que aquellas vacunas diseñadas con un enfoque pan-VOC puedan estimular respuestas protectoras de linfocitos CD8+.

Jin et al.<sup>51</sup> y López et al.<sup>52</sup> priorizan la necesidad de integrar predicciones NetMHCpan con datos inmunogénicos mediante experimentos *in vitro*, con el fin de predecir respuestas T-cell de variantes emergentes, especialmente para alelos no caucásicos.

Con el fin de identificar los epítomos más relevantes de la proteína Spike de las variantes del SARS-CoV-2, se realizó un proceso de jerarquización basado en su afinidad de unión a moléculas HLA. En esta etapa se seleccionaron los epítomos con mayor potencial inmunogénico y, adicionalmente, se evaluaron parámetros críticos como inmunogenicidad, toxicidad y alergenicidad. Los resultados de este análisis se presentan en la siguiente tabla.

## Secuencias de aminoácidos de la proteína Spike útiles en la diferenciación de fenotipos del virus SARS-CoV-2.

**Tabla 4:** Jerarquización de epítomos de alta afinidad de la proteína Spike de las variantes del virus del SARS-CoV-2.

Epítomo	Alelo	%Rank	Inmunogenicidad	Toxicidad	IC50
YLQPRTFLL	A*02:01	0.013	0.85	0.00	5.4
YYHKNNKSW	A*24:02	0.081	0.82	0.01	8.2
VYSTGSNVF	A*24:02	0.029	0.78	0.00	6.8
TLDSKTQSL	A*02:01	0.041	0.75	0.02	15.2
YFPLQSYGF	A*24:02	0.099	0.74	0.00	14.7
KIADYNYKL	A*02:01	0.067	0.72	0.01	23.1
RFDNPVLPF	A*24:02	0.221	0.71	0.00	18.5
SIIAYTMSL	A*02:01	0.300	0.70	0.00	28.4
VYDPLQPEL	A*24:02	0.075	0.69	0.01	12.5
FIAGLIAIV	A*02:01	0.241	0.68	0.00	10.3

### Resultados

La tabla 4 presenta la clasificación de 10 epítomos T CD8<sup>+</sup> derivados de la proteína Spike del virus SARS-CoV-2, basada en parámetros inmunobioinformáticos como inmunogenicidad, toxicidad y alergenicidad. Los epítomos YLQPRTFLL (HLA-A\*02:01) y YYHKNNKSW (HLA-A\*24:02) emergen como los candidatos más prometedores, ya que ambos muestran porcentajes de %Rank bajos (0.013 y 0.081), indicando una fuerte afinidad con otros péptidos del proteoma viral. Esto se refuerza por sus valores de IC50 muy bajos, de 5,4 y 8,2 nM, que sugieren una unión estable al complejo HLA-péptido. En cuanto a seguridad, ninguno de los epítomos es alergénico y todos exhiben toxicidad nula o casi inexistente.

### Discusión

Federico et al.<sup>53</sup> y Weingarten-Gabbay et al.<sup>54</sup> hacen referencia a que la predicción y validación de epítomos CD8<sup>+</sup> en SARS-CoV-2 en las cuales se ha observado que la fuerte afinidad de unión al HLA y la alta inmunogenicidad predicha *in silico* se correlacionan

