

Crisis sanitaria global

MARÍA DE LA HUERTA = A Coruña

“La pandemia ha traído a la palestra lo importante que es la inversión en ciencia. Quizás no supone para nuestros gestores políticos cortar una cinta al cabo de dos años, pero hay que coincidir a la población de que financiar I+D no es tirar el dinero. Va en beneficio de nuestra salud y de la de todos. Una sociedad que se quiere considerar moderna y avanzada tiene que cuidar a sus investigadores. Sin ciencia, no hay futuro”. Con estas palabras, Ignacio Rego Pérez, investigador Miguel Servet del Instituto de Investigación Biomédica

Ingenio coruñés al ‘rescate’ de la salud global

La Xunta inyecta fondos a cuatro investigaciones del Inibic para mejorar la prevención, el diagnóstico y el abordaje del Covid

de A Coruña (Inibic), reivindica la labor que, desde el inicio de la crisis sanitaria provocada por SARS-CoV2, están realizando los científicos, volcando sus conocimientos para intentar

buscar soluciones al gravísimo problema al que nos enfrentamos.

En el actual contexto de emergencia sanitaria, en plena escalada de contagios y hospitalizaciones por Co-

vid, la Xunta inyectará fondos a más de una veintena de investigaciones, incluidas cuatro del Inibic —una de ellas dirigida por el propio Rego—, a través de la Axencia Galega de Inno-

vación (GAIN) y de la Axencia de Coñecemento en Saúde (ACIS). Proyectos que persiguen impulsar la investigación traslacional (que se traduzca de forma eficaz y rápida en aplicaciones clínicas y redunde en beneficio de la salud) relacionada con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad causada por el nuevo coronavirus: desarrollo de un kit para detectar la carga viral de los pacientes a través del teléfono móvil, estudios farmacogenéticos, búsqueda de biomarcadores predictivos de la evolución de infección... Ingenio coruñés, en definitiva, al rescate de la salud global.

MICROBIOLOGÍA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Un kit rápido y barato para determinar la carga viral a través del teléfono móvil

M. DE LA HUERTA = A Coruña

Afinar el diagnóstico de la Covid y, en consecuencia, mejorar el control de la pandemia es el objetivo del proyecto del Inibic —impulsado por la Fundación Profesor Novoa Santos— que dirigen Mar Tomás Carmona, microbióloga del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (Chuc), y Marcos Ortega, profesor de la Universidad da Coruña (UDC) y miembro del Centro de Investigación en TIC (Citic). Una investigación basada en la aplicación de inteligencia artificial, técnicas de computación avanzada y edición genética, que la Axencia Galega de Innovación (GAIN) ha decidido financiar por su carácter innovador y su aplicabilidad.

“La PCR es la mejor técnica para diagnosticar la Covid, pero sus

resultados pueden tardar hasta 24 horas, en función del volumen de trabajo que tengan los laboratorios. Conscientes de esta realidad, se nos ocurrió recurrir a una tecnología de edición genética —ganadora del Premio Nobel—, la Crispr/Cas9, para desarrollar un sistema de detección del virus a partir de muestras de saliva, evitando así el exudado nasofaríngeo, que es incómodo, desagradable y que a algunas personas les provoca incluso estornudos, favoreciendo los contagios si no se está bien protegido”, expone Tomás Carmona.

El mecanismo del sistema de diagnóstico que quieren desarrollar los investigadores coruñeses sería el siguiente: “Se tomará una muestra de saliva a un paciente mediante una tira reactiva. Esa tira reactiva se introducirá en un dispositivo que irá conectado a un te-



Los investigadores Marcos Ortega y Mar Tomás Carmona, el pasado viernes. // L. O.

léfono móvil y que determinará la concentración de ARN del SARS-CoV2 que hay en esa muestra. En función del resultado —que se podrá obtener en unos 30, o algo menos— se podrá saber si el paciente en cuestión está en el periodo de incubación, en la fase sintomática o al final de la infección”, explica la microbióloga del Chuc,

quien subraya que esa técnica de detección sería “muy útil” para “centros de salud y servicios de urgencias”. “Y si se ve que tiene la capacidad y un control suficiente por parte de los organismos de Salud Pública, no se puede descartar su uso en eventos multitudinarios, como competiciones deportivas o conciertos; o en medios de trans-

porte, como los aviones”, señala.

