



## RELEVANCIA DEL METABOLISMO DE COMPUESTOS DE UN CARBONO DERIVADOS DEL FOLATO EN EL CONTEXTO DE LA COVID-19

**Autores:** Yasnay Jorge Saíenz<sup>1\*</sup>, Raúl Aguilera Rodríguez<sup>2</sup>, Luis E. Almaguer Mederos<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doctora en Medicina, Especialista de 1<sup>er</sup> grado en MGI, Especialista de 1<sup>er</sup> grado en Bioquímica Clínica, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba,

<sup>2</sup> Especialista de 1<sup>er</sup> grado en Medicina Interna, MSc. Urgencias Médicas, Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba,

<sup>3</sup> Doctor en Ciencias Biológicas, Investigador y Profesor Titular, Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias, Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

\* E-mail: [yasnayj@infomed.sld.cu](mailto:yasnayj@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Se ha sugerido que el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato tiene roles de importancia en la fisiopatología de la enfermedad. **Objetivo:** Reflejar la relevancia del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato para la COVID-19. **Material y métodos:** Se consultaron bases de datos especializadas en biomedicina entre los meses de enero a julio de 2021. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. **Desarrollo:** Se identificaron evidencias derivadas de estudios *in silico*, epidemiológicos o experimentales, que sugieren la implicación del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato en la fisiopatología de la COVID-19. Se ha comprobado que análogos del folato tienen el potencial de interactuar con componentes clave del SARS-CoV-2 e interferir con su capacidad infectiva y su ciclo replicativo. También se ha demostrado que inhibidores del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato interfieren con el ciclo replicativo del SARS-CoV-2. **Conclusiones:** El metabolismo de compuestos de un carbono derivados del



folato es de relevancia fisiopatológica, clínica y terapéutica para la COVID-19. Se requiere confirmar las evidencias disponibles.

## **INTRODUCCIÓN**

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que emergió en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y que se convirtió rápidamente en una pandemia a nivel mundial, provocando serias afectaciones económicas y a la salud pública.<sup>1</sup> Hasta la fecha del 20 de julio de 2021 se reportaban 190 millones de casos desde el inicio de la pandemia, con un total de cuatro millones de muertes a nivel mundial.<sup>2</sup>

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus con un genoma consistente en una molécula de ARN unicatenaria de orientación positiva, que ha evolucionado de modo continuo en diferentes linajes. Entre las nuevas variantes que han ido surgiendo se incluyen la Británica B.1.1.7 (Alfa), la Sudafricana B.1.351 (Beta), la Brasileña P.1 (Gamma), las Californianas B.1.427 y B.1.429 (Epsilon) y la India B.1.617 (Delta). Estas variantes son consideradas como “Variantes de Preocupación”, dado que se asocian a un incremento de la transmisibilidad y gravedad.<sup>3</sup> Hasta la fecha, la variante Alfa ha sido reportada en 180 países, la Beta en 130, la Gamma en 78 y la Delta en 124 países. Esta última es la más agresiva de las variantes detectadas hasta el momento y muestra una rápida diseminación a nivel mundial.<sup>2</sup>

Los principales síntomas de la COVID-19 son la fiebre, tos seca, fatiga, dolor en el pecho, disnea leve, dolores musculares, dolor de garganta y de cabeza, conjuntivitis y anosmia. Pueden ocurrir otras manifestaciones respiratorias no específicas que pueden provocar insuficiencia respiratoria con desenlace fatal.<sup>4-7</sup> También se han reportado manifestaciones neurológicas, oftálmicas, dermatológicas, cardiovasculares, reumatológicas, renales, gastrointestinales y hepáticas adicionales, asociadas a esta enfermedad.<sup>4,6,7</sup>