fuertemente con respuestas más robusta en la activación de linfocitos T en ensayos experimentales, lo cual respalda la utilización de parámetros como %Rank e IC50 para priorizar epítomos candidatos en el diseño de vacunas peptídicas dirigidas a Spike así como también para el diagnóstico. Pretti et al.<sup>55</sup> y Magazine et al.<sup>56</sup> exponen que los análisis inmunobioinformáticos han identificado epítomos con alta probabilidad de ser presentados por HLA frecuentes en la población y con potencial para activar células T CD8<sup>+</sup>, lo que ha sido confirmado en algunos casos por ensayos funcionales de activación de células T CD8<sup>+</sup> *in vitro* y en pacientes en recuperación, demostrando que epítomos de bajo %Rank pueden inducir respuestas citotóxicas reales como: YLQPRTFLL en contexto HLA-A\*02:01 y que este enfoque general es válido para seleccionar epítomos inmunodominantes en SARS-CoV-2. Asimismo, Nilsson et al.<sup>57</sup> mencionan que las variaciones en la proteína Spike pueden alterar la afinidad de unión y la presentación de epítomos específicos, lo que podría influir en una respuesta inmune adecuada frente a variantes emergentes, aunque una fracción significativa de epítomos mantiene la capacidad de unión prevista, justificando la inclusión de epítomos conservados en estrategias de diseño universal de vacunas.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- Se recopilieron nueve secuencias de aminoácidos de la proteína Spike de variantes del SARS-CoV-2 (Alpha, Beta, Delta, Épsilon, Eta, Gamma, Iota, Kappa y Lambda) con longitudes de aminoácidos entre 1270 y 1273 para ser analizadas mediante análisis inmunobioinformáticos y obtener epítomos inmunogénicos.
- Las herramientas inmunobioinformáticas de predicción permitieron especificar epítomos T CD8+: 27 del alelo HLA-A02:01 y 27 del alelo HLA-A24:02. Cada variante del SARS-CoV-2 mostró, en promedio, entre 10 y 12 ligandos fuertes y entre 24 y 28 ligandos débiles de unión, relacionados con estos alelos HLA, evidenciando que la proteína Spike tiene un perfil inmunogénico robusto.
- La comparación inmunobioinformática de las secuencias evidenció conservación significativa de epítomos clave (como YLQPRTFLL y YYHKNNKSW) entre variantes, a pesar de mutaciones que generan epítomos específicos o reducen la afinidad en regiones funcionales, permitiendo la diferenciación fenotípica y la selección de candidatos universales para intervenciones inmunológicas regionales

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 28 de marzo de 2026];24(8):91–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/cr.2013.92>
2. Du J, Lang HM, Ma Y, Chen AW, Qin YY, Zhang XP, et al. Global trends in COVID-19 incidence and case fatality rates (2019–2023): a retrospective analysis. *Front Public Health*. el 29 de julio de 2024;12:1355097.
3. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado el 12 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
4. Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health* (1978). el 1 de noviembre de 2020;74(11):964–8.
5. Gómez-Mesa JE, Arango-Ibanez JP, Perel P, Prabhakaran D, León-Giraldo HO, Toro-Pedroza A, et al. Marked Global Differences in Mortality in Male Patients with COVID-19: An Analysis of the CARDIO COVID 19–20 and WHF COVID-19 CVD Studies. *Glob Heart*. 2025;20(1).
6. Schwalb A, Armyra E, Méndez-Aranda M, Ugarte-Gil C. COVID-19 in Latin America and the Caribbean: Two years of the pandemic. *J Intern Med*. el 1 de septiembre de 2022;292(3):409–27.
7. Ecuador se suma a la decisión de la OMS de poner fin a la emergencia en salud pública por COVID-19 – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado el 12 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-se-suma-a-la-decision-de-la-oms-de-poner-fin-a-la-emergencia-en-salud-publica-por-covid-19/>
8. Tuaza Castro LA. El COVID-19 en las comunidades indígenas de Chimborazo, Ecuador. *Latin American and Caribbean Ethnic Studies* [Internet]. el 8 de noviembre de 2020 [citado el 12 de octubre de 2025];15(4):12–12. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/17442222.2020.1829793>
9. Teresa Díaz-Armas MI, Sánchez-Artigas RI, Zaadé Matute-Crespo TI, Alexander Llumiquinga-Achi RI. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. *Revista Información Científica* [Internet]. 2021 [citado el 12 de octubre de 2025];100(5). Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332021000500015&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332021000500015&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

10. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 12 de octubre de 2025];23(1):3–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34611326/>
11. Jexenia Casquete-Tamayo EI, Katherine Caicedo-Bautista CI. Efectos del COVID-19 sobre la población infantil desde una perspectiva familiar. *Dominio de las Ciencias*, ISSN-e 2477-8818, Vol 7, N° 2, 2021 (Ejemplar dedicado a: ABRIL-JUNIO), págs 1109-1128 [Internet]. 2021 [citado el 12 de octubre de 2025];7(2):1109–28. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8231794&info=resumen&idioma=SPA>
12. Morales Fernández JA, Wong Chew RM. Generalidades, aspectos clínicos y de prevención sobre COVID-19: México y Latinoamérica. *Universitas Médica*. el 1 de julio de 2021;62(3).
13. Córdova-Aguilar A, Rossani A. G, Córdova-Aguilar A, Rossani A. G. COVID-19: Revisión de la literatura y su impacto en la realidad sanitaria peruana. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* [Internet]. el 9 de julio de 2020 [citado el 25 de octubre de 2025];20(3):471–7. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312020000300471&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000300471&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
14. Santos-López G, Cortés-Hernández P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J, Santos-López G, Cortés-Hernández P, et al. SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gac Med Mex* [Internet]. el 25 de febrero de 2021 [citado el 25 de octubre de 2025];157(1):88–93. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132021000100088&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000100088&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
15. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. el 25 de noviembre de 2020 [citado el 25 de octubre de 2025];10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324574/>
16. Tam D, Lorenzo-Leal AC, Hernández LR, Bach H. Targeting SARS-CoV-2 Non-Structural Proteins. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de agosto de 2023 [citado el 25 de octubre de 2025];24(16). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629182/>
17. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. el 1 de marzo de 2021 [citado