Marcos Ortega, por su parte, destaca que el kit de diagnóstico que pretenden desarrollar tiene “un gran potencial”, por su “rapidez y precio”. “La inteligencia artificial nos permite tener una gestión adecuada y verdadera de los datos, y esto a su vez nos ayudará a tener una fotografía más completa de la situación real de la pandemia”, subraya Ortega, quien especifica que el proyecto está “en permanente evolución desde su concepción”, allá por el mes de marzo. “En su momento tratamos de mejorar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV2 mediante PCR. Ahora, gracias a la técnica Crispr, creemos que podemos aportar un gran valor y afinar considerablemente la detección del virus”, remarca.

El proyecto tiene una vigencia aproximada de “algo más de un año”. “Nuestro horizonte está puesto a finales de 2021, cuando esperamos tener unos resultados validados y un pequeño prototipo funcional que nos permita realizar las pruebas ya a otro nivel para poder implantar el sistema de manera seria”, concluye Ortega.

FARMACOGENÉTICA

Objetivo: identificar variaciones genéticas tras el éxito de un tratamiento

M. DE LA HUERTA = A Coruña

Ignacio Rego Pérez, investigador Miguel Servet del Inibic, es el responsable de uno de los proyectos sobre Covid de ese centro que acaba de recibir fondos de la Axencia Galega de Innovación (GAIN). Mediante técnicas de secuenciación masiva, su trabajo busca identificar variaciones genéticas que permitan predecir el éxito de la respuesta a uno de los compuestos biológicos que administrados para tratar la enfermedad, el tocilizumab.

“Existe un determinado grupo de pacientes que, tras ser infectados por el SARS-CoV2, desarrollan un cuadro extremadamente grave, consistente en la aparición de una neumonía bilateral severa acompañada de un daño en las células en-

doteliales que recubren por dentro los vasos sanguíneos de los pulmones. Hay evidencias de que este cuadro es debido a una respuesta descontrolada de nuestro sistema inmunológico, que genera niveles muy altos de inflamación”, expone Rego Pérez, quien recuerda que las primeras aproximaciones terapéuticas para tratar a este grupo de enfermos consistieron en la (re)utilización —o reposicionamiento— de fármacos usados en otras enfermedades con cuadros inflamatorios severos. Entre este grupo de fármacos, utilizados hoy en día, se encuentran los corticoides sistémicos y fármacos biológicos como el tocilizumab, que es un bloqueante del receptor celular de una de las citoquinas clave en la respuesta inflamatoria descontrolada que se



El investigador del Inibic Ignacio Rego Pérez. // L. O.

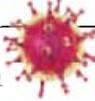
produce en la neumonía Covid, la interleuquina-6”, señala.

La utilización del tocilizumab en enfermos con cuadro inflamatorio severo tiene, sin embargo, un éxito desigual. “Tanto la edad, como las diferentes comorbilidades que pueden presentar un paciente (obesi-

dad, diabetes, hipertensión, etc.), condicionan extraordinariamente la evolución de la enfermedad, pero no es menos cierto que la genética individual juega un papel determinante tanto a nivel de la gravedad del cuadro clínico como a efectos de la respuesta farmacoló-

gica” apunta Ignacio Rego Pérez, quien especifica que un estudio farmacogenético “tiene como objetivo predecir la respuesta a un fármaco en base al análisis del genoma del individuo”.

“En este caso, se analizarán diferentes regiones genéticas relacionadas con la respuesta inflamatoria e inmune de nuestro organismo para, en combinación con la información clínica, tratar de predecir la respuesta al tocilizumab, con el fin de optimizar el uso de las opciones terapéuticas disponibles hoy en día para el tratamiento de la neumonía bilateral severa Covid”, explica el investigador del Inibic, quien considera “rotundamente necesario” el desarrollo de proyectos de estas características aunque la ansiada vacuna parezca estar cada vez más cerca. “La llegada de la vacuna a toda la población es probable que desactive poco a poco la pandemia, pero no evitará que haya gente que se infecte igualmente y desarrolle cuadros clínicos severos de neumonía Covid, y esos enfermos tendrán que ser tratados”, subraya.

