



## Mimetismo molecular e interacciones entre la glicoproteína S de SARS-CoV-2 y proteínas humanas

## Molecular mimicry and interactions between SARS-CoV-2 S glycoprotein and human proteins

Kendria Beatriz Góngora-Parra<sup>1</sup> , Nataly Rodríguez-González<sup>1</sup> , Orlando Rafael Serrano-Barrera<sup>1,2</sup>  

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”.

<sup>2</sup>Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Las Tunas. Cuba.

Recibido: 24 de mayo de 2021

Aprobado: 22 de junio de 2021

### RESUMEN

**Fundamento:** el mimetismo entre la glicoproteína S de SARS-CoV-2 y moléculas humanas puede ser parte de los mecanismos implicados en las afectaciones causadas por el virus en órganos diana.

**Objetivo:** identificar, con el empleo de herramientas bioinformáticas, el mimetismo molecular y las interacciones entre la glicoproteína S y proteínas humanas.

**Métodos:** se seleccionaron cinco epítopes T de la glicoproteína S de SARS-CoV-2, presentados por HLA-A\*0201 y HLA-DRB1\*0301, para buscar secuencias homólogas en la base de datos de antígenos tumorales TANTIGEN, mediante la herramienta BLASTP. Se escogieron aquellas proteínas humanas con al menos seis aminoácidos compartidos y más del 60 % de similitud. Sus características fueron tomadas de la base de datos UniProt y la representación de sus interacciones con otras proteínas humanas fue modelada en STRING. Los resultados fueron comparados con las interacciones predichas de la glicoproteína S con proteínas humanas, según Bio-Grid.

**Resultados:** en la base de datos TANTIGEN se encontraron 11 proteínas humanas con similitud para los epítopes T de la gp S. Entre ellas, CSPG4 aparece reportada entre las interacciones de la gp S. Las proteínas identificadas participan en vías metabólicas, de señalización y activación celular. Se identificaron diez moléculas con interacción por cada una de las proteínas humanas: F2, USP10, SMU1, LPHN2 y GPC3, que aparecen como potenciales interactores con gp S de SARS-CoV-2.

**Conclusiones:** el mimetismo entre los epítopes de la glicoproteína S y las proteínas humanas puede ser parte de los mecanismos patogénicos durante la infección por SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** MIMETISMO MOLECULAR; GLICOPROTEÍNA S; SARS-COV-2; COVID-19.

**Descriptores:** ADAPTACIÓN BIOLÓGICA; VIRUS DEL SRAS; INFECCIONES POR CORONAVIRUS.

### ABSTRACT

**Background:** mimicry between SARS-CoV-2 S glycoprotein and human molecules may be part of the mechanisms involved in the damages caused by the virus to target organs.

**Objective:** to identify, with the use of bioinformatic tools, the molecular mimicry and interactions between S glycoprotein and human proteins.

**Methods:** five SARS-CoV-2 S glycoprotein T cell epitopes, presented by HLA-A\*0201 and HLA-DRB1\*0301, were selected to search for equivalent sequences in TANTIGEN, a tumor antigens database, using BLASTP tool. We chose those human proteins that shared at least six amino acids and more than 60 % of equivalence. Their characteristics were taken from UniProt database, and the representation of their interactions with other human proteins was modeled in STRING. The results were compared to predicted interactions of S glycoprotein and human proteins, according to Bio-Grid.

**Results:** in TANTIGEN database 11 human proteins were found with equivalence to gp S T epitopes. Among them, CSPG4 is reported in S glycoprotein interactions. The identified proteins take part in metabolic, signaling and cellular activation. Ten molecules interacting with at least one of the human proteins were identified: F2, USP10, SMU1, LPHN2 and GPC3, which appeared as potential interactors with SARS-CoV-2 S glycoprotein.

**Conclusions:** mimicry between S glycoprotein epitopes and human proteins may be part of the pathogenic mechanisms during the infection due to SARS-CoV-2.

**Keywords:** molecular mimicry; S glycoprotein; SARS-COV-2; COVID-19.

**Descriptors:** ADAPTATION, BIOLOGICAL; SARS VIRUS; CORONAVIRUS INFECTIONS.



Citar como: Góngora-Parra KB, Rodríguez-González N, Serrano-Batista OR. Mimetismo molecular e interacciones entre la glicoproteína S de SARS-CoV-2 y proteínas humanas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2021; 46(4). Disponible en: <http://revzoiломarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2810>.



