

Estudios genómicos y coronavirus (COVID-19).

Una ponencia sobre el estudio de la enfermedad desde la expresión de genes intestinales publicado en 2020 y su respaldo por investigaciones científicas independientes de 2021 y 2023.

Álvaro Millán Macías. Diplomado en Enfermería por la Universidad de Cádiz, licenciado en Veterinaria por la Universidad de Córdoba y diplomado en Acupuntura Veterinaria por IVAS.

Presentación y justificación del trabajo sobre COVID-19.

Breve trayectoria profesional para comprender cómo y porqué escribí *The Intestinal Perspective of COVID-19: NOS2 and AOC1 Genes as Epidemiological Factors, and a Homeopathic Approach to their Functional Improvement*. Homeopathic Links 2020; 33(03):196-221.

- Veterinario clínico de pequeños animales desde 2010, con dedicación exclusiva a las terapias no convencionales (homeopatía, acupuntura).
- Utilizo la homeopatía desde el 2010 y la acupuntura desde 2011 (inquietud por las terapias naturales desde principios del 2000).
- Durante la formación en medicina tradicional china (MTC) conocí la posibilidad de combinar homeopatía y acupuntura de forma sinérgica para beneficio del paciente.

Caso de leishmaniosis tratado con homeopatía: *Thuja occidentalis*.



Foto de la izquierda tomada en septiembre de 2009, en una de las muchas recaídas de Wendy. Foto de la derecha realizada en marzo de 2011, tras 8 meses de tratamiento exclusivamente homeopático. Caso publicado en 2013.

Caso de dermatitis tratado con homeopatía y acupuntura: *Silicea terra* + punto 5TR.



Lesiones micóticas multifocales tratadas con acupuntura y homeopatía combinadas. Caso médico del año 2015, cuando vinculaba el medicamento homeopático *Silicea terra* con el meridiano hormonal y circulatorio de Triple Recalentador. Relación establecida por el Dr. Are Thoresen.

Caso de absceso tratado con homeopatía y acupuntura: *Silicea terra* + punto 6B.



Caso publicado en 2019, pero resuelto años atrás. En esa ocasión, la acupuntura se realizó sobre el punto del sistema inmune 6 de Bazo (6B).

Sinergia entre acupuntura y homeopatía.

En mi práctica clínica he comprobado que, cuando se trata con agujas un punto de acupuntura correspondiente a un órgano cuya disfunción cuadra con el conjunto de síntomas del enfermo, administrar un medicamento homeopático cuyas características terapéuticas van en consonancia con las propiedades de ese mismo punto aumenta la eficacia del tratamiento.

Premisa fundamental para el estudio sobre genómica y COVID-19.

Ejemplo de relación entre punto de acupuntura y alta dilución homeopática: 3H + *Nux vomica* (transformación/nutrición).

La combinación funciona bien, pero... ¿cuál es el mecanismo de acción específico de estos tratamientos?

Decido investigar desde la homeopatía y utilizar la relación de sus medicamentos con los puntos de acupuntura para desarrollar una teoría.

Evidencias científicas fundamentales de la homeopatía.

1. Los medicamentos homeopáticos no son un placebo a base de azúcar, pues contienen nanopartículas.
2. Las nanopartículas constituyen la base de la nanomedicina como ciencia emergente.
3. Las nanopartículas actúan en profundidad en las células provocando la expresión de genes.
4. Las altas diluciones homeopáticas aplicadas en líneas celulares también inciden sobre el ADN, para que se expresen genes y se sinteticen proteínas.

Hipótesis: un gen clave por cada medicamento homeopático.

¿Qué aporta la homeopatía a la teoría?

- La patogenesia de cada medicamento refleja la disfunción de un gen principal.
- Una patogenesia es el conjunto de síntomas mentales y físicos producidos por la sustancia natural pura de la que procede la ultradilución medicinal que sea.

¿Cómo ayuda la acupuntura (medicina tradicional china)?

- Localizando el tejido, órgano o célula del cuerpo donde es más probable que se encuentre el gen clave.
- Esto lo hace a través de la deficiencia funcional como enfoque terapéutico del sistema de meridianos.

Para lograr esta vinculación gen-homeopatía-MTC, decidí indagar en la subexpresión o inhibición génica como forma de insuficiencia y herramienta básica para dar con aquel que dé sustento a las características sintomáticas de un medicamento concreto (estudios genéticos tipo *knockout*).

Correlación entre medicamentos homeopáticos y gen/proteína inhibidos/subexpresados.

Medicamento homeopático, su origen y naturaleza.	Gen/proteína que en subexpresión puede explicar la patogenesia del medicamento.
<i>Aconitum napellus</i> (acónito, planta).	NAT (transportador de noradrenalina).**
<i>Alumina</i> (óxido de aluminio, mineral).	SOD1 (superóxido dismutasa 1).**
<i>Argentum nitricum</i> (nitrato de plata, mineral).	SLC5A1 o SGLT1 (cotransportador de sodio y glucosa 1).**
<i>Arsenicum album</i> (anhídrido arsenioso, mineral).	AOC1 (aminooxidasa contenedora de cobre 1) / DAO (diaminooxidasa).*
<i>Lycopodium clavatum</i> (licopodio, planta).	TPH1 (triptófano hidroxilasa 1) / 5-HT (5-hidroxitriptamina o serotonina).**
<i>Mercurius solubilis</i> (mercurio soluble, mineral).	GLUL (glutamato-amonio ligasa).*
<i>Nux vomica</i> (nuez vomitiva del árbol de la estricnina, planta).	HNMT (histamina N-metil transferasa).**
<i>Silicea terra</i> (dióxido de silicio, mineral).	NOS2 (óxido nítrico sintasa 2) / iNOS (óxido nítrico sintasa inducible).*
<i>Tuberculinum</i> (tuberculina de Koch, bioterápico o nosode).	MIF (factor inhibidor de la migración de macrófagos).**
<i>Veratrum album</i> (veratro blanco, planta).	SLC6A4 o SERT (transportador de serotonina).**

- Casos clínicos resueltos aplicando las vinculaciones teóricas anteriores.



Hemangioma tratado con *Mercurius solubilis*. Aquí se expone la relación del medicamento homeopático con el gen GLUL. Caso publicado en 2021.

- Casos clínicos resueltos aplicando las vinculaciones teóricas anteriores.



Descemetocèle tratado con *Tuberculinum*. Aquí se vinculará la patogenesia del medicamento homeopático con el gen MIF. Caso en proceso de publicación.

¿Cómo dio comienzo mi investigación sobre la infección por el virus SARS-CoV-2 publicada en Homeopathic Links de la editorial Thieme?

Relación del estudio gen-homeopatía-MTC con el COVID-19.

Mi estudio sobre genoma y terapias naturales comienza en 2018 y se centra en genes intestinales, entre ellos AOC1 y NOS2.

AOC1 y NOS2 participan en el metabolismo de las poliaminas (aminas biógenas), que son factores nutricionales y de crecimiento para las células y los virus.

Las publicaciones iniciales del coronavirus hablaban de trastornos gastrointestinales en los primeros pacientes, antes de centrar la infección en el aparato respiratorio.

¿Pueden los genes AOC1 (relacionado con *Arsenicum album*) y NOS2 (relacionado con *Silicea terra*) participar en la fisiopatología del COVID-19?

Introducción a la infección por COVID-19, con propuesta de los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos.

Dos enzimas celulares participan en la infección por SARS-CoV-2.

- **ACE2** y **TMPRSS2** se expresan en la membrana plasmática, facilitando la entrada del virus en la célula.
- **ACE2** actúa como receptor o punto de anclaje para el virus por medio de su proteína S (Spike protein).
- **TMPRSS2** interviene como cebador (activador de las glicoproteínas de la envoltura vírica).

Las funciones de las enzimas no parecen relacionadas con la infección.

- **ACE2:** conversión de angiotensina I en angiotensina (1-9), con efecto cardioprotector, y la angiotensina II en angiotensina (1-7), con efecto antihipertensivo por vasodilatación.
- **TMPRSS2:** catabolismo de proteínas para el correcto funcionamiento de las células (próstata, riñones, páncreas, tracto gastrointestinal).

Abreviaturas: ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2. | TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2.

Introducción a la infección por COVID-19, con propuesta de los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos.

Los genes ACE2 y NOS2 se oponen.

- **ACE2** y **NOS2** guardan una correlación negativa respecto a la angiotensina II (formada por la enzima ACE a partir de angiotensina I).
- Angiotensina II es vasoconstrictora, hipertensiva y proinflamatoria, activando NADPH oxidasa y NF-κB. Ambos son factores de transcripción para que NOS2 exprese iNOS con objeto de modular reacciones inflamatorias y sistema inmune.
- Los productos proteicos de ACE y NOS2 se consideran proinflamatorios y dianas de inhibición farmacológica (IECA), mientras que ACE2 es antiinflamatoria al convertir angiotensina II en angiotensina (1-7), que reduce la actividad NADPH oxidasa, previene la activación de NF-κB e inhibe iNOS. Por eso es interesante su estimulación y esto favorece la infección por el virus.

