

El Fondo COVID-19 del ISCIII cumple un año de apoyo a la investigación biomédica durante la pandemia

| 22/03/2021 |



La directora del ISCIII, Raquel Yotti; el ministro de Ciencia e Innovación, Pedro Duque, y el subdirector general de Evaluación y Fomento de la Investigación del Instituto, Cristóbal Belda, en el diálogo final sobre investigación biomédica durante la pandemia, que ha cerrado la jornada online sobre el primer año del Fondo COVID-19.

Este mes se ha cumplido un año del lanzamiento del **Fondo COVID-19** del ISCIII, una convocatoria para la financiación de proyectos de investigación sobre el SARS-CoV-2 y la COVID-19 que, desde marzo del año pasado, **ha financiado 129 investigaciones** sobre diferentes ámbitos ligados a la pandemia: biología del virus, diagnóstico, tratamientos, grupos de riesgo, epidemiología, vacunas...

En este primer aniversario del Fondo, el ISCIII ha organizado una jornada, en colaboración con el Ministerio de Ciencia e Innovación, en la que los investigadores de diez proyectos que representan diferentes abordajes de lucha contra la pandemia han tenido la oportunidad de comunicar públicamente el desarrollo de sus trabajos y sus resultados. La sesión, que se ha podido seguir en directo a través del Canal de Youtube del ISCIII, ha concluido con un diálogo entre el ministro Pedro Duque y la directora del ISCIII, Raquel Yotti, sobre las lecciones aprendidas durante la pandemia en investigación biomédica.

El subdirector general de Evaluación y Fomento de la Investigación del ISCIII, **Cristóbal Belda**, ha ofrecido una charla de introducción en torno al desarrollo y

resultados del Fondo COVID-19, que recibió un total de 1.504 solicitudes, de las que finalmente se concedió financiación a los citados 129 proyectos, que representan el 8% de las propuestas. Respecto a la distribución territorial, todas las comunidades lideran alguno de los proyectos financiados.

La distribución temática de los 129 proyectos financiados es la siguiente:

- Infección y enfermedad COVID-19, curso clínico y secuelas posteriores (26 estudios).
- Tratamientos para COVID-19 (26 estudios).
- Inmunidad y COVID-19 (19 estudios).
- Mejora del conocimiento del comportamiento del virus (13 estudios).
- Epidemiología de la infección (13 estudios).
- Métodos de identificación del virus (11 estudios).
- Desarrollo de técnicas diagnósticas (7 estudios).
- Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2 (7 estudios).
- Infección en mujeres embarazadas (5 estudios).
- Estudio de reservorios animales (1 estudio).
- Desarrollo de modelos animales para estudios sobre SARS-CoV-2 (1 estudio).

El desarrollo del Fondo COVID-19 ha permitido crear el Registro COVID en colaboración con las instituciones e investigadores que desarrollan los proyectos. Esta iniciativa está permitiendo integrar toda la información recogida en cada uno de los estudios con el objetivo de poner a disposición de la comunidad científica grandes bases de datos que permitan análisis con mayor representatividad poblacional.

Todo ello evidencia el doble papel que juega el ISCIII en la pandemia. Por un lado actúa como agencia de financiación. Por otro, es un elemento clave de la investigación aplicada: tanto el Centro Nacional de Epidemiología como el Centro

Nacional de Microbiología, junto con otros de los grupos que configuran el ISCIII, han sido fuente de datos y referencia científica para muchos de los grupos de investigación de toda España, también para los que finalmente fueron financiados a través del fondo Covid19.

En la jornada se han presentado el desarrollo y los resultados de 10 de las investigaciones financiadas por el Fondo COVID-19, en una sesión moderada por **Pilar Gayoso**, de la Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación del ISCIII, como muestra del trabajo que se está realizando en diferentes áreas de conocimiento:

Ensayos clínicos de tratamientos para COVID-19.

En los primeros momentos de la pandemia los hospitales de toda España trabajaron en numerosas propuestas de tratamiento. El ISCIII promovió la evaluación científica de las diferentes propuestas, siempre bajo el principio de aplicabilidad, por lo que los estudios financiados se centraron en propuestas en fase 3 de desarrollo.

