



CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

Artículo original de investigación

Mambisa: Candidato vacunal de subunidad contra el SARS-CoV-2

Gerardo Enrique Guillen Nieto ^{1,7,8*} <https://orcid.org/0000-0003-3098-0970>

Gilda Lemos Pérez ¹ <https://orcid.org/0000-0003-0596-6501>

Yinet Barrese Pérez ² <https://orcid.org/0000-0001-9419-3621>

Yisel Avila Albuerne ² <https://orcid.org/0000-0002-0145-5803>

Iglermis Figueroa García ³ <https://orcid.org/0000-0001-9201-5960>

Martha M. Gómez Vázquez ⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9327-8412>

Marjoris Pinera Martínez ⁵ <https://orcid.org/0000-0001-7071-6918>

Rolando Uranga Pina ² <https://orcid.org/0000-0002-9362-9064>

Yahima Chacón Quintero ¹ <https://orcid.org/0000-0003-2809-6043>

Sheila Chávez Valdés ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1092-6339>

Ricardo Ulises Martínez Rosales ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7769-9997>

Lismary Ávila Díaz ¹ <https://orcid.org/0000-0003-1217-3593>

Amalia Vázquez Arteaga ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7826-5864>

Hany González Formental ¹ <https://orcid.org/0000-0003-1340-5878>

Giselle Freyre Corrales ¹ <https://orcid.org/0000-0002-8445-539X>

Edelgis Coizeau Rodríguez ¹ <https://orcid.org/0000-0001-6786-3407>

Miladys Limonta Fernández ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1664-5255>

Enrique Iglesias Pérez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-9294-9349>

Mónica Bequet Romero ¹ <https://orcid.org/0000-0003-0351-857X>

Julio Cesar Aguilar Rubido ¹ <https://orcid.org/0000-0003-0166-4784>

Eduardo Penton Arias ¹ <https://orcid.org/0000-0002-0574-7942>

Verena Muzio González ¹ <https://orcid.org/0000-0001-8595-9170>

Zurina Cinza Estevez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-0718-3298>

Francisco Hernandez Bernal ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1857-4219>

Gláys Chinae Santiago ¹ <https://orcid.org/0009-0006-6005-7668>

Diamile González Roche ¹ <https://orcid.org/0000-0001-5131-1843>

Alejandro Miguel Martín Dunn ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7291-2274>

Iris Valdés Prado ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7470-8349>

Jorge Aguiar Santiago ¹ <https://orcid.org/0000-0002-3887-3208>

Guadalupe Guzmán Tirado ⁶ <https://orcid.org/0000-0003-3927-0844>

Maylin Álvarez Vera ⁶ <https://orcid.org/0000-0002-8811-455X>

Oscar Cruz Gutierrez ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7995-6811>

Jesús Zamora Sanchez ¹ <https://orcid.org/0000-0001-8437-9051>

Jorge Luis Vega Elías ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1094-9725>

Maribel Vega Simón ¹ <https://orcid.org/0000-0002-6192-5088>

Mabel Izquierdo López ¹ <https://orcid.org/0000-0002-0340-396x>

Lourdes Costa Anguiano ¹ <https://orcid.org/0000-0002-3122-546X>

Isabel Gonzalez Moya ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7633-4769>

Camila Canaán Haden Ayala ¹ <https://orcid.org/0000-0002-7592-0579>

Ania Cabrales Rico ¹ <https://orcid.org/0000-0002-9868-1830>

Mariela Pérez de la Iglesias ¹ <https://orcid.org/0000-0002-8734-5102>

Ariel Palenzuela Díaz ⁹ <https://orcid.org/0000-0001-5930-7849>

Irinia Valdivia Alvarez ⁹ <https://orcid.org/0000-0002-1450-941X>

Gleysin Cabrera Herrera ¹ <https://orcid.org/0000-0001-9332-3527>

Luis Javier González López ¹ <https://orcid.org/0000-0002-8875-3642>

Dionne Casillas Casanova ¹ <https://orcid.org/0000-0002-0841-9346>

Juan Miguel Rivera Martín ¹ <https://orcid.org/0000-0003-0940-3028>

Niurka Carlos Pías ⁹ <https://orcid.org/0000-0002-5331-4295>
 Jorge Castro Velazco ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1396-631X>
 Yassel Ramos Gómez ¹ <https://orcid.org/0000-0003-3508-3830>
 Ana Campal Espinosa ¹⁰ <https://orcid.org/0000-0001-5488-3767>
 Franklyn Fuentes Aguilar¹⁰ <https://orcid.org/0000-0002-8350-0558>
 Ingrid Rodríguez Alonso ¹ <https://orcid.org/0000-0001-9179-6275>
 Lizet Aldana Velazco ¹ <https://orcid.org/0000-0003-3676-3555>
 Pedro Puente Pérez ¹ <https://orcid.org/0000-0003-1950-894X>
 Yilian Bermudez Alvarez ¹ <https://orcid.org/0000-0003-3165-8377>
 Ana Aguilera Barreto ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1983-4684>
 Odalys Ruiz Hernández ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1181-8313>
 Zeila Santana Vázquez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-1761-0652>
 Carmen Chuay Silva ¹ <https://orcid.org/0000-0002-8183-7472>
 Edith Suzarte Portal ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5477-3362>
 Laura Lazo Vazquez ¹ <https://orcid.org/0000-0001-9130-6336>
 Yusleidy de la Caridad Perez Fuentes ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5745-8835>
 Jorge Valdés Hernández ¹ <https://orcid.org/0000-0002-8562-6330>
 Marta Ayala Avila ^{1,8} <https://orcid.org/0000-0003-4441-4953>
 Eulogio Pimentel Vazquez ¹¹ <https://orcid.org/0000-0002-5050-1503>
 Eduardo Martínez Díaz ^{8,11} <https://orcid.org/0000-0001-8030-2364>

¹ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba

² Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENEC). La Habana, Cuba

³ Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba

⁴ Policlínico Universitario "Raúl Sánchez". Pinar del Río, Cuba

⁵ Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Saturnino Lora". Santiago de Cuba, Cuba

