



Newsletter nº1

Junio 2020

© CIB Margarita Salas

La COVID-19 y el valor del conocimiento

Enrique J. de la Rosa

Director del CIB Margarita Salas

La emergencia sanitaria causada por la COVID-19 ha producido un drástico cambio en nuestro modo de vida, tanto por lo rápido como por lo profundo, cuyas consecuencias a medio y largo plazo están por ver. El Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, como la sociedad en su conjunto, ha sufrido el embate de la pandemia en su personal y sus familias, así como en su actividad. Sin embargo, no por ello hemos permanecido resignados con la situación, como lo demuestra este número de la “Newsletter” del CIB Margarita Salas. Con él queremos ilustrar la respuesta de nuestros grupos de investigación que, al igual que otros muchos laboratorios, han puesto su conocimiento al servicio de la lucha contra la COVID-19. En estos meses hemos visto que la cantidad de información científica que han publicado los medios y que ha circulado por las redes sociales, proporcionada en muchos casos de manera directa por los propios investigadores, ha sido muy superior a lo habitual, lo que nos ha resultado muy motivador. También las donaciones privadas, de personas, empresas y entidades, para los proyectos relacionados con la pandemia han alcanzado unas cifras inusuales en España. Pero, una vez desaparecida la emergencia sanitaria – ¡ojalá sea pronto! – ¿volveremos a la situación previa de mucho aprecio social a los investigadores, pero limitado apoyo económico, tanto público como privado, a la ciencia? Y, lo que sería aún más preocupante, aunque durante estos meses la percepción social de la investigación ha sido que “puede servir para combatir la COVID-19”, ¿volveremos al “que inventen ellos”?

Porque, cuando los científicos reivindicamos, con poco éxito, el valor del conocimiento, es precisamente a esto a lo que nos referimos: a nuestra capacidad de responder rápidamente a una situación muy nueva. El conocimiento es un intangible que, en condiciones normales, poco a poco se concreta en servicios y

productos útiles para la sociedad o la empresa que financia la investigación. Este hecho, bien conocido y aprovechado por los países y las empresas líderes mundiales en investigación, tecnología y economía, no acaba de penetrar en la sociedad española. Los servicios y productos son las aplicaciones de la investigación, la punta del iceberg bajo la cual está oculta mucho trabajo riguroso y prolongado de obtención de conocimiento. Y este conocimiento es, precisamente, lo que ahora estamos intentando orientar desde los centros de investigación al desarrollo de vacunas y tratamientos antivirales, y a descubrir nuevas formas para luchar contra la COVID-19.

La iniciativa de la creación de la Plataforma Temática Interdisciplinar “Salud Global” por parte del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, también recogida en este número, es una respuesta muy apropiada que pone en valor el abordaje multidisciplinar imprescindible para la resolución de problemas complejos. Esta plataforma pretende articular la utilización de todo ese conocimiento atesorado, no solo en virología e inmunología, sino en muchos proyectos de investigación. Éstos pertenecen a campos como la biomedicina, la química médica, la genética, la bioinformática, la inteligencia artificial, las ingenierías, los nuevos materiales, la economía, la demografía, etc. Con ese conocimiento coordinado se luchará contra esta pandemia y las que puedan ocurrir en un futuro. Porque en el mundo globalizado en el que vivimos, las posibles amenazas y su alcance no son predecibles: es lo que la COVID-19 nos ha dejado muy claro de una forma dramática.

Por último, no por modestas quiero dejar de reseñar otras contribuciones realizadas desde el CIB Margarita Salas: la donación de nuestro material de protección para el personal sanitario del Hospital Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes, Madrid), la impresión 3D de máscaras faciales de protección para el personal sanitario, la adecuación de un protocolo de PCR para poder colaborar con el diagnóstico de la COVID-19 y la disposición de nuestros investigadores a atender la demanda de información por parte de la sociedad.

Una apuesta fuerte: Plataforma Temática Interdisciplinar Salud Global

María del Carmen Fernández Alonso

Doctora en Ciencias Químicas del CIB Margarita Salas

Begoña García Sastre

Periodista contratada por el Fondo de Garantía Juvenil

Una de las cosas por las que se ha caracterizado la investigación desde la aparición del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la declaración de la pandemia de la COVID-19, además de la rapidez a la que se ha movido la comunidad científica, es la colaboración multidisciplinar. Un buen ejemplo de esto es la [Plataforma Temática Interdisciplinar \(PTI\) Salud Global](#), puesta en marcha por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Esta iniciativa busca combinar todas las capacidades de la mayor institución de investigación de España con un objetivo común, que en sus inicios no es otro que la lucha contra el coronavirus.

La PTI, coordinada por la Dra. Margarita del Val (CBMSO, CSIC-UAM), quiere alcanzar, agrupando todas las perspectivas posibles, una visión global de la pandemia de la COVID-19. Los principales objetivos de la plataforma en este contexto, se centran en la identificación de su origen y mecanismos moleculares, el desarrollo de métodos de diagnóstico y prevención y la búsqueda de tratamientos –tanto vacunas como fármacos antivirales–, sin dejar de lado la divulgación de este conocimiento entre la sociedad. Para lograrlos, el CSIC cuenta con la gran ventaja de ser un organismo multidisciplinar que puede abordar esta tarea desde ángulos muy distintos: biotecnología, nanotecnología, matemáticas, ciencia de datos, inteligencia artificial, demografía, sociología, filosofía...

En torno a 250 grupos de investigación colaboran ya en la PTI trabajando a contrarreloj para buscar soluciones a corto y medio plazo, sin olvidar su misión a largo plazo. Un esfuerzo coordinado que servirá también para sentar las bases para el abordaje de futuras pandemias y otros problemas de salud global.