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

## INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (por sus siglas, del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) fue identificado por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, como el agente causal de la actual pandemia de COVID-19, declarada como tal por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. Este patógeno tiene entre sus características la presencia de una proteína de superficie, llamada espiga (*spike*, en inglés). La glicoproteína S (gp S), como también se le denomina, es el elemento estructural clave para los dos primeros eventos del ciclo de la infección: la unión a su receptor, la molécula ACE2 humana, y la fusión con la membrana celular para iniciar la penetración, lo cual la convierte en un antígeno relevante y una diana deseable para el desarrollo de vacunas y fármacos, pues su bloqueo o neutralización impediría el ciclo viral. <sup>(1,2)</sup>

La COVID-19 es considerada una enfermedad sistémica, dado que afecta múltiples órganos y sistemas, incluyendo la piel, los riñones, los sistemas respiratorio, cardiovascular, nervioso, digestivo y hematológico. <sup>(3)</sup> Los efectos del virus en el organismo pueden deberse a la acción directa del virus, a las consecuencias de la respuesta inmune al virus o por la interferencia del virus en la maquinaria metabólica de la célula. Entre los mecanismos con los que se intenta explicar los fenómenos relativos a la infección, está la existencia de secuencias homólogas entre regiones de moléculas del coronavirus y varias proteínas humanas, lo que se conoce como mimetismo molecular: los antígenos virales desencadenan una respuesta inmune que muestra reactividad cruzada con antígenos propios. <sup>(4,5)</sup> Ello podría relacionarse con algunos de los diversos trastornos autoinmunes ya descritos en la COVID-19: síndrome de Guillain-Barré, fenómenos trombóticos, anemia hemolítica, síndrome de aglutininas frías y otros. <sup>(4)</sup>

Por otra parte, pueden tener lugar interacciones entre las proteínas virales y componentes de las vías genéticas, inmunitarias o metabólicas de la célula infectada, lo que afectaría las funciones implicadas en cada caso. Llama la atención que algunos investigadores han comenzado a explorar las relaciones entre este virus y los tumores malignos; en tal sentido, se ha reportado el análisis de la expresión de los receptores para el SARS-CoV-2 en diversos tipos de cáncer, como los del tubo digestivo, pulmón y mama, y que la infección podría influir en el microambiente tumoral. <sup>(6-8)</sup> Es creciente el número de reportes que abordan las interacciones y mecanismos patogénicos durante la infección por SARS-CoV-2. <sup>(4,9,10)</sup> Estas observaciones sugieren que el examen de las vías que contribuyen a la patogénesis de la autoinmunidad, así como de las interacciones entre moléculas del patógeno y del hospedero, podrían proveer claves para conocer y tratar mejor la COVID-19.

En el presente estudio se empleó un enfoque experimental que, por medio de herramientas y recursos bioinformáticos, combina la búsqueda de mimetismo molecular, tomando como punto de comparación cerca de cinco mil antígenos tumorales, para evaluar las posibles interacciones entre la gp S del SARS-CoV-2 y proteínas humanas, así como sus implicaciones en las afectaciones del virus en los órganos diana y la salud humana en general.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron cinco epítopes T de la glicoproteína S de SARS-CoV-2, predichos para la molécula HLA-A\*0201, muy frecuente en la población cubana, <sup>(11)</sup> los cuales habían sido previamente reportados: <sup>(2)</sup> YLQPRTFLL (posición 269-277), FIAGLIAIV (1220-1228), LITGRLQSL y RLQSLQTYV (996-1008), así como PINLVRDLPQGFSA (209-222), identificado para la molécula HLA-DRB1\*0301. <sup>(12)</sup>

Cada uno de ellos fue empleado para buscar secuencias homólogas en la base de datos de antígenos tumorales TANTIGEN (<http://projects.methilab.org/tadb/>), versión 2.0, actualización del 19 de junio de 2020, <sup>(13)</sup> mediante la herramienta BLASTP 2.2.31+, con los parámetros de referencia (matriz PAM30; penalidades por existencia de brechas y su extensión, de 9 y 1, respectivamente). A partir de los resultados obtenidos, se escogieron aquellas proteínas humanas con al menos seis aminoácidos compartidos y más del 60 % de similitud con los epítopes de la glicoproteína S, a partir del modelo de autoinmunidad por mimetismo molecular de Oldstone. <sup>(14)</sup>

Las características de las proteínas humanas identificadas fueron tomadas de la base de datos UniProt (<http://www.uniprot.org/>). Los gráficos de sus niveles de expresión en muestras de tejidos tumorales fueron obtenidos de *The Human Protein Atlas* (<https://v17.proteinatlas.org/>). La representación de las interacciones con otras proteínas humanas fue modelada en STRING (<https://string-db.org/>), limitando la búsqueda a aquellas moléculas propias de *Homo sapiens*. Los resultados fueron comparados con las interacciones predichas de gp S con proteínas humanas, según Bio-Grid (<https://thebiogrid.org/4383848>).