Abreviaturas: NOS2: óxido nítrico sintasa 2. | ACE: enzima convertidora de angiotensina I. |

NF-κB: factor nuclear kappaB. | iNOS: óxido nítrico sintasa inducible.

Introducción a la infección por COVID-19, con propuesta de los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos.

Importancia de los genes NOS2 y AOC1.

- **NOS2** es importante en la lucha contra los patógenos (generación de especies reactivas de oxígeno por células inmunes) y participa en el metabolismo de las poliaminas (factores intracelulares de crecimiento para la replicación viral).
- **AOC1**, que codifica la enzima DAO, metaboliza aminas biógenas como histamina (derivada de la histidina), 1-metilhistamina, agmatina (derivada de la arginina), cadaverina (derivada de la lisina) y poliaminas putrescina (derivada de ornitina), espermidina (derivada de putrescina) y espermina (derivada de espermidina).

Así que, si NOS2 y AOC1 se subexpresan o regulan negativamente, los virus disponen de más factores de crecimiento para su replicación y diseminación por el organismo.

Abreviaturas: AOC1: aminooxidasa contenedora de cobre 1. | DAO: diaminoxidasa.

Introducción a la infección por COVID-19, con propuesta de los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos.

○

En resumen, como iNOS y DAO participan en el metabolismo de las poliaminas, y los genes ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1 tienen una expresión sobresaliente en el intestino delgado en comparación con otros órganos y tejidos corporales, se propone un modelo fisiopatológico de COVID-19 basado en la interrelación de los anteriores genes, con el tracto intestinal como punto de partida para la infección sistémica.

○

Introducción a la infección por COVID-19, con propuesta de los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos.

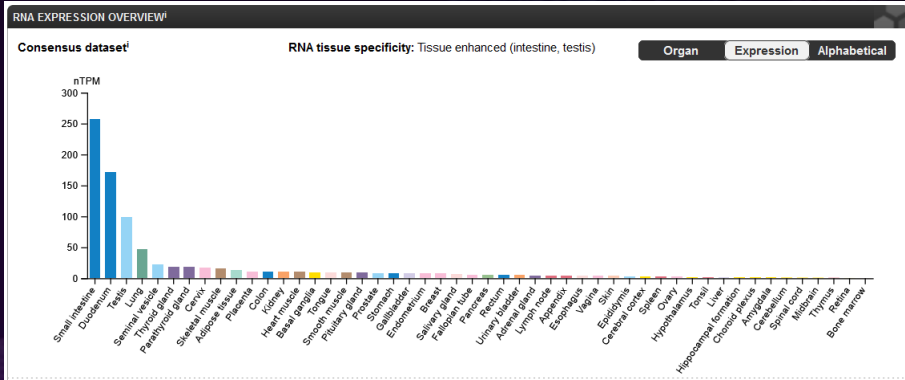
- Para ello, el artículo se divide en distintas secciones en las que se discutirá:
 - 1. La base biológica de la enfermedad desde la subexpresión o inhibición del gen NOS2 o el gen AOC1, y los factores genéticos y ambientales que favorecen dichas deficiencias funcionales.
 2. Las características fisiológicas comunes de NOS2 y AOC1 para entender la infección más allá del metabolismo de las poliaminas.
 3. La fisiopatología en un modelo a escala genómica derivada de los puntos anteriores, donde la familia del interferón (IFN) puede marcar la diferencia entre los genes NOS2 y AOC1 en relación con la infección por SARS-CoV-2.
 4. Los medicamentos homeopáticos cuyas patogenesias muestran una correlación con las discapacidades de iNO y DAO, y que servirían para tratar el COVID-19 junto con medidas básicas (dieta, hábitos saludables, etc.).

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

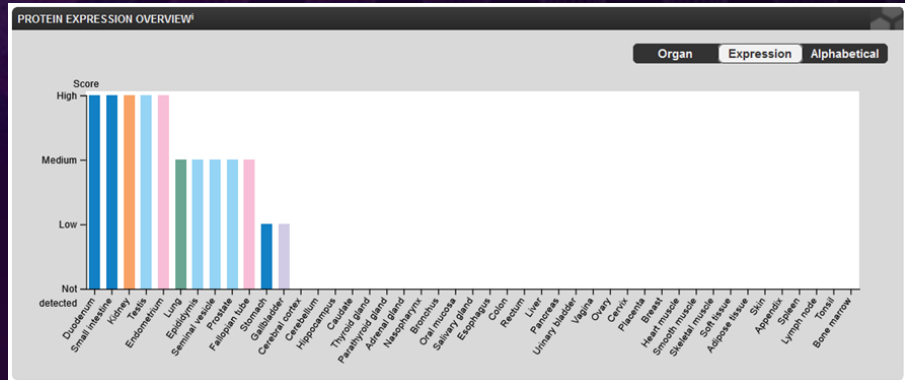
¿Qué son los GENREs?

- **Genomic Scale Metabolic Reconstruction = Reconstrucción del metabolismo a escala genómica.**
 - Modelos metabólicos a escala del genoma que constituyen una herramienta fundamental para comprender la fisiología y la bioquímica mediante la expresión de genes y proteínas.
 - Nos permiten entender el funcionamiento sano de un organismo vivo, facilitando la comprensión de la función de una proteína a través del análisis de los tejidos del cuerpo donde el gen que la codifica se expresa.
 - Ayudan a explicar la enfermedad mediante la construcción del proceso desde el órgano o células donde destacan dicho ARN y proteína → permiten establecer la patogenia y la fisiopatología.

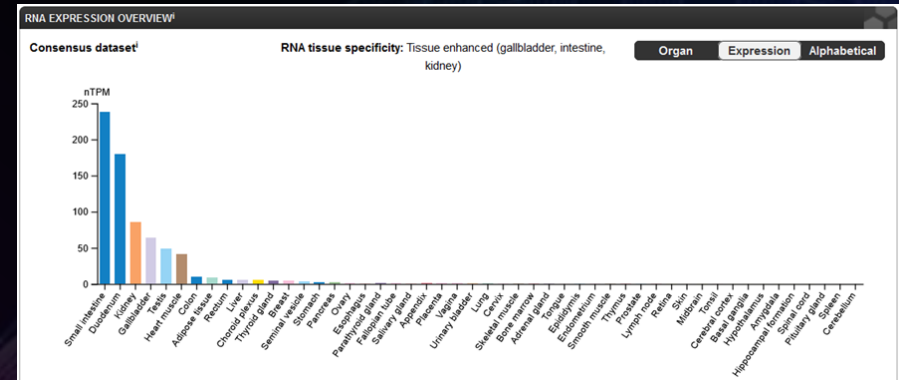
Sección 1: La importancia de los GENRES, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).



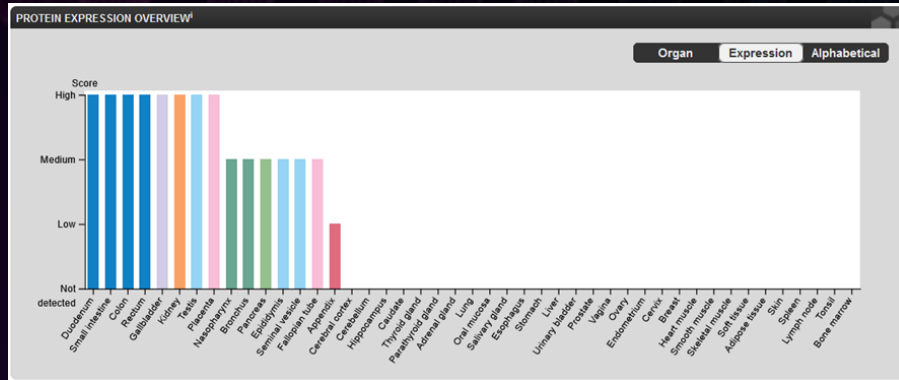
Expresión de ARN de ACE ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online [The Human Protein Atlas versión 23.0](#)).



Expresión de proteína de ACE ordenada por órganos de mayor a menor
(tomado del proyecto online [The Human Protein Atlas versión 23.0](#)).



Expresión de ARN de ACE2 ordenada por órganos de mayor a menor
(tomado del proyecto online [The Human Protein Atlas versión 23.0](#)).



Expresión de proteína de ACE2 ordenada por órganos de mayor a menor (tomado del proyecto online [The Human Protein Atlas versión 23.0](#)).

Estudios genómicos y coronavirus (COVID-19)

Ejemplos de GENREs: ACE y ACE2.

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Ejemplos de GENREs: ACE y ACE2.

