



C O V I D

2020



Gracias a vuestra ayuda, la investigación no se ha detenido en ningún momento, a pesar del importante trastorno ocasionado por la pandemia de la COVID-19 y sus efectos colaterales sobre la sociedad.

En IrsiCaixa llevamos más de 25 años investigando sobre el Sida, otras enfermedades infecciosas y los trastornos del sistema inmunitario. La experiencia y el conocimiento generado en investigación básica, así como la investigación clínica desarrollada desde hace 30 años en la Fundación “Lucha contra el Sida y las Enfermedades Infecciosas” nos han situado entre los grupos de investigación más importantes del mundo.

Gracias a toda la experiencia acumulada y a la importante ayuda recibida de muchísimas personas hemos podido reaccionar de inmediato e iniciar toda una serie de avances científicos en el campo del coronavirus. Nuestros hallazgos se han compartido de inmediato con el resto de investigadores del mundo para que se produjera una sinergia eficaz entre los distintos laboratorios implicados en la **lucha contra la COVID-19**.

PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Como resumen, destacaríamos que actualmente nuestra labor científica se centra en 3 principales líneas de investigación:

DESARROLLO DE LA VACUNA PARA LA COVID-19

Actualmente hay más de 500 modelos definitivos de vacunas contra el SARS_CoV-2 (coronavirus causante de la COVID-19). De todas ellas solo 47 han iniciado ensayos clínicos en fase I o II y únicamente 11 se hallan en fase III. Muy recientemente (Nov 2020) hemos conocido los primeros resultados de la vacuna de Pfizer. En la misma participan 43.000 personas. En un análisis preliminar en 96 individuos que recibieron la vacuna o placebo se observó que la vacuna protegía el 90% de los que la habían recibido. Estos resultados son muy esperanzadores pero queda por conocer todavía:

1. Si esta vacuna protegerá por igual a los grupos más vulnerables (edad avanzada, diabéticos, insuficiencia renal, hipertensión, obesidad, etc) como a los jóvenes.
2. Si tendrá eficacia en reducir la carga viral de las personas que aunque reciban la vacuna se infecten y por lo tanto disminuirá la transmisión a terceras personas.
3. Cuánto tiempo durará la protección: conocer la eficacia a largo plazo es esencial.
4. Qué cantidad de anticuerpos neutralizantes generará ya que contra mayor título de anticuerpos (cantidad) mejor protección se puede anticipar incluso frente a las mutantes nuevas que aparezcan como es el caso de la derivada de la infección de los visones en Dinamarca.
5. La vacuna de Pfizer tiene unas limitaciones logísticas para su distribución ya que tiene que almacenarse en contenedores a -80°C.

A nivel estatal, el consorcio CBIG, constituido en mayo de 2020 y formado por el CReSA (Centre de Recerca en Salut Animal), BSC (Barcelona Supercomputing Center), IrsiCaixa y Grifols, es una de las 3 iniciativas más avanzadas. En el CBIG iniciamos el desarrollo de los modelos de vacuna en marzo de este año y hemos ido probando distintos prototipos. Actualmente disponemos de 2 prototipos que han demostrado una muy buena eficacia en el modelo animal puesto que han inducido una respuesta neutralizante muy potente. Ahora estamos pendientes de ver la protección conferida al animal de experimentación una vez se ha administrado la vacuna y se le contagia con el SARS-CoV-2. Los resultados estarán disponibles en diciembre de este año. Posteriormente se pasará a su producción en GMP (*Good Manufacturing Practices*) para poder realizar estudios en fase I en el primer semestre de 2021.

¿QUÉ FÁRMACOS ESTAMOS DESARROLLANDO?

Hasta ahora, son pocos los fármacos que han demostrado eficacia frente al SARS-CoV-2. Únicamente el **Remdesivir** y algunos prototipos de anticuerpos monoclonales han resultado eficaces en ensayos clínicos.



Con nuestras investigaciones hemos contribuido a descartar algunos medicamentos que prometían ser muy eficientes y desafortunadamente no lo han sido, evitando así su uso innecesario a nivel mundial (como por ejemplo, la **hidroxicloroquina**). Los estudios que hemos realizado sobre esta sustancia se publicaron en la revista más prestigiosa del mundo, el *New England Journal of Medicine*, el 24 de noviembre.

Por otro lado, hemos demostrado eficacia de otros compuestos de los cuales se desconocía su posible utilidad (como por ejemplo la aplidina). Seguimos estudiando fármacos ya disponibles en el mercado para otras enfermedades, así como nuevas moléculas como la MK4482 (un antivírico

específico de la COVID-19) que puedan abrir nuevos caminos terapéuticos. También estamos trabajando en ensayos clínicos muy innovadores como la administración en personas muy recientemente infectadas (igual o menos de 3 días desde el inicio de los síntomas) del plasma convaleciente de personas que han superado la COVID-19 (y que contiene niveles elevados de anticuerpos neutralizantes), anticuerpos monoclonales de distintos tipos, **inmunoglobulinas hiperinmunes**, etc.

Se han iniciado estudios con **organoides humanos en 3D** para la evaluación de la eficacia de nuevas terapias contra la COVID19. Se utilizarán organoides de pulmón y de cerebro para estudiar el impacto del SARS-CoV-2 en los tejidos que los forman, la identificación de biomarcadores relacionados con la infección, y para probar medicamentos y otros tipos de tratamiento nuevos antes de usarlos en las personas.

Este sistema permite el análisis masivo de fármacos mediante un sistema de análisis de imagen basado en un algoritmo de inteligencia artificial. El proyecto integra las sinergias de equipos expertos en virología (IrsiCaixa), organoides (Universitat Pompeu Fabra), y Deep Learning (Centre de Recerca Genòmica).

En colaboración con la Universitat Pompeu Fabra (UPF) se inicia un estudio donde se pretende determinar qué **proteínas celulares son esenciales para permitir o bloquear la replicación del SARS-CoV-2** e identificar los factores del hospedador esenciales para el ciclo infeccioso del SARS-CoV-2. Se probarán fármacos que ya se han desarrollado contra estos factores para la inhibición de la infección viral. Se realizarán ensayos de ganancia y pérdida de función biológica mediante la tecnología CRISPR-Cas9 en células pulmonares epiteliales humanas. Validaremos los resultados de la pantalla utilizando anulaciones (*knockouts*) de genes únicos y múltiples para correlacionar su pérdida con la resistencia a la infección por virus. Posteriormente, seleccionaremos un conjunto de medicamentos disponibles dirigidos a estos factores del hospedador, probaremos su eficacia en la inhibición de la infección por SARS-CoV-2 y propondremos candidatos para su reutilización inmediata como antivirales.