- el 25 de octubre de 2025];19(3):155–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116300/>
18. Bedoya-Sommerkamp M, Medina-Ranilla J, Chau-Rodríguez V, Li-Soldevilla R, Vera-Albújar Á, García PJ. [SARS-CoV-2 variants: epidemiology, pathophysiology and the importance of vaccines]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2021 [citado el 25 de octubre de 2025];38(3):442–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932746/>
  19. Martínez Sosa D, Vásconez Hatt O, Rosero Arboleda K, Zurita Alvarado F, Hernández Lojano M, Jarrín Estupiñan X. Perfil epidemiológico y factores de riesgo de mortalidad en adultos con covid-19: Estudio retrospectivo. *VozAndes* [Internet]. 2020 [citado el 25 de octubre de 2025];11–9. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/48qmc>
  20. Sánchez Valverde AJ, Aparicio Díaz K, Miranda Temoche CE, Castillo Caicedo CR, Arellano Hernández NB, Sánchez Valverde AJ, et al. COVID-19: epidemiología, virología y transmisibilidad. *Revista Eugenio Espejo* [Internet]. el 30 de agosto de 2021 [citado el 25 de octubre de 2025];15(3):90–104. Disponible en: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2661-67422021000300090&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422021000300090&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  21. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal–oral transmission of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2021 18:4 [Internet]. el 15 de febrero de 2021 [citado el 17 de enero de 2026];18(4):269–83. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41575-021-00416-6>
  22. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* [Internet]. 2020 [citado el 17 de enero de 2026];11(1):85–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665677/>
  23. Halaji M, Heiat M, Faraji N, Ranjbar R. Epidemiology of COVID-19: An updated review. *J Res Med Sci* [Internet]. 2021 [citado el 25 de octubre de 2025];26(1):82. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8548902/>
  24. Especial A, Rómulo Aguilar-Gamboa F, Omar Suclupe-Campos D, Arturo Vega-Fernández J, Silva-Díaz H, Clínica Biólogo Microbiólogo Biólogo Microbiólogo M, et al. Diversidad genómica en SARS-CoV-2: mutaciones y variantes. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. el 1 de octubre de 2021 [citado el 25 de octubre de 2025];14(4):572–82. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2227-47312021000500020&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000500020&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

25. O'Toole Á, Pybus OG, Abram ME, Kelly EJ, Rambaut A. Pango lineage designation and assignment using SARS-CoV-2 spike gene nucleotide sequences. *BMC Genomics* 2022 23:1 [Internet]. el 11 de febrero de 2022 [citado el 5 de febrero de 2026];23(1):121-. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12864-022-08358-2>
26. Zhu Q, Xu Y, Wang T, Xie F. Innate and adaptive immune response in SARS-CoV-2 infection-Current perspectives. *Front Immunol* [Internet]. el 22 de noviembre de 2022 [citado el 25 de octubre de 2025];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36505489/>
27. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19. *Medicine (Spain)* [Internet]. el 1 de mayo de 2021 [citado el 17 de enero de 2026];13(33):1917–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34075268/>
28. Imbiakha B, Sahler JM, Buchholz DW, Ezzatpour S, Jager M, Choi A, et al. Adaptive immune cells are necessary for SARS-CoV-2–induced pathology. *Sci Adv* [Internet]. el 5 de enero de 2024 [citado el 25 de octubre de 2025];10(1):5461. Disponible en: </doi/pdf/10.1126/sciadv.adg5461?download=true>
29. Saini SK, Hersby DS, Tamhane T, Povlsen HR, Amaya Hernandez SP, Nielsen M, et al. SARS-CoV-2 genome-wide T cell epitope mapping reveals immunodominance and substantial CD8+ T cell activation in COVID-19 patients. *Sci Immunol* [Internet]. el 14 de abril de 2021 [citado el 28 de marzo de 2026];6(58):7550. Disponible en: </doi/pdf/10.1126/sciimmunol.abf7550?download=true>
30. Kared H, Redd AD, Bloch EM, Bonny TS, Sumatoh H, Kairi F, et al. SARS-CoV-2–specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *J Clin Invest* [Internet]. el 1 de marzo de 2021 [citado el 28 de marzo de 2026];131(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI145476>
31. Silva MJA, Ribeiro LR, Lima KVB, Lima LNGC. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Front Immunol*. el 10 de octubre de 2022;13:1001198.
32. Wu X, Li T, Jiang R, Yang X, Guo H, Yang R. Targeting MHC-I molecules for cancer: function, mechanism, and therapeutic prospects. *Mol Cancer* [Internet]. el 1 de diciembre de 2023 [citado el 25 de octubre de 2025];22(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38041084/>
33. Sam-Yellowe TY. Antigens. *Immunology: Overview and Laboratory Manual* [Internet]. 2021 [citado el 28 de marzo de 2026];65–72. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-64686-8\\_9](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-64686-8_9)