- **En equilibrio (fisiología)**, ambos genes confieren al intestino delgado un papel importante en la regulación del aparato circulatorio y la vasculatura de todo el organismo (ID es pareja Yang del meridiano Yin de Corazón en la MTC).
- **A nivel local**, participan en la asimilación de los alimentos mediante la regulación de la permeabilidad hacia la circulación portal por la acción vasodilatadora de la angiotensina (1-7) formada por la acción de ACE2 sobre la angiotensina II, y la acción vasoconstrictora de esta última por conversión de la angiotensina I por ACE.
- **En desequilibrio (patología)**, concretamente en el caso del coronavirus, la sobreexpresión de ACE2 en detrimento de ACE es lo que permite que el virus SARS-CoV-2 penetre en los enterocitos y los viriones resultante de la replicación perfundan hacia la circulación sistémica (proceso favorecido por la subexpresión coexistente de NOS2 o AOC1 y sus productos proteicos propuesto en el artículo publicado).

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Mi modelo de desarrollo de COVID-19 comienza con la propuesta de la existencia de una deficiencia funcional primaria que afecta a uno de los genes: NOS2 o AOC1.

La inhibición, bloqueo o subexpresión génica conduce a la incompetencia de las proteínas codificadas (iNOS o DAO).

El enfoque resulta de la combinación entre el concepto de enfermedad como estado de deficiencia en la MTC y la perspectiva unicista de la homeopatía.

En mi experiencia, la fusión entre la MTC y la homeopatía mejoran la precisión diagnóstica y la eficacia terapéutica.

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Fundamento homeopático.

- **Samuel Hahnemann:** una enfermedad crónica es una condición patológica resultante de un estado previo de debilidad (diátesis o predisposición a enfermar de cierta manera). Esta susceptibilidad hace posible el desarrollo de procesos agudos por aumento de la sensibilidad a factores ambientales (**Parágrafo 31 del Organon de la Medicina en la siguiente diapositiva**).

Evolución del fundamento.

- **James Tyler Kent (homeópata):** la debilidad constitucional que hace posible la cronicidad es fruto de malos hábitos y estilos de vida insalubres.
- **Richard Dawkins (biólogo):** los memes son los factores culturales y educacionales que influyen en la herencia genética.

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Parágrafo 31 del *Organon de la Medicina*:

Las fuerzas enemigas, tanto psíquicas como físicas a que estamos expuestos en nuestra existencia terrenal, y que llamamos agentes morbíficos, no poseen incondicionalmente el poder de perturbar morbosamente la salud del hombre; solamente nos enferman cuando nuestro organismo está predispuesto y es susceptible a los ataques de la causa morbífica que puede estar presente, para ser alterado en su salud, perturbado y hecho a experimentar sensaciones y funciones anormales; de aquí que no produzcan la enfermedad en todos, ni en toda época.

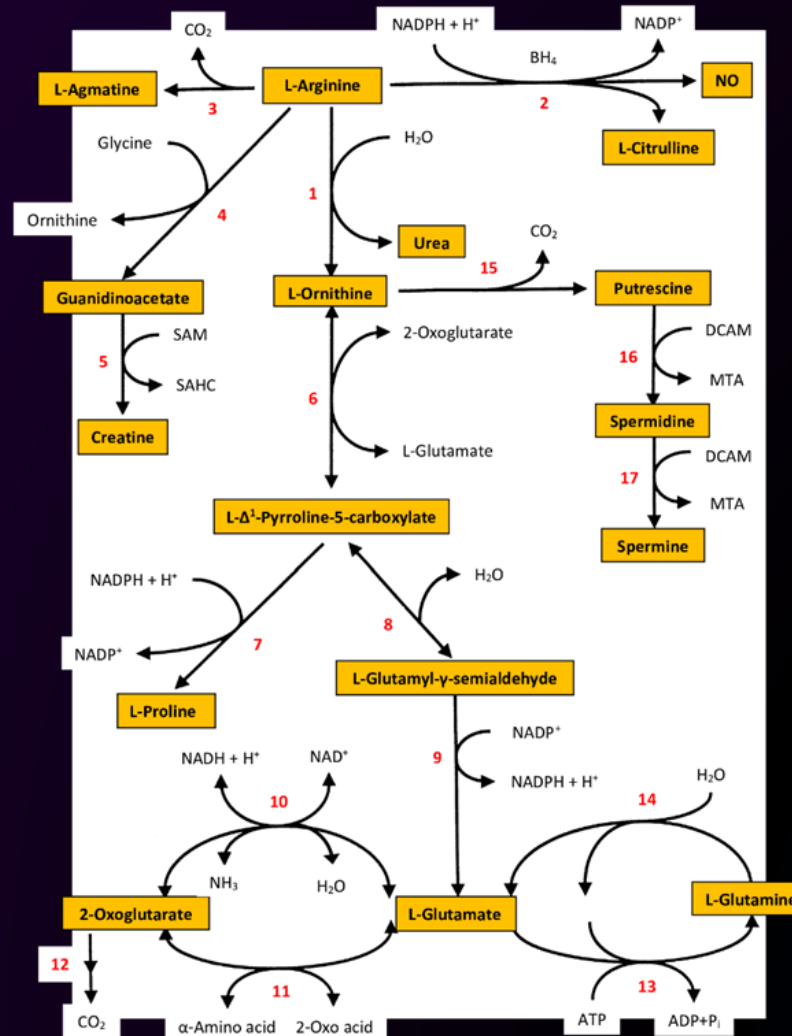
Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Llevamos los conceptos clásicos de la MTC y la homeopatía a la ciencia moderna:

- La regulación negativa de genes, que resulta en la menor expresión de ARN-mensajero y proteínas, puede constituir la deficiencia funcional preexistente de la que hemos hablado.
- Como la homeostasis es un estado de equilibrio, su alteración en la forma de subexpresión proteica suele ir acompañada de la sobreexpresión de otras sustancias, como mecanismo de compensación que toma parte en el cuadro clínico (**ahora veremos los casos concretos para los genes NOS2 y AOC1**).

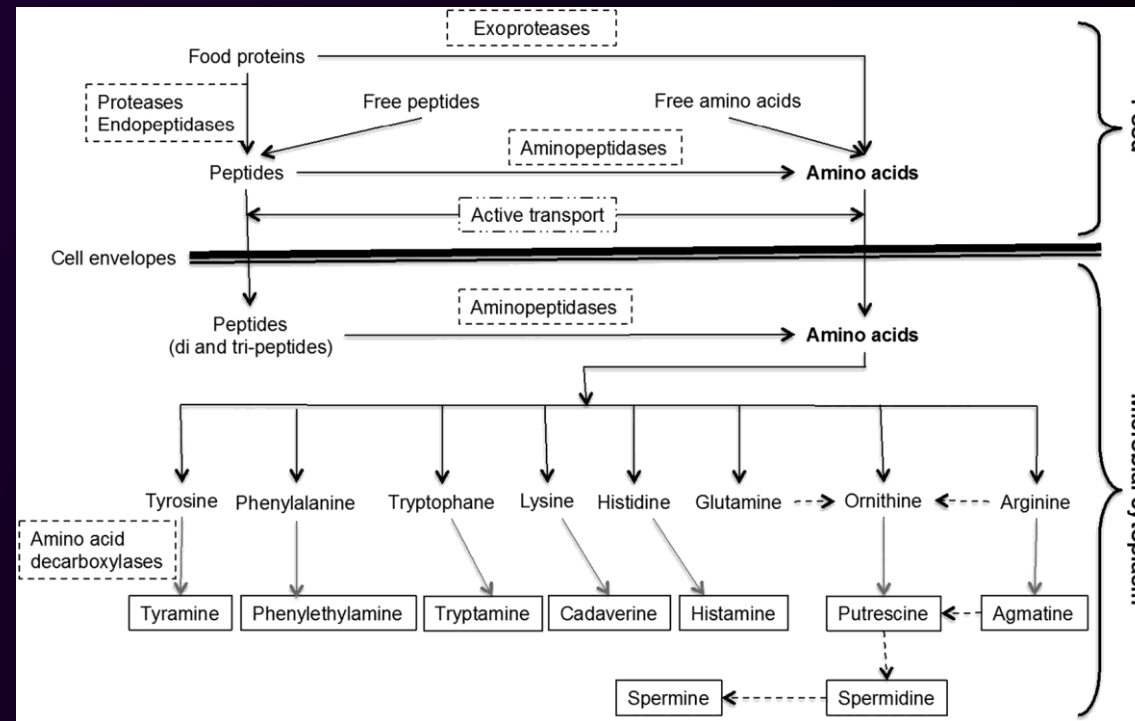
Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

En el caso del gen NOS2, la inhibición de la enzima iNOS resulta en una regulación positiva de la vía de la arginasa, debido a la competencia por el sustrato.



Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Por su parte, la supresión del tándem AOC1/DAO conduce a un incremento de la biodisponibilidad de aminos biógenas, principalmente histamina y poliaminas.



Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

¿Cómo se desarrolla una deficiencia funcional?

Proceso individual con subexpresión de ARN y proteínas.

Hay factores genéticos y ambientales determinantes en su desarrollo.

Los factores genéticos son los polimorfismos y los agentes epigenéticos.

Polimorfismos: pequeños cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN que modifican la funcionalidad de un gen al alza o a la baja. | **Agentes epigenéticos:** factores ambientales, como sustancias unidas al ADN que influyen en la expresión génica o variables climáticas, que modulan la expresión de los genes.