La PTI está estructurada en diferentes áreas temáticas: PREVENCIÓN, que se centra en investigar las variables, mecanismos y pautas para luchar contra agentes altamente infectivos así como establecer pautas de vigilancia de la emergencia y reemergencia de las enfermedades infecciosas; TRATAMIENTO, donde se agrupan los proyectos destinados a la búsqueda de fármacos (nuevos o a partir de moléculas ya aprobadas, en un proceso conocido como reposicionamiento) para tratar la COVID-19 o prevenirla mediante vacunas; ENFER-

MEDAD, que trata de conocerla a fondo para entender qué acciones deben ponerse en marcha para contenerla así como entender cómo funciona el virus y la respuesta del organismo; IMPACTO, que centra la investigación en el efecto que la incidencia de la enfermedad tiene en la sociedad en ámbitos científicos, políticos, económicos, medioambientales y sociales; CONTENCIÓN, que engloba los esfuerzos para buscar la disminución de la incidencia de SARS-CoV-2 a través de su detección temprana y minimizando o erradicando su transmisión por contacto directo e indirecto; y DIVULGACIÓN, temática que busca hacer llegar a la sociedad información contrastada y basada en investigaciones científicas de calidad para evitar así el peligro que suponen los bulos y la desinformación o infodemia. Transversalmente se busca asesoramiento en protección de la propiedad intelectual para cuando se lleguen a producir patentes o dispositivos que sea interesante proteger, desarrollar, producir y comercializar. También son transversales la compartición de bibliografía y material de información y el uso de la inteligencia artificial para el tratamiento de datos.

Tres investigadores del CIB Margarita Salas coordinan sendas subtemáticas dentro de estas áreas. En el grupo de trabajo de TRATAMIENTO, José María Sánchez-Puelles, corresponsable del grupo Metabolismo Energético y Desarrollo de Fármacos, coordina la de reposicionamiento de fármacos y María Montoya, investigadora principal del grupo de Inmunología Viral, la de control de la inflamación. Ángel Corbí, que dirige el grupo de Biología de las Células Mieloides, se ocupa de la subtemática de respuesta inmune dentro del área de ENFERMEDAD.

El CIB Margarita Salas tiene en marcha hasta la fecha [ocho proyectos dentro de esta plataforma](#), algunos en colaboración con otros centros, liderados por Ignacio Casal, Sonsoles Martín-Santamaría, Eduardo Rial, Vicente Larraga, María Montoya, Fernando Díaz y Mercedes Jiménez, Carmen Gil, Ana Martínez y Nuria E. Campillo, que codirigen el mismo proyecto. Además, son varios los investigadores del CIB Margarita Salas que han puesto su conocimiento e infraestructuras a disposición de la plataforma: Luisa Botella, Faustino Mollinedo, Cristina Vega, Dolores Pérez-Sala o Javier Cañada, entre otros que se van añadiendo día a día. Esta estrategia de la Plataforma Temática Interdisciplinar Salud Global ha demostrado que, en poco tiempo y no sin esfuerzo, se puede poner en marcha una estructura en la que la colaboración es la base para una lucha que nos involucra a todos. Destacar, además, que esta plataforma continuará

en funcionamiento una vez que la emergencia sanitaria de la COVID-19 se solvente, para hacer frente, desde la experiencia adquirida, a futuras cuestiones de salud global que puedan surgir.

Complementamos este texto con una **entrevista a la Dra. Margarita del Val (CBMSO/CSIC-UAM)**, coordinadora de la PTI “Salud Global”

¿Cómo surge la idea de crear esta plataforma y cómo ha sido la respuesta institucional, y a nivel de los grupos de investigación?

El CSIC empezó hace unos dos años, en 2018, a crear plataformas para reorientar a distintos grupos de investigación dentro del CSIC hacia un reto común y con un objetivo muy claro. Ya se habían constituido unas 35 y cuando se desató la pandemia por el coronavirus surgió desde el propio CSIC institucionalmente la idea de crear esta plataforma de salud global y recopilar las expresiones de interés de los grupos de investigación del CSIC. Con estos grupos, sobre todo aquellos que tenían más relación y experiencia previa en los problemas a los que hay que enfrentarse en una pandemia vírica, fue como se organizó la plataforma y el comité de coordinación. En el propio comité de coordinación hay tres representantes institucionales del CSIC central que son espectaculares, son realmente el alma de la plataforma y apoyan muchísimo. Además, hay más personas del CSIC central que apoyan en todo tipo de tareas como bibliografía, comunicación, webinarios, apoyo en patentes, en propiedad industrial... de todo.



Las áreas temáticas y proyectos en desarrollo abarcan un amplio espectro, pero, ¿es suficiente? ¿faltaría algo que no se haya podido contemplar?

Las áreas que están siendo abordadas por la plataforma Salud Global abarcan un amplio espectro, desde luego. Hay como unos 250 grupos interesados en realizar proyectos, pero hasta ahora solo están financiados 60. Esto está limitado en parte por la financiación disponible que proviene en una parte muy importante, la mayoría, de donaciones por parte de empresas privadas o de particu-

lares. También hay una financiación destinada al grupo de coronavirus en el CNB dirigido por Isabel Sola y Luis Enjuanes, que proviene del Ministerio de Ciencia y se recibió ya en enero. ¿Hay puntos que no se han podido contemplar? Bueno, como es lógico en un organismo de investigación básica, quizá nos falta más conexión con los clínicos para el momento de llevar posibles antivirales a ensayos clínicos para estudiar primero seguridad y luego dosis y eficacia. Ahí nos falta algo de conexión, no tenemos expertos dentro del CSIC. Quizá nos faltan algunos más de economía para ver el impacto que tiene la pandemia sobre la sociedad. Pero hay matemáticas, química, física, todas las bio posibles, nanotecnologías, de sociología quizá nos faltarían algunos también, demografía... hay algunos modelos matemáticos, modelos de pandemia, hay ingenieros también, inteligencia artificial... hay de todo, la verdad, pero faltarían los casos que he comentado.

¿Cuál es el criterio en el reparto de recursos dentro de la plataforma?

Va como en todo, se evalúan los proyectos y los que sean más viables, más adecuados y liderados por los grupos con más experiencia para poderlos llevar a cabo son los que se financian primero con los recursos limitados que tenemos.

¿Qué tiene que saber la sociedad sobre esta apuesta fuerte del CSIC?