⁶ Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Cuba

⁷ Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM). La Habana, Cuba

⁸ Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

⁹ Centro de Inmunoensayos. Cuba

¹⁰ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Camagüey. Cuba

¹¹ Grupo de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica (BioCubaFarma). La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: gerardo.guillen@cigb.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La inmunización por vía nasal ofrece ventajas para la protección frente a infecciones respiratorias, que se caracterizan por su alta transmisibilidad. Además, constituye una vía segura y de mayor aceptación para la administración de dosis de refuerzo en individuos previamente inmunizados o infectados por SARS-CoV-2. **Objetivos:** Evaluar la seguridad e inmunogenicidad del candidato vacunal por subunidad de Mambisa, administrado por vía intranasal en individuos previamente infectados con SARS-CoV-2. Demostrar su capacidad para inducir anticuerpos inhibidores de la unión del virus al receptor celular, tanto a nivel sistémico como de mucosa, en adultos menores y mayores de 60 años. **Métodos:** La formulación incluye 40 µg de HBcAg como inmunopotenciador nasal y 50 µg del antígeno RBD, obtenidos mediante ingeniería genética en Escherichia coli y Pichia pastoris. Se desarrolló un ensayo clínico fase III, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en adultos de (19 a 80) años convalecientes de COVID-19, administrando una dosis única. La fase I exploró distintos dispositivos de administración intranasal para seleccionar el más adecuado, que posteriormente se empleó en la fase II. **Resultados:** En la fase I se evaluaron un atomizador intranasal, un spray nasal y un gotero, cumpliendo todos los criterios de éxito; se seleccionó el atomizador para la fase II, que incluyó 513 voluntarios. Se observó inducción de IgA e IgG en suero y secreciones nasales, con capacidad de inhibir la interacción RBD-ACE2. La respuesta inmunitaria fue significativa en ambos grupos etarios. **Conclusiones:** Mambisa, administrado por vía intranasal como refuerzo en convalecientes de COVID19, fue seguro, bien tolerado y capaz de potenciar la inmunidad independientemente de la edad.

Palabras clave: SARS-CoV-2; inmunidad de mucosa; vacuna nasal; RBD; Mambisa

Editor

Lisset González Navarro
 Academia de Ciencias de Cuba.
 La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
 Academia de Ciencias de Cuba.
 La Habana, Cuba

Mambisa: Subunit vaccine candidate against SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction: Nasal immunization offers advantages for protection against respiratory infections, which are characterized by high transmissibility. It also provides a safe and more acceptable route for administering booster doses in individuals previously immunized or infected with SARS-CoV-2. **Objectives:** To evaluate the safety and immunogenicity of the subunit vaccine candidate Mambisa, administered intranasally in individuals previously infected with SARSCoV2. To demonstrate its ability to induce antibodies that inhibit the binding of the virus to its cellular receptor, both systemically and at the mucosal level, in adults younger and older than 60 years. **Methods:** The formulation includes 40 µg of HBcAg as a nasal immunopotentiator and 50 µg of the RBD antigen, produced by genetic engineering in *Escherichia coli* and *Pichia pastoris*. A phase I-II, prospective, multicenter, randomized, openlabel clinical trial was conducted in adults aged 19 to 80 years convalescing from COVID19, administering a single dose. Phase I explored different intranasal delivery devices to select the most suitable one, which was subsequently used in Phase II. **Results:** Phase I evaluated an intranasal atomizer, a nasal spray, and a dropper, all meeting success criteria; the atomizer was selected for Phase II, which included 513 volunteers. Induction of IgA and IgG in serum and nasal secretions was observed, with the ability to inhibit RBD-ACE2 interaction. The immune response was significant in both age groups. **Conclusions:** Mambisa, administered intranasally as a booster in COVID19 convalescents, was safe, well tolerated, and capable of enhancing immunity regardless of age.

Keywords: SARS-CoV-2; mucosal immunity; nasal vaccine; RBD; Mambisa

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 proporciona inmunidad natural debido a la respuesta de memoria humoral y celular inducida por el virus, pero tanto la inmunidad inducida por la enfermedad como por la vacuna tienden a disminuir con el tiempo.^(1,2) A medida que la variante Omicron (B.1.1.529) y sus subvariantes se han propagado, se ha observado un alto riesgo de infección y reinfección en los vacunados y en aquellos individuos previamente infectados con el virus, de ahí la necesidad de dosis de refuerzo.⁽³⁾ Estudios recientes sugieren que la inmunidad híbrida (natural más vacunación) es más duradera y más efectiva que la inmunidad inducida por la enfermedad o la vacunación por sí solas, lo que enfatiza la importancia de vacunar a las personas previamente infectadas.⁽⁴⁾

En Cuba se han desarrollado 5 vacunas contra la COVID-19.⁽⁵⁾ El candidato vacunal Mambisa (en lo adelante Mambisa) se obtuvo en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, es una vacuna de subunidad proteica basada en el fragmento del dominio de unión al re-

ceptor (RBD) de la proteína S de la espícula del SARS-CoV-2 producida en la levadura *Pichia pastoris* (actualmente *Komagataella phaffii*).⁽⁶⁾ La formulación de Mambisa incluye RBD más el antígeno de la nucleocapsida del virus de la hepatitis B (HBcAg) producido en *Escherichia coli*; no contiene adyuvante y su administración es intranasal.

Las ventajas de Mambisa incluyen la administración por el sitio natural de la infección, la generación de inmunidad en la mucosa del tracto respiratorio y una administración amigable sin inyección. Ensayos clínicos previos de Mambisa evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad en esquemas de 3 dosis en adultos seronegativos, y también como dosis de refuerzo en adultos sanos.^(7,8)

Este es el primer informe sobre la respuesta inmune de individuos convalecientes al SARS-CoV-2 después de recibir una dosis de refuerzo de las vacunas Abdala o Mambisa. Además, también es el primer estudio que documenta inducción de respuesta inmunológica funcional con una vacuna de subunidad administrada por la ruta nasal.

La investigación tuvo como objetivos evaluar la seguridad e inmunogenicidad del candidato vacunal por subunidad Mambisa, administrado por vía intranasal en individuos previamente infectados con SARSCoV2. Demostrar su capacidad para inducir anticuerpos inhibidores de la unión del virus al receptor celular, tanto a nivel sistémico como de mucosa, en adultos menores y mayores de 60 años.

MÉTODOS

Vacunas

Mambisa contiene 50 µg de RBD y 40 µg de HBcAg por 0,2 mL (se administra 0,1 mL por fosa nasal). La secuencia del antígeno RBD es idéntica a la cepa ancestral SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (NCBI Acc. No. YP_009724390). Se almacena a 2 °C a 8 °C. El estudio clínico fue aprobado por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) y cuenta con la aprobación de los Comité de Ética y Revisión de los sitios clínicos participantes del estudio. ⁽⁹⁾ Todos los voluntarios firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Dispositivos nasales para la administración de la vacuna

Se utilizaron 3 dispositivos de administración nasal: un atomizador (Wuxi NEST Biotechnology, Wuxi, China) identificado como AZ; un aerosol nasal (Gaasch Packaging, Glasgow, Reino Unido) identificado como S; y un gotero nasal (Sopac Medical, Goussainville, Francia) identificado como D.

Se diseñó un ensayo clínico en 2 fases (I-II) prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna Mambisa como dosis única de refuerzo contra la COVID-19, en adultos entre (19 y 80) años de edad y con al menos 2 meses después de la recuperación de la enfermedad. Todos los individuos incluidos en el estudio eran sanos o con comorbilidades.