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Polimorfismos NOS2.

- **Con sobreexpresión de iNOS (inflamación):** asma, artritis reumatoide, lesiones cardiovasculares, cáncer.
- **Con subexpresión de iNOS (reducción de la protección frente a infecciones):** tuberculosis, hepatitis C, malaria.

Epigenética NOS2.

- **Regulación positiva de iNOS:** hipometilación (pérdida de grupos metilo), fosforilación (adición de grupos fosfato).
- **Regulación negativa de iNOS:** hipermetilación (adición de grupos metilo), ubiquitinación (adición de proteína ubiquitina), SUMOilación (adición de proteína SUMO), acetilación (adición de grupos acetilo).

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Factores ambientales para la subexpresión/inhibición de NOS2/iNOS.

- **Alcohol etanol** (dosis dependiente).
- **AINEs** ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y análogos (dosis dependiente).
- **Corticoides** hidrocortisona y dexametasona (dosis dependiente).
- **Antibióticos** tetraciclinas doxiciclina y CMT-3, macrólidos claritromicina y azitromicina, y polimixina B (dosis dependiente).
- **Zinc** presente en suplementos, comida enriquecida y excipiente en medicamentos (dosis dependiente).
- **Plantas Jeju** de la fitoterapia oriental (dosis dependiente).
- **Plantas del género Artemisia** de la fitoterapia occidental (dosis dependiente).
- Aminas biógenas (agmatina, putrescina, espermidina, espermina) de los **alimentos fermentados** (embutidos, ahumados, vinos, cervezas, alcoholes, etc.); extractos de las **berenjenas**; compuestos de **bayas, cerezas, cacahuetes, cardo mariano; curcumina** de la cúrcuma (dosis dependiente).

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

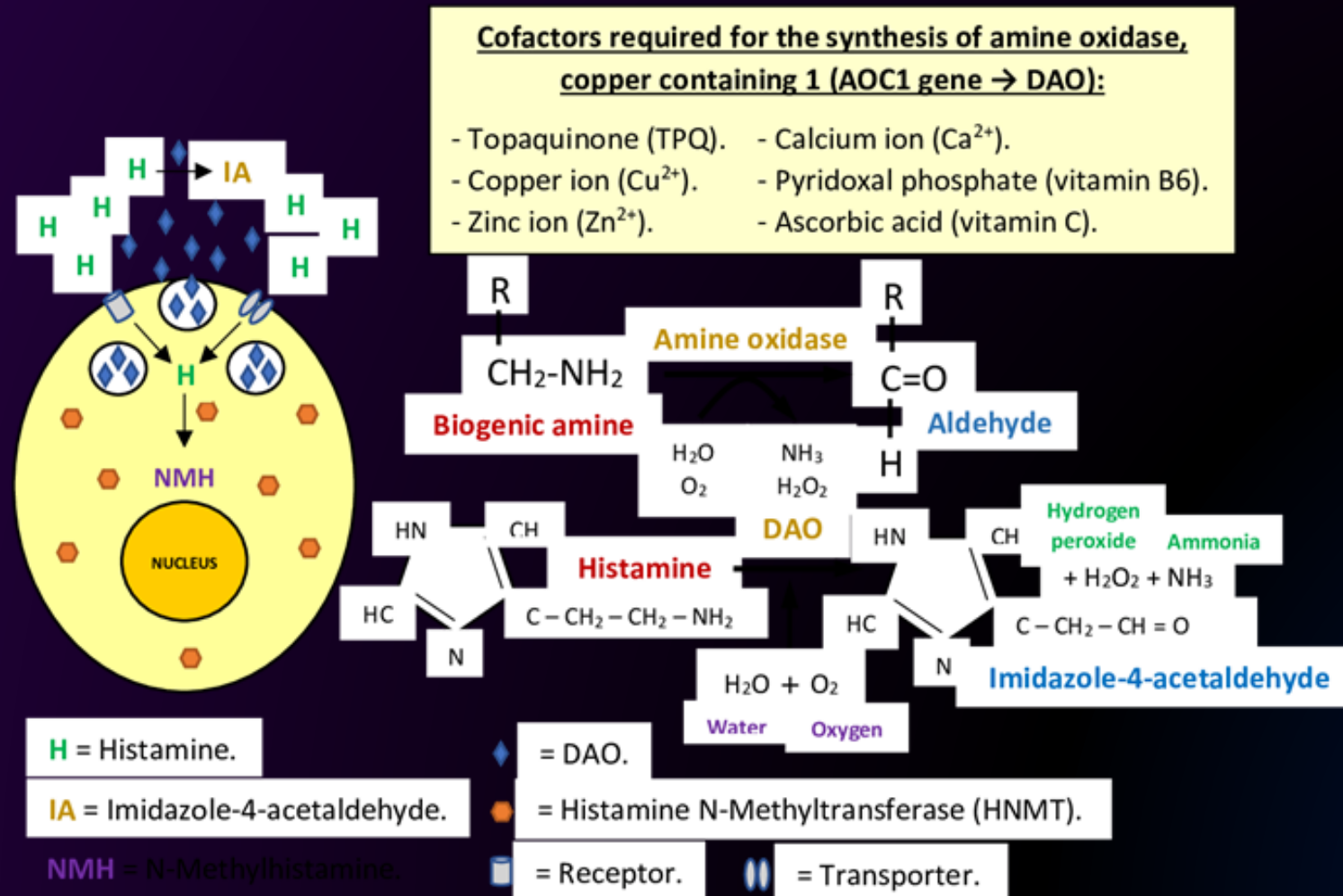
Polimorfismos AOC1.

- **Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP):** intolerancia a la histamina.
- Los síntomas están mediados por los receptores histamínicos H1R, H2R, H3R y H4R.
- Congestión nasal, rinorrea, estornudos, tos, broncoconstricción, disnea entre los síntomas respiratorios destacados.

Epigenética AOC1.

- No relevante porque la actividad de la DAO no es dependiente de la expresión del gen, ya que se almacena en vesículas asociadas a la membrana plasmática de las células epiteliales y se activa cuando un estímulo causa la liberación de histamina.

Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).



Sección 1: La importancia de los GENREs, los polimorfismos, la epigenética y los factores ambientales que interaccionan con los genes NOS2 y AOC1, o sus productos proteicos finales, para el desarrollo de infecciones tras la subexpresión o inhibición génica (deficiencia funcional).

Factores ambientales para la subexpresión/inhibición de AOC1/DAO.

- **Alcohol etanol** (dosis dependiente).
- **Medicamentos liberadores de histamina** analgésicos/AINEs, antibióticos, agentes cardiotónicos, antihipertensivos, antitusivos, citostáticos, diuréticos, contrastes con yodo, anestésicos/narcóticos, mucolíticos/expectorantes, relajantes musculares (dosis dependiente).
- **Medicamentos inhibidores de la DAO** antiarrítmicos, antibióticos, analgésicos, antidepresivos/neurolépticos, antieméticos/procinéticos, antihistamínicos, antihipertensivos, antirreumáticos, antipalúdicos, broncodilatadores, diuréticos, mucolíticos/expectorantes, relajantes musculares, narcóticos, anestésicos locales, agentes cardiotónicos, antisépticos (dosis dependiente).
- **Otros agentes liberadores de histamina** inmunológicos (alérgenos) y no inmunológicos (hiperosmolaridad por azúcar o sal, hipoxia, traumatismos, temperaturas extremas, estrés).
- **Medicamentos inactivadores de la piridoxina o vitamina B6** antihipertensivos, antibióticos, anticonceptivos con estrógenos (dosis dependiente).
- Aminas biógenas de los **alimentos fermentados**, histamina de la **berenjena, tomate, espinaca, aguacate, pescado azul, marisco** y liberadores de histamina como **cítricos, frutas tropicales, frutos secos, cacahuete, cacao, carne de cerdo, clara de huevo, aditivos, especias** (dosis dependiente).

Sección 2: Características funcionales comunes y contribución a la fisiología corporal y la protección contra infecciones desde el intestino delgado de los genes NOS2 y AOC1, que se expresan a través de sus respectivos productos finales proteicos: óxido nítrico sintasa inducible/óxido nítrico y diaminooxidasa.

Desde la perspectiva de los estudios GENREs, la expresión sobresaliente de un gen y su producto final proteico en un tejido indica la importancia destacada de su función en esa parte del cuerpo.