Publicaciones

- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Online ahead of print.
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19. *The New England Journal of Medicine* (2020). (Manuscript ID. 20-21801.R3)
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8:NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print. PMID: 32445440
- Reynaga, E., Carrillo, J., Santos, J.R., Roure, S., Mateu, L., Paredes, R., Clotet, B., Izquierdo-Useros, N., Pedro-Botet, M.L., 2020. Outcome of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia treated with high-dose immunoglobulin therapy in a prospective case series. *Clinical Microbiology and Infection* S1198743X20306418. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.010>
- Martinez MA. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Apr 21;64(5):e00399-20. doi: 10.1128/AAC.00399-20. Print 2020 Apr 21. PMID: 32152082 Free PMC article. Review.
- Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob Health*. 2020 May;8(5):e639-e640. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30114-5. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199468
- Rodon J, Muñoz J, Perez-Zsolt D, Noguera-Julian M, Paredes R, Mateu L, Quiñones C, Erkizia I, Valencia A, Guallar V, Carrillo J, Blanco J, Segalés J, Clotet B, Vergara-Alert J, Izquierdo-Useros N. Pre-clinical search of SARS-CoV-2 inhibitors and their combinations within approved drugs to tackle COVID-19 pandemia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (under review)

- Revollo B, Peñafiel J, Blanco I, Pérez Alvarez N, Lopez R, Rodríguez L, Ferrer J, Ricart P, Moret E, Tural C, Carreres A, Matllo J, Videla S, Clotet B, Llibre J. Hydroxychloroquine PrEP for COVID-19 in HCWs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (submitted)
- Martínez MA. Clinical Trials of Repurposed Antivirals for SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Aug 20;64(9):e01101-20. doi: 10.1128/AAC.01101-20. Print 2020 Aug 20.



TEST RÁPIDO: DETECTAR LA COVID-19 EN 15 MINUTOS

Durante el mes de octubre hemos iniciado el desarrollo, en colaboración con el Instituto de Ciencias Fotónicas (ICFO), de un test rápido de detección del coronavirus. Resultados preliminares muestran que este test es igual de sensible, fiable y rápido a la conocida prueba de PCR.



Además, estamos desarrollando ensayos clínicos que nos permitirán validar test rápidos de detección del virus que ya estaban disponibles en el mercado, pero cuya efectividad aún no está suficientemente demostrada. Recientemente, hemos también establecido una colaboración con la empresa Nesapor para desarrollar test rápidos basados en la detección de antígenos del SARS-CoV-2 en saliva. Esto permitirá que las autoridades sanitarias cuenten con herramientas para diagnosticar rápidamente y poder aislar los nuevos brotes de la COVID-19 con un consecuente mejor control comunitario de la epidemia.

Publicaciones

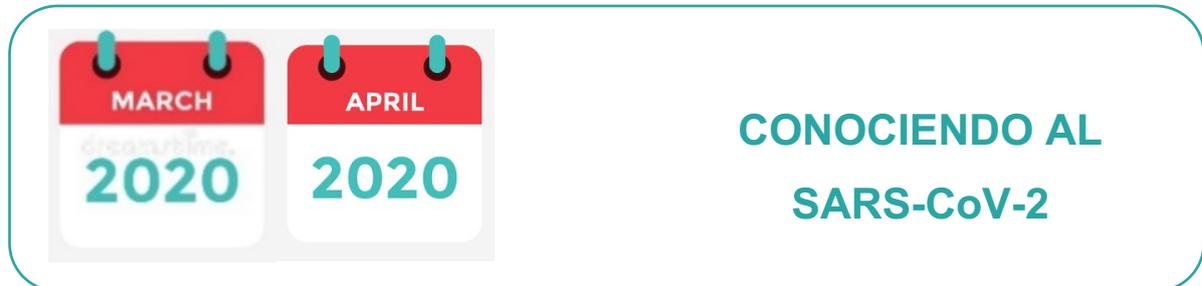
- Alemany A, Baro B, Ouchi D, Ubals M, Corbacho-Monné M, Vergara-Alert J, Rodon J, Segalés J, Esteban C, Fernandez G, Ruiz L, Bassat Q, Clotet B, Ara J, Vall-Mayans M, G-Beiras C, Blanco I, O. Analytical and Clinical Performance of the Panbio Covid-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test. *medRxiv* (submitted)



**¡Únete al movimiento #YoMeCorono
Ayúdanos a acabar con la COVID-19!**

LOGROS ACTUALES

A continuación, facilitamos un cronograma detallado de los avances científicos desde que empezamos a trabajar en el mes de marzo.



- Aislamiento y secuenciación del genoma completo del virus, y de sus posibles mutaciones. Desarrollo de una técnica ELISA para detectar las Inmunoglobulinas (IgM/IgG) con alta sensibilidad y especificidad (>95%). Publicación de la relación entre resultados de la prueba ELISA y la presencia de anticuerpos neutralizantes.
- Evaluación de la actividad neutralizante del suero de pacientes con tests serológicos positivos en cultivos celulares enfrentados al SARS-CoV-2. Observamos que podría ser que no todas las personas que han pasado el COVID-19 generen anticuerpos detectables. Esta observación es más frecuente en los individuos que han sido asintomáticos. Este hallazgo sugiere que no todas las personas que hayan pasado la infección estarán protegidas ante una nueva infección.
- Cribaje de fármacos anti-coronavirus en diferentes modelos de cultivos celulares enfrentados al SARS-CoV-2.
- Genómica para identificar genes de susceptibilidad / causantes de hiperinmunidad debido a la infección por SARS-CoV-2. Para poder beneficiarse de la medicina personalizada es necesario entender qué mecanismos genéticos pueden predisponer a una progresión severa de la Covid-19. Un gran consorcio internacional con el que habíamos trabajado previamente en otros proyectos genómicos en virología ha abordado es estudio de los factores genéticos que predisponen a una infección severa por SARS-CoV-2. Mediante técnicas sofisticadas, los primeros resultados del proyecto, han cristalizado en dos artículos recientemente publicados en la revista Science. Uno define la existencia de polimorfismos genéticos que bloquean la función del interferón en 3.5% de los casos de infección severa, mientras que el segundo trabajo describe la presencia de auto anticuerpos capaces de bloquear el interferón plasmático en hasta un 10% de los casos de infección severa.