La fase I consistió en un estudio exploratorio para seleccionar en términos de seguridad e inmunogenicidad el dispositivo nasal apropiado para la administración de Mambisa, el cual se utilizó en la fase II para confirmar los resultados de la fase I. En la fase I se incluyeron 120 participantes divididos en 4 grupos de 30 sujetos. ⁽¹⁰⁾ En 3 de estos grupos se evaluó Mambisa con los 3 dispositivos diferentes de administración de la vacuna y el cuarto grupo se inmunizó con la vacuna de uso intramuscular Abdala (CIGB, La Habana, Cuba), la cual no es objeto del presente reporte ya que el estudio no persiguió comparar ambas vacunas si no evidenciar la posibilidad de utilizar ambas para refuerzo de la inmunidad. El sitio clínico del estudio fue el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en La Habana, Cuba.

En la fase II se incluyeron 513 participantes vacunados con Mambisa estratificados en edades menor e igual a 60 años (307 individuos) y mayor que 60 años (206 individuos). ⁽¹⁰⁾ El tamaño de la muestra en la fase II, considerando un 10 % de abandono, se calcularon $n = 232$ sujetos para cada uno de los 2 estratos previstos. El nivel de significancia definido ($\alpha = 0,0125$) garantizó un nivel de significancia global $\alpha = 0,05$ y una potencia del 85 % para los criterios de éxito del estudio.

En esta fase se incorporaron como sitios clínicos: el Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech (Camagüey), el Policlínico Docente Pedro Raúl Sánchez (Pinar del Río) y el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Saturnino Lora (Santiago de Cuba). El estudio fue registrado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos.

Variables evaluadas

La seguridad. Tipo de evento adverso (EA) (local o sistémico), duración, gravedad y relación causal. La gravedad se clasificó como no grave o grave (cuando se requirió hospitalización, o la reacción fue potencialmente mortal o contribuyó a la muerte del paciente). La inmunogenicidad: aumento del título de anticuerpos séricos IgG e IgA contra RBD; porcentaje de inhibición de la unión de RBD:ACE2; y niveles de anticuerpos neutralizantes (NAb) del SARS-CoV-2.

Criterios de éxito

Los resultados primarios fueron la seguridad (EA grave con una relación causal atribuible a Mambisa en menor que 5 % de los sujetos) y la inmunogenicidad. El criterio principal para el éxito de la inmunogenicidad fue una seroconversión de IgG anti-RBD mayor e igual a 4 veces o un aumento mayor e igual a 20 % en los anticuerpos inhibidores de la unión RBD:ACE2 con respecto al valor inicial, en mayor que 55 % de los vacunados en la fase I y mayor que 70 % en la fase II. Los criterios de valoración secundarios fueron los títulos de IgA anti-RBD, el porcentaje de inhibición de RBD:ACE2 y los NAb contra las variantes del SARS-CoV-2. Para IgA y NAb, la seroconversión se definió como un aumento de 4 veces en los títulos de anticuerpos.

Métodos analíticos y de evaluación de la seguridad

Entre los EA se registraron el tipo, la duración, la gravedad y la relación causal. Se buscaron especialmente los EA sistémicos (cefalea, fiebre, náuseas e hipertensión, entre otros) y las reacciones adversas locales asociadas con ruta de administración.

En la inmunogenicidad se recogieron muestras de sangre periférica el día 0, antes de la aplicación de la dosis de refuerzo y 14 días después de la vacunación. Las muestras de suero se almacenaron a -20 °C hasta su evaluación.

Los anticuerpos IgG se cuantificaron mediante UMELISA anti-SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 RBD (Centro de Inmunoen-sayo, La Habana, Cuba). Los títulos se dieron en unidades arbitrarias por mL (UA/mL) con un límite de detección de 1,95. ⁽¹⁰⁾ La inhibición de la unión ACE2:RBD se determinó utilizando una prueba desarrollada en el CIGB. Los resultados se expresaron en porcentajes de inhibición. El umbral de positividad del ensayo fue del 20 %. ⁽¹¹⁾

Los anticuerpos IgA se cuantificaron mediante una prueba ELISA de fabricación propia. Los títulos se expresaron en UA/mL con un límite de detección de 0,6. ⁽¹¹⁾ Los títulos de NAb se detectaron mediante un ensayo de microneutralización viral utilizando variantes del SARS-CoV-2: D614G (30654/21 D614G 1PVE6), Beta (34959/21 1PVE6 Sudáfrica), y Delta (57383/21 Delta 1PVE6) en la fase I, y D614G y Omicron (8649/22 OMICRON BA1 1PVE6) en la fase II.

Se utilizaron células Vero E6 (ATCC No. CRL-1586) para aislar el pasaje y el MNA. Las muestras de suero se inactivaron por calor a 56 °C durante 30 min y se realizaron diluciones seriadas dobles (de 1:10 a 1:2560). Los títulos de NAb se calcularon utilizando el método de Reed-Muench, como lo describen Johnson y colaboradores. ⁽¹²⁾ La neutralización viral se realizó en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK, La Habana, Cuba) bajo condiciones de bioseguridad nivel 3 (BSL-3). Los títulos de NAb se calcularon como la dilución sérica más alta sin efecto citopático en el quinto día posterior a la infección. Para un título de NAb < 10, se asignó un valor final de 5 para los cálculos estadísticos. El manejo de los datos y el procesamiento estadístico se realizó como se explica en Lemos-Pérez G y colaboradores. ⁽¹⁰⁾

RESULTADOS

Seguridad

En la primera fase del estudio la seguridad de la vacuna se siguió por 28 días. Se notificaron EA relacionados con la vacunación con Mambisa en el 45,6 % (41/90) de los participantes, 13,3 % (12/90); 16,7 % (15/90) y 15,6 % (14/90) de los grupos con atomizador intranasal (AZ), espray nasal (S) y gotero nasal (D), cada uno con 30 individuos respectivamente. En esos 41 individuos con EA se reportaron un total de 102 EA relacionados con la vacunación con Mambisa, el 31,6 % (31/98) en los que utilizaron el dispositivo AZ, el 33,7 % (33/98) en el grupo que utilizó el dispositivo S y el 34,7 % (34/98) en el grupo D. Las cefaleas fueron los EA más frecuentes observados en todos los grupos y como eventos locales asociados a la ruta de inmunización se observó la congestión nasal y la rinitis.

En cuanto a la intensidad predominaron los EA de intensidad leve. En esta fase el 4,4 % (4/90) de los participantes reportaron EA de intensidad severa, incluyendo, uno con hipertensión, uno con prurito (grupo S), uno con dolor de cabeza, dolor de garganta y otalgia, y uno con otalgia y congestión nasal (ambos en el grupo D), (tabla 1).