Aunque no se dispone de cura para la COVID-19, se han empleado varias estrategias para el tratamiento de los pacientes afectados, aunque con efectos terapéuticos muy limitados. Entre las estrategias utilizadas se incluye el uso de fármacos antivirales (p.ej., remdesivir, lopinavir/ritonavir) o anti-maláricos (p.ej., cloroquina, hidroxicloroquina), inmuno-estimulantes (p.ej., interferones) y el uso de plasma convalescente.<sup>8</sup> También se han desarrollado varias vacunas



terapéuticas con autorización para uso de emergencia, basadas en vectores virales replicativos o no replicativos, ADN, ARN o subunidades proteicas, con moderada a elevada eficacia en la prevención del contagio, de la evolución a formas graves o de fallecimiento a causa de la enfermedad.<sup>9</sup> Sin embargo, el continuo surgimiento de nuevas variantes del SARS-CoV-2, el desconocimiento de aspectos claves de la fisiopatología molecular de la COVID-19 y la carencia de biomarcadores de gravedad con validez analítica y utilidad clínica, suponen un serio desafío al desarrollo de estrategias terapéuticas curativas efectivas. En consecuencia, se requiere continuar profundizando en los mecanismos moleculares asociados a la COVID-19, que permita la identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas.

Recientemente se ha propuesto que el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato podría representar un componente clave de la fisiopatología molecular de la COVID-19, con potenciales implicaciones clínicas y terapéuticas.<sup>10-12</sup> Esta ruta metabólica es de vital importancia para diversos procesos fisiológicos a nivel celular, incluyendo la síntesis de ácidos nucleicos por medio de la biosíntesis de purinas y timidina, la homeostasis de aminoácidos (glicina, metionina y serina), la regulación epigenética y la defensa antioxidante.<sup>13</sup> Alteraciones en esta ruta metabólica se han asociado a enfermedades cardiovasculares, hepáticas, oncológicas y neurodegenerativas, entre otras.<sup>13, 14</sup> Adicionalmente, la disfunción del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato ha sido vinculada a la aparición de infecciones virales y bacterianas con evoluciones tórpidas y presentaciones clínicas graves,<sup>15-17</sup> lo que pudiera deberse a los importantes roles del folato en la respuesta inmune innata y adquirida mediada por linfocitos T citotóxicos y colaboradores y por la producción de anticuerpos.<sup>18</sup>

Aun cuando existen varios reportes que sugieren la implicación del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato en la fisiopatología molecular de la COVID-19, la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa o poco sistematizada. En consecuencia, el objetivo de la presente investigación es reflejar la relevancia del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato para la COVID-19, destacando su significación clínica, fisiopatológica y terapéutica.



## **OBJETIVO**

Reflejar la relevancia del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato para la COVID-19, destacando su significación fisiopatológica y clínica y sus implicaciones terapéuticas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión de la literatura entre los meses de enero a julio de 2021. Se consultaron las bases de datos PubMed, EBSCO, Clinical key, Scopus, Embase y HighWire, en busca de artículos publicados sobre el tema de investigación. Los siguientes criterios de búsqueda fueron utilizados: "COVID-19", "nuevo coronavirus 2019", "2019-nCoV", "ácido fólico", "folato", "metabolismo de compuestos de un carbono", "homocisteína", "vitamina B6", "vitamina B9", "vitamina B12" y sus equivalentes en inglés. Se emplearon los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT". Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. Fueron realizadas búsquedas adicionales de información en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos en el estudio, para evitar la pérdida de información relevante. Una vez escogida la bibliografía, fue realizado un análisis de contenido de los diferentes artículos y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

## **DESARROLLO**

### ***Evidencias obtenidas por medio de estudios in silico***

La mayoría de las evidencias disponibles acerca de la relevancia de compuestos de un carbono derivados de folato para la COVID-19, derivan de estudios que hacen uso de variadas herramientas bioinformáticas. Tales estudios exploran aspectos relacionados con polimorfismos funcionales en genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de compuestos de un carbono derivados de folato, o con interacciones moleculares potenciales entre dianas terapéuticas conocidas del SARS-CoV-2 y el ácido fólico, sus análogos y derivados.

