

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS Y PRECLÍNICAS “VICTORIA DE GIRÓN”
“Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)”

Dianas celulares y moleculares del virus SARS-CoV-2 en relación con la fisiopatogenia renal

Autor: Anabel Alfonso Falcón *

Tutor: Carlos Gutiérrez Gutiérrez **

Asesor: Viviana Falcón Cama***

* Doctora en Medicina. Residente de Tercer Año de la Especialidad de Nefrología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)

** Doctor en Medicina. Especialista de Primer y Segundo Grado en Nefrología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor e Investigador Titular. Máster en Educación. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)

*** Doctora en Medicina. Especialista en Primer Grado en Bioquímica Clínica y de Segundo Grado en Histología. Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora y Profesora Titular. Especialista Principal de Microscopía y Biofísica de Imágenes del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

La Habana, 2023
“Año 65 de la Revolución”

Resumen:

Introducción: Resulta relevante conocer los mecanismos de infección del SARS-CoV-2 e identificar nuevas dianas terapéuticas.

Objetivos: Identificar nuevos procesos celulares y moleculares involucrados en la infección del virus SARS-CoV-2 en riñón de pacientes fallecidos por COVID-19. Fisiopatología, tropismo celular, dianas moleculares y terapéuticas.

Materiales y Métodos: Se obtuvieron muestras de tejido renal de fallecidos por COVID-19. Las muestras se evaluaron mediante Microscopía Electrónica y Confocal.

Resultados y Discusión: Se detectó la presencia de la proteína de la Nucleocápside (NC) viral colocalizando en las células intersticiales renales, en el aparato yuxtglomerular y en células que muestran características como la señalización con la Fibronectina y Vimentina.

Conclusiones: Se identificaron novedosos procesos celulares, fisiopatológicos y potenciales dianas terapéuticas que pudieran revelar fármacos prometedores para combatir la COVID-19 y sus secuelas.

Exponer los resultados socioeconómicos que obtendría el país con la generalización del trabajo. Señalar el costo de su aplicación y el beneficio económico y/o el impacto social previsto. Indicar el período de tiempo que se requiere para la introducción del mismo. Se deberá anexar el aval administrativo que dé constancia del aporte económico y anexar avales de los usuarios de todos los lugares donde se aplicó el trabajo.

Podemos plantear que el principal aporte de este trabajo reside en el campo del conocimiento científico-social.

Este trabajo posee una elevada novedad **científica**, avalada por varias publicaciones internacionales de alto impacto y su presentación en eventos científicos internacionales. Recibió una Mención en el Premio Anual de Salud a nivel central 2022 y el Premio de la Academia de Ciencias de Cuba 2022. El aislamiento del virus SARSCoV-2 en exudados nasofaríngeos de pacientes cubanos con COVID-19, en la línea celular Vero E6, utilizando la Microscopía Electrónica contribuyó a lograr una mejor comprensión de los mecanismos de acción y propagación del virus ayudando al desarrollo efectivo de las vacunas cubanas anti-COVID-19.

El impacto **social** es avalado porque un mayor conocimiento de la enfermedad, y de cómo actúa a nivel de los diferentes sistemas de órganos, deriva en una atención más integral y precisa a nuestros pacientes, reduciendo la mortalidad, la estadía hospitalaria y complicaciones potenciales.

Tiene gran impacto **económico y práctico** ya que identifica potenciales dianas terapéuticas para fármacos prometedores en combatir el SARS-COV-2, por tanto, puede contribuir al desarrollo de formulaciones farmacéuticas anti-COVID-19 para el tratamiento agudo de los enfermos, así como para tratar las secuelas provocadas en diferentes sistemas de órganos de convalecientes de COVID-19. Esto pudiera contribuir a la sustitución de importaciones de fármacos para el tratamiento del COVID -19, los cuales son potencialmente exportables.

RESUMEN TÉCNICO

Este debe reflejar en su contenido: el Problema Fundamental que resuelve, técnicas empleadas, fundamentando el tipo de tecnología, su actualidad y novedad, materiales utilizados, resultados alcanzados y conclusiones fundamentales. Deben aparecer los planos, croquis, esquemas, fotos, etc. que puedan ilustrar mejor el resultado.

Planteamiento del problema:

En el 2019, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, comenzaron a monitorizar el brote de un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, que causa la enfermedad respiratoria que conocemos actualmente como COVID-19. Desde entonces, el virus se propagó a otros países, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró como una Pandemia. Con la dispersión de la enfermedad en la población, comenzó a estudiarse por la comunidad científica su implicación para salud, no solo sobre el sistema respiratorio, sino también la lesión aguda y crónica de órganos extrapulmonares, donde se destacan los riñones, por contribuir al aumento de la mortalidad de estos pacientes.