Uno de ellos fue el **ensayo clínico PANCOVID** para pacientes que precisan hospitalización por Covid19. Este estudio ha implicado a más de 27 centros en España siendo liderado por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz (**IdiPAZ**). El Dr. **José Ramón Arribas** ha descrito en la jornada la situación del estudio en el que, por el momento, han participado 205 pacientes de toda España. Este estudio es uno de los mejores ejemplos de la flexibilidad del fondo pues, al inicio de la epidemia el ensayo comparó las siguientes pautas: hidroxicloroquina, hidroxicloroquina + azitromicina, y lopinavir/ritonavir en pacientes adultos, e hidroxicloroquina e hidroxicloroquina + Azitromicina en pacientes pediátricos. Cuando se evidenció que aquella combinación no ofrecía ningún beneficio, el estudio evolucionó hasta la propuesta actual en la que se compara TDF/FTC (una combinación de antivirales orales). En la actualidad, gracias a esta posibilidad de evolucionar los proyectos, se han generado en España dos estudios de cohortes y un ensayo clínico que compara el uso de dexametasona con dexametasona + baricitinib.

Quizá uno de los tratamientos más controvertidos a lo largo de la pandemia ha sido el uso de plasma procedente de pacientes que han superado la enfermedad. En este sentido, a finales del mes de marzo de 2020 el ISCIII ya financió un estudio que exploraba esta aproximación, enfrentando esta opción al mejor tratamiento disponible para pacientes hospitalizados con COVID-19. **Cristina Avendaño**, del **Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Puerta de Hierro**, junto con los 27 hospitales de toda España que están participando en el estudio, planteó que los pacientes

candidatos al tratamiento son aquellos en estadios precoces de la enfermedad que aún no han desarrollado su propia respuesta inmunitaria. El ensayo ha finalizado la fase de reclutamiento e incluye 350 pacientes en 27 hospitales españoles, según ha señalado en la jornada.

Este estudio, además, es un ejemplo de cómo las plataformas ISCIII de investigación y los centros propios del propio ISCIII desplegaron sus capacidades para acelerar el desarrollo de este tipo de estudios que se realizó en colaboración con la Plataforma del ISCIII de apoyo a los ensayos clínicos y con el **Centro Nacional de Microbiología**. En este momento se está finalizando el seguimiento de los pacientes y se espera que los primeros resultados estén disponibles en unos meses. De forma añadida, este proyecto se integra dentro de una agrupación internacional de ensayos clínicos con plasma que agrupa algo más de 2.000 pacientes. La realización de ensayos clínicos al principio de la pandemia fue crucial para demostrar la ausencia de beneficio de algunos fármacos que se estaban utilizando en todo el mundo sin la suficiente evidencia científica.

Mejora del conocimiento del comportamiento del virus

La lucha contra el virus una vez ha infectado a las personas precisa de un conocimiento muy profundo de su biología y la interacción con el ser humano. Para ello es necesario el despliegue de diferentes modelos de enfermedad que permita conocer esa interacción bajo entornos controlados.

El **Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)** es el coordinador de una investigación que está desarrollando una plataforma celular para desentrañar el papel del metabolismo glucídico en los primeros momentos de la infección por SARS-CoV-2 y, de este modo, entender los mecanismos celulares y moleculares que puedan explicar si existe una relación causal entre diabetes y la infección. **Nuria Montserrat** es la investigadora principal, y ha explicado cómo han generado in vitro organoides renales y cardíacos ('imitaciones' en laboratorio de órganos reales) derivados a partir de células madre pluripotentes. Se han llevado a cabo una veintena de experimentos, en colaboración con el Instituto Karolinska de Suecia y la Universidad de Heidelberg de Alemania, infectando las muestras en laboratorio para conocer mejor los mecanismos de transmisión y las vías genéticas implicadas. Además, se han realizado experimentos a partir de células aisladas de biopsias renales de donantes sanos y pacientes diabéticos para validar los datos obtenidos en los diferentes modelos de organoides generados (renales, cardíacos y gástricos), con ayuda de herramientas como la tecnología de edición genética CRISPR.

Desarrollo de modelos animales

De forma similar al proyecto anterior, y siguiendo en la idea de modelizar la enfermedad junto a otros proyectos de altísimo nivel, es clave el desarrollo de modelos preclínicos en ratón para facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra la COVID-19. En el inicio de la pandemia, los mejores modelos animales disponibles para el estudio de esta enfermedad eran de difícilísimo acceso para los investigadores, por lo que fue clave desarrollar un nuevo modelo animal. Este es el objetivo de la investigación liderada desde el **Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)**.