1. **Mantenimiento de la estructura, integridad y funcionalidad del tracto intestinal.**
2. **Influencia en el metabolismo proteico local y sistémico.**
3. **Regulación de los niveles y la biodisponibilidad de histamina y poliaminas.**
4. **Amortiguación del impacto de las toxinas exógenas sobre los órganos de limpieza y los tejidos restantes.**
5. **Participación en el equilibrio neurológico y la actividad nerviosa.**
6. **Contribución a la función cardiovascular.**
7. **Modulación de la respuesta inmune.**

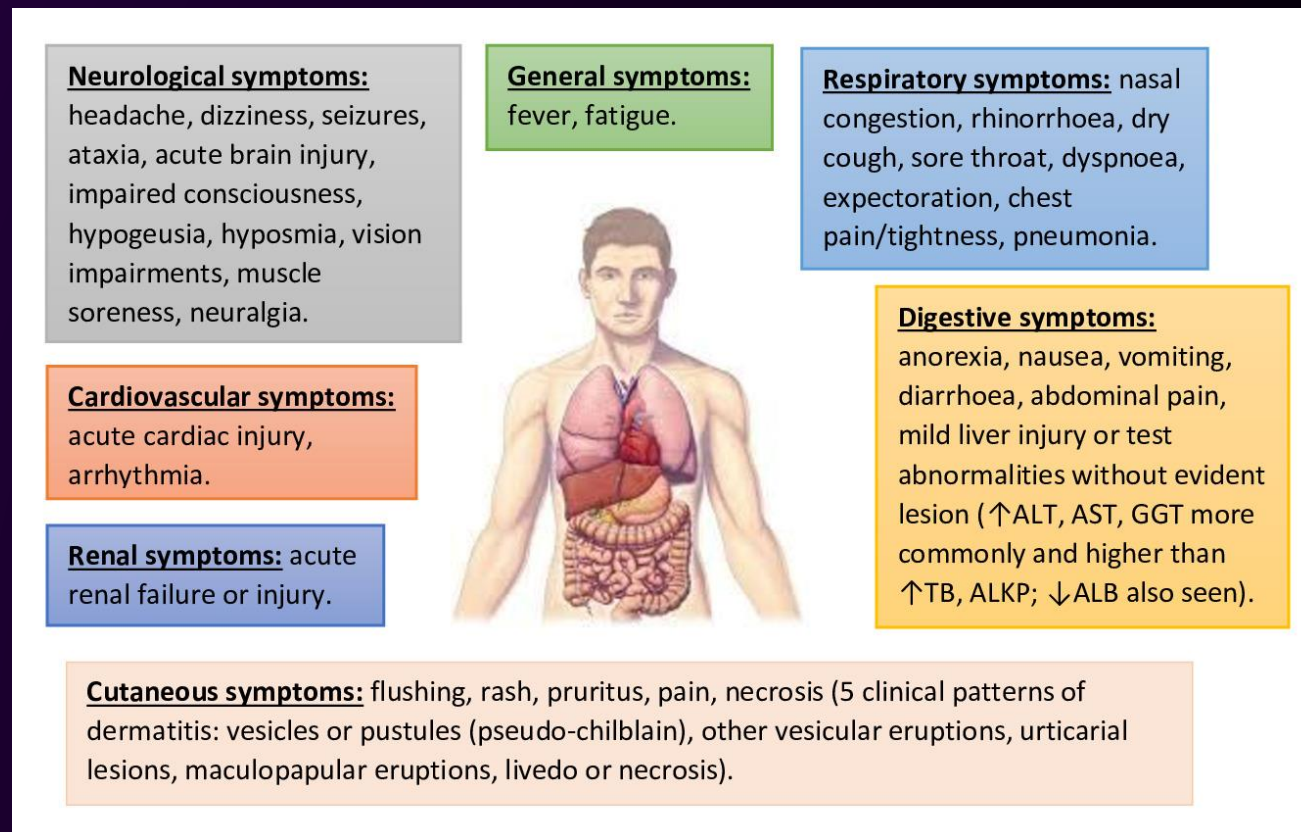
Sección 3: Modelo fisiopatológico del COVID-19 a escala genómica con los genes ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1. La familia del interferón podría marcar la diferencia entre la deficiencia de iNOS y DAO en la infección por SARS-CoV-2.

La construcción del modelo fisiopatológico para COVID-19 comienza con la vinculación de ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1 a órganos específicos. Los tejidos comunes con la expresión más destacada están resaltados en negrita.

ACE	ACE2	TMPRSS2	NOS2	AOC1
Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado
Intestino grueso	Intestino grueso	Intestino grueso	Intestino grueso	Intestino grueso
Riñón	Riñón	Riñón	Riñón	Riñón
Pulmón	Vesícula biliar	Estómago	Córtex cerebral	Placenta
Tejidos masculinos	Testículos	Páncreas	Vías aéreas bajas	Apéndice
Tejidos femeninos	Vesículas seminales	Epidídimo	Hígado	Vías aéreas bajas
	Pulmón	Vesículas seminales	Tejidos musculares	
		Próstata	Apéndice	
		Apéndice		
		Pulmón		

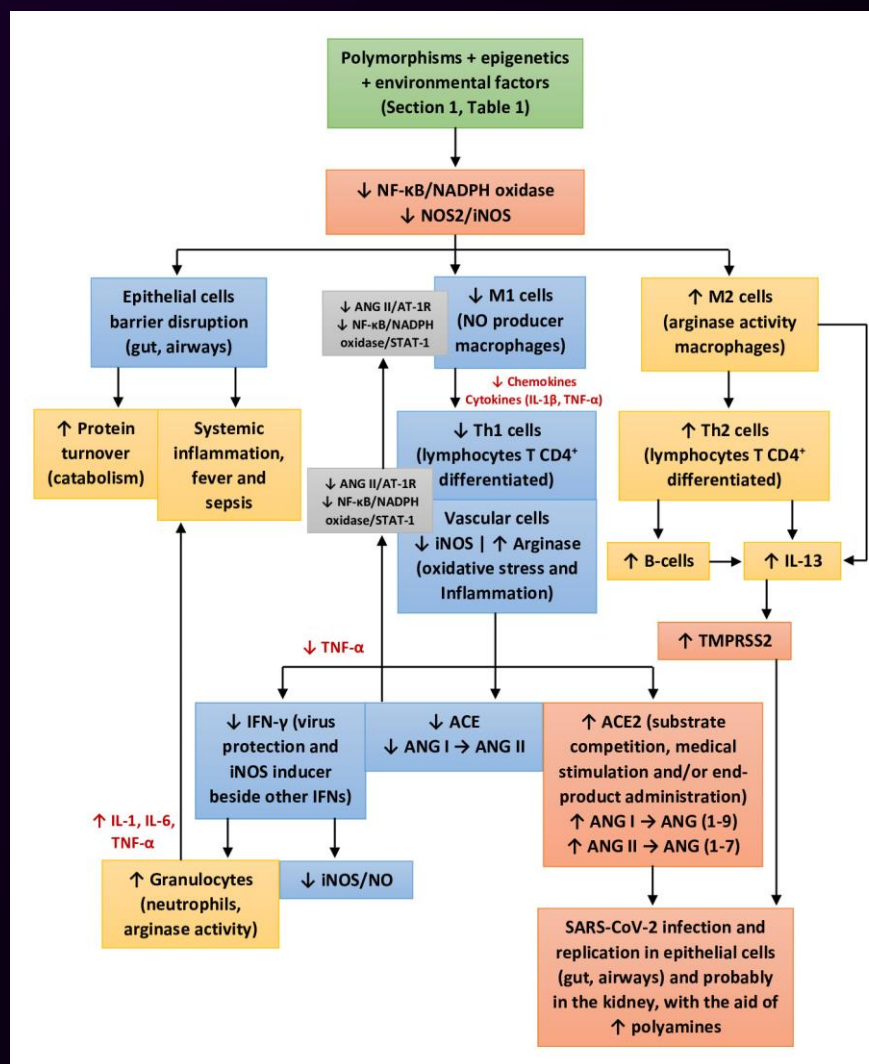
Sección 3: Modelo fisiopatológico del COVID-19 a escala genómica con los genes ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1. La familia del interferón podría marcar la diferencia entre la deficiencia de iNOS y DAO en la infección por SARS-CoV-2.

El modelo a escala genómica continúa con la relación de los síntomas de COVID-19 con iNO y DAO. Destacan la fiebre, la fatiga y la tos seca. La diarrea es la alteración digestiva más común y, entre los que evolucionan a un cuadro clínico respiratorio grave, hay una cuarta parte de pacientes que desarrolla lesión renal aguda. Todos los síntomas de la imagen se han registrado en publicaciones científicas.