La sociedad debe de saber que esta apuesta ha reorientado la investigación de muchos grupos. Al hacerlo así, ha permitido aprovechar la formación adquirida durante muchísimos años por estos investigadores que, en todo este tiempo han estado realizando su trabajo y aportando descubrimientos, contribución al conocimiento básico en sus campos y también conocimiento aplicado porque han estado patentando. Y ahora, con todo ese bagaje de muchos años de inversión en estos grupos de investigación, tienen un plus adicional para poder reorientarse y enfrentarse a una pandemia, a una emergencia tan tremenda como está suponiendo esta para el mundo entero. La ventaja del CSIC es que es multidisciplinar y por ello la plataforma se ha podido orientar en torno a bastantes áreas.

¿Se están tomando en cuenta los criterios científicos de cara a la gestión de la desescalada?

De cara a la desescalada se están teniendo en cuenta algunos criterios científicos, pero no solo científicos, también criterios sanitarios. Muchos de ellos han dependido de la disponibilidad de los médicos de vuelta, una vez curados, tanto a los hospitales como a los centros de atención primaria. Pero también una de las razones importantes para la desescalada ha sido la reactivación de la economía y de la sociedad. En cuanto a los criterios científicos, un ejemplo claro es que se pide una distancia entre las personas porque el virus se trans-

mite mucho mejor a cortas distancias; otro sería el uso de mascarillas, que limitan en parte la transmisión de la enfermedad cuando uno es asintomático y se puede bajar el contagio; otro de los ejemplos en los que quizá se tienen en cuenta los conocimientos científicos llegará si se acaba desarrollando una aplicación de trazado de los contactos basada en inteligencia artificial para tratar de identificarlos inmediatamente.

Una de las prioridades es la búsqueda de la vacuna ¿Qué plazos realistas nos podemos esperar? ¿Qué riesgos puede traer el apurarlos demasiado?

Sí, una de las prioridades es la búsqueda de la vacuna. Y es una de las prioridades porque va a ser la mejor solución, porque una vez que tengamos la vacuna y podamos vacunar a una parte importante de la población, al menos un 60-70% de la población y sobre todo a los grupos de riesgo, estaremos mucho más seguros. Es la mejor solución de todas. También es una de las prioridades porque el CSIC en concreto es muy fuerte en este campo, tiene proyectos muy buenos para el desarrollo de la vacuna y por eso es una de las joyas de la plataforma.

Tenemos ahora mismo tres proyectos. El primero fue el que surgió en el grupo de coronavirus del CNB (Luis Enjuanes e Isabel Sola), consistente en unos replicones de ARN basados en el virus atenuado que podrían inducir una inmunidad muy completa, ya que es el virus casi entero, pero de una manera que no puede multiplicarse, por lo que es muy seguro. La segunda también ha surgido en el CNB, la de Juan García Arriaza y Mariano Esteban, que se basa en un vector vacunal muy estudiado ya que es el de la vacuna con la que se erradicó la viruela en el mundo, por lo que puede funcionar muy bien. Y el tercer candidato vacunal, que se ha incorporado más tarde, es un candidato basado en un plásmido de ADN que desarrolla Vicente Larraga en el CIB Margarita Salas, que tiene la ventaja de que su producción a nivel industrial ya está solucionada puesto que se desarrolla a partir de una vacuna semejante que estaba a punto de comercializarse para vacunar a los perros frente a leishmaniasis.

¿Los plazos realistas? Antes de 2021 yo creo que no es posible que salga ninguna vacuna española, pero hay que tener en cuenta que en esta pandemia van a surgir varias vacunas en el mundo, y van a ser necesarias varias. Se van a empezar a aplicar en grupos de riesgo como sanitarios y personas de mucha edad en cuanto se vea que son eficaces, aunque no se sepa la duración de su eficacia y aunque a lo mejor a largo plazo no se sepa si hay algún efecto adverso de muy baja frecuencia. Todo esto se va a ir aplicando y va a ir evolucionando. Por tanto, es muy importante que, en estas circunstancias especiales en las que no solo una vacuna va a tomar la delantera y se va a emplear en todo el mundo, sino que probablemente haya varias vacunas funcionando en el mundo, España

esté ahí, porque tenemos muy buenos candidatos y porque somos un país que tiene capacidad de hacerlo. Por eso hay que invertir mucho, no solo en la investigación sino en las fases de propiedad industrial, tener un tejido industrial que permita fabricar estos productos y en grandes cantidades para obtener suficientes dosis. Cada mes que se retrase habrá cientos de miles de enfermos o muertos nuevos, por eso va todo el mundo tan rápidamente y por eso la primera vacuna que salga, aunque no sea la definitiva, se va a empezar a aplicar allí donde se pueda. Y en otros sitios se irán desarrollando otras.

¿Cómo puede ayudarnos todo el conocimiento adquirido en esta pandemia para adelantarnos a las futuras? ¿Cómo contribuirá la plataforma a este cometido?

Esta plataforma de salud global nos va a permitir acercarnos a desarrollar todo lo que es necesario para enfrentar una crisis de salud global. En este caso es una pandemia causada por virus pero no es la única amenaza de salud global que tenemos. Tenemos que desarrollar un tejido investigador mucho más potente en todas las áreas del conocimiento. Además, hay que promover un tejido industrial mucho más tecnológico que el que tenemos en España. Por ejemplo, simplemente la parte más sencilla sería haber tenido kits de diagnóstico suficientes desde el principio, o haber tenido test rápidos para aplicar a pie de calle, como por ejemplo los de detección de anticuerpos. Haberlos producido en España habría sido muy importante. Por no hablar, claro, de la