En la actualidad existe discrepancia entre los autores de la bibliografía consultada, en relación a la Fisiopatología de la COVID-19, y en particular con respecto a la invasión viral directa sobre órganos extrapulmonares como los riñones, teniendo en cuenta la reciente aparición de la enfermedad. Además, existe una alta prevalencia de secuelas renales en pacientes convalecientes de COVID-19 y elevada mortalidad en la población en general y en los enfermos renales en particular. Los conocimientos de la comunidad científica en cuanto a la fisiopatología y repercusión de la enfermedad continúan siendo insuficientes. A pesar de los esfuerzos mancomunados de muchos profesionales alrededor del mundo, hasta el momento no se cuenta con un fármaco totalmente eficaz y específico para el tratamiento de la COVID-19.

Materiales y métodos:

Este es un estudio descriptivo, mediante el análisis de tejido post-mortem de riñón de pacientes fallecidos a causa de la COVID-19. Para ello fueron empleadas las técnicas de Microscopía Electrónica (ME) y la Microscopía Confocal (MC). Se estudiaron 10 pacientes con hisopado nasofaríngeo positivo para el SARS-CoV-2, mediante PCR y que fallecieron por COVID-19. Con el consentimiento informado de la familia del fallecido, se realizó en todos los casos una autopsia limitada para la toma de muestras post-mortem por parte del servicio de autopsias del departamento de patología del Hospital "Luis Díaz Soto", de La Habana. Este estudio recibió la aprobación de los Comités de Ética del Hospital en cuestión y del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Se obtuvieron muestras de

órganos viscerales como los riñones, dentro de las 3 horas posteriores a la muerte. Para preparar secciones congeladas (criocortes), los tejidos se fijaron con paraformaldehído durante 2 horas, se lavaron y luego se incluyeron en el compuesto Tissue-Tek OCT. Se utilizaron criocortes de 10 μm .

En el caso de la Microscopía Electrónica de Transmisión, las secciones ultrafinas se examinaron con un Microscopio Electrónico de Barrido MIRA3-TESCAN a 25,0 kV, utilizando un detector de transmisión de electrones. Por otra parte, la tinción inmunofluorescente y el análisis de Microscopía Confocal de criocortes de riñón, se analizaron utilizando el Microscopio de fluorescencia de barrido láser OLYMPUS FV1000 IX81 y el software de imágenes FlowView Viewer 3.1.

Novedad científica y actualidad:

Este trabajo posee novedad científica, debido a que con él nos planteamos determinar nuevas dianas celulares y moleculares para identificar potenciales blancos terapéuticos para fármacos prometedores que permitan combatir más eficazmente el SARS-COV-2, contribuyendo así al desarrollo de formulaciones farmacéuticas para tratar la COVID-19.

Las imágenes de Microscopía Electrónica del SARS-CoV-2 proporcionan datos fundamentales de los aspectos estructurales del virus y deben ser un punto de guía en los desarrollos terapéuticos como medicamentos antivirales avanzados y terapias con anticuerpos monoclonales.

Nos proponemos identificar procesos celulares y fisiopatológicos involucrados en la infección del virus SARS-CoV-2 en riñón, a través de 3 herramientas diferentes: La Microscopía Electrónica y la Microscopía Confocal.

La detección del SARS-CoV-2 en diferentes órganos y diversas manifestaciones del COVID-19, como complicaciones del Sistema Nervioso Central y cardiovascular, lesión renal y síntomas del tracto gastrointestinal, sugieren que los sitios de infección extrapulmonares contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. El análisis post mortem y el posible impacto del SARS-CoV-2 en diferentes órganos es valioso para comprender la propagación del virus y los mecanismos fisiopatológicos de la infección. Especialmente, la identificación del

tropismo celular viral que puede ser crítico para la patogénesis inducida por virus, siendo relevante para conocer los mecanismos de infección del SARSCoV-2 e identificar nuevas dianas terapéuticas.

En relación al Impacto Científico y Social, el resultado de esta investigación podría redundar en el desarrollo de nuevos fármacos anti-COVID-19 para el tratamiento de los enfermos tanto en la fase aguda de la enfermedad, como en la prevención y terapéutica de las secuelas que se identifiquen. Además, los resultados obtenidos serán empleados para una atención más integral y adecuada de los pacientes que padecen o parecieron dicha enfermedad.

Resultados:

Dianas celulares y moleculares involucradas en la patología de COVID-19 en tejidos post-mortem de riñón

Microscopía Electrónica de Transmisión en Riñón

Se observaron características ultraestructurales distintivas de la infección por SARS-CoV-2 en las células renales epiteliales, incluidas el túbulo proximal y las células de los túbulos colectores corticales (**Figura 1**). Los hallazgos más frecuentes fueron la presencia de estructuras relacionadas con los organelos de replicación viral (ORV), como las vesículas de doble membrana (VDM) (diámetro $224 \text{ nm} \pm 39 \text{ nm}$) y paquetes de vesículas (PV) que contienen dos o más vesículas rodeadas por una membrana externa. Además, las partículas similares a virus (PSV) similares a partículas de SARS-CoV-2 (diámetro $94 \text{ nm} \pm 7 \text{ nm}$) fueron mostradas en compartimentos de la endomembrana vesicular (CEV). Curiosamente, se observaron estructuras relacionadas con orgánulos de replicación viral (ORV) y partículas similares a virus (PSV) en el lumen de los compartimentos de la endomembrana vesicular (CEV) en las células endoteliales del capilar peritubular y en las células lipogénicas similares a fibroblastos (CLSF) renales intersticiales, de la médula externa.

