

El IQAC en la lucha contra la pandemia de la COVID-19



LIVE

Miércoles, 23 de septiembre
#IQACsymposium20
#Covid_19

Presentación

El pasado 16 de Marzo nuestras vidas experimentaron un cambio. La declaración del estado de alarma para la gestión de la **crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19** nos encerró en casa.

Sorprendentemente, la actividad científica no se consideró esencial, con lo que muchos proyectos quedaron interrumpidos. Incongruentemente, ello fue así a pesar de que **la crisis sanitaria hizo tomar conciencia a la sociedad de la importancia de la investigación científica.**

Hacia falta disponer, con apremio, de **tests de diagnóstico** rápidos y fiables, de **fármacos eficaces** y de **vacunas seguras y efectivas.** Aún conscientes de que la ciencia no entiende de urgencias, los científicos se volcaron en la lucha contra la Covid-19, unos aportando su experiencia y otros, reorientando su investigación.

Como Directora del **Instituto de Química Avanzada de Cataluña**, me llena de orgullo que los investigadores de nuestro instituto estén contribuyendo a la lucha contra el SARS-Cov-2. Actualmente, **6 grupos del IQAC participan en 5 proyectos de investigación** financiados por distintas entidades (CSIC, Banco de Santander, CRUE e ISCIII).

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento y mis mejores deseos de éxito en sus investigaciones.



Gemma Fabriàs
Directora del IQAC

Programa



9:30 Presentación

Dr. Gemma Fabriàs



9:40 Inmunología de Pandemia

Dr. Margarita del Val

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa



10:10 Dispositivos portátiles para la detección rápida de SARS-CoV-2

Dr. Pilar Marco



10:25 Dispositivos portátiles para la detección rápida de SARS-CoV-2

Dr. Roger Galve



10:40 Herramientas químicas basadas en péptidos como agentes de diagnóstico y terapéuticos de la COVID-19

Dr. Miriam Royo



11:00 - 11:20 Mesa redonda

Programa

11:20

Acto de entrega de los Premios Extraordinarios de Doctorado Víctor Carrer



11:30 ¿Existe una susceptibilidad individual a desarrollar COVID-19 grave?

Dr. Anna Planas

Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona



12:00 Inhibidores de las proteasas de coronavirus: ¿son una buena diana antiviral?

Dr. Amadeu Llebaria



12:20 Modificación de la permeabilidad de las mucosas como protección frente al SARS-CoV-2

Dr. Luisa Coderch



12:40 Armas químicas contra proteínas esenciales del virus de la COVID-19

Dr. Antonio Delgado

13:00 - 13:20 Mesa redonda y clausura



Inmunología de la pandemia

Margarita del Val

La respuesta inmunitaria a los agentes extraños a nuestro organismo es inevitable, completa y compleja. Cuando nos enfrentamos a un agente nuevo y dañino, aunque sea el polen, montamos una reacción inmunitaria. Empieza con la respuesta innata, que es inespecífica pero que incluso puede abortar la infección, con sus mecanismos inflamatorios como los interferones antivirales, ayudada por las barreras físicas de piel y mucosas, y que activa y recluta a las células de la segunda respuesta inmunitaria, la adaptativa, la especializada, los cuerpos de élite de los linfocitos T y B. Cuando estos entran en acción se activan específicamente frente a ese agente infeccioso concreto y destruyen las células infectadas productoras de nuevas partículas infecciosas con la inmunidad “celular” de los linfocitos T citotóxicos, y neutralizan a los virus infecciosos con los anticuerpos solubles producidos por los linfocitos B. Lo más importante: a largo plazo, los linfocitos quedan entrenados como linfocitos de memoria y en la segunda exposición al virus reaccionan de una manera más eficaz, más orquestada, y en mayor cantidad, tan competentemente que muchas veces la segunda infección es inaparente. Sin meternos en complejidades, trataremos conceptos de la “inmunología de la pandemia”: la inmunidad frente a los coronavirus que es buena clínicamente pero subóptima; la pérdida (transitoria) de anticuerpos, que son la manera fácil de detectar una respuesta más completa y compleja, y que vuelven con la re-estimulación de la memoria; la respuesta cruzada de la inmunidad celular que teníamos frente a otros coronavirus; y la distinta inmunidad que esperamos inducirán las vacunas en desarrollo.