Agencia SINC

vacuna o de fábricas que puedan producir antivirales basados en la investigación. Los retos de futuro no están tan lejanos. Tenemos como primer reto una posible segunda oleada o tercera de esta pandemia y tenemos que lograr reaccionar mucho más rápido y mucho mejor. Y tenemos otros retos que no nos son nada desconocidos como por ejemplo la resistencia a antibióticos, enfermos a los que no se puede tratar porque están infectados con una bacteria para la que no funciona ningún antibiótico porque se ha hecho multirresistente. Esto es un problema real que todavía no ha adquirido las dimensiones

como para convertirse en trágico, pero creemos que hay que enfrentarlo antes de que llegue a ellas. La intervención temprana es muy importante. Y hay otros ejemplos, el cambio climático está trayendo retos en salud global como que algunas enfermedades tropicales ya están instaladas en la cuenca mediterránea (como el dengue), y otras se están acercando mucho porque se acercan los vectores que las transmiten (mosquitos, garrapatas...) ya que las temperaturas son más suaves. Estas enfermedades tropicales que nos van a llegar son muy difíciles de curar. Y un tercer tipo de reto, que no conocemos tan bien pero que esta plataforma nos tiene que permitir estar también preparados frente a ellos, son las pandemias causadas por agentes infecciosos, en particular por

virus. Un ejemplo es la gripe aviar, que llevábamos tiempo esperándola. Lo que pasa es que es cierto que, en el Sudeste Asiático, donde surgen cada par de años brotes gravísimos de nuevas cepas de gripe aviar con una letalidad del 30-50%, los están conteniendo porque están muy preparados y porque hemos tenido la suerte de que estos brotes hasta ahora no han surgido con las mutaciones que les permitan transmitirse entre personas. Eso es una suerte, pero no nos podemos confiar. Así que hay que estar preparados para otra pandemia viral en cualquier momento, no lo sabemos, seguro que en la próxima década puede haber una; e incluso nos podría llegar cuando todavía no hemos conseguido controlar la actual a nivel global. Así que hay que estar muy preparados.

Investigación en el CIB Margarita Salas para atajar la crisis de la COVID-19

María del Carmen Fernández Alonso

Doctora en Ciencias Químicas del CIB Margarita Salas

El 31 de diciembre de 2019 se comunican en la ciudad de Wuhan, en el centro de China, varios casos de una neumonía atípica de origen desconocido. Al parecer, la mayoría de esas infecciones se relacionan con un mercado de pescados y mariscos, en el que se comercializan animales vivos, y que se cierra el 1 de enero. El 9 de enero de 2020, las autoridades chinas confirman la presencia de un virus desconocido, de tipo coronavirus, en 15 de los 59 casos de neumonía detectados hasta ese momento. No hay todavía ningún caso mortal, y no parece que exista transmisión entre personas. El 10 de enero, a una velocidad sin precedentes, se hace público el genoma completo del virus causante de la neumonía del brote de Wuhan. Al día siguiente, los análisis filogenéticos lo relacionan con el grupo 2B de los coronavirus, dentro de la misma familia que el SARS. El primer fallecimiento llega el 12 de enero, un hombre de 61 años con una enfermedad hepática crónica y que frecuentaba el mercado de Wuhan. Un día después, el 13, ya está disponible el protocolo para detectar este nuevo virus, al que se denomina SARS-CoV-2, mediante RT-qPCR. El 17 de enero se deposita su secuencia en GeneBank.

Esta línea de tiempo que marca los puntos iniciales de la historia de este nuevo coronavirus nos da ya una idea de la velocidad sin precedentes a la que la comunidad científica se ha organizado de cara a la lucha contra el SARS-CoV-2 y la búsqueda de tratamientos eficaces para la COVID-19, la enfermedad causada por este virus. Al mismo y acelerado ritmo en que el virus se ha extendido por todo el planeta, los científicos han puesto todos sus recursos y herramientas a disposición de la in-

vestigación: ¿quién y cómo es el SARS-CoV-2?, ¿cómo ataca al organismo?, ¿de qué medios disponemos para identificarlo? ¿y para atacarlo?

En este contexto, y como ya hemos descrito en esta newsletter, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) acaba de constituir la [Plataforma Temática Interdisciplinar \(PTI\) Salud Global](#) que, inicialmente, se orientará al estudio de la pandemia de la COVID-19 desde un abordaje plural que cubra todos los ángulos de esta pandemia. Diversos grupos del CIB Margarita Salas forman parte de esta plataforma. Desde el centro se han lanzado numerosas iniciativas para atajar la crisis desatada por esta pandemia. Algunas han sido ya mencionadas en el editorial de esta newsletter, aquí nos centraremos en los proyectos de investigación que están en marcha dentro de la PTI Salud Global.

Por lo que conocemos hasta el momento, el virus se contagia a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros), y a través de las manos o los fómites contaminados con estas secreciones cuando nos tocamos la boca, nariz u ojos. Penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares, y en el caso de este virus reconocería a la proteína S (spike) expresada en su superficie. La sintomatología clínica de la COVID-19 es variada, siendo sus principales indicativos fiebre alta, tos seca y problemas respiratorios. En casos graves se ha observado la presencia de niveles elevados de Interleuquina-6 y otras citoquinas proinflamatorias, indicando

que esos pacientes pueden sufrir un síndrome denominado “tormenta de citoquinas”, que se produce cuando se activa un número elevado de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y se liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias.

Mecanismos de inflamación en la infección por SARS-CoV-2

Actualmente, desconocemos la fisiopatología del SARS-CoV-2, en especial la razón por la cual ciertas personas responden a la infección con una inflamación excesiva que puede llegar a ser la causa de la gravedad en la infección o incluso la muerte. El proyecto INFLACOV-VID propuesto por la [Dra. María Montoya](#), del grupo de Inmunología Viral, se centra precisamente en estudiar cuáles son estos mecanismos de inflamación.