El principal hallazgo patológico fue la lesión renal tubular aguda que está relacionada con la infección por SARS-CoV-2 de las células epiteliales tubulares. Además, la detección del SARS-CoV-2 en una variedad de tipos de células renales, como las células tubulares epiteliales, las células endoteliales, los podocitos glomerulares y las células mesangiales, similar al amplio tropismo celular del SARS-CoV-2 reportado en el riñón. Además, las alteraciones ultraestructurales y las partículas similares a virus (PSV), típicas de la replicación y morfogénesis del SARS-CoV-2 fueron similares a las

observadas anteriormente en diferentes tipos de células de muestras de COVID-19 de riñón de paciente post-mortem.

Microscopía Confocal de Riñón

El análisis de inmunofluorescencia de SARS-CoV-2 mostró una tinción citoplasmática granular irregular de la NC en las células epiteliales tubulares (**Figura 2**) que expresaban ACE2. Curiosamente, la NC también se localizó en las células intersticiales peritubulares con fibronectina y ACE2+. Es importante destacar que se observó la NC predominantemente en el aparato yuxtaglomerular. Además, se pudo detectar la NC en los podocitos, en las células mesangiales y en las endoteliales de algunos glomérulos. Además, se detectó la NC en la región medular, en el endotelio de los vasos CD34+ y en las células intersticiales.

Otro hallazgo interesante fue la presencia de la NC tanto en la fibronectina cortical peritubular y medular, como en las células intersticiales ACE2+. Las células lipogénicas similares a fibroblastos renales (CLSF) forman la masa principal de células intersticiales y realizan una variedad de funciones endocrinas en diferentes zonas intrarrenales. Es interesante notar que la detección de la nucleocápside (NC) en las células intersticiales se relacionó con la acumulación de fibras de colágeno en el intersticio renal, lo que sugiere el desarrollo de la fibrogénesis.

