

Covid-19, de las predicciones bioinformáticas a las evidencias clínico-epidemiológicas Covid-19, from bioinformatic predictions to clinical-epidemiological evidence

Orlando Rafael Serrano-Barrera^{1,2}  Oliver Pérez-Martín^{3,4} , Kendria Beatriz Góngora-Parra⁵ 

¹Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”. Las Tunas. ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”. Las Tunas. ³Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, La Habana. ⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, La Habana. Cuba. ⁵Universidad de la Frontera. Temuco. Chile.

Recibido: 13 de agosto de 2024

Aprobado: 12 de septiembre de 2024



Señor Editor:

Durante el periodo de pandemia de covid-19, la Revista Electrónica “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta” asumió rápidamente la práctica internacional de publicar y dar acceso pleno a las investigaciones relacionadas con la infección por SARS-CoV-2, para poner al servicio público cada avance en el conocimiento de la enfermedad. ⁽¹⁾ De esta notable y provechosa iniciativa, es pertinente evaluar los resultados que derivaron de modelaciones computacionales, con el empleo de herramientas bioinformáticas, de las moléculas virales y la respuesta inmune humana frente a ellas, en una serie de artículos que aparecieron en la revista entre 2020 y 2022.

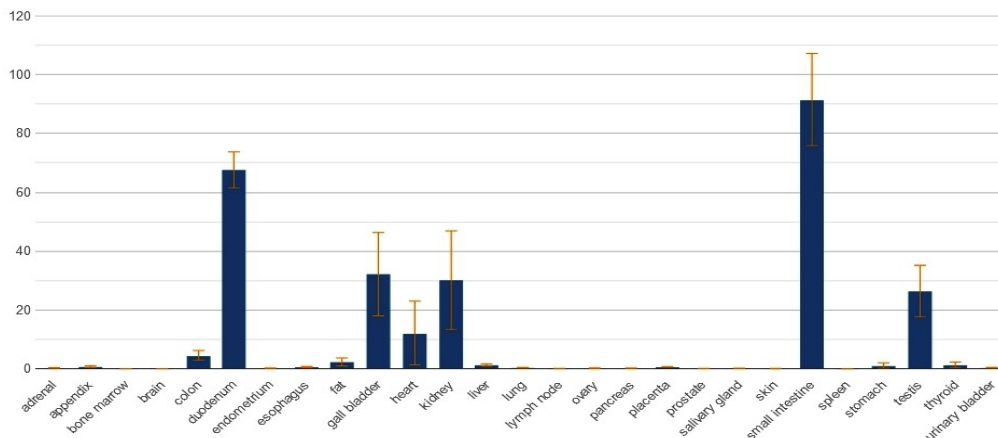
En el primero de los trabajos remitidos de esa serie, ⁽²⁾ apenas transcurrido el primer trimestre del año 2020, se llamaba la atención sobre la extensa distribución tisular de uno de los receptores que emplea el virus para infectar sus células diana: la molécula ACE2, según puede observarse en las

bases de datos KEGG (<https://www.kegg.jp/>) ⁽³⁾ y Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>) (figura 1) ⁽⁴⁾. Ello debía ser “un elemento a tener en cuenta en relación con la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2”, ⁽²⁾ y se adelantaba que, por la misma razón, la covid-19 no sería solo una enfermedad respiratoria: el pulmón no está entre los diez primeros órganos con mayor presencia de ACE2.

En pocos meses se hizo evidente que la diversidad de síntomas, signos, complicaciones y secuelas a corto o largo plazo de la enfermedad ⁽⁵⁾ connotaba su carácter sistémico, con manifestaciones que revelaban la afectación de múltiples células, órganos y tejidos.

Este es un ejemplo de la utilidad del uso e interpretación de la información disponible en las bases de datos ómicas, que permitió predecir la cualidad clínica de una nueva infección, a partir de los perfiles de expresión de una de las moléculas implicadas en su patogenia.

FIGURA 1. (Lecturas por kilobase por millón de lecturas mapeadas). El pulmón no expresa altos niveles de ACE2, a diferencia del intestino, vesícula biliar, riñón, testículos y corazón, entre otros



Citar como: Serrano-Barrera OR, Pérez-Martín O, Góngora-Parra KB . Covid-19, de las predicciones bioinformáticas a las evidencias clínico-epidemiológicas. 2024; 49: e3768. Disponible en: <https://revzoiломarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/3768>.