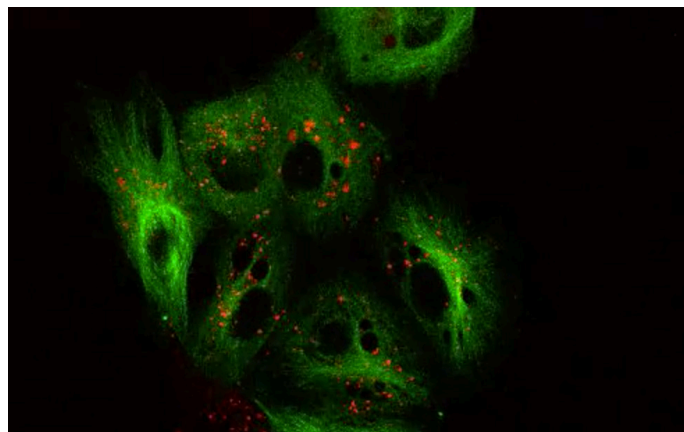
En una primera fase del proyecto se generará una plataforma para establecer los determinantes virales que modulan la inflamación y/o muerte celular. En una segunda fase, las herramientas y conocimientos obtenidos se aplicarán para desarrollar nuevas estrategias para controlar la inflamación con vistas a utilizarse como posibles tratamientos en pacientes graves. La información detallada de la interacción del SARS-CoV-2 con el sistema inmune del hospedador servirá para desentrañar los mecanismos de inflamación persistente pulmonar y las posibles vías para reducir el riesgo de inflamación excesiva causada por el virus. Para la realización del proyecto, el grupo de la Dra. Montoya colaborará con la universidad de Córdoba, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y el Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra en Granada.

Interrupción de los procesos virales de transporte mediados por microtúbulos

Los microtúbulos (MTs) son un constituyente esencial del citoesqueleto, crucial en el tráfico intracelular, y representan una de las vías más empleadas para el ingreso y/o la salida de viriones en múltiples procesos infecciosos. Los Beta-coronavirus no son una excepción y dependen de los MTs para su internalización celular y posterior liberación. En el caso concreto del SARS-CoV-2, altos niveles de citoquinas en sangre están relacionados con el agravamiento de la enfermedad, una hiperactivación retroalimentada del sistema inmunológico desencadena la “tormenta de citoquinas”. El tráfico intracelular de citoquinas y su correcta localización en la sinapsis inmunológica también es dependiente de los MTs.

La modulación de los microtúbulos podría constituir una vía bivalente, aún no explotada, para el tratamiento de infecciones virales y, en particular, las causantes del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS, en inglés).

Teniendo en cuenta el amplio abanico de procesos virales en los que participa de forma activa el citoesqueleto y en particular los MTs, un fármaco dirigido contra éstos podría actuar simultáneamente en frenar la actividad viral y evitar la liberación exacerbada de citoquinas.



Herramienta para evaluar compuestos (laboratorio F. Díaz): movimiento de péptido viral (rojo) sobre microtúbulos (verde)

El [proyecto](#) coordinado por el grupo de Agentes Estabilizantes de Microtúbulos dirigido por el [Dr. Fernando Díaz](#) se centra en evaluar el efecto y la dosis-respuesta de agentes en uso clínico frente a MTs en la inhibición de la replicación vírica en células A549 de tumores de pulmón, para valorar la disponibilidad terapéutica de éstos en pacientes de mal pronóstico afectados por la COVID-19. En colaboración con la Dra. Covadonga Alonso (INIA), se realizará un cribado exhaustivo para encontrar compuestos que inhiban de manera eficiente la replicación vírica y determinar la concentración a la que se produce esta inhibición. Con ello se busca bloquear la localización de proteínas víricas y citoquinas a través del citoesqueleto. En el grupo de Biosensores y Química Biológica del CIB Margarita Salas, dirigido por la [Dra. Valle Palomo](#), también participante en el proyecto, se están diseñando y sintetizando las diferentes secuencias peptídicas de unión a transportadores moleculares que usan los microtúbulos como guía. Estos péptidos se conjugarán con diferentes fluoróforos, incluyendo nanopartículas luminiscentes Quantum Dots, para poder observar el transporte intracelular asociado a MTs.

Investigación de la interacción del SARS-CoV-2 y el huésped a nivel proteómico.

Son muchos otros los aspectos que todavía desconocemos acerca de la interacción del SARS-CoV-2 con su huésped. Intentando profundizar en el conocimiento de este proceso, el [Dr. Ignacio Casal](#) participa en el proyecto coordinado por el Dr. Fernando Corrales (CNB) que pretende estudiar esta interacción a nivel proteómico.

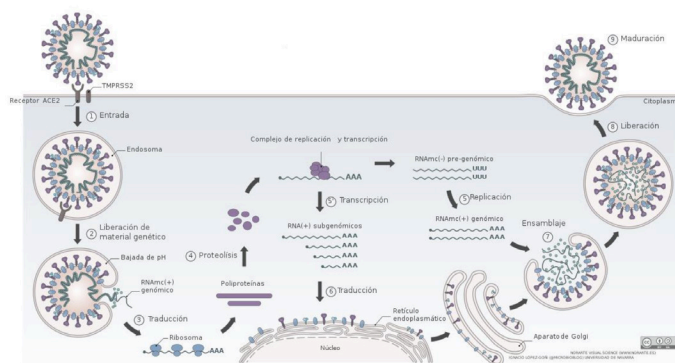
Este proyecto agrupa a los 22 laboratorios de la red ProteoRed-ISCI, que abordarán de manera coordinada los siguientes objetivos: (1) estudiar la respuesta in-

munológica de pacientes de COVID-19 para identificar epítomos virales y perfiles de anticuerpos que permitan elaborar estrategias de vacunación, estratificación, e identificación de individuos protegidos, (2) caracterizar el proteoma del suero de pacientes para elaborar métodos de pronóstico y seguimiento, (3) establecer una plataforma de control de calidad de los productos de naturaleza peptídica que se sintetizarán en este y otros proyectos relacionados, y (4) caracterizar la interacción del proteoma viral con la célula infectada. Estos objetivos facilitarán nuevas estrategias de diagnóstico, terapia y vacunación, necesarias para controlar la presente y futuras pandemias.