Crisis sanitaria  global

REUMATOLOGÍA

M. DE LA HUERTA ■ A Coruña

El proyecto *MITO-Covid 19*, que dirige el doctor Francisco J. Blanco, del Grupo de Investigación de Reumatología del Inibic, es uno de los beneficiarios de las ayudas *Traslaciona Covid-19*, convocadas por la Axencia de Coñecemento en Saúde (ACIS). Su objetivo es identificar biomarcadores genéticos mitocondriales para predecir el riesgo de los individuos a contraer la infección por SARS-CoV-2 y prever la gravedad de la misma, en caso de producirse el contagio.

“Nuestra investigación se centra en buscar biomarcadores genéticos de la mitocondria que ayuden a determinar qué pacientes tienen más o menos riesgo de infectarse y, entre los que se infectan, cuáles tienen más posibilidades de desarrollar una forma severa de Covid”, apunta el doctor Blanco, especialista del servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (Chuac) y director científico del Inibic, quien detalla que la infección por SARS-CoV-2 tiene “dos grandes fases”. “Una primera fase infecciosa, que en ciertos pacientes desaparece. En otros, sin embargo, se complica con una segunda fase inflamatoria, que ocasiona daños en los pulmones, pero también en muchos otros órganos, y que puede llevar a los enfermos a la UCI, e incluso causarles la muerte. Lo que nosotros estamos estudiando es el papel que tienen las mitocondrias celulares en estas dos fases. Queremos determinar



Miembros del Grupo de Investigación de Reumatología del Inibic coruñés, en una fotografía de archivo tomada antes de la pandemia. // L.O.

Búsqueda de biomarcadores asociados a complicaciones del Covid

si pueden hacer más susceptibles a ciertas personas a infectarse, pero también a desarrollar esa fase inflamatoria”, especifica.

Para multiplicarse dentro de las células, explica el reumatólogo del Chuac, “el virus necesita la energía que suministran las mitocondrias”. Por tanto, los investigadores coruñeses parten de la hipótesis de que “los pacientes portadores de mitocondrias con alta capacidad de producir energía tienen más riesgo de infectarse”, y de que, si eso sucede, “la enfermedad entre en fase inflamato-

ria y se agrava”. “Una vez que el SARS-CoV-2 entra en una célula, para poder replicarse y, por tanto, infectar al individuo, tiene que utilizar la maquinaria de esa célula. Y para hacerlo, precisa la energía que producen las mitocondrias”, apunta Francisco J. Blanco, y resume: “Las mitocondrias darían al virus la fuerza que necesita para hacerse con los mandos de la célula”. Pero no todas las personas tenemos los mismos tipos de mitocondrias”, señala el director científico del Inibic. “Las mitocondrias de algunos individuos son más

eficientes que las de otros, es decir, tienen más capacidad para producir energía. Y esa capacidad viene determinada por unos genes que tienen. Para determinados órganos eso está bien, pero para otros interesa que las mitocondrias no sean tan eficientes”, señala.

Con respecto a la inflamación “pasa un poco lo mismo”, sostiene el doctor Blanco. “Dentro de los mecanismos de defensa que tienen las células y los organismos, además de la respuesta inmunológica, hay otro mecanismo llamado innato, que es

la primera barrera contra las agresiones externas. En esa respuesta del mecanismo innato la mitocondria también tiene un papel muy importante, produciendo sustancias como el interferón y otras citoquinas, dirigidas a defenderse del virus. Y en el caso de algunos enfermos con Covid, —los que desarrollan cuadros clínicos más graves—, no se sabe muy bien por qué, las mitocondrias celulares producen citoquinas de más. Su respuesta es muy, muy exagerada”, explica el reumatólogo del Chuac. “Otras dolencias autoinmunes, como la artritis reumatoide, desencadenan un mecanismo similar. Los reumatólogos no somos expertos en virus, pero sí lo somos en respuesta inflamatoria, y sabemos que la mitocondria es una parte muy importante en el mecanismo de defensa innato. Por eso, con casi toda seguridad, en función del tipo de mitocondria que tenga cada individuo, su respuesta inflamatoria será una u otra”, añade.