PUBLICACIONES

- Segalés J, Puig M, Rodon J, Avila-Nieto C, J. Carrillo, G. Cantero, M.T. Terrón, S. Cruz, M. Parera, M. Noguera-Julián, N. Izquierdo-Useros, V. Guallar, E. Vidal, A. Valencia, I. Blanco, J. Blanco, B. Clotet, J. Vergara-Alert. *Detection of SARS-CoV-2 in a cat owned by a COVID-19-affected patient in Spain. Proc. Natl. Acad. Sci.* 117 (2020) 24790–24793. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010817117>.
- Vergara-Alert J, Rodon J, Carrillo J, Te N, Izquierdo-Useros N, Rodríguez de la Concepción M.L., Ávila-Nieto C, Guallar V, Valencia A, Cantero G, Blanco J, Clotet B, Bensaid A, Segalés J. *Piglets inoculated by different routes are not susceptible to SARS-CoV-2, but those inoculated parenterally were immunized against the virus. Transbound. Emerg. Dis.* (2020). <https://doi.org/10.1111/tbed.13861>.

- Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. Implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* (accepted)
- Rodríguez de la Concepción ML, Ávila-Nieto C, Vergara-Alert J, Rodon J, Urrea V, Aguilar-Gurrieri C, Ortiz R, Barajas A, Tarrés-Freixas F, Trinité B, Ruiz L, Grau E, Puig J, Chamorro A, Izquierdo-Useros N, Noguera M, Mateu L, Paredes R, Segalés J, Amengual-Rigo P, Lepore R, Valencia A, Guallar V, Clotet B, Blanco J, Carrillo J. Early S2-targeting and rapid development of neutralizing antibodies after SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Immunology* (in revision).
- Massanella M, Martín-Urda A, Mateu L, Marín A, Aldás I, Riveira E, Kielpialen A, Jimenez E, Rodríguez de la Concepción ML, Avila-Nieto C, Trinité B, Pradenas Saavedra E, Rodon J, Marfil S, Parera M, Carrillo J, Blanco J, Garcia-Prado JD; Ballana E, Vergara-Alert J, Segalés J, Noguera-Julian M, Massabeu A, Clotet B, Roca Toda, Paredes R. Critical Presentation of a SARS-CoV-2 Reinfection. *The Lancet Infectious Diseases* (submitted).
- Gutiérrez-Chamorro L, Riveira-Muñoz E, Palau V, Barrios C, Massanella M, Clotet B, Cabrera C, Mitjà O, Crespo M, Pascual J, Riera M, Ballana E. ACE2 and antiviral immune response interplay in upper respiratory tract of SARS-CoV-2 infected patients. *Nat Communication* (submitted).
- Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, Rodríguez de la Concepción ML, Ávila-Nieto C, Aguilar-Gurrieri C, Barajas A, Ortiz R, Paredes R, Mateu L, Valencia A, Guallar V, Ruiz L, Grau E, Massanella M, Puig J, Chamorro A, Izquierdo-Useros N, Segalés J, Clotet B, Carrillo J, Vergara-Alert J, Blanco J. SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Frontiers in immunology* (submitted)
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH et al. (IrsiCaixa's author: Javier Martinez-Picado). Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370, eabd4585 (2020) 23 October 2020



PRIMEROS DISEÑOS DE VACUNA Y ANTICUERPOS

- Inicio de los ensayos en el modelo murino (ratones) de los primeros diseños de la vacuna anti SARS-CoV-2.
- Diseño de anticuerpos biespecíficos terapéuticos y preventivos de primera generación contra los coronavirus (contra 2 regiones distintas de la proteína S). Caracterización de su actividad y producción a pequeña y mediana escala.
- Identificación de las regiones del virus involucradas en la respuesta de la inmunidad celular a la infección. Es necesario incorporar estas regiones en el modelo final de la vacuna para poder provocar una respuesta protectora de la inmunidad celular además de la respuesta de la inmunidad humoral.

PUBLICACIONES

- Olvera A, Noguera-Julian M, Kilpelainen A, Romero-Martín L, Prado JG, Brander C. SARS-CoV-2 Consensus-Sequence and Matching Overlapping Peptides Design for COVID19 Immune Studies and Vaccine Development. *Vaccines (Basel)*. 2020 Aug 6;8(3):E444. doi: 10.3390/vaccines8030444. PMID: 32781672
- Silva-Arrieta S, Goulder PJR, Brander C. In silico veritas? Potential limitations for SARS-CoV-2 vaccine development based on T-cell epitope prediction. *PLoS Pathog*. 2020 Jun 4;16(6):e1008607. doi: 10.1371/journal.ppat.1008607. eCollection 2020 Jun. PMID: 32497149
- Olvera A, Noguera-Julian M, Kilpelainen A, Romero-Martín L, G-Prado J, Brander C. SARS-CoV-2 Consensus-sequence and matching overlapping peptides design for COVID-19 immune studies and vaccine development. *Vaccines (Basel)*. 2020 Aug 6;8(3):444. Doi: 10.3390/vaccines8030444



SE EMPIEZA LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS Y A ESTUDIAR COHORTES

- Producción eficiente de pseudovirus que permitirán acelerar la valoración de anticuerpos neutralizantes y de nuevos fármacos.
- Aislamiento de sueros muy ricos en anticuerpos neutralizantes para poder producir anticuerpos monoclonales que sirvan de tratamiento de la infección.
- Resultados preliminares de inmunogenicidad, neutralización y niveles de anticuerpos y capacidad neutralizadora del virus en animales vacunados.
- Establecimiento de la **cohorte KING** (grupo de pacientes) que tiene como objetivo estudiar la inmunopatogénesis de la enfermedad COVID-19 durante la fase aguda de la infección según la edad, sexo y la severidad clínica presentada (desde asintomáticos a pacientes que requirieron ingreso en la UCI). Los investigadores básicos y clínicos están trabajando en estrecha colaboración para permitir intervenciones más efectivas y aumentar el conocimiento con el objetivo final de mejorar el bienestar de la población infectada. Es importante destacar que se trata de una cohorte dinámica, que se adapta rápidamente a los nuevos aspectos y desafíos de esta enfermedad.
- Establecimiento de la **cohorte CoronaAVI@S** en colaboración con la Direcció d'Atenció Primària de la METropolitana Nord (DAP-MN) para realizar un estudio que sigue durante un año a las personas mayores que viven en residencias geriátricas. El objetivo del estudio es caracterizar la inmunidad a largo plazo y las respuestas inmunitarias protectoras de la población más vulnerable, y reforzar el vínculo entre la atención primaria, las instalaciones para personas mayores y la investigación.
- Establecimiento de la **cohorte CIRCUS** para determinar factores asociados a una respuesta inmune pobre, y determinar si la magnitud de la respuesta inmune (tanto celular como humoral) está asociada a la exposición antigénica.
- Estudio en colaboración con el servicio de nefrología del Hospital Clínic de Barcelona para evaluar la sensibilidad a la infección de células epiteliales renales.
- Identificación de nuevos compuestos anti SARS-CoV-2 de alta eficacia.
- Un estudio de seguimiento de anticuerpos neutralizantes iniciado en pacientes convalescentes nos permitirá responder a la pregunta de cuánto dura la inmunidad.
- Definir cómo afecta la carga viral inicial al desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el virus (estudio CIRCUS).