La seguridad de la vacuna se confirmó en el estudio clínico fase II donde los EA se siguieron por 14 días. Se notificaron EA relacionados con la vacunación con Mambisa en el 26,1 % (134/513) de los participantes, cifra inferior a lo reportado en la fase I. En esos 134 individuos se reportaron un total de 274 EA relacionados con la vacunación. Las cefaleas fueron los EA más frecuentes observados y como eventos locales asociados a la ruta de inmunización, al igual que en la

Tabla 1. Porcentajes de respondedores a la vacunación con Mambisa en cada grupo incluido en el estudio fase I, en el análisis por intención de tratar y por protocolo

Variable	Grupos			Total
	Atomizador (AZ)	Espray (S)	Gotero (D)	
Por intención de tratar				
Respondedores-n/N	25/30	25/30	22/30	72/90
(%; 95 % IC)	(83,3; 65,2–94,3)	(83,3; 65,2–94,3)	(73,3; 54,1–87,7)	(80,8; 72,6–87,4)
Valor de <i>p</i>	0,0009	0,0009	0,0218	< 0,0001
Por protocolo				
Respondedores-n/N	25/30	25/29	22/29	72/88
(%; 95 % IC)	(83,3; 65,2–94,3)	(86,2; 68,3–96,1)	(80,0; 61,0–92,4)	(84,3; 76,4–90,4)
Valor de <i>p</i>	0,0009	0,0007	0,0119	< 0,0001

Nota: Los valores p corresponden a una prueba de comparación unilateral de una proporción ($\alpha = 0,0125$) con respecto al punto final de criterio de éxito definido para el estudio (> 55 % de respondedores).

fase I, se observó la congestión nasal y la rinitis. La mayoría de los EA se resolvieron espontáneamente en las primeras (24 a 48) horas sin medicación.

Inmunogenicidad sistémica

Con relación a la respuesta inmunológica todos los individuos aumentaron sus títulos y la funcionalidad de anticuerpos anti-RBD después de la dosis de refuerzo, cumpliéndose los criterios de éxito del estudio a pesar de que muchos de los voluntarios partieron de títulos elevados debido a su contacto previo con el virus, lo que impidió en estos individuos lograr los parámetros de incremento fijados como criterio de éxito. Estos sujetos, no obstante incrementar a altos valores los títulos de anticuerpos y su capacidad inhibitoria, y posiblemente manteniendo alto nivel de protección, se consideraron no respondedores acorde con el protocolo clínico, manteniendo el rigor de la investigación.

En el estudio fase I, por intención de tratar los resultados fueron comparables entre los grupos. En los grupos AZ y S que emplearon el atomizador nasal y el espray nasal un 83,3 % y 86,2 % de los individuos respectivamente, incrementaron su respuesta cumpliendo con los criterios de éxito. El grupo D que utilizó el gotero también mostró un 73,3 % de cumplimiento de los criterios de éxito. Se obtuvieron resultados similares en el análisis por protocolo. En todos los grupos se superó de forma significativa los porcentajes de respuesta definidos como criterio de éxito: mayor que 55 % de respondedores respecto a los valores iniciales (ver tabla 1).

En el estudio de fase II los participantes se estratificaron en menores y mayores de 60 años con el propósito de evaluar la inmunogenicidad de la vacuna en ambos grupos etarios. En ambos estratos analizados en conjunto y por separado, la administración intranasal de Mambisa superó el criterio de éxito establecido (mayor que 70 % de respondedores respecto a los valores iniciales). En el análisis por intención de tratar, 366 de los 514 voluntarios respondieron, alcanzando un 71,2 % (IC 95 %: 67,1-75,1). En el análisis por protocolo, 366 de los 494 voluntarios respondieron, para un 74,1 % (IC 95 %: 70,0-77,9). Al estratificar por edad, en los voluntarios de hasta 60 años, el análisis por protocolo mostró respuesta en 222 de 294 participantes, equivalente a 75,5 % (IC 95 %: 70,2-80,3). En los mayores de 60 años, respondieron 144 de 200 voluntarios, para un 72,0 % (IC 95 %: 65,2-78,1).

En el estudio fase I los títulos séricos de IgG anti-RBD aumentaron significativamente en todos los grupos de vacunación (figura 1A). En el grupo AZ la diferencia de las medianas de los títulos (MD) fue de 22,0 UA/mL (IC 95%: 11,4-122,3); el grupo S mostró la MD más alta, 57,5 UA/mL (IC 95%: 28,6-186,3), seguido por el grupo D; 45,5 UA/mL (IC 95%: 12,7-89,89). Los

títulos séricos de IgA anti-RBD también aumentaron en todos los grupos de vacunación (figura 1B). Sin embargo, al comparar los diferentes dispositivos de administración el grupo D mostró las tasas más bajas de MD y de seroconversión.

La funcionalidad de los anticuerpos dada por los porcentajes de inhibición también aumentó después de las dosis de refuerzo (figura 1C). El grupo AZ mostró una DM de 53,0 % (IC 95 %: 30,7-65,6), similar al grupo S 57,7 % (IC 95 %: 40,1-75,5), siendo la más baja la del grupo D 40,8 % (4,1-73,9).

Los títulos de anticuerpos neutralizantes (NAb) contra las variantes del SARS-CoV-2 aumentaron significativamente en todos los grupos de vacunación (paneles de la figura 1D, E, F), pero principalmente contra la variante Delta en todos los grupos de vacunas. La respuesta más baja se observó contra la cepa D614G, y las diferencias entre las respuestas contra las variantes, de mayor a menor, fueron: Delta > Beta > D614G.