Se sabe que muchos virus humanos utilizan las integrinas como receptores moleculares y se ha propuesto que puedan actuar como un co-receptor alternativo a la ACE2 para el SARS-CoV-2, pudiendo estar implicadas en su transmisión y patología. Los sitios RGD (un tripéptido Arg-Gly-Asp) son motivos estructurales de unión a integrinas, que se encuentran presentes en muchas proteínas. En el caso de este nuevo coronavirus, su proteína S adquirió un motivo RGD que estaba ausente en otros miembros de esta familia de virus. En este contexto, el grupo de Mecanismos de Metástasis Tumoral dirigido por el Dr. Casal se centrará en el estudio del motivo RGD presente en la proteína S del virus SARS-CoV-2 y la posibilidad de que pueda ser bloqueado por anticuerpos, impidiendo así la unión del virus a integrinas en lo que podría constituir una interesante diana terapéutica alternativa al receptor ACE-2. Ya existen anticuerpos desarrollados frente a este motivo RGD en el caso de la proteína Cadherina 17 (CDH17) humana y se estudiará su potencial utilidad para bloquear también el sitio RGD del SARS-CoV-2.

Aproximación para bloquear la entrada del SARS-CoV-2 mediante antivirales y fragmentos-señuelo de ACE2

La identificación de inhibidores, en este caso dirigidos a la unión del SARS-CoV-2 con el receptor ACE2, es el objetivo del proyecto multidisciplinar coordinado por la [Dra. Sonsoles Martín Santamaría](#) junto a M^a Jesús Pérez (IQM-CSIC). Bloquear la entrada del virus en las células es un paso que resulta clave en el ciclo de replicación de este. El enfoque colaborativo de este proyecto, donde participan también investigadores de otros centros del CSIC como el IBV, IQM, y el I2SysBio, aborda este desafío desde una perspectiva multidisciplinaria que va de los enfoques atómicos y moleculares hasta la evaluación biológica completa. Para ello se combina la selección experimental y computacional de bibliotecas para identificar compuestos con actividad novedosa como inhibidores de la entrada del virus; el diseño de inhibi-



Replicación del SARS-CoV-2 dentro de las células. Vega Asensio (Norarte) e Ignacio López-Goñi (UNAV)

dores peptídicos derivados de ACE2 mediante mutagénesis dirigida; así como el diseño y síntesis de compuestos modificados para mejorar las propiedades de unión. Esta estrategia permitirá generar moléculas pequeñas y proteínas terapéuticas que podrían ser posibles candidatos para la prevención o el tratamiento de la COVID-19.

Dentro de este proyecto, el grupo de Química Biológica Computacional, dirigido por la Dra. Sonsoles Martín Santamaría, llevará a cabo estudios computacionales para obtener un modelo de la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y el receptor ACE2, que permita el diseño de inhibidores y el screening virtual frente a bases de datos de medicamentos genéricos (reposicionamiento de medicamentos) y otras colecciones (comerciales y propias).

Reprogramación metabólica del hospedador en la infección viral

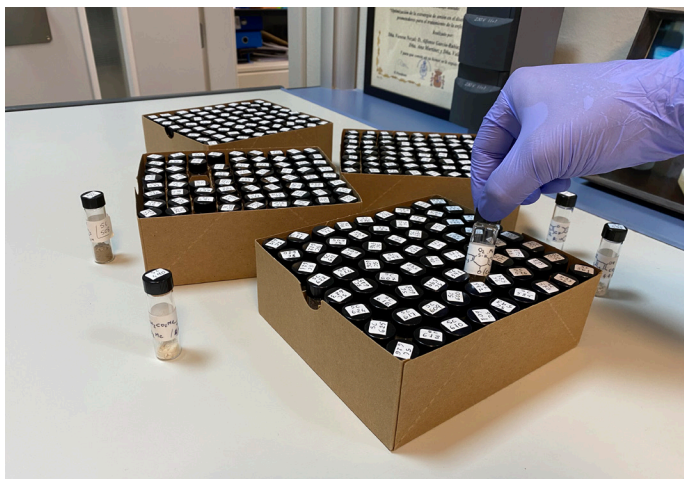
Cuando un virus infecta a un organismo, secuestra el metabolismo celular de las células infectadas para proveerse de la energía y de los precursores para la síntesis de las macromoléculas necesarias para la generación de nuevas partículas virales. De esta manera, en la célula infectada se induce un cambio metabólico que recuerda al que se produce en las células tumorales. En el caso de los coronavirus, no disponemos de información acerca de su efecto específico en el metabolismo energético de sus células hospedadoras.

El proyecto liderado por el investigador [Eduardo Rial](#), del grupo de Metabolismo Energético y Desarrollo de Fármacos, persigue el estudio de la reprogramación metabólica del hospedador inducido por el virus SARS-CoV-2. El conocimiento de los mecanismos moleculares de este proceso debería servir de indicativo de la evolución de la infección y permitiría evaluar la eficacia de fármacos específicos que puedan revertir la reprogramación del metabolismo celular. Estos compuestos serían potenciales agentes antivirales y supondría el reposicionamiento de fármacos de uso clínico.

Reposicionamiento de fármacos

Son varios los proyectos propuestos desde el CIB Margarita Salas que buscan encontrar medicamentos eficaces para el tratamiento de pacientes de COVID-19 mediante el reposicionamiento de fármacos.

El grupo de Química Médica y Biológica Traslacional dirigido por las [Dras. Ana Martínez, Carmen Gil y Nuria Campillo](#) trabaja en la identificación de fármacos en uso comercial o en desarrollos clínicos en marcha que puedan iniciar de inmediato un ensayo clínico fase II/III. A partir de quimiotecas de compuestos aprobados por la FDA o la EMA y mediante cribados virtuales utilizando diferentes metodologías y estrategias quimiinformáticas se están identificando fármacos que tras su evaluación frente a coronavirus se propondrán como terapia de reposicionamiento para COVID-19.



Parte de la biblioteca de compuestos del grupo de Ana Martínez, Carmen Gil y Nuria Campillo

También se estudiará el posible reposicionamiento de inhibidores de GSK-3 para el tratamiento de la COVID-19. Esta familia de compuestos ya había mostrado actividad antiviral en infecciones previas por coronavirus. Dado que tideglusib, un inhibidor ATP-no competitivo de GSK-3 diseñado por este grupo, está en fases clínicas avanzadas, está siendo evaluado actualmente frente a SARS-CoV-2 en colaboración con el grupo de cribado antiviral dirigido por Pablo Gastaminza en el Centro Nacional de Biotecnología. Los resultados iniciales son alentadores, estando pendientes de los estudios finales para el diseño de un ensayo clínico *ad hoc*.