PUBLICACIONES

- Marks M, Millat P, Ouchi D, Roberts C, Alemany A, Corbacho M, Ubals M, Vall M, Gonzalez C, Prat Gil N, Clotet B, Ara J, Mitjà O. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infectious Diseases* (submitted)
- Suñer C, Ouchi D, Mas M, López-Alarcon R, Massot M, Negredo E, Prat N, Bonet-Simó JM, Expósito Izquierdo M, Garcia Sánchez I, Rodoreda Noguerola S, Miralles R, Teixidó M, Verdaguer J, Henríquez N, Marks M, Ara J, Mitjà O. Risk factors for mortality of residents in nursing homes with Covid-19: a retrospective cohort study. *Nature Aging* (submitted)
- Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, Rodríguez de la Concepción ML, Ávila-Nieto C, Aguilar-Gurrieri C, Barajas A, Ortiz R, Paredes R, Mateu L, Valencia A, Guallar V, Ruiz L, Grau E, Massanella M, Puig J, Chamorro A, Izquierdo-Useros N, Segalés J, Clotet B, Carrillo J, Vergara-Alert J, Blanco J. SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Scientific Reports* (submitted)
- Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. Implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* (online ahead of print) (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X20320374?dgcid=rss_sd_all)



EVALUACIÓN EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

- Evaluación de diferentes modelos animales de infección por SARS-CoV-2 en cerdos y hámster Dorado de Siria. Inicio de experimentos para probar la actividad de los **anticuerpos neutralizantes biespecíficos** en el Hamster Dorado de Siria. Recibimos los primeros ratones humanizados para ensayos de eficacia de diferentes terapias y vacunas.
- Los resultados preliminares permiten ser optimistas sobre la capacidad del primer prototipo de vacuna de proteger frente al virus. Hemos demostrado que la vacuna basada en la **proteína S genera una importante respuesta inmune con producción de anticuerpos neutralizantes**.
- Se ha iniciado el aislamiento de anticuerpos neutralizantes de pacientes con alto título de los mismos para poder proceder a la producción de **anticuerpos monoclonales**.



NUEVO LABORATORIO Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Puesta en marcha, con la colaboración de IrsiCaixa, del nuevo laboratorio para trabajar con coronavirus en el Hospital Germans Trias i Pujol, en el Centro de Medicina Comparativa y Bioimagen (CMCiB) del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP). Este nuevo centro permitirá triplicar la investigación básica sobre el coronavirus y por lo tanto acelerar la producción de la vacuna y la búsqueda de fármacos eficaces contra el virus.
- 
- Además, podremos desarrollar de forma más ágil y eficaz nuevos fármacos anti-coronavirus y podremos testarlos en modelos celulares que mimetizan el pulmón humano, que es donde tiene lugar la infección en los pacientes con COVID-19.
 - También es imprescindible desarrollar un modelo celular que permita evaluar fármacos que modulan la inflamación causada por la infección del coronavirus. Estos fármacos centran su acción en frenar el daño que una respuesta inmune exagerada frente al coronavirus causa a las personas infectadas más graves. Dichos fármacos inmunomoduladores pueden evaluarse en células mieloides inmunitarias expuestas al nuevo coronavirus, midiendo su respuesta secretando citoquinas como la IL-6, que sabemos que pueden complicar la progresión de la infección. Este análisis identificará qué tratamientos pueden frenar mejor la hiperactivación de la respuesta inmune frente al coronavirus.
 - Ambos tipos de fármacos, tanto los anti-coronavirus como los inmunomoduladores, serán testados en modelos animales para demostrar su eficacia y seguridad, y nos ayudarán a encontrar posibles tratamientos efectivos que puedan mejorar la progresión de la COVID-19, o incluso evitar la infección si se toman de forma preventiva.
 - Selección de nuevos candidatos de vacuna y desarrollo de pruebas de inmunogenicidad en el modelo murino.



NUEVOS INMUNÓGENOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES PROTECTORES