Dispositivos portátiles para la detección rápida de SARS-CoV-2

Pilar Marco y Roger Galve

Nuestro objetivo es avanzar en el diagnóstico precoz de la enfermedad del COVID-19 mejorando la precisión de los protocolos analíticos de rutina actuales. Para ello, se han diseñado dos plataformas nanobioanalíticas multiplexadas para la detección tanto del material genético y proteico del virus en saliva y mucosa, como de anticuerpos circulantes en la sangre de los pacientes. Estas tecnologías de diagnóstico compactas y robustas permitirán una detección precisa, rápida y simultánea de los diferentes biomarcadores relacionados con el virus, sin necesidad de recurrir ni a personal sanitario especializado ni a sofisticados equipamientos médicos. El proyecto está compuesto por un equipo pluridisciplinario con una experiencia consolidada en el desarrollo de sistemas de diagnóstico, en la producción de anticuerpos y en el diseño de sondas peptídicas y de DNA. El consorcio está integrado por 5 grupos de tres institutos del CSIC (CNM-CSIC, IQAC-CSIC, ICMA-CSIC) y dos hospitales (Servicio de Microbiología (IGTP-HGTiP) y Servicio de Enfermedades Infecciosas (IMIM)).

¿Existe una susceptibilidad individual a desarrollar COVID-19 grave?

Anna M. Planas

La infección por SARS-CoV2 muestra una variabilidad clínica interindividual, que va desde la infección silenciosa totalmente asintomática hasta pacientes que desarrollan COVID-19 y requieren hospitalización en UCI, algunos de los cuales fallecen. La predisposición genética podría modular esta variabilidad clínica. Encontrar factores de riesgo genéticos asociados con la gravedad de COVID-19 es importante para identificar pacientes especialmente susceptibles a la infección por SARS-CoV2, dilucidar los mecanismos biológicos subyacentes a la respuesta inmunológica a la infección, y hallar posibles dianas terapéuticas.

El objetivo del proyecto Inmungen-CoV2 es averiguar si existen factores genéticos que predispongan a desarrollar formas graves de COVID-19. Para ello en una primera parte del proyecto estudiamos pacientes previamente sanos sin factores de riesgo conocidos y de edad inferior a 60 años. En una segunda fase abordaremos también el estudio de pacientes con ciertas co-morbilidades frecuentes en la población. Actualmente hemos secuenciado el exoma de 100 pacientes que estamos en fase de analizar y estamos en fase de genotipar el ADN de más de 500 pacientes mediante análisis de Genome-Wide Association (GWA). Nuestro proyecto contribuye al consorcio internacional *COVID Human Genetic Effort* que ya ha contribuido a algunos descubrimientos relevantes que mencionaré brevemente. Globalmente esperamos identificar factores genéticos que podrían impedir una respuesta inmune adecuada para frenar la infección y predisponen a desarrollar COVID-19 grave en personas sanas.

Agradecimiento: Inmungen-CoV2 está financiado por un proyecto Intramural del CSIC (nº 202020E086).

Inhibidores de las proteasas de coronavirus: son una buena diana antiviral?

Amadeu Llebaria

En los abordajes centrados en la búsqueda de fármacos específicos para SARS-CoV-2, existe un problema de importancia que se intenta resolver en el proyecto en curso y que se ha puesto de manifiesto en la pandemia COVID19. La constatación de que una terapia antiviral debe estar a punto cuando aparezca el virus y que, el desarrollo de un fármaco antiviral específico para el SARS-CoV-2 actual, puede resultar ineficaz para futuras infecciones.

En las circunstancias actuales de excepcionalidad, es posible acelerar las fases de descubrimiento y desarrollo farmacéutico, e incluso agilizar los procedimientos regulatorios de un fármaco considerablemente (se habla incluso de un periodo excepcional de solamente 2-3 años). Incluso en este periodo tan corto, ¿qué problema a resolver nos encontraremos en 2/3 años? ¿Será un coronavirus nuevo? Será una variante estacional mutada (actualmente se estima que el virus evoluciona a una velocidad de dos mutaciones por mes). En este escenario un tratamiento muy específico y eficaz hoy, puede no tener utilidad cuando se termine el desarrollo clínico de un fármaco. Para abordar este problema, en el proyecto proponemos una aproximación polifarmacológica para aumentar la probabilidad de tener fármacos útiles sobre las infecciones virales futuras, mediante el desarrollo de nuevas moléculas capaces de inhibir, a día de hoy, varios coronavirus distintos. En esta búsqueda debe primar, además de la actividad sobre un target farmacológico esencial presente en distintos coronavirus, su eficacia simultánea contra varios de los subtipos de coronavirus identificados a día de hoy. Esta aproximación nos hace pensar que tendremos más posibilidades de tener antivirales validados que puedan emplearse con efectividad en coronavirus emergentes o en mutaciones de virus actuales que puedan aparecer en el futuro.