Se conoce que pacientes con COVID-19 tienen un riesgo elevado de padecer de coagulopatías y trombosis y que estas entidades se asocian a la elevación de dímeros-D y homocisteína.<sup>19, 20</sup> Con base en lo anterior, Abu-Farha *et al.* (2020)<sup>10</sup> realizaron un estudio en el que hicieron uso del Catálogo de Estudios de Asociación Global del Genoma del Instituto Nacional de Investigaciones en



Genómica Humana y el Instituto Europeo de Bioinformática <sup>21</sup> y del portal GTEX (v8), para la identificación de genes asociados a la formación de dímeros-D, niveles séricos de homocisteína y tromboembolismo, y de variantes genéticas que regulan la expresión de los genes de interés de modo tejido-específico. Identificaron 44 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) derivados de 34 *loci*, asociados a los niveles séricos de homocisteína; los *loci* con efectos de mayor magnitud fueron: *ABO*, *CBS*, *CPS1*, *MTHFR*, (*RPL24P4* y *GNMT*) y (*ALDH1L1* y *ALDH1L1-AS2*).

Coincidentemente, el *locus ABO* y los grupos sanguíneos resultantes de su expresión han sido asociados repetidamente a la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19.<sup>22, 23</sup> Mientras tanto, un SNP en el gen *CPS1* codificante de la enzima carbamoil-fosfato sintasa 1 involucrada en el metabolismo de aminoácidos, ha sido asociado a un riesgo incrementado de hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos.<sup>24</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que al menos dos SNPs (rs1801133 y rs1801131) en el gen *MTHFR*, dos SNPs (T833C y 844ins68) en el gen *CBS*, un SNP (C1289T) en el gen *GNMT* y polimorfismos en el gen *ALDH1L1*, afectan la ruta metabólica de la homocisteína.<sup>25-28</sup> Adicionalmente, se han obtenido evidencias preliminares de una asociación entre la variante "T" del SNP rs1801131 en el gen *MTHFR* y la incidencia y mortalidad de la COVID-19.<sup>29</sup> Además, según la base de datos GeneCards,<sup>30</sup> los genes *CBS* y *GNMT* han sido funcionalmente asociados a la super-ruta celular vinculada a la traducción de ARNm viral. Estas evidencias sugieren que variantes en genes involucrados en el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato podrían influir sobre la susceptibilidad a la COVID-19 y sobre la gravedad de sus manifestaciones clínicas.

En otro sentido, por medio de técnicas de simulación dinámica de anclaje molecular entre la furina y dos análogos del folato (ácido fólico y ácido folínico), se ha sugerido que el ácido fólico podría asociarse a la furina e interferir con su actividad proteolítica *in vivo*.<sup>31</sup> La furina es miembro de la familia de proproteínas convertasas que activa varias proteínas precursoras a nivel intra- y extracelular.<sup>32</sup> Se ha demostrado que la furina también cataliza el clivaje de los



dominios S1 y S2 de la proteína S del SARS-CoV-2, lo que resulta esencial para la entrada del virus en sus células diana.<sup>33</sup>

Mientras tanto, en otro estudio *in silico* de anclaje molecular<sup>34</sup> se ha sugerido que el ácido fólico tiene una fuerte actividad inhibitora de la enzima 3CLPRO, la proteasa principal del SARS-CoV-2 que tiene roles esenciales en el procesamiento de poliproteínas traducidas del ARN viral.<sup>35</sup> Este efecto inhibitor del ácido fólico sobre 3CL detiene el ciclo replicativo del virus y evita la dispersión del proceso infeccioso.<sup>34</sup>

Un estudio más reciente confirma y expande resultados previamente obtenidos por medio de simulación dinámica de anclaje molecular.<sup>11</sup> A partir de la pesquisa de 106 compuestos nutraceuticos contra dianas terapéuticas conocidas del SARS-CoV-2 y análisis posteriores de la energía de los enlaces y los residuos interactuantes, se predijo un fuerte potencial terapéutico del ácido fólico y derivados como el ácido tetrahidrofólico y el ácido 5-metil-tetrahidrofólico contra este virus. En efecto, se obtuvo que el ácido fólico y sus derivados tienen el potencial para evitar la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).<sup>11</sup>

Asimismo, se obtuvieron evidencias que sugieren que el ácido fólico y sus derivados pueden inhibir la actividad de las enzimas 3CLPRO y PLPRO;<sup>11</sup> esta última es una proteasa semejante a papaína que resulta crucial para la replicación del SARS-CoV-2 en el interior de sus células diana.<sup>36</sup> Adicionalmente, se propuso que el ácido fólico y sus derivados pueden inhibir la actividad de la enzima Nsp15 del SARS-CoV-2,<sup>11</sup> una endoribonucleasa específica de uridina asociada al procesamiento del ARN viral.