- En relación a la vacuna, durante este mes hemos avanzado en la producción y purificación de nuevos inmunógenos basados en modificaciones de la Spike, también coneguda com a proteína S. Con estas modificaciones intentamos mejorar la capacidad de estas proteínas para generar **anticuerpos neutralizantes** protectores. Una vez purificados, hemos comenzado a probarlos en modelos animales. Los primeros resultados son muy prometedores. Esperamos cerrar estos experimentos a finales de octubre, cuando sabremos si realmente hemos mejorado la capacidad de producir anticuerpos neutralizantes con estos nuevos inmunógenos.
- También estamos trabajando intensamente en el aislamiento y caracterización de anticuerpos neutralizantes. Los estamos aislando a partir de linfocitos B de una persona que se ha recuperado de la COVID-19 y ha generado altos títulos de anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos nos darán importante información acerca de los epítomos neutralizantes (porciones del virus que reconocen los anticuerpos y les permite bloquear la infección) y los mecanismos de protección frente a la infección. Esperamos poder usar toda esta información para mejorar las vacunas contra la COVID-19.
- Se ha concluido el análisis de la actividad antiviral frente a SARS-CoV-2 en sistemas de cultivo celular en el laboratorio de 72 compuestos aprobados para uso clínico y 28 posibles combinaciones de fármacos. Nuestra estrategia se ha centrado en el estudio de compuestos aprobados para el uso clínico, puesto que son los candidatos ideales para evaluar en ensayos clínicos con pacientes, algo que ya se está haciendo en la unidad de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol con aquellos compuestos que hemos priorizado. Mientras que algunos fármacos como el Aplidin son muy potentes in vitro, otros antivirales usados en el campo del VIH tales como Truvada no tienen un efecto sobre el nuevo coronavirus.
- Se ha terminado el análisis de una serie de casos de pacientes hospitalizados por COVID-19 que fueron tratados con altas dosis de **inmunoglobulinas intravenosas** para evitar que desarrollaran un síndrome respiratorio grave. Los primeros cinco pacientes tratados con esta terapia redujeron sus marcadores de inflamación, mejoraron sus niveles de linfocitos y recuperaron los niveles de oxígeno. Pudieron ser dados de alta en pocos días. Actualmente (nov 20) está en marcha un estudio multicéntrico para confirmar estos hallazgos.
- El inicio del ensayo clínico (CONVERT) permitirá conocer la eficacia de plasma de pacientes convalecientes para tratar la COVID-19 en pacientes recientemente infectados.
- Modelo animales. Se ha puesto a punto el **modelo de infección de SARS-CoV-2 con ratón transgénico y hámster** y hemos creado un modelo para poder testar la inmunogenicidad en del **cerdo**.
- Se ha demostrado que **un gato** de compañía de un paciente **afectado por el covid-19 se había infectado a través de su dueño**. Los gatos pueden infectarse por el SARS-CoV-2 pero no se ha descrito hasta ahora que estos animales puedan transmitir la enfermedad a las personas.
- **Organoides humanos en 3D** para la evaluación de la eficacia de nuevas terapias contra la COVID19. El mes de septiembre se realizaron los cursos de entrenamiento del personal científico

para trabajar en el Nivel 3 de Contención Biológica (NCB-3) del Centre de Medicina Comparativa i Bioimatge de Catalunya (CMCiB).

PUBLICACIONES

- Reynaga, E., Carrillo, J., Santos, J.R., Roure, S., Mateu, L., Paredes, R., Clotet, B., Izquierdo-Useros, N., Pedro-Botet, M.L., 2020. Outcome of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia treated with high-dose immunoglobulin therapy in a prospective case series. *Clinical Microbiology and Infection* S1198743X20306418. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.010>
- Segalés J, Puig M, Rodon J, Avila-Nieto C, J. Carrillo, G. Cantero, M.T. Terrón, S. Cruz, M. Parera, M. Noguera-Julián, N. Izquierdo-Useros, V. Guallar, E. Vidal, A. Valencia, I. Blanco, J. Blanco, B. Clotet, J. Vergara-Alert. Detection of SARS-CoV-2 in a cat owned by a COVID-19-affected patient in Spain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 117 (2020) 24790–24793. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010817117>.
- Vergara-Alert J, Rodon J, Carrillo J, Te N, Izquierdo-Useros N, Rodríguez de la Concepción M.L., Ávila-Nieto C, Guallar V, Valencia A, Cantero G, Blanco J, Clotet B, Bensaid A, Segalés J. Piglets inoculated by different routes are not susceptible to SARS-CoV-2, but those inoculated parenterally were immunized against the virus. *Transbound. Emerg. Dis.* (2020). <https://doi.org/10.1111/tbed.13861>
- Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, Rodríguez de la Concepción ML, Ávila-Nieto C, Aguilar-Gurrieri C, Barajas A, Ortiz R, Paredes R, Mateu L, Valencia A, Guallar V, Ruiz L, Grau E, Massanella M, Puig J, Chamorro A, Izquierdo-Useros N, Segalés J, Clotet B, Carrillo J, Vergara-Alert J, Blanco J. SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Frontiers in immunology* (submitted)



CAMINO HACIA LA INMUNIDAD CELULAR

- Desde el inicio de la epidemia del COVID-19 los grupos de referencia de IrsiCaixa en inmunología de células T han creído esencial analizar el papel de los linfocitos CD4+ y CD8+ en la respuesta frente a SARS-CoV2. El papel de la respuesta T en el control de la enfermedad por SARS-CoV-2 se ha ido confirmando en estos últimos meses a través de diferentes artículos científicos que ponen de relieve la importancia crucial la inmunidad celular. En IrsiCaixa, dos grupos expertos en inmunología celular han trabajado desde el mes de mayo en el desarrollo de modelos experimentales y test de laboratorio que permitan identificar y cuantificar la respuesta celular frente al SARS-CoV-2.
- El objetivo final de estos estudios es diseñar nuevos prototipos de vacunas celulares que protejan eficazmente y que generen memoria inmunológica a largo plazo frente al virus complementando a las vacunas que favorecen la producción de anticuerpos neutralizantes. Los análisis iniciales nos han permitido detectar las primeras respuestas T frente a la proteína S del CoV-2 en individuos infectados.
- Este mes ha comenzado el primer estudio en modelos animales para testar la actividad antiviral de los fármacos priorizados en nuestro estudio celular. Estos análisis permitirán confirmar la actividad y seguridad de las estrategias antivirales identificadas y avanzar en su desarrollo.
- También hemos identificado los primeros fármacos con actividad inmunomoduladora que podrían prevenir la tormenta de citoquinas que desencadena complicaciones respiratorias en los pacientes COVID-19 más graves. La puesta a punto de un sistema de cribado para identificar este tipo de compuestos servirá para priorizar aquellos con mayor potencial terapéutico, tal y como ya hemos hecho con los fármacos antivirales.
- IrsiCaixa, ISGlobal e IGTP unen esfuerzos en la búsqueda de vacunas contra Covid-19 basados en exosomas. Los exosomas son vesículas extracelulares encontradas en plasma y que están actualmente siendo utilizados como nuevas vacunas contra enfermedades infecciosas. Estudios liderados por Hernando A del Portillo, Profesor ICREA asociado a ISGlobal y al IGTP, han demostrado su utilidad como nuevas vacunas contra la malaria humana causada por Plasmodium vivax y contra una enfermedad porcina causada por un virus RNA, que al igual que el Covid-19, ocasiona un síndrome respiratorio agudo. Recientemente, junto con el Dr. Javier Martínez-Picado, profesor ICREA en IrsiCaixa, han demostrado que los exosomas son activamente capturados por células dendríticas a través de un mecanismo similar al del virus VIH. Basados en estos resultados, se está realizando un proyecto multi-Céntrico (ISGlobal, IGTP, IrsiCaixa, IJC) liderado por del Portillo para descubrir epítopes virales del SARS-Cov-2 que puedan ser utilizados en el desarrollo de vacunas contra Covid-19. Los ensayos de eficacia de dicha vacuna se llevarán a cabo en el CMCiB/IGTP, donde se han adaptado todas las infraestructuras para estudios en modelos murinos humanizados con el receptor humano ACE2.
- Durante los meses de octubre y noviembre se ha realizado la purificación de exosomas de 20 muestras de plasma de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Dichas muestras se han analizado por espectrometría de masas para revelar que antígenos virales están presentes en los exosomas. Además, se han puesto a punto dos tecnologías para mejorar el rendimiento del aislamiento de exosomas del plasma. En paralelo se han determinado los niveles de anticuerpos neutralizantes contra la spike del SARS-CoV-2 (en colaboración con Dr. Blanco) y las respuestas celulares a las proteínas Spike y Nucleoproteína.