34. Sun R, Qian MG, Zhang X. T and B cell epitope analysis for the immunogenicity evaluation and mitigation of antibody-based therapeutics. *MAbs* [Internet]. el 31 de diciembre de 2024 [citado el 28 de marzo de 2026];16(1). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19420862.2024.2324836>
35. Kapingidza AB, Kowal K, Chruszcz M. Antigen-Antibody Complexes. *Subcell Biochem* [Internet]. 2020 [citado el 25 de octubre de 2025];94:465–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189312/>
36. Pedroza-Escobar D, Castillo-Maldonado I, González-Cortés T, Delgadillo-Guzmán D, Ruíz-Flores P, Cruz JHS, et al. Molecular Bases of Protein Antigenicity and Determinants of Immunogenicity, Anergy, and Mitogenicity. *Protein Pept Lett* [Internet]. el 16 de octubre de 2023 [citado el 28 de marzo de 2026];30(9):719–33. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/134313>
37. Thosiac S-HW. What is Bioinformatics? *SSRN Electronic Journal* [Internet]. el 17 de julio de 2024 [citado el 28 de marzo de 2026]; Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=4910757>
38. Uesaka K, Oka H, Kato R, Kanie K, Kojima T, Tsugawa H, et al. Bioinformatics in bioscience and bioengineering: Recent advances, applications, and perspectives. *J Biosci Bioeng* [Internet]. el 1 de noviembre de 2022 [citado el 28 de marzo de 2026];134(5):363–73. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389172322002298?via%3Dihub>
39. Reynisson B, Alvarez B, Paul S, Peters B, Nielsen M. NetMHCpan-4.1 and NetMHCIIpan-4.0: improved predictions of MHC antigen presentation by concurrent motif deconvolution and integration of MS MHC eluted ligand data. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2020 [citado el 25 de octubre de 2025];48(W1):W449–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406916/>
40. Da Silva SJR, Silva CTA Da, Guarines KM, Mendes RPG, Pardee K, Kohl A, et al. Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19. *ACS Infect Dis* [Internet]. el 11 de septiembre de 2020 [citado el 9 de enero de 2026];6(9):2319–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786280/>
41. D’Cruz RJ, Currier AW, Sampson VB. Laboratory Testing Methods for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Front Cell Dev Biol* [Internet]. el 4 de junio de 2020 [citado el 9 de enero de 2026];8:549500. Disponible en: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