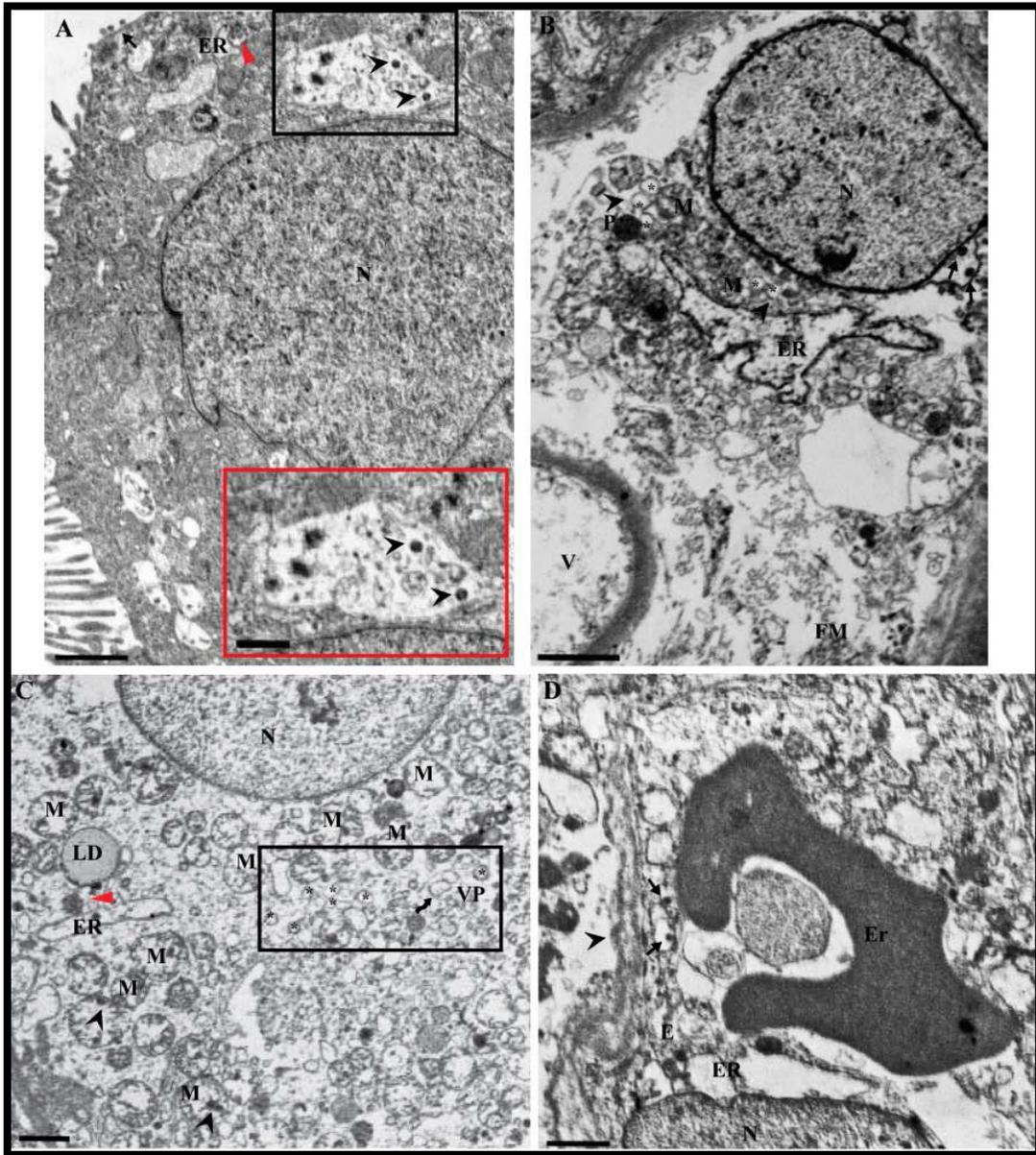


Figura 1: Micrografías Electrónicas que muestran características ultraestructurales relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 en secciones ultrafinas de riñón del paciente **A)** Parte de una célula del túbulo proximal de un segmento S2 que muestra partículas extracelulares similares a virus (PSV) (flecha) asociadas con la membrana plasmática y PSV en un gran compartimento de endomembrana vesicular (CEV) (puntas de flecha de color negro); pequeño grupo de partículas agregadas en contacto con las membranas del retículo endoplásmico (ER) (punta de flecha simple roja). Núcleo (N). Inserción aumentada enmarcada que ilustra las PSV en un compartimento vesicular. **Barra: 0,5 µm.** **B)** Célula peritubular intersticial similar a un fibroblasto en la médula externa que muestra el ER dilatado, vesículas de doble membrana (VDM) cerca de

numerosas mitocondrias (M) y un peroxisoma (P). Nótese las partículas similares a virus (PSV) (flechas) en la luz del ER asociadas con las membranas nucleares **C**) Parte de una célula ligera de un túbulo colector cortical que contiene orgánulos similares a la replicación viral que incluyen un grupo de vesículas (VP) (*) (flecha curva), retículo endoplásmico (ER) dilatado, mitocondrias (M) dañadas (cabezas de flechas negras), gotitas de lípidos (LD), grupo de partículas agregadas cerca de las membranas del retículo endoplásmico (ER) (punta de flecha roja). **D**) Capilar de la corteza que muestra una célula endotelial (E) que contiene retículo endoplásmico (ER) dilatado y partículas similares a virus (PSV) (flechas) y un eritrocito (Er). **Barras: 1 μ m**