- La respuesta de primera línea rápida y no-específica, conocida como respuesta innata, parece tener un papel determinante en la evolución de la enfermedad. Las células asesinas, o natural Killer (NKs), forman parte de la respuesta innata y son el vínculo con la respuesta adaptativa. Estamos estudiando estas células en individuos que han padecido la COVID-19 con diferentes grados de severidad, de leve a crítico, y de edad, de jóvenes a gente de edad avanzada. Para hacerlo, utilizamos muestras de la cohorte KING y CoronAVI@S. Estos estudios permitirán determinar la importancia de estas células en frenar la enfermedad.

- Cohorte KING: hemos reclutado un total de 360 pacientes que han padecido la COVID-19 en diferentes niveles de gravedad. Hasta día de hoy, hemos realizado un seguimiento de 3 meses a 234 pacientes que ya se han recuperado de la infección, y uno a 96 pacientes en los que ya han pasado 6 meses desde la infección. El estudio incluye los siguientes grupos de pacientes:
 - 75 pacientes que han requerido hospitalización y han padecido un COVID-19 severo
 - 115 pacientes que continúan con sintomatología persistente (Long-COVID)
 - 20 pacientes que no han desarrollado anticuerpos (no-seroconvertores) a pesar de una PCR positiva
 - 7 pacientes con posible re-infección.

- En la cohorte KING, estamos también buscando activamente casos de reinfecciones de pacientes, para determinar las características virológicas e inmunológicas (y la frecuencia) de la reinfección, con el fin de determinar la vida media de la inmunidad adquirida después de la infección natural y la capacidad de alcanzar una inmunidad colectiva. El alto caso de reinfecciones arroja dudas sobre la durabilidad de las respuestas inmunitarias contra el virus y ponen en relieve un problema de salud pública inminente e inevitable al que nos enfrentamos en esta segunda ola: ¿somos todos susceptibles de volver a infectarnos? ¿Son las respuestas inmunitarias al SARS-CoV-2 de corta duración o demasiado débiles para protegerlas de una nueva infección? Hemos caracterizado la primera presentación crítica y potencialmente mortal de una reinfección por SARS-CoV-2.

- Cohorte CoronAVI@S: hemos reclutado un total de 80 personas mayores que viven en residencias geriátricas, incluyendo individuos que han padecido la infección y otros que no.

- El grupo clínico dirigido por el Doctor Paredes estudiará sistemáticamente la posibilidad de persistencia del SARS-CoV-2 en algunos enfermos en los que se mantienen ciertas molestias después de haber obtenido resultados negativos en las pruebas PCR. Parece que en algunos casos aislados los virus pueden persistir en células dendrítico-foliculares presentes en el intestino delgado (íleon terminal y duodeno) hasta 3 meses después de la aparente curación. Se ha descrito un único caso de un enfermo que padecía una inmunodeficiencia y que sufrió brotes recurrentes de la infección hasta fallecer. Es posible que puedan existir tanto reinfecciones como persistencia prolongada del virus. Se necesita más tiempo y seguimiento clínico para conocer la incidencia de estos tratamientos.

ANEXO - PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

A) Artículos Publicados

1. Alemany A, Baro B, Ouchi D, Ubals M, Corbacho-Monné M, Vergara-Alert J, Rodon J, Segalés J, Esteban C, Fernandez G, Ruiz L, Bassat Q, Clotet B, Ara J, Vall-Mayans M, G-Beiras C, Blanco I, O. **Analytical and Clinical Performance of the Panbio Covid-19 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test.** medRxiv (submitted)
1. Artigas L, Coma M, Matos-Filipe P, Aguirre-Plans J, Farrés J, Valls R, Fernandez-Fuentes N, de la Haba-Rodriguez J, Olvera A, Barbera J, Morales R, Oliva B, Mas JM. **In-silico drug repurposing study predicts the combination of pirfenidone and melatonin as a promising candidate therapy to reduce SARS-CoV-2 infection progression and respiratory distress caused by cytokine storm.** PLoS One. 2020 Oct 2;15(10):e0240149. doi: 10.1371/journal.pone.0240149. eCollection 2020. PMID: 33006999
2. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH et al. (IrsiCaixa's author: Javier Martinez-Picado). **Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.** Science 370, eabd4585 (2020) 23 October 2020
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, **Paredes R**, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.** N Engl J Med. 2020 Oct 8;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print. PMID: 32445440
4. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. **Humoral responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. Implications in pathogenesis and protective immunity.** Blochemical and Biophysical Research Communications (in press).
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X20320374?dgcid=rss_sd_all
5. Echeverría P, Mas Bergas MA, Puig J, Isnard M, Massot M, Vedia C, Peiró R, Ordorica Y, Pablo S, Ulldemolins M, Iruela M, Balart D, Ruiz JM, Herms J, Clotet Sala B, Negredo E. **COVIDApp as an Innovative Strategy for the Management and Follow-Up of COVID-19 Cases in Long-Term Care Facilities in Catalonia: Implementation Study.** JMIR Public Health Surveill. 2020 Jul 17;6(3):e21163. doi: 10.2196/21163. PMID: 32629425
6. Gutiérrez-Chamorro L, Riveira-Muñoz E, Palau V, Barrios C, Massanella M, Clotet B, Cabrera C, Mitjà O, Crespo M, Pascual J, Riera M, Ballana E. **ACE2 and antiviral immune response interplay in upper respiratory tract of SARS-CoV-2 infected patients.** Nat Communication (submitted)
7. Marks M, Millat P, Ouchi D, Roberts C, Alemany A, Corbacho M, Ubals M, Vall M, Gonzalez C, Prat Gil N, Clotet B, Ara J, Mitja O. **Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study.** Lancet Infectious Diseases (submitted)