Sagrario Ortega, coordinadora del estudio, ha señalado que estos modelos animales serán también útiles para el desarrollo de prototipos de vacunas. El objetivo es ‘humanizar’ estos modelos de ratón para hacerle susceptible a la infección por SARS-CoV-2, haciendo que sus células expresen la proteína ACE2 humana. Ya se han generado varios modelos animales gracias al uso de técnicas de edición genética, que ahora serán inoculados con el virus SARS-CoV-2 gracias a una colaboración con el Centro Nacional de Biotecnología del **CSIC**. De esta manera, se obtendrán diferentes modelos de enfermedad para estudiar las patologías asociadas a la infección por SARS-CoV-2 y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y preventivas. Este proyecto abre nuevas vías para hacer estudios genéticos de factores como el envejecimiento, la obesidad, la hipertensión o la diabetes, que inciden en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV2; algunos de estos estudios ya se han puesto en marcha.

Desarrollo de técnicas diagnósticas

En los inicios de la pandemia fue evidente la necesidad de un suministro de test diagnósticos que permitieran responder a las diferentes preguntas diagnósticas que se realizaban desde la clínica hospitalaria, la atención primaria y los servicios de salud pública.

El proyecto **NanoCompete**, liderado desde el **Instituto de Investigación Sanitaria de Cádiz**, trabaja en el diagnóstico de la COVID-19 mediante nanosensores capaces de identificar las interacciones entre el virus y los receptores celulares que utiliza para comenzar la infección. **Francisco García Cózar**, investigador principal, ha explicado el desarrollo de un test para la detección de anticuerpos IgG, IgM y neutralizantes

gracias a un nanosensor que permite aislar células que expresan receptores para el antígeno Spike del virus. En paralelo, se está avanzando en el diseño de receptores de antígenos quiméricos (CAR) para optimizar el diagnóstico. Este proyecto está relacionado con otro financiado por el Fondo COVID-19, CoviNanoVax, que está desarrollando un prototipo de vacuna; Nanocompete ha diseñado el ARN mensajero que formará parte de la vacuna, y el correspondiente vector.

Junto con otros estudios de técnicas diagnósticas, en los que el **Centro Nacional de Microbiología** ha jugado un papel central, un proyecto coordinado desde el **Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)** se orientó a la identificación de personas que, teniendo test convencionales negativos, se mantenía la sospecha clínica de infección. Este proyecto plantea lograr un diagnóstico temprano de la infección mediante el aislamiento de exosomas en individuos con sospecha de la enfermedad. **Pilar Martín Duque**, investigadora principal, ha señalado que el uso de una variante de la PCR ha permitido demostrar la presencia del virus en un 25% de pacientes que habían sido diagnosticados como negativos por PCR convencional. Esta herramienta diagnóstica permite extraer vesículas de las muestras del paciente para detectar el material genético del virus con mayor precisión, aun cuando la carga viral no sea muy alta, como sucede en estadios tempranos o de recaída.

Estudios clínicos en pacientes graves

A lo largo de la pandemia se ha confirmado la diferente evolución de pacientes que presentaban síntomas idénticos y perfiles similares. Este hecho ha generado diferentes hipótesis que, desde el fondo Covid19, se han abordado a través de proyectos de alto nivel científico y tecnológico.

Por ejemplo, el estudio de los diferentes factores de riesgo, la búsqueda de pronósticos personalizados y el seguimiento a un año de los pacientes ingresados en UCI es el objetivo del proyecto **CIBERESUCICOVID**, liderado desde el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red (**CIBER**). Según ha explicado **Antonio Torres**, investigador principal del Hospital Clinic de Barcelona y el IDIBAPS, esta investigación ha permitido crear una red de UCI que incluyen más de 60 centros de toda España. Entre otros resultados, se ha identificado que el 80% de los pacientes críticos presentan diseminación de material genómico del virus en el plasma, se ha demostrado que la carga viral en plasma se asocia directamente con la gravedad de la enfermedad, y se ha confirmado que los pacientes críticos que van a fallecer tienen menores niveles de anticuerpos específicos frente al virus que los que van a sobrevivir. También se han hallado potenciales dianas terapéuticas, como la

interleucina IL-15, que se encuentra más elevada en los pacientes COVID-19 críticos. Además, un subproyecto centrado en estudios epigenéticos está aportando información sobre los microARN como biomarcadores con potencial aplicación clínica.