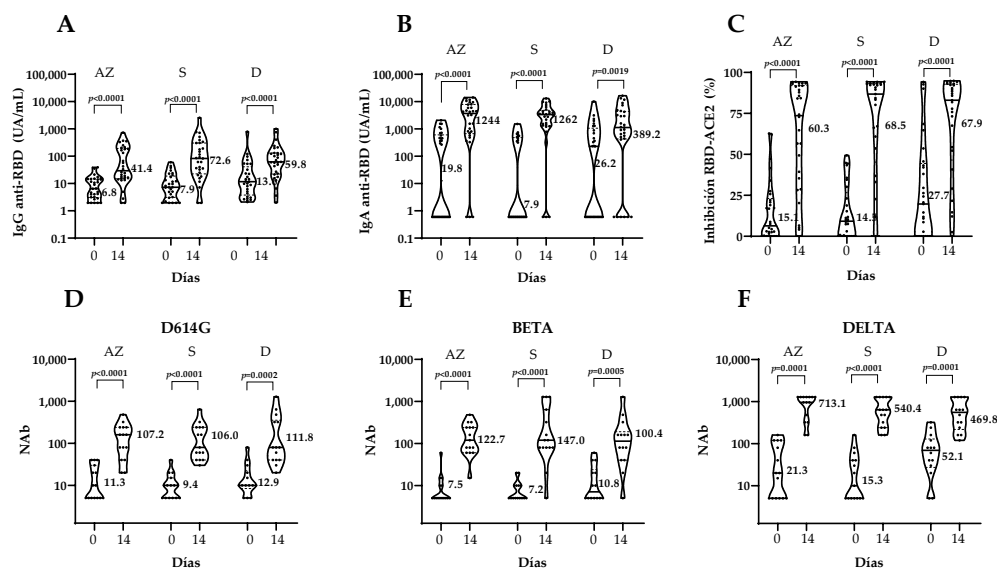
Aunque los resultados para los 3 dispositivos nasales no difirieron en gran medida entre el atomizador y el spray nasal, se seleccionó el atomizador para la fase II del estudio, debido a la mayor facilidad de adquisición y la factibilidad de su producción en el país. En el estudio fase II el análisis por intención de tratar arrojó un 71,2 % (IC 95 %: 67,1-75,1) de respondedores con el candidato vacunal Mambisa, similar al análisis por protocolo con 74,1 % (IC 95 %: 70,0-77,9), siendo similar el por ciento de respondedores en ambos grupos etarios 75,5 % vs 72,0 % en menores y mayores de 60 años respectivamente.

Los títulos de IgG anti-RBD aumentaron significativamente después de la dosis de refuerzo (ver figura 1G). Los valores de MD fueron superiores a los observados en la fase I. Los títulos de IgA anti-RBD también aumentaron después de la dosis de refuerzo (ver figura 1H), alcanzando el candidato vacunal Mambisa una DM de 2143 UA/mL (IC 95 %: 1658-2485). La inhibición de la unión de RBD:ACE2 también aumentó significativamente después de la aplicación de refuerzo (figura 1I) con una DM de 34,5 % (IC 95 %: 29,3-38,1). Los títulos de NAb fueron altos después de la dosis de refuerzo (paneles de la figura 1 J, K). Los títulos de NAb contra la variante D614G casi duplicaron los de Omicron, alcanzando 262,0 vs 156,3, respectivamente.

Cuando se comparó la respuesta inmunológica por grupo de edad, se observó un aumento estadísticamente significativo similar en los títulos de IgG anti-RBD. Sin embargo, inesperadamente el GMT de IgG anti-RBD y de IgA fue ligeramente mayor en los vacunados de mayor edad el día 14 (figura 2 A, B).

Con respecto a los títulos de IgA anti-RBD, el comportamiento fue similar, los vacunados con el candidato vacunal Mambisa mayores de 60 años mostraron una DM de 2460 (IC del 95 % 1811-3133), casi el doble que los menores de

Fase I



Fase II

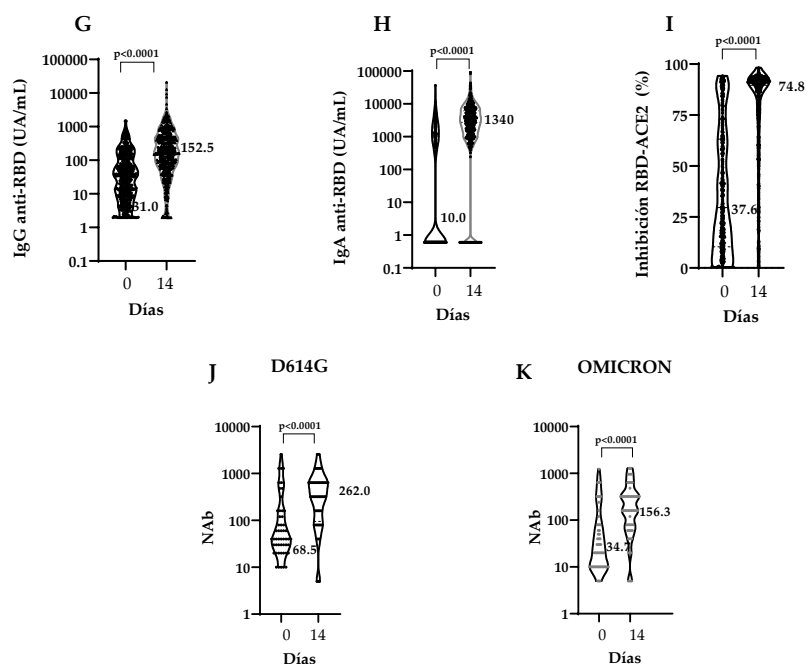


Fig. 1. Resultados cuantitativos de las variables de inmunogenicidad en ambas fases del estudio, al inicio (día 0) y 14 días después de la dosis de refuerzo (día 14). ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2. UA/mL: unidades arbitrarias por mL. AZ, S y D: dispositivos de aplicación nasal de Mambisa (atomizador, spray y gotero). NAb: títulos de anticuerpos neutralizantes. RBD: dominio de unión al receptor. Los números representan GMT (media geométrica de los títulos de inhibición). Fase I: los gráficos representan los grupos de vacunación con Mambisa AZ ($n = 30$), S ($n = 29$) y D ($n = 29$). Panel (A): títulos de IgG anti-RBD. Panel (B): títulos de IgA anti-RBD. Panel (C): porcentajes de inhibición de la unión RBD:ACE2. Paneles (D-F): títulos de NAb en los grupos de vacunación AZ ($n = 15$), S ($n = 15$) y D ($n = 14$) contra las variantes D614G, Beta y Delta del SARS-CoV-2, respectivamente. Fase II: los gráficos representan el grupo de vacunación Mambisa ($n = 494$). Panel (G): títulos de IgG anti-RBD. Panel (H): títulos de IgA anti-RBD. Panel (I): porcentajes de inhibición de la unión de RBD:ACE2. Paneles (J,K): títulos de NAb ($n = 52$) contra las variantes D614G y Omicron (BA.5) del SARS-CoV-2, respectivamente.