Paralelamente al reposicionamiento, se está llevando a cabo otra aproximación para la identificación rápida de compuestos basada en los fármacos actualmente empleados en los pacientes de COVID-19, en lo que se conoce como *screening* virtual por similitud. Adicionalmente, se propone la identificación de dianas farmacológicas alternativas para la entrada del virus en el huésped a partir del conocimiento generado en los proyectos en curso, así como un estudio proteómico de la glicoproteína S del

virus. Los primeros estudios han permitido la selección de un centenar de compuestos dirigidos a nueve dianas diferentes que están siendo ya evaluados en el CNB. En caso de tener éxito en la estrategia propuesta, el impacto social será enorme pudiendo incluso llegar a aplicarse en pacientes de la actual pandemia.

Donación de librerías de compuestos para su evaluación farmacológica frente al SARS-CoV-2

El grupo de Agentes Estabilizantes de Microtúbulos del CIB Margarita Salas dirigido por el [Dr. Fernando Díaz](#) dispone de una de las mayores bibliotecas mundiales de compuestos moduladores de MTs, conteniendo todos los fármacos moduladores de MTs en uso clínico y una gran variedad que está en proceso de estudio. Esta librería de compuestos se ha donado al CNB, al grupo de Pablo Gastaminza, para ser evaluada en la búsqueda de compuestos que inhiban de manera eficiente la replicación vírica.

Adicionalmente, el grupo de Metabolismo Energético y Desarrollo de Fármacos, codirigido por el [Dr. José María Sánchez-Puelles](#), ha donado también al CNB para su evaluación la librería comercial de compuestos Spreswick, que contiene una colección de más de mil fármacos fuera de patente, de una gran diversidad química y farmacológica, así como de biodisponibilidad y seguridad conocidas en humanos, dirigidas a más de 400 dianas terapéuticas.

Desarrollo de una vacuna basada en ADN recombinante

Además de las estrategias destinadas al descubrimiento de un nuevo fármaco o reposicionamiento de alguno ya conocido para paliar los efectos de la infección por SARS-CoV-2, en el CIB Margarita Salas se desarrollará también un [proyecto de búsqueda de una vacuna](#) que prevenga el contagio por el virus.

En este contexto, el Grupo de Parasitología Molecular dirigido por [Vicente Larraga](#), Profesor de Investigación *ad Honorem*, propone utilizar una vacuna novedosa de ADN recombinante que introduce, en lugar del parásito atenuado -o un fragmento del mismo- o una proteína purificada, el gen de un antígeno del parásito que induzca protección frente a la infección del mismo.

Este grupo tiene la experiencia de haber desarrollado una vacuna con estas características, que protege frente a la leishmaniasis canina y que se encuentra ya en Fase IV (petición a la Agencia Europea del Medicamento del permiso de fabricación y comercialización). Esta vacuna utiliza como vehículo de vacunación un plásmido sintético de ADN (pPAL), desarrollado en el laboratorio del Prof. Larraga, que permite la integración del gen del

antígeno escogido del parásito en el material genético de las células del mamífero receptor. Estas células producirán entonces el antígeno, que será reconocido por el Sistema Inmune del animal vacunado e inducirá protección cuando se produzca la infección natural. Este vehículo tiene la ventaja adicional de que no necesita de la presencia de adyuvantes en la vacuna.

Este mismo procedimiento puede ser utilizado en el caso del virus SARS-CoV-2 ya que el vehículo desarrollado se ha diseñado para mamíferos, incluido el hombre, estando por tanto libre de secuencias que puedan resultar tóxicas. Para el caso del SARS-CoV-2 se han elegido como posibles antígenos protectores de vacunación (1) la proteína S de la superficie del virus, (2) sus subunidades S1 y S2, así como (3) el fragmento de unión al receptor ACE2 de la célula, que son las regiones utilizadas por el SARS-CoV-2 para anclarse en la membrana de la célula objetivo y penetrar en ella.

En estos momentos se están sintetizando las moléculas de ADN correspondientes que se introducirán en el vehículo previamente desarrollado. A continuación, se probaría su seguridad y eficacia frente a la infección por el virus en el modelo de ratón, bien en animales transfectados con el receptor humano de ACE2 o similares. Alternativamente, si se puede disponer de ellos, se utilizarían macacos. Si los resultados fueran positivos, se comenzarían las fases I y II de prueba en humanos. Una ventaja adicional del desarrollo de esta vacuna es que el proceso de escalado industrial del candidato a vacuna ya se ha realizado, lo que adelantaría notablemente la fase industrial de fabricación, las pruebas en humanos y su producción posterior.

Análisis científico, filosófico y social de la COVID-19: repercusión social, implicaciones éticas y cultura de la prevención frente a las pandemias