La comparación de las secuencias de ACE2 humana y de otras especies animales, a las que se puede acceder igualmente en bases de datos ómicas como UniProt (<https://www.uniprot.org/>)⁽²⁾ y Ensembl (<https://www.ensembl.org/>), llevó a la interrogante: ¿otras especies pueden servir de reservorio al SARS-CoV-2, con el riesgo de abrir vías zoonóticas de infección en el humano? Si bien en el artículo citado se hace énfasis en los primates no humanos, como posibles hospederos y transmisores del virus, este ha sido aislado, desde entonces, en diversas especies, tanto de vida libre como domésticas: perro, gato, león, visón, nutria, venado, lince, puma, hiena, tigre, gorila y otras.⁽⁶⁾

Teniendo en cuenta que, posteriormente, se ha documentado la transmisión a humanos del SARS-CoV-2, a partir de gato, hámster, venado de cola blanca y visón americano, resultó plausible la hipótesis propuesta tempranamente en el primero de nuestros reportes,⁽²⁾ acerca de la posibilidad del establecimiento de ciclos selváticos de circulación viral o, de manera general, en reservorios animales que conduzca, por un lado, a la evolución del patógeno hacia variantes que difieran de las actuales, y, por otra, al riesgo permanente de zoonosis. Se trata de un segundo ejemplo, en este caso, de la aplicación en la epidemiología y la salud pública, de los estudios filogenéticos que son posibles con las herramientas bioinformáticas.

En tal sentido, ya se ha llamado la atención acerca de la necesidad de aplicar la perspectiva de Una Salud, modelo propuesto por la Organización Mundial de la Salud, en la vigilancia epidemiológica de este virus y, por extensión, de otros agentes, como parte de la estrategia para la prevención de nuevas pandemias.^(6,7)

La generación *in silico* de péptidos derivados de la proteína S del SARS-CoV-2, permitió buscar y encontrar péptidos virales con secuencias compartidas con proteínas humanas, como se reportó en esta revista.⁽⁸⁾ Una de las implicaciones inmunológicas de ese resultado es la posibilidad de evaluar si se podrían producir reacciones cruzadas, es decir, que la respuesta inmune dirigida contra los antígenos virales, pueda reconocer y dañar estructuras propias. Este fenómeno, conocido como mimetismo molecular, es uno de los mecanismos invocados en algunas enfermedades autoinmunes.⁽⁹⁾

En relación con lo anterior, la asociación entre covid-19, vacunación anti-SARS-CoV-2 y fenómenos autoinmunes de naturaleza diversa, ha sido reconocida en la literatura científica: puede deberse al mimetismo molecular, entre otros mecanismos, y explicar la aparición de casos de nefritis, anemia hemolítica autoinmune, diabetes mellitus, como ejemplos, en el curso de la covid-19, tras la infección

o la vacunación antígeno-específica.^(10,11) Este tercer caso ejemplifica las potencialidades de la bioinformática para identificar mecanismos patogénicos de las enfermedades, así como posibles eventos adversos de las vacunas y medicamentos.

Por último, con la aparición de las variantes de preocupación del SARS-CoV-2, durante la pandemia se extendió la inquietud sobre la capacidad de las vacunas disponibles en ese entonces, para proteger ante los nuevos mutantes. La comparación de las secuencias del dominio de unión al receptor (RBD, del inglés *Receptor-binding domain*) en la proteína S del virus, inmunógeno empleado en las vacunas desarrolladas en Cuba, con las de las cepas emergentes alfa, beta, gamma, delta y ómicron, condujo a la identificación de epítopes conservados, es decir, compartidos entre esas cepas y las vacunas nacionales.⁽¹²⁾

Lo anterior llevó a plantear que la inmunidad inducida por la vacunación en la población cubana podría mantener la protección frente a las nuevas variantes.⁽¹²⁾ La mejor evidencia epidemiológica para apoyar tal hipótesis estuvo en el control de la pandemia con la inmunización masiva, dado por el descenso sostenido de nuevas infecciones, de las formas graves o complicadas y del número de fallecidos por covid-19, incluso en época de franco predominio de ómicron en Cuba.

Adicionalmente, en un ensayo clínico que incluyó 1098817 niños cubanos, de entre 2 y 11 años de edad, vacunados con esquema completo de Soberana 02 y Soberana 02-Plus entre uno y seis meses antes de la ola de ómicron en el país, se estimó un 100,0 % de efectividad contra la infección sintomática grave, y no se registró ningún niño fallecido en el periodo de estudio.⁽¹³⁾


Ambos hechos respaldan y validan las predicciones bioinformáticas antes mencionadas: las variantes de preocupación de SARS-CoV-2 no escapan a la respuesta específica inducida por las vacunas cubanas, basadas en el RBD de la proteína S viral.