### ***Evidencias obtenidas por medio de estudios epidemiológicos***

Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos que aportan evidencias acerca de una posible asociación entre componentes del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato y la COVID-19 son de naturaleza descriptiva. Así, en un estudio transversal que incluyó 50 pacientes surcoreanos hospitalizados con COVID-19, se observó la ocurrencia de deficiencia de folato y de vitamina B6 solo en el cuatro y 6,1 por ciento de los pacientes, respectivamente. No obstante, no se obtuvieron asociaciones significativas entre los niveles séricos de



folato o de vitamina B6 y la gravedad de la enfermedad, evaluada por medio de la determinación de la presencia/ausencia de neumonía.<sup>37</sup>

De modo similar, en un estudio más extenso en el que fueron incluidos 333 pacientes israelíes hospitalizados con COVID-19, se obtuvo que el 11,4% de la muestra estudiada tuvo deficiencia de folato. Sin embargo, no se obtuvieron asociaciones significativas entre los niveles de folato y la incidencia de enfermedad renal aguda, hipoxemia, ventilación invasiva, tiempo de hospitalización y mortalidad, como marcadores de la gravedad de la presentación clínica de la enfermedad.<sup>38</sup> Por el contrario, en un estudio realizado en diez países Europeos se comprobó que la presentación de la COVID-19 fue más grave en aquellos pacientes con bajos niveles de vitaminas del complejo B en sangre, incluyendo las vitaminas B6, B9 (folato) y B12, muy relevantes en el contexto del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato.<sup>39</sup>

En otros estudios en los que fueron evaluados pacientes diagnosticados con COVID-19, se obtuvieron incrementos de los niveles séricos de homocisteína que correlacionaron positivamente con el agravamiento de la enfermedad. A partir de estos resultados se propuso que los niveles séricos de homocisteína pudieran ser un biomarcador de progresión de la ocurrencia de neumonías severas asociadas a COVID-19.<sup>40, 41</sup> Adicionalmente, la hiperhomocisteinemia ha sido ampliamente reconocida como un factor de riesgo cardiovascular dada su asociación con la ocurrencia de daño vascular y la aparición de procesos ateroscleróticos a nivel del sistema coronario, cerebral y periférico.<sup>42</sup> Por estas razones, la aparición de niveles incrementados de homocisteína podría asociarse al agravamiento de enfermedades cardiovasculares pre-existentes en pacientes con COVID-19.

### ***Evidencias obtenidas por medio de estudios experimentales***

Por medio de la determinación de los perfiles transcriptómico y metabólico de células Vero E6 TMPRSS2+ a las ocho horas de haber sido infectadas con el SARS-CoV-2, se comprobó que este virus induce la glicólisis y remodela el metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato a nivel post-transcripcional, favoreciendo la síntesis *de novo* de purinas en apoyo a la síntesis masiva de ARN viral subgenómico, expresión de proteínas no estructurales y replicación viral en las células recién infectadas. También se obtuvo que los niveles intracelulares de glucosa y folato estuvieron agotados en las células



infectadas por el SARS-CoV-2, sugiriendo que el metabolismo de la glucosa y del folato pudieran estar siendo secuestrados para satisfacer las demandas asociadas a la replicación del ARN viral.<sup>12</sup>

Adicionalmente, se ha demostrado que la replicación del genoma del SARS-CoV-2 es muy sensible a inhibidores del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato, principalmente al metotrexato (MTX). De hecho, se ha comprobado que el tratamiento con MTX de células Vero E6 y de células Calu-3 infectadas con SARS-CoV-2, bloquea significativamente los efectos citopáticos del virus, reduce los niveles de ARNg y de la proteína de la nucleocápsida del virus y disminuye significativamente la secreción de viriones infectivos.<sup>12, 43, 44</sup> También se ha demostrado que la replicación viral es más sensible a concentraciones equivalentes de MTX que del agente anti-viral remdesivir, y que la combinación de MTX y remdesivir tiene efectos sinérgicos sobre la disminución de la replicación viral.<sup>44</sup> Además, se ha comprobado que la replicación del SARS-CoV-2 es rescatada con el uso de ácido fólico (leucovorina) y de inosina, indicando que la depleción de purinas es el principal mecanismo por medio del cual el MTX reduce la síntesis de ARN viral.<sup>44</sup>