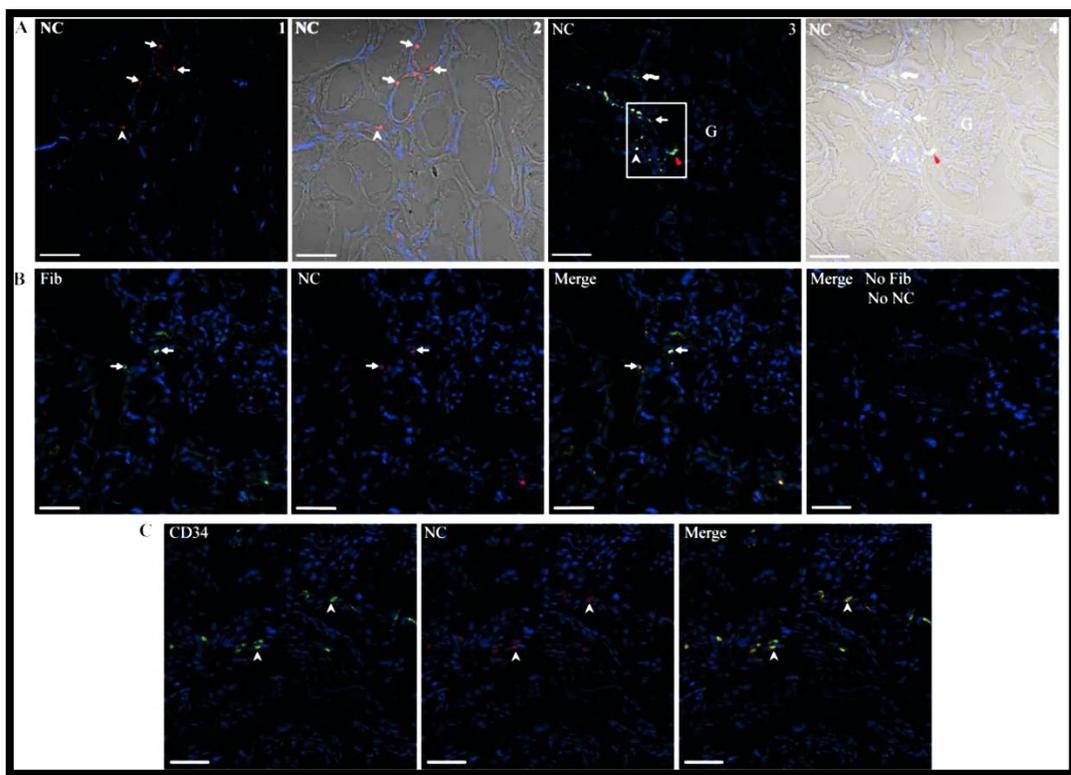


Figura 2: Microscopía Confocal de secciones de riñón del paciente R incubadas con varias combinaciones de anticuerpos de conejo y ratón contra nucleocápside (NC) y proteínas del huésped, seguidas de Alexa (A647)-e IgG anti-ratón / conejo conjugadas con fluoresceína / FITC ya sea solas o en diferentes combinaciones y DAPI para teñir el núcleo (color azul). Secciones de corteza renal que ilustran, **A**) 1,2: Se detectó nucleocápsides (NC)-(A647) en células epiteliales de túbulos (flechas) y células intersticiales peritubulares (puntas de flecha); 3,4: nucleocápsides (NC)-(A647) se detectó en el aparato yuxtaglomerular incluyendo células perivasculares y yuxtaglomerulares de la arteria aferente (flecha), mácula densa y epitelio del túbulo distal (puntas de flecha con cola) y

células mesangiales extraglomerulares (punta de flecha roja). También nucleocápside (NC) localizada en células intersticiales (flecha curva). (G: glomérulo). **B)** Nucleocápside (NC)-(A647) localizado en las células intersticiales peritubulares de fibronectina (Fib) + (FITC) (flechas). **C)** Corte medular renal que ilustra nucleocápside (NC)-(A647) localizado en el endotelio de los vasos CD34 + y las células intersticiales (puntas de flecha). **Merge:** colocalización. **Barras: 50 µm.**

La hipoxemia debida a la enfermedad pulmonar asociada a la infección por SARS-CoV-2 es un desencadenante clave de la producción de eritropoyetina (EPO). Por lo tanto, la presencia del SARS-CoV-2 en las células peritubulares de la corteza renal puede estar involucrada en alterar la regulación normal de la homeostasis del oxígeno del cuerpo y, por lo tanto, la patogénesis del COVID-19. En particular, en algunas regiones glomerulares, la nucleocápside (NC) se localizó predominantemente en el aparato yuxtaglomerular, incluidas las células epiteliales de la mácula densa, las células intersticiales yuxtaglomerulares / perivasculares y las células mesangiales extraglomerulares. Este hallazgo plantea la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda afectar directamente y desregular funciones críticas de estas células, como la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que está involucrado en la regulación de la presión arterial y la homeostasis de electrolitos. Es importante destacar que el equilibrio tisular entre las actividades de ACE y ACE2 regula las funciones efectoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluidas las respuestas inflamatorias y fibróticas.

Se detectó la proteína de la nucleocápside viral co-localizada en las células intersticiales renales y el aparato yuxtaglomerular, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede interferir directamente con las funciones renales afectadas en la COVID-19.

La nucleocápside (NC) del virus también se localizó en las células intersticiales peritubulares con fibronectina y ACE2+. Es importante destacar que se observó la NC predominantemente en el aparato yuxtaglomerular. Además, se pudo detectar la NC en los podocitos, en las células mesangiales y en las endoteliales de algunos glomérulos. Además, se detectó la NC en la región medular, en el endotelio de los vasos CD34+ y en las células intersticiales. Todo ello expresión de la invasión viral directa sobre el tejido renal.

Conclusiones

La detección del SARS-CoV-2 en diferentes órganos y diversas manifestaciones del COVID-19, como complicaciones del Sistema Nervioso Central y cardiovascular, lesión renal y

síntomas del tracto gastrointestinal, sugieren que los sitios de infección extrapulmonares contribuyen a la patología de la enfermedad. El análisis post mortem y el posible impacto del SARS-CoV-2 en diferentes órganos es valioso para comprender la propagación del virus y los mecanismos fisiopatológicos de la infección. Especialmente, la identificación del tropismo celular viral puede ser crítico para la patología inducida por virus, siendo relevante para conocer los mecanismos de infección del SARSCoV-2 e identificar nuevas dianas terapéuticas.

La COVID-19 tiene un espectro amplio de manifestaciones clínicas, se ha descrito lesión renal aguda con evidencia de necrosis tubular aguda y diversos tipos de podocitopatías. La hematuria y la proteinuria están presentes en una alta proporción de casos que reflejan una posible afectación glomerular, y también se ha notificado glomerulopatía colapsante en pacientes genéticamente predispuestos. El Daño Renal Agudo es común entre los pacientes críticos con COVID-19 y es un marcador independiente de mortalidad.