8. Massanella M, Martin-Urda A, Mateu L, Marín A, Aldás I, Riveira E, Kielpialen A, Jimenez E, Rodriguez de la Concepción ML, Avila-Nieto C, Trinité B, Pradenas Saavedra E, Rodon J, Marfil S, Parera M, Carrillo J, Blanco J, Garcia-Prado JD; Ballana E, Vergara-Alert J, Segalés J, Noguera-Julian M, Massabeu A, Clotet B, Roca Toda, Paredes R. **Critical Presentation of a SARS-CoV-2 Reinfection.** The Lancet Infectious Diseases (submitted).
9. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M et al. **Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Online ahead of print.
10. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M et al. **A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19.** The New England Journal of Medicine (2020). (Manuscript ID. 20-21801.R3).
11. Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, Carrillo J, Blanco J, Clotet B, Izquierdo-Useros N. **SARS-CoV-2 entry mechanisms and therapeutic opportunities: lessons learned from Ebola virus outbreaks.** Invited contribution to Journal Membranes, Special Issue: "Membrane Transport and Cytoskeleton" (submitted).
12. Olvera A, Noguera-Julian M, Kilpelainen A, Romero-Martín L, Prado JG, Brander C. **SARS-CoV-2 Consensus-Sequence and Matching Overlapping Peptides Design for COVID19 Immune Studies and Vaccine Development.** Vaccines (Basel). 2020 Aug 6;8(3):E444. doi: 10.3390/vaccines8030444.PMID: 32781672
13. Pradenas E, Trinité B, Urrea V, Marfil S, Ávila-Nieto C, Rodríguez de la Concepción ML, Tarrés-Freixas F, Pérez-Yanes S, Roviroso C, Paredes R, Mateu L, Chamorro A, Massanella M, Carrillo J, Clotet B & Blanco J. **Stable neutralizing antibody levels six months after infection in mild and severe COVID-19 individuals.** Nature Medicine (Submitted)
14. **Revollo B, Peñafiel J, Blanco I,** Pérez Alvarez N, Lopez R, Rodriguez L, Ferrer J, Ricart P, Moret E, Tural C, Carreres A, Matllo J, Videla S, Clotet B, Llibre J. **Hydroxychloroquine PrEP for COVID-19 in HCWs.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (submitted)
15. Reynaga and Carrillo et al. **Outcome of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia treated with high-dose immunoglobulin therapy in a prospective case series.** Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades infecciosas Clinical Microbiology and Infection.
16. Rodon J, Muñoz J, Perez-Zsolt D, Noguera-Julian M, Paredes R, Mateu L, Quiñones C, Erkizia I, Valencia A, Guallar V, Carrillo J, Blanco J, Segalés J, Clotet B, Vergara-Alert J, Izquierdo-Useros N. **Pre-clinical search of SARS-CoV-2 inhibitors and their combinations within approved drugs to tackle COVID-19 pandemic.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy (under review)
17. Rodriguez de la Concepción ML, Ávila-Nieto C, Vergara-Alert J, Rodon J, Urrea V, Aguilar-Gurrieri C, Ortiz R, Barajas A, Tarrés-Freixas F, Trinité B, Ruiz L, Grau E, Puig J, Chamorro A, Izquierdo-Useros N, Noguera M, Mateu L, Paredes R, Segalés J, Amengual-Rigo P, Lepore R, Valencia A, Guallar V, Clotet B, Blanco J, Carrillo J. **Early S2-targeting and rapid development of neutralizing antibodies after SARS-CoV-2 infection.** Frontiers in Immunology (in revision).
18. Segalés J, Puig M, Rodon J, Avila-Nieto C, J. Carrillo, G. Cantero, M.T. Terrón, S. Cruz, M. Parera, M. Noguera-Julian, N. Izquierdo-Useros, V. Guallar, E. Vidal, A. Valencia, I. Blanco, J. Blanco, B. Clotet, J. Vergara-Alert. **Detection of SARS-CoV-2 in a cat owned by a COVID-19-affected patient in Spain.** Proc. Natl. Acad. Sci. 117 (2020) 24790–24793. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010817117>.

19. Silva-Arrieta S, Goulder PJR, Brander C. **In silico veritas? Potential limitations for SARS-CoV-2 vaccine development based on T-cell epitope prediction.** PLoS Pathog. 2020 Jun 4;16(6):e1008607. doi: 10.1371/journal.ppat.1008607. eCollection 2020 Jun. PMID: 32497149
20. Suñer C, Ouchi D, Mas M, López-Alarcon R, Massot M, Negredo E, Prat N, Bonet-Simó JM, Expósito Izquierdo M, Garcia Sánchez I, Rodoreda Noguerola S, Miralles R, Teixidó M, Verdaguer J, Henríquez N, Marks M, Ara J, Mitjà O. **Risk factors for mortality of residents in nursing homes with Covid-19: a retrospective cohort study.** Nature Aging (submitted)
21. Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, Rodríguez de la Concepción ML, Ávila-Nieto C, Aguilar-Gurrieri C, Barajas A, Ortiz R, Paredes R, Mateu L, Valencia A, Guallar V, Ruiz L, Grau E, Massanella M, Puig J, Chamorro A, Izquierdo-Useros N, Segalés J, Clotet B, Carrillo J, Vergara-Alert J, Blanco J. **SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity.** Frontiers in immunology (submitted)
22. Vergara-Alert J, Rodon J, Carrillo J, Te N, Izquierdo-Useros N, Rodríguez de la Concepción M.L., Ávila-Nieto C, Guallar V, Valencia A, Cantero G, Blanco J, Clotet B, Bensaid A, Segalés J. **Piglets inoculated by different routes are not susceptible to SARS-CoV-2, but those inoculated parenterally were immunized against the virus.** Transbound. Emerg. Dis. (2020). <https://doi.org/10.1111/tbed.13861>.

B) Trabajos en progreso

- Groups involved: Christian Brander and Julia G Prado. **Study on SARS-CoV-2 non seroconvertors and low -neutralizers looking for protective cellular immunity in the absence of antibodies.**
- Groups involved: Christian Brander and Julia G Prado. **Study of High-resolution of CoV-2-specific T cell immunity to drive broad coronavirus vaccine development.**

DETALLE DE LOS AVANCES

Mayo/Junio

- Generación de un genoma consenso a partir de 1.700 variantes de CoV-2 en el mundo.
- Diseño de 3.000 fragmentos de proteínas correspondientes a todo el genoma consenso de SARS-CoV2 que permitan la evaluación en detalle de la respuesta inmune T.
- Puesta a punto de protocolos experimentales para medir la respuesta T por técnicas de citometría de flujo y Elispot.