El director científico del Inibic espera que los resultados del proyecto *MITO-Covid-19* estén “antes del verano”, gracias a la puesta en marcha, al inicio de la pandemia, de dos registros, uno con los datos clínicos y otro con muestras biológicas, de todos los pacientes con Covid que ingresan en el complejo hospitalario coruñés. “No tenemos que empezar a recoger muestras de forma retrospectiva. Ya tenemos las de cerca de un millar de pacientes acumuladas, y esto facilitará que podamos hacer el trabajo más rápido”, concluye.

CARDIOLOGÍA

Tras el papel del fármaco más habitual para el colesterol en la evolución de la infección

M. DE LA HUERTA ■ A Coruña

Las estatinas son fármacos muy habituales para el control del colesterol. Tanto es así, que entre el 20% y el 40% de la población adulta consume este tipo de medicamentos, que disminuyen los niveles de lípidos en sangre, y que por su efecto inmunomodulador, se pautan también a enfermos que han recibido un trasplante de corazón. En el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (Chuac), de hecho, se administran a todos los trasplantados cardíacos, siempre que no haya alguna contraindicación. No solo para bajar el colesterol, sino también por ese efecto inmunomodulador que se ha demostrado que disminuye el número de rechazos del nuevo corazón.

En ciertas enfermedades virales, como el ébola o el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), hay experiencias muy preliminares del efecto beneficioso de las estatinas. Y en los últimos meses, algunas publicaciones han mostrado ya cierta evidencia del mecanismo protec-

tor de este tipo de fármacos en pacientes con Covid, pero se trata de estudios muy preliminares.

Partiendo, precisamente, de la hipótesis de que las estatinas protegen por sus atributos modulares y son capaces de atemperar la reacción inflamatoria sistémica de los pacientes con Covid”, el Grupo de Investigación de Insuficiencia Cardíaca del Inibic, coordinado por la doctora Marisa Crespo, lleva meses investigando cómo influyen estos fármacos en la evolución de los infectados con el SARS-CoV-2. “Lo que se está haciendo es evaluar si la exposición previa de pacientes con Covid que ya tomaban esos fármacos se asocia con un mejor pronóstico de la enfermedad causada por ese coronavirus”, destaca la jefa de la Unidad de Insuficiencia y Trasplante Cardíaco del Chuac.

El grupo de la doctora Crespo acaba de recibir una de las ayudas *Traslaciona Covid-19*, convocadas por la Axencia de Coñecemento en Saúde (ACIS), para, precisamente, profundizar en el mecanismo por el cual las estatinas pueden ser benefi-



Miembros del Grupo de Investigación de Insuficiencia Cardíaca del Inibic coruñés, en una imagen de archivo anterior a la pandemia. // L.O.

ciosas en los pacientes con Covid. Durante aproximadamente un año, los investigadores coruñeses estudiarán en muestras de sangre de pacientes infectados por el SARS-CoV-2 el grado de expresión de un determinado gen, el MyD88, y su correlación con parámetros inflamatorios y la severidad del cuadro clínico de esos enfermos. “Una de las teorías que se ha propuesto sobre el posible meca-

nismo beneficioso de las estatinas en la Covid es que mantienen un nivel normal de expresión del MyD88. Este gen está implicado en la respuesta inmunológica e inflamatoria y se ha visto que aumenta su expresión en la infección por SARS-CoV-2”, expone Marisa Crespo. “Lo que haremos será estudiar el grado de expresión del MyD88 en suero de pacientes con Covid, y su relación con la se-

veridad de esa enfermedad, y si el tratamiento previo con estatinas modifica ese grado de expresión del gen”, detalla la cardióloga del Chuac, y especifica que en este proyecto participan investigadores clínicos y básicos del Inibic, como Eduardo Barge (cardiología), Pedro J. Marcos (neumología) y la bióloga Nieves Domenech (que es responsable de la investigación básica).