Este trabajo se basa en la caracterización por Microscopía Electrónica y Confocal del virus SARS-CoV-2; desde su aislamiento en exudado nasofaríngeo reportándose el primer caso en Cuba del virus SARS-CoV-2; diagnóstico y caracterización viral en varios tejidos de pacientes con COVID-19 y su relación con la fisiopatología, amplio tropismo, dianas moleculares y terapéuticas en autopsias de fallecidos por COVID-19.

Nombre y apellido Pdte. Comisión del Fórum

Firma _____



Firma del autor principal _____

Anexo 2: Modelos de la documentación que conforma el expediente de los trabajos

MODELO 1

COMISION

FORUM DE CIENCIA Y TÉCNICA

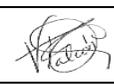
ENTIDAD DONDE SE DESARROLLA EL FÓRUM: _____

ACTA DE PARTICIPACION DE LOS AUTORES Y COAUTORES DE LA PONENCIA

Nombre del Centro: "Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)"

Título de la ponencia: Dianas celulares y moleculares del virus SARS-CoV-2 en relación con la fisiopatogenia renal.

Código: _____

No.	Nombres y Apellidos Participantes	Categoría		% de Participación	Firma
		Autor Principal	Coautor		
1	Anabel Alfonso Falcón	x	x	40	
2	Carlos Gutiérrez Gutiérrez		x	20	
3	Viviana Falcón Cama		x	20	
4	Teresita de Jesús Montero González		x	10	
5	Nelson Acosta-Rivero		x	10	

Nota: El % de participación no puede contener cifras decimales y la suma debe dar exactamente 100 %. Los nombres y apellidos deben ser escritos completos y con letra legible.

Nombre y apellidos del Director que avala: Dr. Roberto Castellanos Gutiérrez

Firma y cuño: _____

MODELO 2

ENTIDAD DONDE SE DESARROLLA EL FÓRUM: _____

ÁREA DE DOCENCIA E INVESTIGACIONES

FICHA DE RESULTADOS CIENTIFICO-TECNICOS

AÑO: 2023

PROVINCIA: La Habana

NOMBRE DEL RESULTADO: Dianas celulares y moleculares del virus SARS-CoV-2 en relación con la fisiopatogenia renal.

CENTRO QUE OBTIENE EL RESULTADO: CIMEQ

PROVINCIA: La Habana

MUNICIPIO: Playa

AUTOR PRINCIPAL: Anabel Alfonso Falcón

OTROS AUTORES:

Carlos Gutiérrez Gutiérrez

Viviana Falcón Cama

Teresita de Jesús Montero González

Nelson Acosta-Rivero

ORIGEN DEL RESULTADO: CIMEQ

ALCANCE DEL RESULTADO:

En el presente estudio descriptivo nos planteamos identificar nuevos procesos celulares y moleculares involucrados en la infección del virus SARS-CoV-2 en riñón de pacientes fallecidos por COVID-19. Además, evaluar cualitativa y cuantitativamente marcadores moleculares que identifican diferentes poblaciones celulares relacionadas con el mecanismo de daño en el tejido post-mortem de riñón, en 10 pacientes fallecidos por COVID-19, en un Centro hospitalario de La Habana, Cuba; lo cual pudiera tributar a la identificación de posibles dianas terapéuticas para el manejo de la fase aguda y/o secuelas de la enfermedad.

Esta investigación puede aportar elementos que permitan un conocimiento más profundo e integral de la enfermedad, teniendo en cuenta que la misma es de reciente aparición, con una alta contagiosidad y mortalidad, en especial en la población susceptible. Ello podría derivar en una respuesta más efectiva de los profesionales de la salud y la población en

general en relación a la enfermedad. Además, pudiera establecerse una relación entre la localización y/o patogenia de la COVID-19, y las manifestaciones clínicas y complicaciones de los pacientes.

BREVE DESCRIPCION DEL RESULTADO:

Se detectó la presencia de la proteína de la Nucleocápside viral co-localizada en las células intersticiales renales, en el aparato yuxtaglomerular y en una variedad de células que muestran características como la señalización con Fibronectina y Vimentina, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede interferir directamente con las funciones renales como se observa en la COVID-19.

AREA PRIORIZADA DE LAS PROYECCIONES DE LA SALUD PUBLICA AL CUAL TRIBUTA:

Investigación-Desarrollo

PRINCIPALES SALIDAS: Para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas para tratar la COVID-19 y/o sus secuelas al sugerirse la utilización de dianas terapéuticas/antivirales como la fibronectina y la vimentina.

IMPACTOS:

Principales resultados científicos, económicos y/o sociales:

Esta investigación constituye un aporte en el ámbito médico, científico y también económico, tanto para nuestro país, como el resto del mundo.