Julio

- Elaboración de un artículo científico en que se describen la librería de péptidos CoV-2 para evaluación de la respuesta celular frente a todo el genoma y que estará disponible como referencia para toda la comunidad científica.
- Puesta a punto experimental de la cuantificación de la respuesta celular en pacientes con COVID-19.

Agosto

- Se ha finalizado la síntesis de péptidos y se empiezan a generar las primeras combinaciones de los 3000 fragmentos de proteínas del SARS-CoV-2 para analizar el distinto papel que tienen en la inducción de inmunidad celular potente.
- Primeros resultados experimentales de la respuesta celular frente a las proteínas de la Spike y de la nucleocápside de SARS-CoV-2.

Septiembre

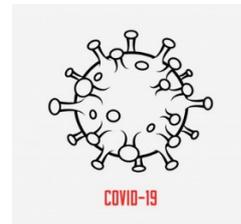
- Elaboración de la estrategia de identificación de respuestas T con elevada resolución. Esta matriz de grupos de péptidos (>200) permitirá identificar con alta precisión la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 y que regiones identifica.
- Inicio del estudio de la respuesta inmune celular en individuos que no generan anticuerpos frente a SARS-CoV-2 con infección leve o asintomática
- Inicio de la valoración de la inmunidad celular de grupo generada frente a proteínas de la spike y la nucleocápside por técnicas rápidas de Elispot.

Octubre/Noviembre

- Se han iniciado estudios sobre:
 - La función del receptor ACE2 y la respuesta inmune innata en la infección por SARS-COV2 en muestras nasofaríngeas del tracto respiratorio superior.
 - El papel de la inmunidad entrenada mediada por BCG y/o otros estímulos en la infección por SARS-Cov2.
 - Evaluación de la patogénesis por SARS-Cov2 mediante modelos pre-clínicos complejos a partir de tejidos humanos.
- Se ha iniciado el estudio CONVERT que testará la eficacia de plasma de pacientes convalecientes para tratar la COVID-19 en pacientes recientemente infectados.

- Se ha demostrado que el tratamiento con altas dosis de **inmunoglobulinas intravenosas (IVIG)** reduce los niveles de citoquinas que están anormalmente aumentados en los pacientes COVID-19.
- También se ha demostrado que las **IVIG reducen los niveles de proteínas implicadas en la activación del sistema inmunitario** a través del LPS (componente mayoritario de la membrana externa de las bacterias) y bloquea la activación del complemento. Estos resultados aportan importante información acerca del mecanismo de acción de las IVIG en los pacientes COVID-19.
- **Anticuerpos neutralizantes biespecíficos** en el Hamster Dorado de Siria. Ya se han establecido colonias de hamsters y ratones humanizados para asegurar la realización de todos los experimentos previstos.
- Se están analizando los datos obtenidos del **estudio CIRCUS** cuyo objetivo es ver cómo afecta la carga viral inicial al desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el virus.
- Aprobación final de la comisión de bioseguridad del CMCiB para la realización del proyecto con **organoides**. Se recibieron las cepas virales de referencias europeas, una alemana y otra holandesa a través del European Virus Archive – global (EVAg) y las líneas de cultivo celular correspondientes para su expansión. También se ha procedido a finalizar la adaptación de equipamiento necesaria, incluida la automatización de un microscopio de contraste de fases con fluorescencia. Los organoides de cerebro y pulmón se están madurando en la UPF. En estos momentos se trabaja en preparación de los virus infecciosos SARS-CoV-2 para la infección de los organoides, previéndose la obtención de los primeros resultados preliminares antes de fin de año.
- Determinar qué **proteínas celulares son esenciales para permitir o bloquear la replicación del SARS-CoV-2**. En colaboración con la Universitat Pompeu Fabra (UPF) se pretende identificar los factores del hospedador esenciales para el ciclo infeccioso del SARS-CoV-2 y probar los fármacos que ya se han desarrollado contra estos factores para la inhibición de la infección viral. Para lograr este objetivo, realizaremos ensayos de ganancia y pérdida de función biológica mediante la tecnología CRISPR-Cas9 en células pulmonares epiteliales humanas. Validaremos los resultados de la pantalla utilizando eliminación (*knockouts*) de genes únicos y múltiples para correlacionar su pérdida con la resistencia a la infección por virus. Posteriormente, seleccionaremos un conjunto de medicamentos disponibles dirigidos a estos factores del hospedador, probaremos su eficacia en la inhibición de la infección por SARS-CoV-2 y propondremos candidatos para su reutilización inmediata como antivirales. Actualmente se está realizando la transfección de las células pulmonares con Cas9 y se está preparando la dosis viral adecuada para la infección de las células. También se dispone ya de las librerías de CRISPR necesarias mediante la transducción lentiviral.
- Búsqueda de **vacunas** contra Covid-19 basados en **exosomas**. Durante los meses de octubre y noviembre se ha realizado la purificación de exosomas de 20 muestras de plasma de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Dichas muestras se han analizado por espectrometría de masas para revelar que antígenos virales están presentes en los exosomas. Además, se han puesto a punto dos tecnologías para mejorar el rendimiento del aislamiento de exosomas del plasma. En paralelo se han determinado los niveles de anticuerpos neutralizantes contra la spike del SARS-CoV-2 (en colaboración con Dr. Julià Blanco) y las respuestas celulares a las proteínas Spike y Nucleoproteína.
- Siguiendo con los estudios de genómica de identificación de genes de susceptibilidad / causantes de hiperinmunidad debido a la infección por SARS-CoV-2 (*Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH et al. (IrsiCaixa's author: Javier Martinez-Picado). Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 370, eabd4585 (2020) 23 October 2020*), actualmente se trabaja en el desarrollo de **pruebas diagnósticas para medir la presencia de auto anticuerpos contra interferón alfa y omega**, así como en otros marcadores genómicos relacionados ahora con la inmunidad adquirida.

Estamos trabajando **A CONTRARRELOJ**
para poder obtener resultados lo antes posible.



NECESITAMOS tu ayuda más que nunca para conseguirlo!



**Dona ahora y contribuye a la lucha contra el
coronavirus**