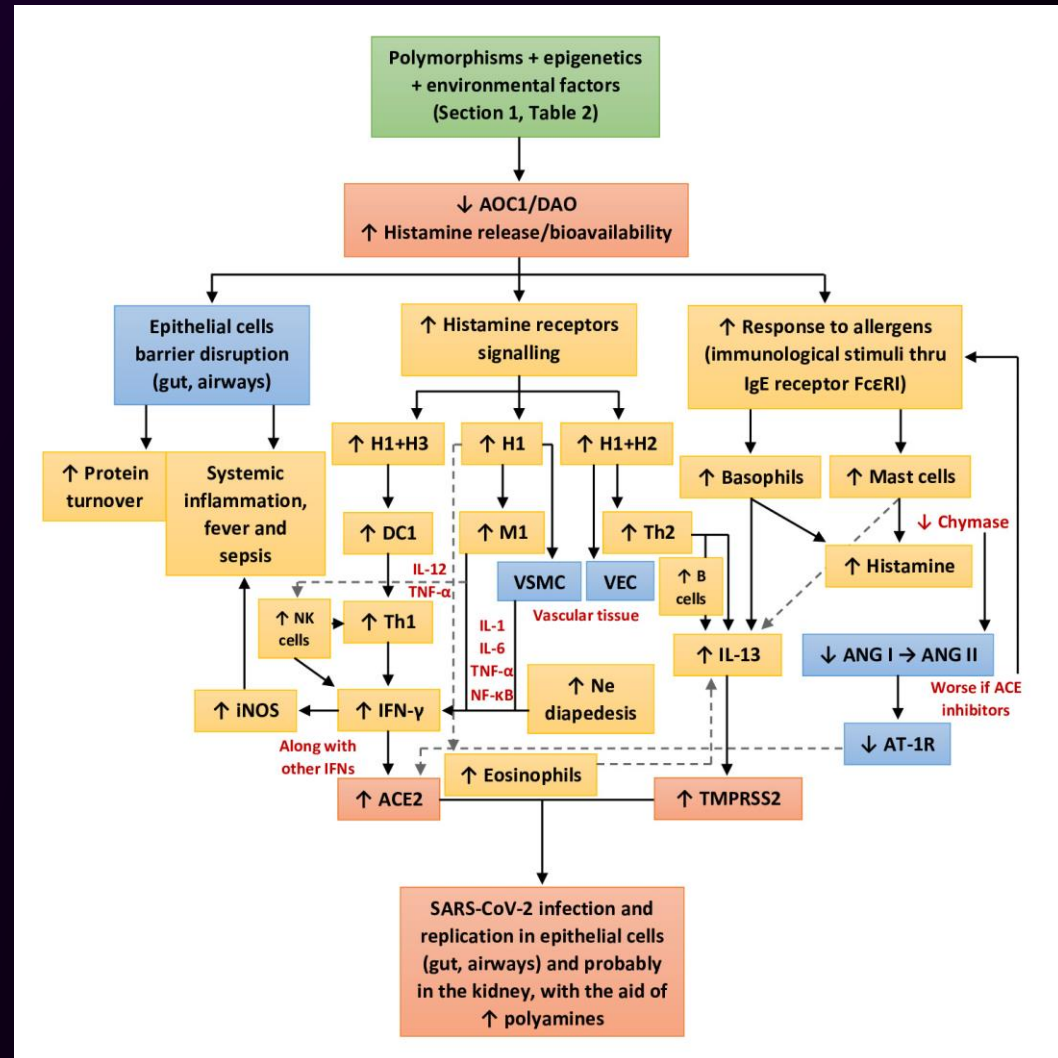
Sección 3: Modelo fisiopatológico del COVID-19 a escala genómica con los genes ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1. La familia del interferón podría marcar la diferencia entre la deficiencia de iNOS y DAO en la infección por SARS-CoV-2.

Aumento de la expresión de ACE2 y TMPRSS2 para la infección celular por SARS-CoV-2, comenzando con la inhibición de NOS2/iNOS después de la exposición a ciertos factores ambientales y con la ayuda de polimorfismos genéticos y de la epigenética.



Sección 3: Modelo fisiopatológico del COVID-19 a escala genómica con los genes ACE, ACE2, TMPRSS2, NOS2 y AOC1. La familia del interferón podría marcar la diferencia entre la deficiencia de iNOS y DAO en la infección por SARS-CoV-2.

Aumento de la expresión de ACE2 y TMPRSS2 para la infección celular por SARS-CoV-2, comenzando con la inhibición de AOC1/DAO después de la exposición a ciertos factores ambientales y con la ayuda de polimorfismos genéticos y de la epigenética.



Sección 4: Enfoque homeopático para el tratamiento del COVID-19, usando medicamentos que podrían estimular los genes NOS2 y AOC1.

HIPÓTESIS: si la homeopatía produce un efecto biológico a través de la expresión del ADN, puede existir un gen clave para cada medicamento que, en inhibición o subexpresión, justifique los síntomas de la patogenesia correspondiente.

Silicea terra y NOS2/iNOS.

- La patogenesia de **Silicea terra** puede explicarse como el resultado de una inhibición del óxido nítrico inducible, que conduce a una regulación positiva de la vía de la arginasa, incluidas las poliaminas, y una sobreexpresión compensatoria del óxido nítrico neuronal. Ambos excesos permiten una regulación negativa de la vía glutamatérgica (glutamato + acetilcolina) y de derivados como el GABA.

Arsenicum album y AOC1/DAO.

- La patogenesia de **Arsenicum album** puede ser el resultado de una inhibición de la DAO, que conduce a una discapacidad funcional secundaria de la otra enzima histaminasa HNMT y a una regulación positiva de las aminas biógenas (histamina, poliaminas), con diversos efectos fisiopatológicos.

Sección 5: Discusión.

- Este estudio analítico presenta un modelo fisiopatológico de la enfermedad infecciosa COVID-19, con el intestino delgado como principal puerta de entrada al organismo para su agente causal SARS-CoV-2. La hipótesis se basa en la riqueza del tejido intestinal respecto a cinco genes cuya interacción en determinadas condiciones hace factible la infección, con otros dos puntos importantes de posible replicación (intestino grueso y riñón). Estas circunstancias condicionantes son factores genéticos y ambientales que provocan una regulación negativa de NOS2/iNOS o AOC1/DAO, de modo que la ACE también se inhibe y todo conduce a una regulación positiva de ACE2 y TMPRSS2. Así, se proponen dos formas diferentes de desarrollar la infección según si la inhibición es del gen NOS2 o del gen AOC1.

Sustentación de mi hipótesis sobre la importancia de los genes intestinales NOS2 y AOC1 en la fisiopatología del COVID-19 por los resultados analíticos del laboratorio SYNLAB de Hungría en 2021.

Kun M, Pintér E. Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2021; 59(9): eA87.

SYNLAB es el mayor proveedor de servicios de diagnóstico de laboratorio en Hungría y Europa.

El grupo SYNLAB está presente en 36 países de 4 continentes y emplea a más de 24.000 personas, con una facturación de 2.600 millones de euros y 500 millones de inspecciones al año.

En el 60º Congreso de la Sociedad Húngara de Medicina de Laboratorio, el departamento de Inmunología de SYNLAB presentó sus resultados sobre el diagnóstico de deficiencia de diaminooxidasa (DAO).

En la exposición titulada **Efecto de la infección por COVID-19 en las concentraciones de la enzima diaminooxidasa** se plantea la hipótesis del aumento de pacientes intolerantes a la histamina con relación a la infección por SARS-CoV-2.

Sustentación de mi hipótesis sobre la importancia de los genes intestinales NOS2 y AOC1 en la fisiopatología del COVID-19 por los resultados analíticos del laboratorio SYNLAB de Hungría en 2021.

Kun M, Pintér E. Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2021; 59(9): eA87.

- Comentario de los autores del estudio respecto a los genes AOC1 y NOS2: “La histamina es un mediador importante liberado por el sistema inmunológico como resultado de la invasión del virus SARS-CoV-2, que puede provocar una tormenta de citoquinas y, en consecuencia, insuficiencia orgánica múltiple. En los pacientes que padecen deficiencia de DAO (diaminooxidasa) existen niveles elevados de histamina circulante. La mayor liberación de histamina asociada con la mastocitosis inducida por el virus SARS-CoV-2 empeora el proceso inflamatorio generado por la infección. Dos genes pueden desempeñar un papel fundamental: NOS2, que expresa la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y AOC1, que codifica la diaminooxidasa.”

Sustentación de mi hipótesis sobre la importancia de los genes intestinales NOS2 y AOC1 en la fisiopatología del COVID-19 por los resultados analíticos del laboratorio SYNLAB de Hungría en 2021.

Kun M, Pintér E. Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2021; 59(9): eA87.

- Resultados del laboratorio respecto a los niveles de DAO en las muestras analizadas: “En el primer trimestre de 2020, nuestro laboratorio recibió 1.353 solicitudes de pruebas de la enzima DAO (valor medio: $11,38 \pm 7,65$), de las cuales 1.029 fueron solicitadas por médicos y 324 por pacientes privados. En contraste, en el primer trimestre de 2021, 1.925 fueron solicitados por médicos y 408 fueron realizados a pacientes privados del total de 2.333 exámenes DAO (valor medio: $9,58 \pm 6,83$). Se utilizó una técnica de ELISA sándwich para determinar la actividad enzimática con dos anticuerpos policlonales contra DAO recombinante. Las edades medias de los dos grupos estudiados fueron casi las mismas ($40,34 \pm 15,28$ y $39,72 \pm 14,52$ años).”

Sustentación de mi hipótesis sobre la importancia de los genes intestinales NOS2 y AOC1 en la fisiopatología del COVID-19 por los resultados analíticos del laboratorio SYNLAB de Hungría en 2021.

Kun M, Pintér E. Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2021; 59(9): eA87.