Por otra parte, se ha comprobado que el tratamiento con MTX reduce los niveles de expresión de ACE2 -el receptor del SARS-CoV-2 en sus células diana- a nivel de ARN y de proteína en tejido pulmonar e intestinal en ratones C57Bl/6N y organoides intestinales,<sup>45</sup> lo que pudiera ser válido también en humanos. Además, se ha demostrado que el MTX es un inhibidor de la ruta JAK/STAT con la consiguiente reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias y el incremento de la producción de citoquinas anti-inflamatorias,<sup>46</sup> lo que resultaría de utilidad para el control de la tormenta de citoquinas típica de estadios avanzados de la COVID-19.<sup>47</sup>

Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de evidencias clínicas que apoyen el uso de MTX para el tratamiento de esta enfermedad. Además, se conoce que aunque el MTX tiene cocientes favorables de costo/efectividad y eficacia/toxicidad, puede producir efectos adversos ligeros como náusea, cefalea, fatiga, mucositis y pérdida del cabello, y efectos adversos con amenaza para la vida como las citopenias, enfermedad pulmonar intersticial (o neumonitis por MTX) y enfermedades hepáticas asociadas al tratamiento con MTX.<sup>46</sup> En





consecuencia, se debe ser cauteloso en el empleo potencial del MTX para el tratamiento de la COVID-19 en el contexto de los diferentes esquemas terapéuticos actualmente utilizados en el mundo.

Las evidencias *in silico*, epidemiológicas y experimentales disponibles, apoyan la implicación del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato en la COVID-19, con sustanciales implicaciones clínicas y terapéuticas potenciales. No obstante, los estudios clínicos realizados en esta área del conocimiento aún son escasos. Adicionalmente, resalta la carencia de estudios de intervención orientados a evaluar los efectos terapéuticos potenciales de la modulación farmacológica del metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato en pacientes con COVID-19.

### **CONCLUSIONES**

El metabolismo de compuestos de un carbono derivados del folato es de relevancia fisiopatológica, clínica y terapéutica para la COVID-19, si bien se requieren estudios adicionales para confirmar los resultados obtenidos hasta la fecha y para identificar y caracterizar los mecanismos moleculares implicados. El uso de estrategias dirigidas a incrementar los niveles séricos de folatos, a inhibir la síntesis de purinas o a reducir la acumulación de homocisteína, tiene potenciales aplicaciones terapéuticas en el contexto de la COVID-19.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy* [Internet]. 2020 [citado 23/07/2021]; 64(5-6):215-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000507423>.
2. WHO: COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 49, published 20 July 2021. [Internet]. 2021 [citado 23/07/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
3. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* [Internet]. 2021 [citado 20/07/2021]; 19(7):409-424. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>.



4. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it "typical" ARDS? *Crit. Care* [Internet]. 2020 [citado 20/07/2021]; 24:198. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>.
5. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Am. J. Roentgenol.* [Internet]. 2020 [citado 22/07/2021]; 215:338-343. Disponible en: <http://doi.org/10.2214/AJR.20.22961>.
6. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 2451-2460.
7. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresinski G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2020 [citado 22/07/2021]; 9: 1753. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jcm9061753>.
8. Gavriatopoulou M, Ntanasias-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 21(2):167-179. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>.
9. Bian L, Gao F, Zhang J, He Q, Mao Q, Xu M, et al. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 20(4):365-373. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/14760584.2021.1903879>.
10. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, Hebbar P, Channanath AM, John SE, et al. Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. *Front Pharmacol.* [Internet]. 2020 [citado 22/07/2021]; 11:587451. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fphar.2020.587451>.
11. Kumar V, Kancharla S, Jena MK. In silico virtual screening-based study of nutraceuticals predicts the therapeutic potentials of folic acid and its derivatives against COVID-19. *Virusdisease.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 32(1):1-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s13337-020-00643-6>.