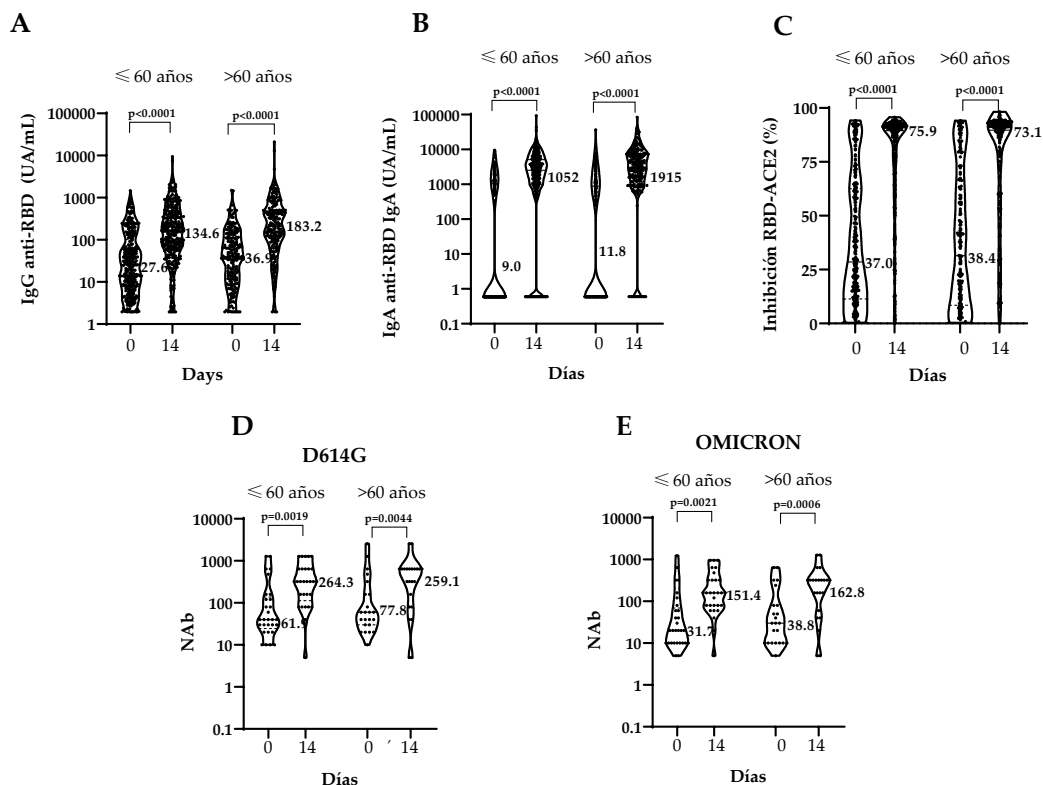


Fig. 2. Resultados de inmunogenicidad del estudio Fase II por grupo de etario (≤ 60 años y > 60 años) al inicio (día 0) y 14 días después de la dosis de refuerzo (día 14). ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2. UA/mL: unidades arbitrarias por mL. NAb: títulos de anticuerpos neutralizantes. RBD: dominio de unión al receptor. Los paneles (A, B) muestran los títulos de anticuerpos IgG e IgA anti-RBD, respectivamente. El panel (C) muestran los porcentajes de inhibición de la unión de RBD:ACE2. Los paneles (D, E) muestran los títulos de NAb contra las variantes D614G y Omicron del SARS-CoV2, respectivamente. Los números representan la media GMT (en el caso de la inhibición).

60 que fue de 1893 (IC del 95 % 1435-2376). Los resultados de la inhibición de la unión de RBD:ACE2 fueron similares en ambos grupos de edad (figura 2 C).

En cuanto a la influencia de la edad en los resultados de NAb, los títulos de neutralización basales fueron bajos frente a la cepa D614G y a Omicron. Tras la dosis de refuerzo se observó un aumento significativo de NAb debido a la vacunación. Este aumento fue mayor en sujetos de edad mayor que 60 años, tanto frente a las variantes D614G como con Omicron (figura 2 D, E).

Los NAb frente a D614G y Omicron no mostraron diferencias significativas en individuos de edad menor que 60 y mayor que 60 años, siendo mayor la DM en los mayor que 60 años con DM de 290 (IC del 95 % 0,0-560,0) vs 200 (IC del 95 % 40,0-310,0) frente a la cepa D614G respectivamente y 150,0 (IC del 95 % 20,0-290,0) vs 120,0 (IC del 95 % 50,0-260,0) frente a la variante Omicron en mayor que 60 vs menor que 60 años, respectivamente.

Inmunogenicidad de mucosa

En el caso de la respuesta de anticuerpos IgA en secreción nasal, se analizaron 24 muestras de individuos incluidos en el estudio fase I, en el grupo S, en el que se utilizó el dispositivo de administración spray nasal, similar al utilizado en la fase II. Los niveles de IgA se incrementaron hacia el día 14 del estudio alcanzando una media geométrica de 159,9 UA/mL (IC del 95 % 126,5-202,2), mostrando la mayor DM geométricas con respecto al día 0 del estudio, con valores de 102,1 UA/mL. (figura 3).

En el caso de la inhibición de la unión RBD:ACE2, en las mismas muestras de secreción nasal (figura 4), se observó un aumento significativo de los porcentajes de inhibición a partir del día 5 con 21,43 % y que se incrementan hacia el día 14 hasta 34,14 %. Las DM son de 15,2 y 27,9 los días 5 y 14 del estudio, respectivamente.

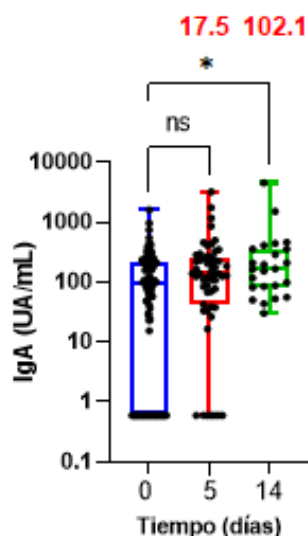


Fig. 3. Comportamiento de los títulos de anticuerpos IgA en muestras de mucosa nasal de los convalecientes vacunados con Mambisa, antes de la inmunización, y los días 5 y 14 del estudio. Los grupos se compararon por un test de comparación múltiple de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$) contra los niveles basales de anticuerpos (día 0). Los números en rojo muestran las diferencias de medias con respecto a los valores del día 0 del estudio.

DISCUSIÓN

El perfil de seguridad mostrado por el candidato vacunal Mambisa evidenció la elevada seguridad del empleo de vacunas de subunidades proteicas obtenidas por técnicas de ingeniería genética, incluida la administración por la ruta nasal, contrario a lo que sucede con otras plataformas de vacunas.^(13,14) La respuesta humoral inducida por la vía intramuscular protege el tracto respiratorio inferior, pero no activa las células de memoria residentes específicas del tejido de mucosa, necesarias para una protección duradera en el tracto respiratorio superior y la reducción de las tasas de transmisión.⁽¹⁵⁾ A diferencia de la ruta intramuscular la inmunización mucosal puede inducir respuestas inmunes adaptativas, caracterizadas por anticuerpos IgA secretores y también puede estimular eficazmente una potente respuesta inmune sistémica y generar anticuerpos séricos con propiedades neutralizantes, lo que refleja la conexión entre los sistemas inmunes mucosal y sistémico, como se evidenció en el estudio fase II, donde los títulos de IgG anti-RBD aumentaron más de 5 veces, y la capacidad de inhibición de los anticuerpos aumentaron en más del 30 %. Además, los títulos de IgA sérica anti-RBD aumentaron en más de 2000 UA/mL.^(16,17)