- Resultados del laboratorio respecto a los niveles de DAO en las muestras analizadas: “En 2021, encontramos muchos más pacientes con intolerancia a la histamina. Se sospechó la relación con la infección por el virus SARS-CoV-2. En los primeros tres meses de 2021, el 63% de todas las pruebas ya mostraron valores bajos de DAO en comparación con el 54% medidos el año anterior. El análisis estadístico mostró una diferencia significativa ($p < 0,0001$). En la tercera ola de la pandemia del COVID-19 en 2021, los niveles de DAO de los pacientes estudiados fueron significativamente más bajos en comparación con el año anterior. La alta incidencia de intolerancia a la histamina puede requerir más investigación. Todavía no sabemos si la infección por el virus SARS-CoV-2 contribuyó directamente al desarrollo de estos síntomas de intolerancia a la histamina o exacerbó la intolerancia a la histamina preexistente.”

Sustentación de mi hipótesis sobre la importancia de los genes intestinales NOS2 y AOC1 en la fisiopatología del COVID-19 por los resultados analíticos del laboratorio SYNLAB de Hungría en 2021.

Kun M, Pintér E. Effect of COVID-19 infection on diamine-oxidase enzyme concentrations. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2021; 59(9): eA87.

Como se puede ver, hay una referencia directa a la importancia de los genes NOS2 y AOC1 como factores epidemiológicos y fisiopatológicos del COVID-19. La autora principal de este manuscrito, la doctora Mária Kun, me ha comunicado personalmente que la aseveración sobre la relevancia de ambos genes en la tormenta de citoquinas, mediada por la histamina, es resultado de su propia investigación. Esto da legitimidad a las fisiopatologías de NOS2 y AOC1 presentes en mi artículo, pues tiene mejor sustento científico una conclusión genómica similar e independiente que si solo se basa en una referencia a mi publicación de 2020. Por tanto, el enfoque teórico sobre los dos genes y los resultados del laboratorio respecto a la deficiencia de diaminoxidasa (DAO), en relación con la infección por SARS-CoV-2, suponen un buen respaldo para mi modelo metabólico a escala del genoma en relación con el COVID-19.

Mención conjunta de los genes NOS2 y AOC1 como mayores contribuidores al desarrollo del COVID-19 en un manual de medicina alternativa de la editorial Springer de 2021.

**Muhammad Zia-Ul-Haq, May Nasser Bin-Jumah, Sarah I. Alothman, Hanan A. Henidi.
Alternative Medicine Interventions for COVID-19. Springer Nature. 2021:98.**

“La infección del COVID-19 se produce en el cuerpo del paciente gracias a la importante contribución de los genes NOS2 y AOC1. Estos expresan las enzimas óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y diaminoxidasa (DAO), respectivamente. Ambos son parte del metabolismo de las poliaminas. Ambos están involucrados en la replicación viral. Mediante la regulación negativa de estas enzimas, la replicación viral puede ser controlada. Además, anteriormente se informó una correlación negativa entre NOS2 y el receptor del COVID-19. Por tanto, con la inhibición o disminución de la expresión de NOS2 y AOC1, el huésped puede volverse susceptible frente a este virus. Teniendo en cuenta dicha susceptibilidad e infección, se están estudiando dianas terapéuticas para ambos genes (NOS2 y AOC1). Cualquier remedio que pueda sobreexpresar estos genes podría demostrar su potencial antiviral.”

Referencia a mi artículo en un trabajo de 2021 sobre la importancia del control de la histamina circulante en pacientes con COVID-19 y ventilación mecánica.

Filcek M, Vats M, Skrzyniarz-Plutecka A. Discovery of the Mechanism of COVID 19, SIRS and SEPSIS, Defense and Treatment. Mast cells and Histamine Storm an Overlooked Aspects in COVID19 and in Ventilated Patients. Potential Role of Antihistamine. MAR Pulmonology 2021, 3.5.

- Otra mención de mi estudio sobre el coronavirus SARS-CoV-2 se encuentra en un trabajo de revisión: **“La inhibición o subexpresión de NOS2 y AOC1 determinan la susceptibilidad para enfermar, aumentando el riesgo de infección.”**

Referencia a mi artículo en un trabajo de 2021 sobre la importancia del control de la histamina circulante en pacientes con COVID-19 y ventilación mecánica.

Filcek M, Vats M, Skrzyniarz-Plutecka A. Discovery of the Mechanism of COVID 19, SIRS and SEPSIS, Defense and Treatment. Mast cells and Histamine Storm an Overlooked Aspects in COVID19 and in Ventilated Patients. Potential Role of Antihistamine. MAR Pulmonology 2021, 3.5.

- Otra mención de mi estudio sobre el coronavirus SARS-CoV-2 se encuentra en un trabajo de revisión: “Ambos genes destacan en el intestino delgado y están involucrados en el metabolismo de las poliaminas. Estas aminos biógenas son importantes para la replicación viral, estando potenciadas cuando los genes NOS2 y AOC1 están regulados negativamente. Además, NOS2 muestra una correlación negativa con ACE2 y TMPRSS2, mientras que la histamina no degradada por la DAO puede conducir a una regulación positiva de ambos genes de los que el virus depende.”

Respaldo de mi estudio por investigadores y científicos chinos en una publicación de 2023, sobre los principales genes del ser humano implicados en la pérdida de gusto y olfato en pacientes de COVID-19.

Ren J, Zhang Y, Guo W, Feng K, Yuan Y, Huang T, Cai YD. Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods. Life (Basel). 2023;13(3):798.

En este trabajo se aplican algoritmos matemáticos pertenecientes a la inteligencia artificial para analizar el transcriptoma de 577 pacientes diagnosticados con COVID-19.

De ese total, 84 pacientes tienen pérdida de gusto y/u olfato como consecuencia de padecer la infección por SARS-CoV-2 y 493 enfermos no padecen hipogeusia/ageusia y/o hiposmia/anosmia.

El motivo del estudio es que los autores han observado que la pérdida del gusto y/o el olfato están entre las secuelas más comunes del coronavirus y quieren saber por qué.

Transcriptoma: es el conjunto de moléculas de ARN mensajero (ARNm) y de ARN no-codificante presentes en una célula o tejido concreto.

Respaldo de mi estudio por investigadores y científicos chinos en una publicación de 2023, sobre los principales genes del ser humano implicados en la pérdida de gusto y olfato en pacientes de COVID-19.

Ren J, Zhang Y, Guo W, Feng K, Yuan Y, Huang T, Cai YD. Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods. Life (Basel). 2023;13(3):798.

Para ello, deciden hacer un análisis genético de muestras de pacientes infectados, a fin de conocer cuáles son los principales genes implicados en esos síntomas que pueden ser temporales o permanentes.

De los cinco métodos computacionales aplicados para analizar los perfiles genéticos de cada paciente, tres son métodos de selección de características, que permiten hacer listas de genes en relación con los síntomas estudiados (**LASSO, LightGBM, Monte Carlo**).

Y dos son algoritmos de clasificación, que permiten diferenciar los genes esenciales implicados en la alteración del gusto y el olfato (**Decision Tree, Random Forest**).

Respaldo de mi estudio por investigadores y científicos chinos en una publicación de 2023, sobre los principales genes del ser humano implicados en la pérdida de gusto y olfato en pacientes de COVID-19.

Ren J, Zhang Y, Guo W, Feng K, Yuan Y, Huang T, Cai YD. Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods. Life (Basel). 2023;13(3):798.

En resumen, la metodología aplicada es un sistema preciso de cribado, que permite agrupar y destacar los genes comunes de los pacientes que están implicados en la fisiopatología de las citadas secuelas sensoriales del COVID-19.

Los resultados de la investigación son que, partiendo de **577 muestras**, cada una de las cuales está representada por **58.929 niveles de expresión genética**, hay **15 genes** relacionados con la pérdida de gusto y/u olfato.

- 7 genes primarios: EDRF1, KRT38, H3-5, NUDT5, BTN2A3P, CDC42BPB, **AOC1**.

- 8 genes secundarios: BRCA1, KATNIP, IL23R, CDC42EP2, PBXIP1, DHRS9, ADNP2, CLPP.

Respaldo de mi estudio por investigadores y científicos chinos en una publicación de 2023, sobre los principales genes del ser humano implicados en la pérdida de gusto y olfato en pacientes de COVID-19.

Ren J, Zhang Y, Guo W, Feng K, Yuan Y, Huang T, Cai YD. Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods. *Life (Basel)*. 2023;13(3):798.

- Comentario de los autores del estudio respecto a los genes AOC1 y NOS2: **“AOC1 y otro factor epidemiológico, NOS2, son los dos factores principales asociados con los trastornos neurológicos que causan la pérdida del gusto y el olfato, lo que valida la eficacia y precisión de nuestra predicción.”**

Respaldo de mi estudio por investigadores y científicos chinos en una publicación de 2023, sobre los principales genes del ser humano implicados en la pérdida de gusto y olfato en pacientes de COVID-19.