42. Fang L, Yang L, Han M, Xu H, Ding W, Dong X. CRISPR-cas technology: A key approach for SARS-CoV-2 detection. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2023 [citado el 9 de enero de 2026];11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37214290/>
43. John G, Sahajpal NS, Mondal AK, Ananth S, Williams C, Chaubey A, et al. Next-Generation Sequencing (NGS) in COVID-19: A Tool for SARS-CoV-2 Diagnosis, Monitoring New Strains and Phylodynamic Modeling in Molecular Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. el 1 de septiembre de 2021 [citado el 9 de enero de 2026];43(2):845–67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449545/>
44. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online* [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 9 de enero de 2026];41(3):483–99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651106/>
45. Caputo E, Mandrich L. Structural and Phylogenetic Analysis of SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein from the Most Widespread Variants. [Internet]. el 1 de agosto de 2022 [citado el 12 de diciembre de 2025];12(8):1245. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9410480/>
46. Chen KWK, Tsung-Ning Huang D, Huang LM. SARS-CoV-2 variants – Evolution, spike protein, and vaccines. *Biomed J* [Internet]. el 1 de agosto de 2022 [citado el 12 de diciembre de 2025];45(4):573. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9072773/>
47. Gong YN, Lee KM, Shih SR. Evolution and Epidemiology of SARS-CoV-2 Virus. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2022 [citado el 17 de enero de 2026];2452:3–18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35554897/>
48. Andre M, Lau LS, Pokharel MD, Ramelow J, Owens F, Souchak J, et al. From Alpha to Omicron: How Different Variants of Concern of the SARS-Coronavirus-2 Impacted the World. *Biology (Basel)* [Internet]. el 1 de septiembre de 2023 [citado el 12 de diciembre de 2025];12(9):1267. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10525159/>
49. Hamelin DJ, Fournelle D, Grenier JC, Schockaert J, Kovalchik KA, Kubiniok P, et al. The mutational landscape of SARS-CoV-2 variants diversifies T cell targets in an HLA-supertype-dependent manner. *Cell Syst* [Internet]. el 16 de febrero de 2022 [citado el 22 de noviembre de 2025];13(2):143-157.e3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405471221003811>

50. Abd El-Baky N, Amara AA, Redwan EM. HLA-I and HLA-II Peptidomes of SARS-CoV-2: A Review. *Vaccines (Basel)* [Internet]. el 1 de marzo de 2023 [citado el 22 de noviembre de 2025];11(3):548. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10058130/>
51. Jin X, Ding Y, Sun S, Wang X, Zhou Z, Liu X, et al. Screening HLA-A-restricted T cell epitopes of SARS-CoV-2 and the induction of CD8<sup>+</sup> T cell responses in HLA-A transgenic mice. *Cellular & Molecular Immunology* 2021 18:12 [Internet]. el 2 de noviembre de 2021 [citado el 22 de noviembre de 2025];18(12):2588–608. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41423-021-00784-8>
52. López D. Predicted HLA Class I and Class II Epitopes From Licensed Vaccines Are Largely Conserved in New SARS-CoV-2 Omicron Variant of Concern. *Front Immunol* [Internet]. el 28 de enero de 2022 [citado el 22 de noviembre de 2025];13:832889. Disponible en: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
53. Federico L, Malone B, Tennøe S, Chaban V, Osen JR, Gainullin M, et al. Experimental validation of immunogenic SARS-CoV-2 T cell epitopes identified by artificial intelligence. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [citado el 12 de diciembre de 2025];14:1265044. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10691274/>
54. Weingarten-Gabbay S, Klaeger S, Sarkizova S, Pearlman LR, Chen DY, Gallagher KME, et al. Profiling SARS-CoV-2 HLA-I peptidome reveals T cell epitopes from out-of-frame ORFs. *Cell* [Internet]. el 22 de julio de 2021 [citado el 12 de diciembre de 2025];184(15):3962. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8173604/>
55. Pretti MAM, Galvani RG, Scherer NM, Farias AS, Boroni M. In silico analysis of mutant epitopes in new SARS-CoV-2 lineages suggest global enhanced CD8<sup>+</sup> T cell reactivity and also signs of immune response escape. *Infection, Genetics and Evolution* [Internet]. el 1 de abril de 2022 [citado el 12 de diciembre de 2025];99:105236. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134822000338>
56. Magazine N, Zhang T, Bungwon AD, McGee MC, Wu Y, Veggiani G, et al. Immune Epitopes of SARS-CoV-2 Spike Protein and Considerations for Universal Vaccine Development. *bioRxiv* [Internet]. el 27 de octubre de 2023 [citado el 12 de diciembre de 2025];2023.10.26.564184. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10634854/>
57. Nilsson JB, Greenbaum J, Peters B, Nielsen M. NetMHCpan-4.2: improved prediction of CD8<sup>+</sup> epitopes by use of transfer learning and structural features. *Front Immunol* [Internet]. el 7 de agosto de 2025 [citado el 12 de diciembre de 2025];16:1616113. Disponible en: <https://services.healthtech.dtu.>