Es la intención de esta carta, a partir de las modelaciones computacionales aquí comentadas, y las correspondientes evidencias clínicas y epidemiológicas que posteriormente aparecieron y apoyaron las predicciones realizadas, insistir en la necesidad, utilidad y pertinencia de la integración de las herramientas bioinformáticas y la información disponible en las bases de datos ómicas de acceso público, al análisis y solución de problemas diversos de la práctica clínica, tanto de la asistencia médica como de las investigaciones en salud. Igualmente, y por esas mismas razones, deben ser contenidos a tratar en el proceso enseñanza aprendizaje de la carrera Medicina.


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cruz-Cruz E. Producción científica sobre COVID-19, prioridad a los estudios de casos en la población cubana. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2021 [citado 3 de agosto 2024]; 46(6). Disponible en: <https://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2964>.
2. Serrano-Barrera OR. Análisis filogenético del receptor humano del coronavirus SARS-CoV-2 e implicaciones en la biología de la infección. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2020 [citado 10 de agosto 2024]; 45(3). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2249>.
3. Renin-angiotensin system. En: KEGG [base de datos]. Tokyo: Kenehisa Laboratories [citado 10 de agosto 2024]. Disponible en: https://www.kegg.jp/kegg-bin/show_pathway?ko04614+K09708.
4. ACE2 angiotensin converting enzyme 2 [Homo sapiens (human)] . En: Gene [base de datos]. EUA: National Library of Medicine; 2020 [citado 10 de agosto 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272>.
5. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). En: *StatPearls* [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 10 de agosto 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
6. Fang R, Yang X, Guo Y, Peng B, Dong R, Li S, et al. SARS-CoV-2 infection in animals: Patterns, transmission routes, and drivers. *Eco-Environment & Health* [revista en internet]. 2024 [citado 10 de agosto 2024]; 3: 45-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eehl.2023.09.004>.
7. Fernández-Bastit L, Vergara-Alert J, Segalés J. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from humans to animals: is there a risk of novel reservoirs? *Current Opinion in Virology* [revista en internet]. 2023 [citado 10 de agosto 2024]; 63: 101365. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2023.101365>.
8. Góngora-Parra KB, Rodríguez-González N, Serrano-Batista OR. Mimetismo molecular e interacciones entre la glicoproteína S de SARS-CoV-2 y proteínas humanas. *Rev. Elec. Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2021 [citado 10 de agosto 2024]; 46(4). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2810>.
9. Suliman BA. Potential clinical implications of molecular mimicry-induced autoimmunity. *Immun. Inflamm. Dis.* [revista en internet]. 2024 [citado 10 de agosto 2024]; 12: e1178. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/iid3.1178>.
10. Guo M, Liu X, Chen X, Li Q. Insights into new-onset autoimmune diseases after COVID-19 vaccination. *Autoimmunity Reviews* [revista en internet]. 2023 [citado 10 de agosto 2024]; 22(7): 103340. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103340>.
11. Sharma Ch, Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. *Nat. Rev. Rheumatol.* [revista en internet]. 2023 [citado 10 de agosto 2024]; 19: 399-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00964-y>.
12. Serrano-Barrera OR, Bello-Rodríguez MM, Pupo-Rodríguez OL, Robinson-Agramonte MA, Pérez O. Variantes ómicron y delta de SARS-CoV-2 conservan epítopos presentes en vacunas cubanas anti-covid-19 Abdala y Soberana. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en internet]. 2022 [citado 10 de agosto 2024]; 47(1): e2999. Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2999>.
13. Toledo-Romaní ME, Valenzuela-Silva C, Montero-Díaz M, Iñiguez-Rojas L, Rodríguez-González M, Martínez-Cabrera M, et al. Real-world effectiveness of the heterologous SOBERANA-02 and SOBERANA-Plus vaccine scheme in 2-11 years-old children during the SARS-CoV-2 Omicron wave in Cuba: a longitudinal case-population study. *The Lancet Regional Health-Americas* [revista en internet]. 2024 [citado 10 de agosto 2024]; 34: 100750. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100750>.

Contribución de los autores

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

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

Kendria Beatriz Góngora Parra |  <https://orcid.org/0009-0008-6210-0724>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; revisión y edición final.



Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.