## RESULTADOS

La última actualización de la base de datos TANTIGEN contiene 4297 secuencias de antígenos tumorales humanos. Entre ellos se encontraron 15 registros, correspondientes a 11 proteínas humanas, con similitud para los epítopes T de la gp S del SARS-CoV-2, de acuerdo con las condiciones del diseño experimental del presente reporte (**tabla 1**).

La **tabla 2** contiene un resumen de algunas de las propiedades de las proteínas humanas con epítopes T compartidos con gp S.

**TABLA 1. Antígenos tumorales humanos con secuencias compartidas con epítopes T de la proteína S de SARS-CoV-2**

Epítopes T de gp S de SARS-CoV-2	Nº	Epítopes T tumorales	% de similitud
YLQPRTFLL	1	Ag000451_STAT1	86
		Ag001696_STAT1	86
		Ag002081_STAT1	86
		Ag002082_STAT1	86
	2	Ag004425_F2R	75
	3	Ag000337_CSPG4	67
	4	Ag004417_ATR	67
FIAGLIAIV	5	Ag004472_RYR3	78
	6	Ag000479_TRPM8	67
			Ag002103_TRPM8
LITGRLQSL	7	Ag004285_MACF1	75
RLQSLQTYV	8	Ag000416_TPBG	86
	9	Ag004312_ZNF106	75
	10	Ag004268_NFATC2	71
PINLVRDLPQGFSA	11	Ag000120_AFP	67

Al menos una de las proteínas humanas identificadas por compartir epítopes T, de acuerdo con las herramientas bioinformáticas empleadas experimentalmente en esta investigación, aparece reportada entre las 633 interacciones de la gp S de SARS-CoV-2: se trata de CSPG4, condroitinsulfato

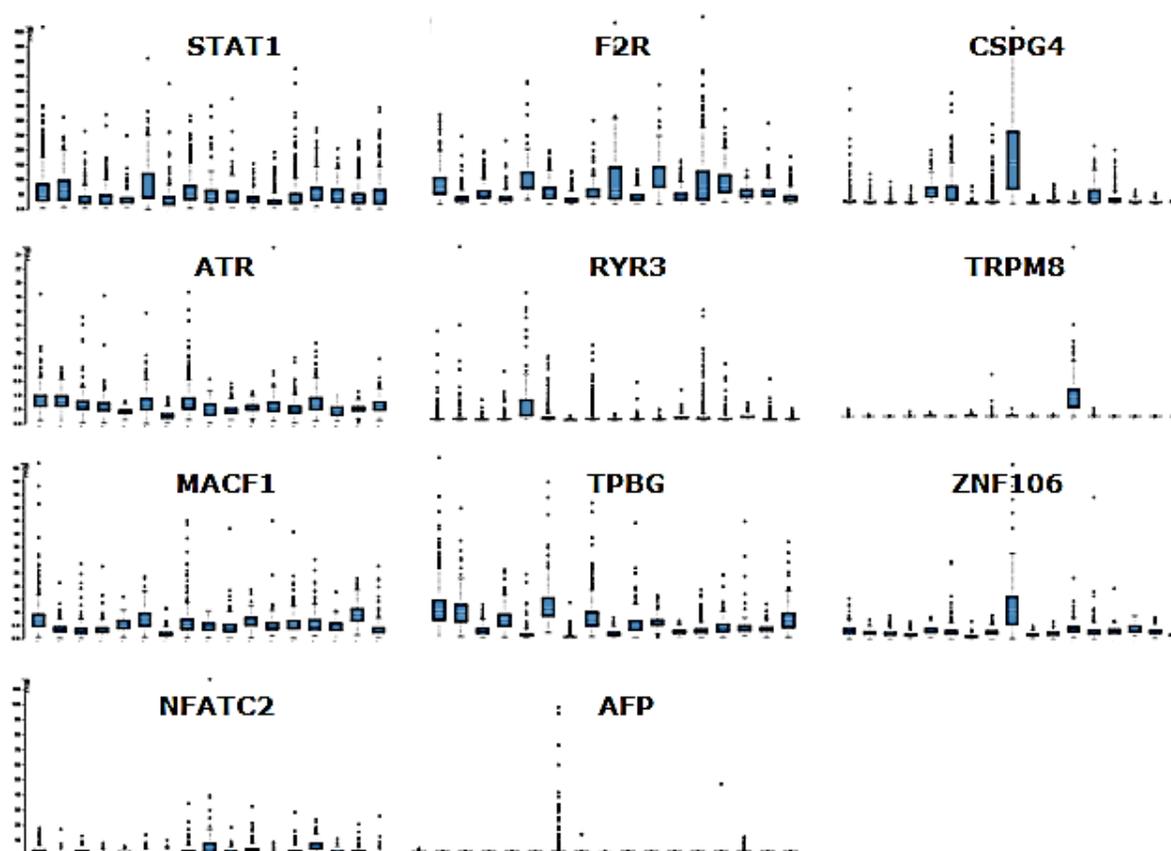
proteoglicano 4. Las moléculas humanas para las que se predicen interacciones potenciales con gp S, según Bio-Grid, aparecen como datos suplementarios (tabla 1) en el documento que acompaña a este artículo.