La capacidad inmunopotenciadora del HBcAg, incluido en la formulación de Mambisa, favorece una respuesta inmune local y sistémica a través de múltiples vías de señalización de

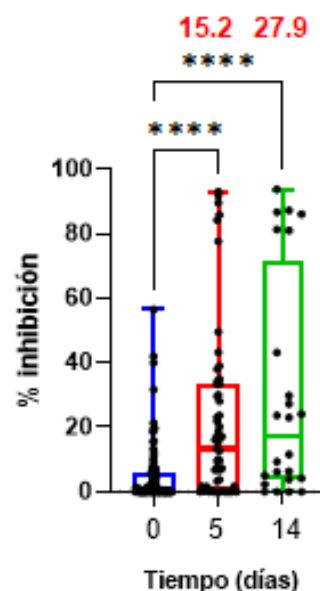


Fig. 4. Comportamiento de los porcentajes de inhibición en muestras de la secreción nasal de los individuos vacunados con Mambisa, antes de la inmunización, y a los 5 y 14 días de la administración del candidato vacunal. Los grupos se compararon por un test de comparación múltiple de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$) contra los niveles basales de anticuerpos (día 0). Los números en rojo muestran las diferencias de medias con respecto a los valores del día 0 del estudio.

receptores tipo Toll, siendo un componente esencial para el desarrollo de Mambisa al no poder utilizarse por la ruta nasal los adyuvantes que han sido ampliamente utilizados en vacunas intramusculares.⁽¹⁸⁾

Los por cientos de inhibición inducidos a nivel de la mucosa nasal, son inferiores a los que se logran en suero, lo que posiblemente esté influenciado por la insuficiencia de la técnica analítica y la composición y densidad de la muestra, así como su limitado volumen; no obstante la funcionalidad de los anticuerpos producto de la inmunidad híbrida (infección natural y vacunación) es superior a la vacunación o la infección natural por separado, correlacionando estos niveles de inhibición con neutralización viral.

En la fase I se observaron diferentes niveles de respuesta a las variantes virales de SARSCoV2, siendo los títulos más altos de NAb contra las variantes Delta y Beta, y los títulos más bajos contra D614G. Esto resulta interesante porque, en general, las vacunas COVID-19 han mostrado una respuesta neutralizante menor a la variante Beta.⁽¹⁹⁾ Una explicación podría ser que las variantes Beta y Delta eran las que más habían circulado en Cuba antes del reclutamiento de voluntarios para este estudio y los resultados muestran la capacidad de la vacuna para activar las células B secretoras de anticuerpos de alta afinidad contra los epitopos conservados

entre las diferentes variantes. ⁽²⁰⁾ Estos hallazgos subrayan el papel fundamental de las dosis de refuerzo para las personas convalecientes y destacan la sólida respuesta generada por la inmunidad híbrida.

En la fase II, los anticuerpos post-refuerzo mostraron actividad neutralizante contra la variante Ómicron en ambos grupos de vacunación. Cabe destacar, que los voluntarios incluidos en el estudio se infectaron antes de noviembre de 2021, cuando las variantes de Ómicron aún no circulaban en Cuba. ⁽¹⁸⁾ Esto corrobora que la evasión inmunitaria de Ómicron es menos pronunciada en individuos con inmunidad híbrida como resultado de una infección previa y la vacunación.

Conclusiones

La administración del candidato vacunal Mambisa por la ruta intranasal como dosis de refuerzo en individuos convalecientes de COVID-19 fue segura y bien tolerada. Mambisa fortaleció la respuesta inmunitaria de forma significativa independientemente del grupo etario de los voluntarios. Estos resultados constituyen el primer reporte de respuesta inmunológica a nivel de mucosa en humanos con un candidato vacunal de subunidad contra el SARS-CoV-2 y permiten proyectar estudios más amplios para evaluar la eficacia de la vacuna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rossi MA, Cena T, Binala J, Alessi D, Scotti L, Faggiano F. Evaluation of the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization in vaccinated and previously infected subjects based on real world data. *Sci. Rep.* 2023;13(1):2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28129-7>
- Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Krause R, Ioannidis JPA. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. *Environ Res.* 2022 Jun;209:112911. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112911>
- Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, *et al.* Protection against the omicron variant from previous SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(13):1288-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2200133>
- Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, *et al.* Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: A systematic review and meta-regression. *Lancet Infect. Dis.* 2023;23(5):556-557. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00891-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00891-5)
- Gorry C. Vaccines and Public Trust: Containing COVID-19 in Cuba. *MEDICC Rev.* 2022;24(1):9-13. Disponible en: <https://doi.org/10.37757/MR2022.V24.N1.11>
- Limonta-Fernández M, Chinae-Santiago G, Martín-Dunn AM, Gonzalez-Roche D, Bequet-Romero M, Marquez-Perera G, *et al.* An engineered SARS-CoV-2 receptor-binding domain produced in *Pichia pastoris* as a candidate vaccine antigen. *New Biotechnol.* 2022;72:11-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2022.08.002>
- Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Ensayo Clínico Fase I/II adaptativo, aleatorizado, de grupos paralelos, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad en adultos de dos candidatos vacunales basados en subunidades de RBD recombinante para la prevención de COVID19 en esquemas que emplean la vía de administración nasal. Estudio MAMBISA [Internet]. Cuba: CENCEC; 2024 [citado 29 nov 2024]. Disponible en: <https://rp-cec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000345-Sp>
- Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Evaluación del efecto y la seguridad de una dosis de refuerzo de Mambisa o Abdala contra la COVID-19 (Estudio BACONAO). [Internet]. Cuba: CENCEC; 2024 [citado 29 nov 2024]. Disponible en: <https://rpceec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000398-Sp>
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos; Equipos y Dispositivos Médicos. Mambisa (CIGB 669 y CIGB 66); Aprobación. Ensayo Clínico Fase I/II Adaptativo; Aleatorizado; de Grupos Paralelos; para Evaluar la Seguridad e Inmunogenicidad en Adultos de dos Candidatos Vacunales; Basados en Subunidades de RBD Recombinante para la Prevención de COVID-19 en Esquemas que Emplean la vía de Administración Nasal. (COVID-19). Cuba: CECMED; 2024 [citado 29 nov 2024]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/covid-19/aprobaciones/mambisa-cigb-669-cigb-66>
- Lemos-Pérez G, Barrese-Pérez Y, Chacón-Quintero Y, Uranga-Piña R, Avila-Albuérne Y, Figueroa-García I, *et al.* Safety and immunogenicity of the intranasal vaccine candidate Mambisa and the intramuscular vaccine Abdala used as booster doses for COVID-19 convalescents: A randomized phase 1-2 clinical trial. *Vaccines.* 2024;12(9):1001. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines12091001>
- Lemos-Perez G, Chavez-Valdes S, Gonzalez-Formental H, Freyre-Corrales G, Vazquez-Arteaga A, Alvarez-Acevedo B, *et al.* Elevated Antibody Titers in Abdala Vaccinees Evaluated by ElecsysR Anti-SARS-Cov-2 S Highly Correlate with UMELISA SARS-Cov-2 ANTI RBD; ACE-2 Binding Inhibition and Viral Neutralization Assays. *J Biotechnol Biomed.* 2022;5:151-7. Disponible en: <https://doi.org/10.26502/jbb.2642-91280055>
- Johnson VA, Byington RE, Nara PL. Quantitative assays for virus infectivity. En: Aldovini A, Walker BD, editores. *Techniques in HIV Research.* London: Palgrave Macmillan; 1990. p. 87119. Disponible en: [doi:10.1007/978-1-349-11888-5_4](https://doi.org/10.1007/978-1-349-11888-5_4)
- Takada K, Taguchi K, Samura M, Igarashi Y, Okamoto Y, Enoki Y, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccine-related myocarditis and pericarditis: An analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Infect Chemother.* 2025. Jan;31(1):102485. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2024.07.025>
- Lataster R. Changing views toward mRNA based covid vaccines in the scientific literature: 2020-2024. *Pol Ann Med.* 2024;31(2):158-61. Disponible en: <https://doi.org/10.29089/paom/189961>
- Butler SE, Crowley AR, Natarajan H, Xu S, Weiner JA, Bobak CA, *et al.* Distinct Features and Functions of Systemic and Mucosal Humoral Immunity Among SARS-CoV-2 Convalescent Individuals. *Front Immunol.* 2021, Jan 28;11:618685. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.618685>
- Alu A, Chen L, Lei H, Wei Y, Tian X, Wei X. Intranasal COVID-19 vaccines: From bench to bed. *EBioMedicine.* 2022 feb;76:103841. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103841>