❖ **Impacto científico:**

- En este trabajo profundizamos en la fisiopatogenia del SARS-CoV-2, y su influencia directa en el tejido renal en específico, estableciendo una relación entre la localización y mecanismos de lesión orgánica, con la sintomatología, complicaciones y secuelas que presentan los pacientes con COVID -19. Este aspecto será determinante para señalar nuevas directrices de investigación en este tema, y además para llegar a conclusiones científicas que pueden derivar en novedosas alternativas terapéuticas para estos pacientes.
- Este trabajo científico permitió comprender la propagación del virus, los mecanismos fisiopatológicos de la infección por el SARS-CoV-2, sugiriendo

nuevas dianas celulares/moleculares y dianas terapéuticas/ antivirales para el tratamiento agudo de los enfermos y/o sus secuelas.

-La presencia de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 en células epiteliales, endoteliales, en macrófagos, en células intersticiales y en los fibroblastos en tejido renal, sugiere una participación viral directa en el daño endotelial y en el proceso inflamatorio.

-Para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas para tratar la COVID-19 y/o sus secuelas al sugerirse la utilización de dianas terapéuticas/antivirales como la fibronectina y la vimentina.

- ❖ **Impacto Económico:** Este estudio podría garantizar una mayor independencia en el enfrentamiento a la COVID -19 de nuestro país, y de los resultados que se obtengan. Además, constituye un avance en dirección a crear fármacos de producción nacional eficaces para el tratamiento de la enfermedad y sus secuelas, que permitiría una atención más integral de nuestra población, posiblemente con reducción de la mortalidad por esta causa, y con un ahorro económico sustancial en el contexto de las condiciones económicas actuales a nivel global.

- ❖ **Impacto Social:** Esta enfermedad, que ha sido considerada por la OMS como Pandemia, ha causado millones de contagios y muertes a nivel mundial. La COVID-19 constituye un Problema de Salud Pública, por lo cual toda investigación que ayude a dilucidar los diferentes mecanismos y procesos que el virus desencadena en los seres humanos y cómo evitarlos o frenarlos, representará un beneficio social sustancial, que reduciría la morbilidad y mortalidad.

- ❖ **Impacto medioambiental:** Los orígenes de la Pandemia COVID-19 están relacionados con la degradación ambiental. Nos hizo conscientes que proteger el medio ambiente es una estrategia esencial para evitar otras crisis

importantes de salud en el futuro, por lo que se debe adoptar un enfoque de salud planetaria.

- ❖ **Impacto tecnológico:** La Microscopía Electrónica y la Confocal proporcionan apoyo científico-técnico a la investigación para el análisis ultraestructural e inmunohistoquímico de complejos macromoleculares, virus, bacterias, células eucariotas y tejidos. Las imágenes de Microscopía Electrónica del SARS-CoV-2 aportan datos fundamentales de los aspectos estructurales del virus y constituye una técnica novedosa a nivel mundial.

MODELO 3

MODELO DE AVAL ADMINISTRATIVO

FORUM DE CIENCIA Y TÉCNICA (II ETAPA)

Título del trabajo: Dianas celulares y moleculares del virus SARS-CoV-2 en relación con la fisiopatogenia renal.

Autor: Anabel Alfonso Falcón

Otros autores:

Carlos Gutiérrez Gutiérrez

Viviana Falcón Cama

Teresita de Jesús Montero González

Nelson Acosta-Rivero

Consideraciones generales:

Este trabajo se basa en el estudio por Microscopía Electrónica y Confocal del virus SARS-CoV-2; desde su diagnóstico, caracterización en varios tejidos de pacientes fallecidos de COVID-19 y su relación con la fisiopatología, el amplio tropismo, así como las dianas moleculares y celulares. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) continúa afectando a millones de personas en todo el mundo. A medida que surgen datos, se hace más evidente que la afectación de órganos extrapulmonares, en particular los riñones, influye en gran medida en la mortalidad. Se ha estimado que la incidencia de lesión renal aguda es del 30% en los no sobrevivientes de COVID-19. La evidencia actual sugiere cuatro mecanismos amplios de lesión renal: hipovolemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionada, tormenta de citoquinas e invasión viral directa como se observa en los hallazgos de la autopsia renal.

La hematuria y la proteinuria están presentes en una alta proporción de casos que reflejan una posible afectación glomerular, y también se ha notificado glomerulopatía colapsante en pacientes genéticamente predispuestos.

El daño renal agudo (DRA) es común entre los pacientes críticos con COVID-19 y es un marcador independiente de mortalidad. El reconocimiento y manejo oportunos del DRA en la COVID-19 pueden limitar su progresión y contribuir a reducir la morbilidad y la mortalidad.

En este trabajo profundizaremos en la invasión viral directa del virus SARS-CoV-2 en tejido renal y su influencia en los mecanismos de lesión de este órgano.