12. Zhang Y, Guo R, Kim SH, Shah H, Zhang S, Liang JH, et al. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication. *Nat Commun.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 12(1):1676. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41467-021-21903-z>.
13. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab.* [Internet]. 2017 [citado 22/07/2021]; 25 (1): 27-42. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>.
14. Jorge Saínz Y, Cuello Almarales D, Almaguer Mederos LE. Relevancia del metabolismo del folato en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. *Rev Haban Cienc Méd.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 20(3):e3303. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3303>.
15. Wang LW, Shen H, Nobre L, Ersing I, Paulo JA, Trudeau S, et al. Epstein-Barr-Virus-Induced One-Carbon Metabolism Drives B Cell Transformation. *Cell Metab.* [Internet]. 2019 [citado 22/07/2021]; 30(3):539-555.e11. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.003>.
16. Sun YH, Gao J, Liu XD, Tang HW, Cao SL, Zhang JK, et al. Interaction analysis of gene variants related to one-carbon metabolism with chronic hepatitis B infection in Chinese patients. *J Gene Med.* [Internet]. 2021 [citado 22/07/2021]; 23(8):e3347. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/jgm.3347>.
17. Batool N, Ko KS, Chaurasia AK, Kim KK. Functional Identification of Serine Hydroxymethyltransferase as a Key Gene Involved in Lysostaphin Resistance and Virulence Potential of *Staphylococcus aureus* Strains. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2020 [citado 25/07/2021]; 21(23):9135. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ijms21239135>.
18. Calder P, Carr A, Gombart A, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* [Internet]. 2020 [citado 25/07/2021]; 12:1181. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/nu12041181>.
19. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb. Res.* [Internet]. 2020 [citado 25/07/2021]; 194:101-115. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.



20. 20 Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis.* [Internet]. 2020 [citado 25/07/2021]; 95:304-307. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>.
21. 21 Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.* [Internet]. 2019 [citado 25/07/2021]; 47(D1):D1005-D1012. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/nar/gky1120>.
22. 22 Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genome-wide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* [Internet]. 2020 [citado 25/07/2021]; 383(16):1522-1534. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>.
23. 23 Golinelli D, Boetto E, Maietti E, Fantini MP. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *PLoS ONE.* [Internet]. 2020 [citado 25/07/2021]; 15(9):e0239508. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0239508>.
24. 24 Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyk A, et al. Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2001 [citado 25/07/2021]; 344(24):1832-1838. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/nejm200106143442404>.
25. 25 Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* [Internet]. 2010 [citado 25/07/2021]; 43(1):1-7. Disponible en: <http://doi.org/10.1590/s0100-879x2009007500021>.
26. 26 Amaral FM, Miranda-Vilela AL, Lordelo GS, Ribeiro IF, Daldegan MB, Grisolia CK. Interactions among methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) polymorphisms - a cross-sectional study: multiple heterozygosis as a risk factor for higher homocysteine levels and vaso-occlusive episodes. *Genet Mol Res.* [Internet]. 2017 [citado 25/07/2021]; 16(1). Disponible en: <http://doi.org/10.4238/gmr16019374>.
27. 27 Beagle B, Yang TL, Hung J, Cogger EA, Moriarty DJ, Caudill MA. The glycine N-methyltransferase (GNMT) 1289 C->T variant influences plasma