17. Miquel-Clopés A, Bentley EG, Stewart JP, Carding SR. Mucosal vaccines and technology. Clin Exp Immunol. 2019;196(2):205-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cei.13285>
18. Aguilar JC, Aguiar JA, Akbar SMF. Action Mechanisms and Scientific Rationale of Using Nasal Vaccine (HeberNasvac) for the Treatment of Chronic Hepatitis B. Vaccines. 2022;10(12):2087. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines10122087>
19. Evans JP, Zeng C, Carlin C, Lozanski G, Saif LJ, Oltz EM, Gumi-na RJ, Liu SL. Neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV-2 mRNA vaccination wane over time and are boosted by breakthrough infection. Sci Transl Med. 2022;14(637):eabn8057. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn8057>
20. Guzmán MG, Pérez L, Tejero Y, Mederos D, Aguado ME, Pintos Y, et al. Emergence and evolution of SARS-CoV-2 genetic variants during the Cuban epidemic. J Clin Virol Plus. 2022;2(4):100104. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2022.100104>

Recibido: 23/04/2026

Aprobado: 30/04/2026

Agradecimientos

Los autores agradecen a los voluntarios por su disposición a participar en el estudio. Agradecemos a los trabajadores de la salud de todos los centros de salud incluidos en este estudio. Agradecemos el apoyo del Grupo Nacional de Promoción y Distribución del CIGB por el apoyo brindado al estudio en la recolección y transporte de muestras, suministros y vacunas. Al Grupo de colaboradores de Investigación y Ensayos Clínicos que incluye personal e instituciones responsables del seguimiento y la realización del estudio, la evaluación de las muestras e investigadores de los centros participantes.

Conflictos de interés

La mayor parte de los autores son trabajadores del Centro de Ingeniería Genética (CIGB) y Biotecnología, Centro patrocinador del candidato vacunal Mambisa, Eulogio Pimentel Vázquez y Eduardo Martínez Díaz son trabajadores del Grupo de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica, OSDE BioCubaFarma, del cual forma parte el CIGB, se involucraron en el diseño del estudio, la interpretación de los datos y la redacción del manuscrito, pero no en la recopilación o el análisis de los datos. Los demás autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

- Conceptualización: Yinet Barrese Pérez; Rolando Uranga Pina; Gerardo Enrique Guillen Nieto
- Curación de datos: Yinet Barrese Pérez; Rolando Uranga Pina; Yisel Ávila Albuerne; Iglermis Figueroa García; Martha M. Gómez Vázquez; Marjoris Pinera Martínez
- Análisis formal: Yinet Barrese Pérez; Rolando Uranga Pina

- Adquisición de financiación: Miladys Limonta Fernández; Marta Ayala Avila; Eduardo Martínez Díaz; Eulogio Pimentel Vázquez
- Investigación: Gilda Lemos Pérez; Yahima Chacón Quintero; Yisel Ávila Albuerne; Iglermis Figueroa García; Martha M. Gómez Vázquez; Marjoris Pinera Martínez; Sheila Chávez Valdés; Ricardo Ulises Martínez Rosales; Lismay Ávila Díaz; Amalia Vázquez Arteaga; Hany González Formental; Giselle Freyre Corrales; Edelgis Coizeau Rodríguez
- Metodología: Gerardo Enrique Guillen Nieto
- Administración del proyecto: Iglermis Figueroa García; Gerardo Enrique Guillen Nieto
- Supervisión: Yinet Barrese Pérez; Yisel Ávila Albuerne; Iglermis Figueroa García; Martha M. Gómez Vázquez; Marjoris Pinera Martínez
- Redacción del borrador original: Gilda Lemos Pérez
- Redacción de la revisión y edición: Gerardo Enrique Guillen Nieto

Registro de Ensayos Clínicos

El estudio fue registrado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (Código RPCEC00000382, <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000382-En/>)

Declaración del Comité de Revisión Institucional

El ensayo se realizó de acuerdo con los principios de BPC y fue aprobado por la Autoridad Reguladora Nacional de Cuba (CECMED); código IG/CIGB-66I-669N/SARSCoV-2/2101. El protocolo siguió las pautas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los Comités de Ética y Revisión en cada sitio clínico. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio.

Financiamientos

Esta investigación fue financiada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba, y el Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, CITMA, Cuba).

Cómo citar este artículo

Guillen Nieto GE, Lemos Pérez G, Barrese Pérez Y, Ávila Albuerne Y, Figueroa García I, Gómez Vázquez MM. Mambisa: Candidato vacunal de subunidad contra el SARS-CoV-2 et al. An Acad Cienc Cuba [Internet] 2025 [citado en día, mes y año];15(4):e3257. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/3257>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2025.