## ANEXOS

### Anexo 1: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Alpha B.1.1.7

```
>tr|A0A7T8KZF1|A0A7T8KZF1_SARS2 Spike glycoprotein OS=Severe acute
respiratory syndrome coronavirus 2 OX=2697049 GN=S PE=1 SV=1
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAI SGTNGTKRFDNPFVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWI FGTTLD SKTQSLLIVNN
ATNVVIVKCE FQFCNDPFLGVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQ
GNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTL LLA
LHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAAYVGYLQPRTFLLKY NENGTITDAVDCALDPLSETKCTL
KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRRKRISNCVA
DYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDL CFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNY
KLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYR LFRKSNLKPFERDISTE IYQAGSTPCNGV
EGFNCFYFPLQSYGFQPTYGVGYQP YRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNF
NGLTGTGVLTESNKKFLPFQ QFGRDIDDTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTN
TNSQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTG SNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECD
IPIGAGICASYQTQTNSHRRARSVASQS I IAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPI NFTISVT
TEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQYGSFCTQLNRALTGI AVEQDKNTQEVFA
QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGD
IAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA
YRFNGIGVTVQNVLYENQKLIANQFN SAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLV
KQLSSNFGAISSVLNDILARLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYV TQQILIRAAEIRASAN
LAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHV TYVPAQEKNFTTAPAICH
DGAHFHPREGV FVSNGTHWFVTVQRNFYEPQIITTHNTFVSGNCDV VIGIVNNTVYDPLQP
ELDSFKEELD KYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL
GKYEQYIKWPWYIWLGF IAGLIAIVMVTIMLCCMTSCC SCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP
VLKGVK LHYT
```

### Anexo 2: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Beta B.1.351

```
>QRN78347.1 surface glycoprotein [Severe acute respiratory syndrome
coronavirus 2]
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV
SGTNGTKR FANPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWI FGTTLD SKTQSLLIVNNATNVVIVKCE FQFCNDPFL
LGVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI
NLVRGLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAAYVGYLQPRTFLLKY NENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAW
NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDL CFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNY
KLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYR LFRKSNLKPFERDISTE IYQAGSTPCNGVKGFNCFYFPLQ
SYGFQPTYGVGYQP YRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ
QFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTW
RVYSTG SNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS I IAYTMSLGVEN
SVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQYGSFCTQLNRALTGI AVE
QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGD
IAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTVQ
NVLYENQKLIANQFN SAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSR
LDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYV TQQILIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFP
QSAPHGVVFLHV TYVPAQEKNFTTAPAICH DGAHFHPREGV FVSNGTHWFVTVQRNFYEPQIITTDNTFVS
GNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELD KYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL
NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGF IAGLIAIVMVTIMLCCMTSCC SCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEP
VLKGVK LHYT
```

### **Anexo 3: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Gamma P.1**

>QRX39425.1 surface glycoprotein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]  
MFVFLVLLPLVSSQCVNFTNRQTQLPSAYTNSFTRGVVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV  
SGTNGTKRFDNPFVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDLSDKTSLLIVNNATNVVIKVFCEQFCNYPF  
LGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGGKQGNFKNLSEFVFNIDGYFKIYSKHTPI  
NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYN  
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV  
YAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGTIAD  
YNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYLYRFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFNCYF  
PLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL  
PFQGFGRDIADTTDAVRDPQTEILDITPCSFGGVSIVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLT  
PTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQNTNSPRRARSVASQSI IAYTMSLG  
AENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGI  
AVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD  
LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG  
VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDI  
LSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAAIKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM  
SFPQSAPHGVVFLHVTVYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNT  
FVSGNCDVVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASFVNIQKEIDRLNEVA  
KNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDD  
SEPVLLKGVKLYHT

### **Anexo 4: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Delta B.1.617.2**

>QUD52764.1 surface glycoprotein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]  
MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV  
SGTNGTTRFDNPFVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDLSDKTSLLIVNNATNVVIKVFCEQFCNDPF  
LGVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINL  
VRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNEN  
GTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYA  
WNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN  
YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYRYRFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSKPCNGVEGFNCYFPL  
QSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPF  
QQFGRDIADTTDAVRDPQTEILDITPCSFGGVSIVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPT  
WRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQNTNSRRRARSVASQSI IAYTMSLGAE  
NSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGI  
EQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLG  
DIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGV  
QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDI  
RLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM  
SFPQSAPHGVVFLHVTVYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNT  
FVSGNCDVVGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVA  
KNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCKFDEDD  
SEPVLLKGVKLYHT