**TABLA 2. Características seleccionadas, según UniProt, de las proteínas humanas con secuencias compartidas con epítopes de gp S de SARS-CoV-2**

Proteínas	Identificador en UniProt	Peso molecular (Da)	Longitud (aa)	Funciones
STAT1	P42224	87335	750	Respuesta celular a interferones y otras citocinas.
F2R	P25116	47441	425	Activación plaquetaria y desarrollo vascular.
CSPG4	Q6UVK1	250537	2322	Morfogénesis microvascular.
ATR	Q13535	301367	2644	Sensor de daño al ADN.
RYR3	Q15413	552042	4870	Canal de calcio.
TRPM8	Q7Z2W7	127685	1104	Canal catiónico que participa en la percepción de la sensación de frialdad.
MACF1	Q9UPN3	838308	7388	Dinámica de microtúbulos, formación de la médula espinal.
TPBG	Q13641	46032	420	Inhibidor de la señalización por la vía Wnt/beta-catenina.
ZNF106	Q9H2Y7	208883	1883	Mantenimiento de la función del músculo estriado y de la motoneurona periférica.
NFATC2	Q13469	100146	925	Expresión inducible de genes de citocinas en células T.
AFP	P02771	68678	609	Unión a cobre, níquel, ácidos grasos y bilirrubina.

La **imagen 1** muestra la expresión de esas proteínas humanas en 17 tipos tumorales, de acuerdo con *The Human Protein Atlas*. Los gráficos de expresión de las moléculas individuales aparecen en los datos suplementarios (gráficos 1-11).

**IMAGEN 1. Expresión tumoral de proteínas humanas con epítopes compartidos con la proteína S de SARS-CoV-2, según *The Human Protein Atlas***



Orden de las localizaciones tumorales: mama, cérvix uterino, colorrectal, endometrio, glioma, cabeza y cuello, hígado, pulmón, melanoma, ovario, páncreas, próstata, riñón, estómago, testículo, tiroides, urotelial.

**TABLA 3. Interacciones moleculares de las proteínas humanas con epítopes compartidos con la proteína S de SARS-CoV-2, identificadas por STRING**

STAT1	F2R	CSPG4	ATR	RYR3	TRPM8	MACF1	TPBG	ZNF106	NFATC2	AFP
JAK2	F2	HSPG2	CHEK1	FKBP1B	ENSG00000196689	SYNE3	SMU1	ZNF91	JUN	AHSG
IRF9	PROCR	NCAN	CHEK2	TRDN	VR1	MAPRE1	USP39	MDC1	FOXP3	APOA2
JAK1	SNX1	CSPG5	ATRIP	ASPH	TRPA1	MAPRE3	SRSF11	NRF1	IL2	GPC3
MX1	GNA13	BCAN	RAD17	CALM1	TRPV3	MAPRE2	TRIM33	KNOP1	MAPK8	APOB
CREBBP	GNAQ	VCAN	MRE11A	RYR2	TRPV4	CLASP2	LPHN1	TP53BP1	IRF4	IGFBP1
ISG15	GNA15	DCN	EXO1	NOS1	TRPV2	CLASP1	LPHN2	PDCL3	PPP3R1	SERPINA1
TYK2	PROC	GPC1	BLM	FKBP1A	PIRT	GOLGA4	LPHN3	SSR4	FOS	APOA1
IFNAR1	GNA12	BGN	RPA1	CD38	USP10	CLIP1	OPLAH	RBM7	PPP3CA	FGG
DDX58	F2RL2	GPC6	TOPBP1	RYR1	PPP1CA	GSK3B	GIPC1	ZNF175	CABIN1	ITIH2
IFIT1	KNG1	SDC4	RAD9A	CALM3	PPP1CC	TANGO6	CELF4	TRAP1	PPP3CB	GOLM1