Estudios genéticos

De forma similar, pero con una orientación hacia los determinantes genéticos, se han realizado estudios genómicos de susceptibilidad viral tanto desde la perspectiva de la variabilidad genética humana como de la viral.

En relación con el primer aspecto, el Centro de Investigación Biomédica en Red (**CIBER**) está trabajando en un proyecto sobre determinantes genéticos y biomarcadores genómicos de riesgo en COVID-19, que ha realizado un estudio de asociación con marcadores de todo el genoma (GWAS) para hallar genes implicados en el desarrollo de la enfermedad. La investigación está liderada por **Ángel Carracedo**, del **Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela**, y por **Pablo Lapunzina**, del **Hospital La Paz**. Gracias a la constitución del consorcio SGOURGE (Spanish COalition to Unlock-Research on host GEnetics on COVID-19), en el que participan unos 80 hospitales y centros de investigación de España y 10 países latinoamericanos, se ha extraído ADN de unos 17.000 pacientes, lo que representa trabajar con datos de más de 10.000 millones de genotipos. Los resultados preliminares muestran un papel importante para la gravedad de la COVID-19 de un grupo de genes en cromosoma 3, entre los que se encuentran LZTFL1, FYCO1, CXCR6 y CCR3; también aparecen implicados otros genes, como DPP9, OAS o IFNAR, que pueden ser buenos candidatos para estudiar el reposicionamiento de fármacos. De forma paralela, se ha secuenciado el genoma completo en 40 pacientes pediátricos con síndrome de Kawasaki, y se está completando el estudio de otros 300 pacientes con distrés respiratorio del adulto. Los distintos centros implicados en este proyecto están desarrollando un total de 40 subproyectos asociados al proyecto original.

En relación con la variabilidad genética viral, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (**CSIC**) lidera una investigación sobre las vías de transmisión del virus, que busca combinar técnicas genómicas y epidemiológicas para facilitar la toma de decisiones en salud pública. **Iñaki Comas** es el investigador principal. Durante el último año, el proyecto SeqCOVID ha realizado labores de secuenciación genómica y se han analizado y caracterizado diferentes variantes del virus, estudiando posibles reinfecciones y evolución de brotes, entre otras cuestiones. Este proyecto ha

permitido lanzar una iniciativa de epidemiología genómica a escala nacional, capacitando y optimizando la secuenciación y vigilancia del virus.

Otras posibles vías de contagio

Por último, uno de los aspectos más críticos durante la pandemia está vinculado al contacto social como herramienta de descenso de la transmisión. Este descenso del contacto social afecta a muchas esferas de la vida de las personas pero en ciertos casos puede poner en riesgo algunos determinantes y hábitos de salud más importantes que puede haber.

Como ejemplo se ha presentado un estudio financiado por el fondo COVID-19 en el que se exploró la seguridad de la lactancia materna en casos de infección confirmada por SARS-CoV-2. Adelina Pellicer, del IdiPAZ e investigadora principal, ha señalado que el estudio LACTOCOVID ha comparado gestantes a término, asintomáticas o con enfermedad no grave por SARS-CoV-2 en el momento del parto y casos controles para confirmar la ausencia de partículas virales por test de RT-PCR en las muestras de leche obtenidas durante el primer mes de lactancia. No se ha observado transmisión viral y no se han identificado otros riesgos. En relación con la eficacia de la lactancia materna en infección SARS-CoV-2 materna, se ha detectado un perfil inmunológico específico que podría significar una prolongación de la protección para el recién nacido.

Diálogo entre Pedro Duque y Raquel Yotti

Tras la presentación de estos diez proyectos, el ministro de Ciencia e Innovación y Raquel Yotti han mantenido un diálogo en torno a las lecciones aprendidas en investigación durante la pandemia, que ha estado moderado por Cristóbal Belda.

Entre otras cuestiones, Duque y Yotti han comentado cómo se orientó la obtención de la financiación para esta convocatoria; su relación con otras convocatorias internacionales; las incertidumbres que se manejaron en su desarrollo; la coordinación entre las comunidades autónomas en el desarrollo de proyectos; el continuo seguimiento de las investigaciones y sus resultados; los próximos planes a corto y medio plazo en investigación sobre la pandemia; el impacto del Fondo COVID-19 el **Plan de Choque para la Ciencia y la Innovación** y en el Plan de Recuperación planteados desde el Gobierno, y su influencia en futuras investigaciones.