Ren J, Zhang Y, Guo W, Feng K, Yuan Y, Huang T, Cai YD. Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods. *Life (Basel)*. 2023;13(3):798.

- De esta manera, los investigadores no solo confirman sus resultados con mi publicación de 2020, sino que además **reconocen la fiabilidad del trabajo para apoyar la hipótesis inicial de que los dos genes propuestos, de sobresaliente expresión intestinal, son factores epidemiológicos fundamentales para el desarrollo de COVID-19** y sufrir síntomas y/o secuelas neurológicas como la hipogeusia/ageusia y la hiposmia/anosmia.

Respaldo de mi estudio por investigadores y científicos chinos en una publicación de 2023, sobre los principales genes del ser humano implicados en la pérdida de gusto y olfato en pacientes de COVID-19.

Ren J, Zhang Y, Guo W, Feng K, Yuan Y, Huang T, Cai YD. Identification of Genes Associated with the Impairment of Olfactory and Gustatory Functions in COVID-19 via Machine-Learning Methods. Life (Basel). 2023;13(3):798.

- En resumen, los cinco métodos de cribado de la inteligencia artificial reducen a **15 genes** un total de **58.929 niveles de expresión genética** y uno de ellos es **AOC1**. Esto demuestra la eficacia de mi sistema para identificar genes implicados en la fisiopatología de enfermedades concretas, como el COVID-19, siendo **fundamental la combinación de la medicina tradicional china y la homeopatía para el análisis correlativo de los síntomas como datos** (concepto ya explicado a lo largo de este documento de texto).

Otras publicaciones de 2020 y 2022 que resaltan la importancia del gen AOC1 en la infección por COVID-19 (sin referencia bibliográfica a mi artículo).

McGill JR, Lagassé HAD, Hernandez N, Hopkins L, Jankowski W, McCormick Q, Simhadri V, Golding B, Sauna ZE. A structural homology approach to identify potential cross-reactive antibody responses following SARS-CoV-2 infection. Sci Rep. 2022; 12(1):11388.

- Los autores utilizan un método computacional para apoyar la hipótesis de que las enfermedades y síntomas asociados al COVID-19 pueden deberse a una respuesta cruzada de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 frente a proteínas humanas, cuya estructura tiene similitud con las proteínas (antígenos) del coronavirus que son objeto de la actividad del sistema inmune del paciente.

De **22.867 proteínas evaluadas**, que se dividen en **22.556 proteínas humanas y 26 proteínas víricas**, las similitudes estructurales permiten discriminar **346 proteínas del ser humano** que pueden dar soporte a la hipótesis planteada.

Y para sustentar con más firmeza la tesis de los autores, **102 de las 346 proteínas homólogas** tienen funciones que pueden justificar la sintomatología de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, o bien de enfermedades concomitantes o desarrolladas tras padecer el COVID-19. **Entre esas 102 proteínas se encuentra de nuevo AOC1.**

Otras publicaciones de 2020 y 2022 que resaltan la importancia del gen AOC1 en la infección por COVID-19 (sin referencia bibliográfica a mi artículo).

McGill JR, Lagassé HAD, Hernandez N, Hopkins L, Jankowski W, McCormick Q, Simhadri V, Golding B, Sauna ZE. A structural homology approach to identify potential cross-reactive antibody responses following SARS-CoV-2 infection. Sci Rep. 2022; 12(1):11388.

- Los investigadores de este estudio afirman que las proteínas que se expresan en la superficie de las membranas plasmáticas celulares o se secretan en el espacio extracelular, **como la diaminooxidasa (DAO)**, tienen las más altas probabilidades de unirse a anticuerpos anti-SARS-CoV-2 que las inhiban funcionalmente. Igualmente aseveran que esas 102 proteínas identificadas tienen funciones biológicas que, si se alteran o interrumpen, podrían resultar en patologías asociadas con el coronavirus.

Otras publicaciones de 2020 y 2022 que resaltan la importancia del gen AOC1 en la infección por COVID-19 (sin referencia bibliográfica a mi artículo).

Hou W, Liu F, van der Poel WHM, Hulst MM. Rapid host response to an infection with Coronavirus. Study of transcriptional responses with Porcine Epidemic Diarrhea Virus. bioRxiv. 2020.

Presenta la reacción común de los cerdos a la infección por el coronavirus citado en el título y las semejanzas genómicas que los pacientes animales tienen con los humanos afectados por COVID-19, para proponer estrategias terapéuticas frente a la infección por SARS-CoV-2.

Aunque los hospedadores y tropismos celulares y tisulares son diferentes para el PEDV y el SARS-CoV-2, los autores de esta nueva investigación argumentan que la organización genómica, la estrategia de replicación y las funciones de una parte de las proteínas no estructurales víricas comparten características comunes entre todos los tipos de coronavirus.

Entre los genes de los cerdos que responden en las primeras horas de contacto con el patógeno y son clave tras la infección por su propio coronavirus se encuentra **AOC1**, cuyo papel en el metabolismo proteico del agente infeccioso es tan importante y común con el SARS-CoV-2, que los autores aconsejan potenciar su expresión en los pacientes con COVID-19.

Alegato final.

1. Los modelos GENREs de la ciencia moderna, con la ayuda de la homeopatía y la medicina tradicional china en su enfoque de deficiencia funcional como causa primaria de la pérdida de salud, constituyen una **herramienta científica, metódica y rigurosa para hallar genes clave**.
2. Los GENREs son un **método fiable para elaborar fisiopatologías precisas de enfermedades** cuyas causas pueden ser naturales o incluso accidentales (toxicológicas), como es el caso de las sustancias naturales utilizadas en la elaboración de los medicamentos homeopáticos.
3. Los GENREs son **modelos predictivos respecto a la susceptibilidad y predisposición para desarrollar determinados cuadros clínicos** que, por combinación de los polimorfismos genéticos, la epigenética y los factores ambientales, siempre serán un conjunto de síntomas individuales para cada paciente.
4. Si el diagnóstico evoluciona con el tiempo a ser de tipo genético, **la deficiencia funcional de un solo gen podría explicar distintas enfermedades** que hoy en día se consideran distintas e independientes unas de otras por sus causas externas, pero que precisamente se diferencian sólo por sus factores ambientales y no por su genómica (polimorfismos + epigenética) → **las patogénesis agrupan distintas condiciones patológicas con un mismo gen clave en deficiencia como nexos comunes**.

Alegato final.

Respecto a los artículos citados para sustentar mi estudio, **la mayoría de los trabajos coinciden en la importancia de los genes NOS2 y AOC1 como factores de riesgo para contraer la enfermedad por SARS-CoV-2 cuando están en deficiencia funcional**. Los resultados de muestras estudiadas por el laboratorio SYNLAB y los investigadores y científicos chinos sustentan experimentalmente mi planteamiento teórico sobre el desarrollo de coronavirus desde el intestino delgado. Si bien es cierto que todas las publicaciones referenciadas se centran en el gen AOC1, hay que decir que la exclusión de NOS2 de los resultados experimentales y computacionales puede tener su causa en que el óxido nítrico inducible es proinflamatorio. Esta característica lo convierte en una sustancia indeseable desde el punto de vista de la medicina occidental, que no plantea hipótesis inclusivas para productos biológicos que participan negativamente en la fisiopatología de muchas enfermedades. Sin embargo, no se suele contemplar la importancia vital de dichos productos, cuya erradicación podría ser incompatible o peligroso para la vida (véase la sintomatología de la tabla 5 como ejemplo).

Alegato final.

Como conclusión a esta ponencia, se puede decir que **los genes AOC1 y NOS2 son aceptados como factores epidemiológicos para la infección por SARS-CoV-2. Dos genes entre una estimación aproximada de 20.000 unidades codificantes de ARN y proteínas** (fuente: [https://genotipia.com/genetica medica news/genes-genoma-humano/](https://genotipia.com/genetica_medica_news/genes-genoma-humano/)), y **he dado con ellos gracias a la medicina natural, concretamente la medicina tradicional china y la homeopatía porque tanto la acupuntura como los medicamentos homeopáticos expresan genes. Esto ha permitido correlacionar los datos aquí expuestos para plantear una hipótesis y elaborar una teoría que ha sido respaldada científicamente por investigaciones independientes.**

Alegato final.

Las dos fisiopatologías del COVID-19 basadas en los genes AOC1 y NOS2 son únicas en el mundo. Nadie más publicó fisiopatologías específicas en la pandemia de 2020 y aún menos dos en un mismo artículo (demostrable). Tampoco nadie, hasta ahora, ha propuesto mecanismos de acción específicos para medicamentos homeopáticos, con una correlación coherente entre los síntomas de una patogenesia y un único gen clave en deficiencia funcional. Mi trabajo está sustentado por dos años de investigación genómica y alrededor de 1000 publicaciones revisadas que facilitaron la posterior documentación.

¡Gracias!

Álvaro Millán Macías. Diplomado en Enfermería por la Universidad de Cádiz, licenciado en Veterinaria por la Universidad de Córdoba y diplomado en Acupuntura Veterinaria por IVAS.

www.veterinarionatural.com