Las proteínas identificadas, con similitud de epítopes con la gp S de SARS-CoV-2, participan en vías metabólicas, de señalización y activación celulares diversas, de acuerdo con las interacciones en que están implicadas. La **tabla 3** contiene diez moléculas con interacción por cada una de las proteínas humanas, de acuerdo con STRING; la representación gráfica de tales interacciones aparece como información en los datos suplementarios. Cinco de las proteínas de las redes de interacción (F2, USP10, SMU1, LPHN2, GPC3), a su vez, también aparecen reportadas como potenciales interactores con gp 2 de SARS-CoV-2, de acuerdo con Bio-Grid (<https://thebiogrid.org/4383848>).

## DISCUSIÓN

El diseño experimental del presente reporte se basa en la búsqueda inicial de secuencias compartidas con gp S a partir de la base de datos TANTIGEN, que contiene antígenos tumorales reportados en la literatura, validados por diversos métodos, con perfiles de expresión recogidos en The Cancer Genome Atlas y The Human Protein Atlas, y que ha sido curada manualmente por sus autores; en su última actualización catalogó más de 1676 epítopes T y ligandos de HLA, con más de 4000 variantes antigénicas.<sup>(13)</sup> Ello aporta confiabilidad en que la similitud encontrada no sea el resultado de una predicción teórica sobre un epítope que puede no ocurrir naturalmente, y se refuerza para aquellos casos con más de una variante mutacional, como sucedió en dos de las proteínas encontradas (**tabla 1**).

El mimetismo antigénico entre los virus u otros patógenos y proteínas humanas es un fenómeno conocido, al igual que su implicación patogénica en diversas enfermedades y otros procesos.<sup>(15,16)</sup> En el caso particular de la COVID-19, un análisis reciente de mapeo de epítopes identificó secuencias lineales inmunogénicas en moléculas como 2'-O-ribosa metiltransferasa, ARN-polimerasa dependiente de ARN y exonucleasa 3'-a-5', proteínas en pacientes con dermatomiositis, similares a péptidos del SARS-CoV-2. Además, se ha descrito el mimetismo molecular entre este patógeno y DAB1, AIFM y SURF1, proteínas del complejo pre-Bötzinger del tronco encefálico humano, lo que puede contribuir al fallo respiratorio en pacientes con COVID-19. En general, el mimetismo molecular ha sido invocado como uno de los mecanismos responsables de la autoinmunidad relacionada con la infección por SARS-CoV-2.<sup>(4,10)</sup>

Otro fenómeno descrito que puede tener relación con el mimetismo es la presencia de autoanticuerpos; por ejemplo, en pacientes con COVID-19 se han identificado autoanticuerpos ya conocidos en otras enfermedades humanas, como anticuerpos antinucleares, anticitoplasmáticos y antifosfolípidos, lo cual ha sido asociado con algunas de las manifestaciones clínicas, así como con un peor pronóstico de esta pandemia. Por ello, ya se ha

sugerido su papel en los mecanismos patogénicos durante la infección por SARS-CoV-2, al igual que en otras enfermedades virales.<sup>(8-10)</sup>

Al menos 34 proteínas humanas comparten heptapéptidos con el nuevo coronavirus;<sup>(15)</sup> otra lista de más de veinte moléculas tuvo similitud con el péptido viral CFLGYFCTCYFGLFC, y se reportaron sus asociaciones con enfermedades autoinmunes.<sup>(17)</sup> El presente trabajo es de los primeros en explorar el mimetismo entre una proteína de SARS-CoV-2, gp S, y moléculas humanas, a partir de antígenos tumorales. Con el empleo de hexapéptidos, en el presente trabajo se aportan otras 11 moléculas humanas con secuencias similares a las del patógeno. Las proteínas humanas identificadas constituyen un grupo variado por sus funciones en el organismo: por ejemplo, la activación plaquetaria, el desarrollo vascular, vías de señalización, canales iónicos, mecanismos de activación inmunitaria, entre otros. Ello podría significar efectos diversos, en términos de síntomas, complicaciones y secuelas, como consecuencias de la COVID-19, por la interferencia en algunos de los mecanismos implicados.