Recomendaciones:

- Profundizar en el conocimiento científico de la COVID-19, como enfermedad que ha causado alta mortalidad y secuelas en un número no poco considerable de pacientes, constituyendo un verdadero problema de Salud pública.
- Emplear los aportes de esta investigación para tratar más eficazmente la entidad y reducir la mortalidad.

Nombre y Apellidos: Carlos Gutiérrez Gutiérrez

Cargo que ocupa: jefe de docencia de la Especialidad de Nefrología. Doctor en Medicina. Especialista de Primer y Segundo Grado en Nefrología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor e Investigador Titular. Máster en Educación. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ).

Centro de trabajo: “Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ)”



Firma

Publicaciones, Premios y Eventos:

-Premio ACC 2022: Potencialidades de la Microscopía en la Investigación del SARSCoV-2: Aislamiento, fisiopatogénesis y dianas terapéuticas. Viviana Falcón Cama. ...Teresita de Jesús Montero González, Nelson Acosta Rivero, Gerrado Guillén Nieto, Anabel Alfonso Falcón. Emilio Acosta Medina, Daina Cremata García, Mariuska Matos Terrero, Celia Fernández Ortega, Leonardo Oramas Díaz, Brian Mondeja Rodríguez, Omar Reinaldo Blanco Aguila, Annamary Suárez Batista, Enrique Noa Romero, Rodolfo Valdés Véliz, Angelina Díaz García, Yorexis González Alfaro.

-Mención Anual de salud 2022 (instancia Central): Potencialidades de la Microscopía en la Investigación del SARSCoV-2: Aislamiento, fisiopatogénesis y dianas terapéuticas. Viviana Falcón Cama. Teresita de Jesús Montero González, Nelson Acosta Rivero, Gerardo Guillén Nieto, Anabel Alfonso Falcón. Emilio Acosta Medina, Daina Cremata García, Mariuska Matos Terrero, Nathalie Gilva, Celia Fernández Ortega, Leonardo Oramas Díaz, Brian Mondeja Rodríguez, Omar Reinaldo Blanco Aguila, Annamary Suárez Batista, Enrique Noa Romero, Rodolfo Valdés Véliz, Angelina Díaz García, Yorexis González Alfaro.

-Publicación: Evidences of SARS-CoV-2 infection in postmortem lung, kidney and liver samples revealing cellular targets involved in COVID-19 pathogenesis. Viviana Falcón-Camaa, Teresita Montero-González, Emilio F. Acosta-Medinac, Gerardo Guillen-Nietoa, Jorge Berlanga-Acosta, Celia Fernández-Ortega, **Anabel Alfonso-Falcón**, Nathalie Gilva-Rodríguez, Lilianne López-Nocedo, Daina Cremata-García, Mariuska Matos-Terrero, Giselle Pentón-Rola, Iris Valdésa, Leonardo Oramas-Díaza, Anamarys Suarez-Batistae, Enrique Noa-Romeroe, Otto Cruz-Suie, Daisy Sánchezc, Amanda I. Borrego-Díazc, Juan E. Valdés-Carrerasc, Ananayla Vizcainoc, José Suárez-Albaa, Rodolfo Valdés-Véliza, Gretchen Bergadof, Miguel A. Gonzálezf, Tays Hernandezf, Rydell Alvarez-Arzolaf, Anna C. Ramírez-Suárez, Dionne Casillas-Casanovaa, Gilda Lemos-Pérez, Omar R. Blanco-Aguilag, Angelina Díazc, Yorexis Gonzálezc, Mónica Bequet-Romeroa, Javier Marín-Pridah, Julio C. Hernández-Pererad, Leticia del Rosario-Cruzb, Alina P. Marin-Díazi, Maritza Gonzalez-Bravoj, Israel Borrajerok, Nelson Acosta-Riverol. **Archives of Virology 2023. 168:96.**<http://doi.org/10.1007/S00705-023-05711-Y>. **Original Article.**

-Presentación online en el CIASEM Interamerican Committee of Societies for Electron Microscopy. XVI CIASEM Congress in Oaxaca City, México. Trabajo titulado: SARSCOV-2: Aislamiento, fisiopatología y dianas terapéuticas.

-Presentación online en el IV Convención Internacional de Salud de un trabajo titulado: *Novedosas contribuciones por Microscopía de la acción directa del SARSCoV-2 como mecanismo de lesión renal aguda.* **Anabel Alfonso Falcón.2022.**

-Artículo en Morfovirtual 2022. titulado: “*SARSCoV-2 como mecanismo de lesión renal y pulmonar aguda*”. **Anabel Alfonso Falcón.2022.**

-Gran Premio en la XX Jornada Científica de Residentes. RECIMEQ 2023 a nivel de Base. Dianas celulares y moleculares del virus SARS-CoV-2 en relación con la fisiopatogenia renal. Dianas celulares y moleculares del virus SARS-CoV-2 en relación con la fisiopatogenia renal.

-Premio relevante a nivel de la Facultad Victoria de Girón en la Jornada de Residentes.