Con este fin es esencial localizar dianas farmacológicas con alta probabilidad de éxito que sean comunes a distintos tipos de virus y que posean baja probabilidad de crear resistencias a los fármacos desarrollados. La proteasa principal de coronavirus (Mpro, 3CLpro) cumple con estas condiciones. El proyecto pretende desarrollar pan-inhibidores de MPro de coronavirus activos no solo frente a de SARS-CoV-2, sino también frente a las MPro de SARS-CoV-1 y MERS-CoV, dos miembros de las familia de coronavirus y que atacan el sistema respiratorio en humanos.

Este es, sin duda, un objetivo ambicioso y original, que constituye el primer paso para un desarrollo farmacéutico de un pan-inhibidor viral. Las dificultades asociadas a este objetivo son altas, sin embargo, se cuenta con un equipo multidisciplinar en el que participan el grupo de Victor Guallar del Centro Nacional de Supercomputación (BSC), la empresa Nostrum Biodiscovery y del grupo MCS del IQAC-CSIC. Además, se ha establecido una importante red de colaboraciones externas.

Modificación de la mucosa como protección frente al SARS-CoV-2

M^a Luisa Coderch

Es ampliamente conocida la permeación del SARS-Co-2 a través de la mucosa nasal u oral en contraste con la baja penetración a través del tejido queratinizado, del estrato córneo de la piel. Esto se debe principalmente a la diferente composición de lípidos y las estructuras de empaquetamiento que forman. El objetivo principal de este proyecto es reforzar la mucosa, aumentar su efecto barrera, disminuir su permeabilidad para rebajar o prevenir la penetración de SARS-CoV-2, otros virus e incluso contaminantes, toxinas, etc.

Se aplicarán diferentes formulaciones basadas en lípidos similares a los presentes en otros tejidos queratínicos para prevenir la entrada de virus o contaminantes en la mucosa. Se aplicará un modelo de virus para estudiar su permeabilidad en las mucosas. Se realizarán estudios de cinética de absorción y permeación de la piel para evaluar la modificación de su permeabilidad a través de las mucosas.

El objetivo principal de este proyecto es reforzar la mucosa, aumentar su efecto barrera, disminuir su permeabilidad para disminuir o prevenir la penetración del SARS-CoV-2. Probablemente esta innovación no proporcionará una protección completa, sin embargo, la disminución de la permeabilidad de alguna manera evitará parcialmente la penetración del virus a nivel sistémico. Esta innovación podría pertenecer a los estudios de resistencia al SARS-CoV-2 pudiendo proteger a las personas en general y en particular al sanitario de ser infectado por el SARS-CoV-2.

Armas químicas contra proteínas esenciales del virus SARS-Cov2

Antonio Delgado

En esta comunicación se describe un proyecto de colaboración para la obtención de moléculas adecuadas para la degradación selectiva del enzima IMPDH (inosina monofosfato deshidrogenasa), que es esencial para la replicación de virus relacionados con el SARS. La elección de la diana está motivada por el papel conocido de la IMPDH en la biosíntesis de bases púricas, requeridas para la biosíntesis de ácidos nucleicos, así como por la existencia de inhibidores selectivos de dicho enzima, algunos de los cuales han mostrado resultados prometedores sobre la replicación del virus.

Una de las vías de degradación de proteínas en la célula es la mediada por el proteasoma, que es un complejo proteico presente en todas las células eucariotas. Además de llevar a cabo la degradación de proteínas no necesarias o dañadas, también interviene en los procesos de homeostasis celular, regulando los niveles intracelulares de proteínas esenciales de la célula. El proceso de degradación requiere el marcaje previo de la proteína a degradar por medio de diversas unidades de ubiquitina, lo que tiene lugar por medio de enzimas específicos denominados ligasas E3.

Los protacs (“proteolysis targeting chimeras”) son moléculas bifuncionales que presentan un ligando de la proteína diana a degradar (en nuestro caso, la IMPDH) y un ligando que dirige hacia la ligasa E3 específica. Ambos ligandos se encuentran separados por un espaciador de longitud adecuada.

En este proyecto presentamos dos aproximaciones diferentes para el diseño de protacs dirigidos hacia la IMPDH, así como los métodos generales para la evaluación de su eficacia contra SARS-COV2 en células.