Se ha evaluado en otros estudios la expresión de los receptores del SARS-CoV-2, la ACE2 y TMPRSS2, en diversos tipos de cáncer, como los del tubo digestivo,<sup>(18)</sup> pulmón y mama.<sup>(6-8)</sup> No obstante, todavía no está definida la implicación que puedan tener la infección viral o el mimetismo en el microambiente tumoral.<sup>(19,20)</sup> Este artículo describe otras moléculas humanas con las que las proteínas virales podrían interactuar, y de ellas se presenta el análisis de la expresión en algunos tipos tumorales. Si bien el tiempo transcurrido de pandemia es aún poco para evaluar una posible influencia de la infección por SARS-CoV-2 en la oncogénesis, la interacción entre estas moléculas es un mecanismo a tener en cuenta, y así lo evidencian los resultados.

Las proteínas STAT1, F2R, ATR, MACF1 y TPBG tuvieron una distribución tisular homogénea, con presencia en todas las formas de cáncer evaluadas. En cambio, RYR3, TRPM8 y AFP, predominaron en tejidos aislados: glioma, próstata e hígado, respectivamente. CSPG4 fue la que mostró los más altos niveles de expresión para un tumor, en este caso para el melanoma, mientras que AFP tuvo la presencia más restringida, limitada prácticamente al hígado.

Las investigaciones sobre COVID-19 y piel plantean la necesidad de comprobar si las reacciones cutáneas, y cuáles de ellas, están causadas por el virus o por una reacción inmunitaria, inespecífica o particular, así como el papel de esta infección en el desarrollo de otros procesos víricos de localización dermatológica (herpes zóster, pitiriasis rosada, eritema infeccioso) o de toxicodermias; precisamente la mayoría de las proteínas identificadas tienen expresión a nivel de piel, si bien la CSPG4 fue la que mostró los más altos niveles de expresión para el melanoma.<sup>(10,21,22)</sup> Este resultado

abre la posibilidad de añadir el mimetismo entre los mecanismos que contribuyen a las manifestaciones cutáneas.

La infección por SARS-CoV-2 también ha sido asociada con el incremento de enfermedades cardiovasculares como daño del miocardio, síndrome coronario agudo y tromboembolismos. <sup>(10,23)</sup> A partir del hecho de que las proteínas CSPG4 (implicada en la morfogénesis microvascular), F2R (responsable de la activación plaquetaria y el desarrollo vascular) y ZNF106 (participa en el mantenimiento de la función del músculo estriado), comparten secuencias con la gp S viral, puede pensarse en un mecanismo adicional, importante a tener en cuenta en la patogenia de los desórdenes cardiovasculares descritos en esta infección.

La COVID-19 ha sido relacionada, además, con eventos tromboembólicos y coagulopatías con distintas presentaciones. Se han documentado casos de coagulación intravascular diseminada, trombosis microvascular, embolia pulmonar, trombosis aorto-ilíaco-mesentérica e infarto de los grandes vasos; hasta el momento, el mecanismo por el que estos eventos ocurren es un enigma y aunque la conexión entre inflamación crónica y coagulopatía es bien conocida, otros procesos virales específicos podrían estar implicados. <sup>(10,23,24)</sup> El hecho de que en nuestra investigación se haya identificado a F2R con mimetismo con la proteína viral S, podría apoyar esta hipótesis, debido a que participa en la activación plaquetaria y el desarrollo vascular.

Es válido insistir en que los anticuerpos producidos contra una proteína del virus podrían reconocer secuencias compartidas con proteínas humanas. En tal sentido, varios autores han confirmado el desarrollo o agravamiento de enfermedades autoinmunes en el SARS-CoV-2, como anemia hemolítica autoinmune, el síndrome de aglutininas frías, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, entre otras. <sup>(1,4,10)</sup> Igualmente, se han reportado similitudes con autoantígenos humanos asociados con polineuropatías y con proteínas humanas de shock térmico 60 y 90, relacionadas con el síndrome de Guillain-Barré y otros trastornos autoinmunes. <sup>(4,10,25)</sup> Otros autoanticuerpos reportados incluyen anti-protrombina, anti-CASPR2, anti-ACE2, anti-Ro52, anti-Ro60, p-ANCA, c-ANCA, factor reumatoideo, anti-CCP y anti-anexina V. <sup>(15)</sup>

Quedaría por evaluar si algunas de las proteínas humanas identificadas en este estudio contribuirían a las manifestaciones neurológicas de esta pandemia: ZNF106 (con funciones en el mantenimiento de la función del músculo estriado y de la motoneurona periférica), TRPM8 y RYR3 (ambos canales iónicos).