## **Anexo 5: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Épsilon B.1.427**

>QQM19141.1 surface glycoprotein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]  
MFVFLVLLPLVSIQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV  
SGTNGTKRFDNPFVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDLSTQSLIVNNATNVVIKVFCEQFCNDPFLG  
LVVYHKNKSCMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI  
NLVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYN  
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV  
YAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIAD  
YNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYRRLFRKSNLKPFFERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYF  
PLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL  
PFQOFRDIADTTDAVRDPQTLIILDITPCSFGGVSIVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLT  
PTWRVYSTGNSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQNTNSPRRARSVASQSI IAYTMSLG  
AENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGI  
AVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD  
LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG  
VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDI  
LSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM  
SFPQSAPHGVVFLHVTVYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFSVNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNT  
FVSGNCDVVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVA  
KNLNEIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDD  
SEPVLLKGVKLHYT

## **Anexo 6: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Eta B.1.525**

>QRF70806.1 surface glycoprotein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]  
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVVYYPDKVFRSSVLHSTRDLFLPFFSNVTWFHVISG  
TNGTKRFDNPFVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDLSTQSLIVNNATNVVIKVFCEQFCNDPFLG  
VYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLV  
RDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENG  
TITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW  
NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNY  
KLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYLYRRLFRKSNLKPFFERDISTEIIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQ  
SYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ  
QFGRDIADTTDAVRDPQTLIILDITPCSFGGVSIVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTW  
RVYSTGNSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTHNTNSPRRARSVASQSI IAYTMSLGAEN  
SVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGI AVE  
QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGD  
IAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTLGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTV  
NVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDIILSR  
LDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSP  
QSAPHGVVFLHVTVYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFSVNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVS  
GNCDVVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNL  
NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSE  
VLLKGVKLHYT

## **Anexo 7: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Iota B.1.526**

```
>QRX49325.1 surface glycoprotein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]
MFVFFVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV
SGTNGTKRFDNPFVLPFNDGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDLSTQSLIVNNATNVVIKVFCEQFCNDPF
LGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI
NLVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGGSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYN
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
YAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCTNVDYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIAD
YNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYLYRFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFNCYF
PLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTEILDITPCSFGGVSIVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLT
PTWRVYSTGNSVNFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQNTNSPRRARSVASQSI IAYTMSLG
VENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGI
AVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYDC
LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG
VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDI
LSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM
SFPQSAPHGVVFLHVTVYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTWHFVTVQRNFYEPQIITDNT
FVSGNCDVVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVA
KNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDD
SEPVLLKGVKLHYT
```

## **Anexo 8: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Kappa B.1.617.1**

```
>QTY83052.1 surface glycoprotein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV
SGTNGTKRFDNPFVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDLSTQSLIVNNATNVVIKVFCEQFCNDPF
LGVYYHKNNKSWMKSEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI
NLVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGGSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYN
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
YAWNRRKRSNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCTNVDYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIAD
YNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNYNYRYRFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVQGFNCYF
PLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL
PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTEILDITPCSFGGVSIVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLT
PTWRVYSTGNSVNFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQNTNSRRRARSVASQSI IAYTMSLG
AENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGI
AVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYDC
LGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG
VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDI
LSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM
SFPQSAPHGVVFLHVTVYVPAHEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTDFVTVQRNFYEPQIITDNT
FVSGNCDVVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVNIQKEIDRLNEVA
KNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDD
SEPVLLKGVKLHYT
```

## Anexo 9: Secuencia de aminoácidos de la proteína Spike de la variante de SARS-CoV-2 Lambda C.37

```
>QTJ90974.1 surface glycoprotein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]
MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHV
SGTNVIKRFDNPFVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVEFQFCNDPF
LGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI
NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHNSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITD
AVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRK
ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPD
DFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNQYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYSPLQSYGF
QPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGR
DIADTTDAVRDPQTEILDITPCSEGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
TGSNVFQTRAGCLIGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARVASQSI IAYTMSLGAENSVAY
SNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDN
TQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAR
DLICAQKFENGLNVLPPLLTDemiaQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLY
ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAP
HGVVFLHVTVYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIIITDNTFVSGNCD
VVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL
IDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKG
VKLHYT
```