- total homocysteine concentrations in young women after restricting folate intake. *J Nutr.* [Internet]. 2005 [citado 25/07/2021]; 135(12):2780-5. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/jn/135.12.2780>.
28. Williams SR, Yang Q, Chen F, Liu X, Keene KL, Jacques P, et al. Genome-wide meta-analysis of homocysteine and methionine metabolism identifies five one carbon metabolism loci and a novel association of ALDH1L1 with ischemic stroke. *PLoS Genet.* [Internet]. 2014 [citado 25/07/2021]; 10(3):e1004214. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004214>.
29. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J Clin Lab Anal.* [Internet]. 2021 [citado 25/07/2021]; 35(7):e23798. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/jcla.23798>.
30. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinformatics.* [Internet]. 2016 [citado 27/07/2021]; 54:1.30.1-1.30.33. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/cpbi.5>.
31. Sheybani Z, Dokoochaki MH, Negahdaripour M, Dehdashti M, Zolghadr H, Moghadami M, et al. The Role of Folic Acid in the Management of Respiratory Disease Caused by COVID-19. *ChemRxiv* [Preprint]]. 2020. <http://doi.org/10.26434/chemrxiv.12034980.v1>.
32. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology.* [Internet]. 2019 [citado 27/07/2021]; e1073. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/cti2.1073>.
33. Jian S, Yushun W, Chuming L, Gang Y, Qibin G, Ashley A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* [Internet]. 2020 [citado 27/07/2021]; 117(21):11727-11734. Disponible en: <http://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>.
34. Serseg T, Benarous K, Yousfi M. Hispidin and Lepidine E: Two Natural Compounds and Folic Acid as Potential Inhibitors of 2019-novel Coronavirus Main Protease (2019-nCoV<sub>M</sub> pro), Molecular Docking and SAR Study. *Curr*



- Comput Aided Drug Des. [Internet]. 2021 [citado 27/07/2021]; 17(3):469-479. Disponible en: <http://doi.org/10.2174/1573409916666200422075440> .
35. 35 Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*. [Internet]. 2020 [citado 27/07/2021]; 368(6489): 409-412. Disponible en: <http://doi.org/10.1126/science.abb3405>.
36. 36 Shin D, Mukherjee R, Grewe D, Bojkova D, Baek K, Bhattacharya A, et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*. [Internet]. 2020 [citado 27/07/2021]; 587(7835):657-662. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2601-5>.
37. 37 Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. [Internet]. 2020 [citado 27/07/2021]; 100:390-393. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>.
38. 38 Meisel E, Efros O, Bleier J, Beit Halevi T, Segal G, Rahav G, et al. Folate Levels in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019. *Nutrients*. [Internet]. 2021 [citado 27/07/2021]; 13(3):812. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/nu13030812>.
39. 39 Galmes S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients*. [Internet]. 2020 [citado 27/07/2021]; 12(9):2738. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/nu12092738>.
40. 40 Ponti G, Ruini C, Tomasi A. Homocysteine as a potential predictor of cardiovascular risk in patients with COVID-19. *Med Hypotheses*. [Internet]. 2020 [citado 27/07/2021]; 143: 109859. Disponible en: <http://doi.org/1016/j.mehy.2020.109859>.
41. 41 Yang Z, Shi J, He Z, Lu Y, Xu Q, Ye C et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging*. [Internet]. 2020 [citado 27/07/2021]; 12(7): 6037-48. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.102999>.
42. 42 Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired Homocysteine Metabolism and Atherothrombotic Disease. *Lab Invest*.



- [Internet]. 2001 [citado 27/07/2021]; 81:645-72. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0306-9877\(20\)30883-5/h0040](http://refhub.elsevier.com/S0306-9877(20)30883-5/h0040).
43. 43 Caruso A, Caccuri F, Bugatti A, Zani A, Vanoni M, Bonfanti P, et al. Methotrexate inhibits SARS-CoV-2 virus replication "in vitro". *J Med Virol*. [Internet]. 2021 [citado 27/07/2021]; 93(3):1780-1785. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/jmv.26512>.
44. 44 Stegmann KM, Dickmanns A, Gerber S, Nikolova V, Klemke L, Manzini V, et al. The folate antagonist methotrexate diminishes replication of the coronavirus SARS-CoV-2 and enhances the antiviral efficacy of remdesivir in cell culture models. *Virus Res*. [Internet]. 2021 [citado 28/07/2021]; 302:198469. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198469>.
45. 45 Schälter F, Dürholz K, Bucci L, Burmester G, Caporali R, Figueredo C, et al. Does methotrexate influence COVID-19 infection? Case series and mechanistic data. *Arthritis Res Ther*. [Internet]. 2021 [citado 28/07/2021]; 23(1):166. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13075-021-02464-4>.
46. 46 Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2019 [citado 28/07/2021]; 20(20):5023. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/ijms20205023>.
47. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. [Internet]. 2020 [citado 28/07/2021]; 39(7):2085-2094. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>.

### **Declaración de ética de la investigación:**

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.