Otro aspecto muy interesante es la identificación de moléculas implicadas en los mecanismos inmunitarios, no solo de respuesta a SARS-CoV-2. STAT1, por ejemplo, participa en la respuesta celular a interferones y otras citocinas, elemento clave en la defensa precisamente frente a virus. NFATC2, por su parte, está involucrada en la expresión inducible de genes de citocinas en linfocitos T, componente celular relevante en la respuesta frente a este coronavirus. Podría especularse si el mimetismo molecular estaría relacionado con la interferencia del SARS-CoV-2 en la respuesta inmune, incluso en la efectividad de la terapéutica empleada, pues ya se han descrito el desarrollo de autoanticuerpos contra interferón tipo 1 en algunos pacientes con COVID-19. <sup>(15)</sup>

La tirosina quinasa 2 (TYK2), una de las proteínas incluidas en la **tabla 3** de interacciones moleculares de las proteínas humanas con epítopes compartidos con la gp S de SARS-CoV-2, ha sido asociada con la severidad de la COVID-19, pues tiene un rol importante en la respuesta inmune y en enfermedades inmunomediadas. <sup>(9)</sup> Precisamente TYK2 podría ser diana del baricitinib, uno de los fármacos candidatos en el tratamiento de la COVID-19. La interleucina 2 (IL2), citocina clave en la respuesta de los linfocitos T, también aparece entre las interacciones de las moléculas identificadas con mimetismo con gp S, por citar otro ejemplo.

Los resultados presentados en este reporte, en cuanto a la identificación de nuevas proteínas humanas con mimetismo con la glicoproteína S de SARS-CoV-2, y otras moléculas que interactúan con ellas, algunas ya relacionadas con gp S, hacen pensar en las complejidades del ciclo de infección viral y su influencia potencial con las vías metabólicas, de respuesta inmune y de señalización intracelular. Estos hallazgos sugieren la posible modulación de las funciones celulares, con activación o inhibición de procesos a partir de los componentes del virus. Se aportan posibles mecanismos que podrían mediar algunos de los efectos patogénicos del SARS-CoV-2 y explicar síntomas, complicaciones y secuelas de la COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Li J, Liu HH, Yin XD, Li CC, Wang J. COVID-19 illness and autoimmune diseases: recent insights. *Inflammation Research* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 70(4): 407-428. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01446-1>.
2. Serrano-Barrera OR. Predicción de la inmunogenicidad de la proteína del SARS-CoV-2 responsable de la infección COVID-19 en humanos. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2020 [citado 24 de mayo 2021]; 45(3). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2270>.

3. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology* [revista en internet]. 2020 [citado 24 de mayo 2021]; 35(5): 288-301. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020>.
4. Liu Y, Sawalhab AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 33(2): 155-162. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1097%2FBOR.0000000000000776>.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai Shiv. *Inmunología Celular y Molecular*. 8va ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2015.
6. Song J, Han J, Liu F, Chen X, Qian S, Wang Y, et al. Systematic Analysis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Receptor ACE2 in Malignant Tumors: Pan-Cancer Analysis. *Front. Mol. Biosci.* [revista internet]. 2020 [citado 24 May 2021]; 7: 569414. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmolb.2020.569414>.
7. Bao R, Hernandez K, Huang L, Luke JJ. ACE2 and TMPRSS2 expression by clinical, HLA, immune, and microbial correlates across 34 human cancers and matched normal tissues: implications for SARS-CoV-2 COVID-19. *Journal for Immuno Therapy of Cancer* [revista en internet]. 2020 [citado 24 de mayo 2021]; 8(2): e001020. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fjitc-2020-001020>.
8. Gottschalk G, Knox K, Roy A. ACE2: At the crossroad of COVID-19 and lung cancer. *Gene Reports* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 23(2021): 101077. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101077>.
9. Karaderi T, Bareke H, Kunter I, Seytanoglu A, Cagnan I, Balci D, et al. Host Genetics at the Intersection of Autoimmunity and COVID-19: A Potential Key for Heterogeneous COVID-19 Severity. *Front. Immunol.* [revista en internet]. 2020 [citado 24 de mayo 2021]; 11: 586111. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffimmu.2020.586111>.
10. Shah S, Danda D, Kavadiachanda C, Das S, Adarsh MB, Negi V. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatology International* [revista en internet]. 2020 [citado 24 de mayo 2021]; 40: 1539-1554. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-020-04639-9>.
11. Paradoa ML, Middleton D, Acosta A, Sarmiento ME, Leyva J. Genes HLA en una muestra de la población cubana. *Vaccinmonitor* [revista en internet]. 2000, Sep [citado 24 de mayo 2021]; 9(3): 1-5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2034/203415536001.pdf>.
12. Ferrer A, Nazábal M, Companioni O, de Cossío MEF, Camacho H, Cintado A, et al. HLA class I polymorphism in the Cuban population. *Human Immunology.* [revista en internet]. 2007 [citado 24 de mayo 2021]; 68(11): 918-927. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2007.09.002>.
13. Zhang G, Chitkushev L, Olsen LR, Keskin DB, Brusica V. TANTIGEN 2.0: a knowledge base of tumor T cell antigens and epitopes. *BMC Bioinformatics* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 22: 40. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12859-021-03962-7.rtu>.
14. Oldstone MBA. Molecular Mimicry as a Mechanism for the Cause and as a Probe Uncovering Etiologic Agent(s) of Autoimmune Disease. *Molecular Mimicry* [revista en internet]. 1989 [citado 24 de mayo 2021]; (145). Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-74594-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-642-74594-2_11).
15. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 20(4): 102792. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>.
16. Batista-Duharte A, Téllez B, Tamayo M, Portuondo D, Cabrera O, Sierra G, et al. Identificación *in silico* del mimetismo molecular entre epitopes T de *Neisseria meningitidis B* y el proteoma humano. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Pública* [revista en internet]. 2013 [citado 24 de mayo 2021]; 30(3): 441-5. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2013.303.281>.
17. Adiguzel Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human proteins. *Autoimmunity Reviews* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 20(4): 102791. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.autrev.2021.102791>.
18. He C, Hua X, Shun S, Li S, Wang J, Huang X. Integrated Bioinformatic Analysis of SARS-CoV-2 Infection Related Genes ACE2, BSG and TMPRSS2 in Aerodigestive Cancers. *Journal of Inflammation Research* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 14: 791-802. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2147%2FJIR.S300127>.
19. Dettore GM, Patel M, Gennari A, Pentheroudakis G, Romano E, Cortellini A, et al. The systemic pro-inflammatory response: targeting the dangerous liaison between COVID-19 and cancer. *ESMO OPEN CANCER HORIZONS* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 6(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100123>.



20. Bora VR, Patel BM. The Deadly Duo of COVID-19 and Cancer! *Front. Mol. Biosci.* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 8: 643004. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.643004>.
21. Catalá Gonzalo A, Galván Casas C. COVID-19 y piel. *Actas Dermosifiliogr.* [revista en internet]. 2020 [citado 24 de mayo 2021]; 111(6): 447-449. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ad.2020.04.007>.
22. González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. *Actas Dermosifiliográficas* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 112(4): 314-323. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.013>.
23. Seeherman S, Suzuki YJ. Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* [revista en internet]. 2021 [citado 24 de mayo 2021]; 22(4): 1659. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1659#>.
24. Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, Coagulation, and Collateral Damage. *The Journal of Immunology* [revista en internet]. 2020 [citado 24 de mayo 2021]; 205(6). Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000644>.
25. Orozco-Hernández JP, Marin-Medina DS, Sánchez-Duque JA. Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2. *Semergen* [revista en internet]. 2020 [citado 24 de mayo 2021]; 46(S1): 112-116. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.semerng.2020.05.004>.

### Contribución de los autores

*Kendria Beatriz Góngora-Parra* |  <https://orcid.org/0000-0002-0988-7838>. Participó en: conceptualización e ideas; investigación; análisis formal; visualización; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

*Nataly Rodríguez-González* |  <https://orcid.org/0000-0001-5613-5914>. Participó en: conceptualización e ideas; investigación; análisis formal; visualización; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

*Orlando Rafael Serrano-Barrera* |  <https://orcid.org/0000-0002-2605-6999>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; supervisión; redacción, revisión y edición.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

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