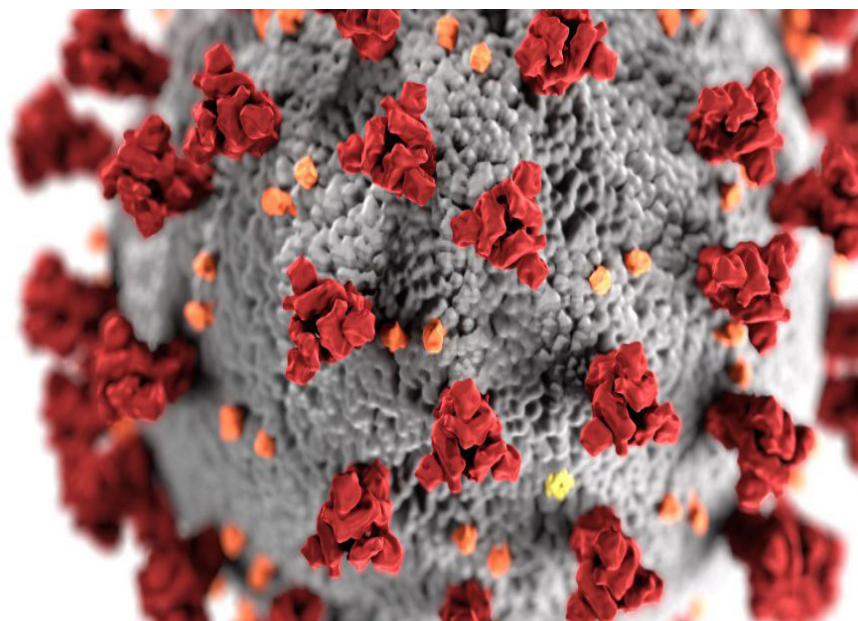
Abordar de manera integral el estudio de una pandemia conlleva también ocuparse de la repercusión social, los aspectos éticos y la integración cultural de la prevención frente a pandemias. Este es el objetivo del proyecto liderado por Matilde Canelles (IFS) dentro de la PTI Salud Global, en el que la participación del CIB Margarita Salas está coordinada por las [Dras. Mercedes Jiménez](#) y [Nuria E. Campillo](#).

Este proyecto multidisciplinar se plantea la consecución de varios objetivos complementarios a corto, medio y largo plazo, desde diversas perspectivas. Por un lado, canalizar el impacto social de la COVID-19 y estimar los dilemas éticos

asociados a esta situación inédita que puede repercutir nocivamente en la convivencia, a través del procesamiento de datos bibliográficos, estadísticas, entrevistas, big data, etc. Asimismo, pretende contribuir a informar sobre la adopción de medidas estables contra las pandemias, motivando la corresponsabilidad ciudadana y buscando divulgar medidas tendentes a afianzar una cultura de la prevención y un cambio de conducta, así como considerar la inevitable repercusión de los cambios sociales que se avecinan.

La contribución de las Dras. Jiménez y Campillo está orientada al diseño, desarrollo e implantación de medidas y herramientas informativas de salud pública para responder eficazmente a la epidemia, mediante la generación de todo tipo de materiales, incluidos los audiovisuales, sobre pandemias, alertas sanitarias, medidas de prevención, efectos sobre diferentes sectores de la población, así como la difusión eficiente de este material entre la población mediante medios de comunicación de masas, redes sociales, asociaciones, centros de ocio y centros educativos, entre otros.

En diciembre de 2019 el mundo conoció la llegada de un nuevo virus de origen animal, con la capacidad de infectar a humanos, transmitirse de manera muy eficiente entre ellos y causarles serios problemas de salud. De inmediato, la comunidad científica se organizó para buscar respuesta a las nuevas cuestiones que se planteaban para atajar la pandemia. También en el CIB Margarita Salas, como hemos mostrado, se han adaptado varias líneas de investigación para luchar contra esta emergencia sanitaria desde la experiencia adquirida durante décadas de trabajo. Es así, en base al conocimiento acumulado de manera rigurosa y sistemática, como podemos enfrentarnos no solo a la presente pandemia sino a los retos sanitarios y medioambientales que se nos presenten en el futuro.



COVID-19 y respuesta inmunitaria

Ángel Corbí

Prof. Investigación del CSIC en el CIB Margarita Salas
Coordinador del subgrupo de “Respuesta inmune”, dentro del grupo de trabajo de “Enfermedad” de la PTI Salud Global



La epidemia de SARS-CoV-2 ha obligado a la sociedad a adaptarse rápidamente a la nueva situación socio-sanitaria. Una de las acciones emprendidas por el CSIC para responder a este reto ha sido la puesta en marcha de la Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) Salud Global, que pretende movilizar a grupos de investigación del

CSIC para abordar el problema de la COVID-19 desde el punto de vista de la prevención, contención, tratamiento y divulgación. Dentro de la estructura de la PTI Salud Global, [el grupo temático de ENFERMEDAD](#), coordinado por Antonio Alcamí e Iñaki Comas, aborda aspectos directamente relacionados con el patógeno (estructura y genética del virus) y la respuesta frente a él (severidad de la infección y respuesta inmunitaria), mediante la promoción y coordinación de proyectos propuestos por investigadores del CSIC y centrados en estos aspectos concretos.

Siendo la COVID-19 una enfermedad infecciosa en origen, la respuesta inmunitaria e inflamatoria frente a SARS-CoV-2 son aspectos de gran relevancia científica e interés social, puesto que su estudio debería conducir al conocimiento de los mecanismos subyacentes a la patología, y a la identificación de puntos de intervención terapéuticos y de prevención. En los pocos meses transcurridos desde el inicio de la epidemia se han publicado numerosos artículos y comentarios sobre cómo el sistema inmunitario (SI), y especialmente las células del SI innato (macrófagos, neutrófilos), actúan en las fases iniciales de la infección, y son críticas en la respuesta inflamatoria pulmonar y en el desarrollo de la “respuesta hiperinflamatoria” y profibrótica que desencadena disfunciones sistémicas patológicas (daño hepático, lesión renal, insuficiencia cardíaca) en los pacientes con peor evolución. De hecho, estudios muy recientes han revelado la identidad de los macrófagos pulmonares responsables de la respuesta fibrótica, y se han identificado biomarcadores de severidad ligados a la activación de macrófagos y al proceso de coagulación. Lamentable-

mente, y aparte de estos avances significativos, aún nos encontramos en una fase de confusión sobre aspectos esenciales de la patología y de su tratamiento, confusión que deriva de la difusión de datos no suficientemente contrastados y el insuficiente rigor de algunas contribuciones científicas y ensayos clínicos que ya se han hecho públicos (“Infodemia”).

Con relación a la respuesta inflamatoria frente a SARS-CoV-2, el control de la “respuesta hiperinflamatoria” y profibrótica que tiene lugar en los pacientes con peor evolución es el objetivo final de muchas estrategias terapéuticas y ensayos clínicos en marcha. Los anticuerpos anti-interleuquina-6(IL-6)/IL-6R, empleados en el tratamiento de enfermedades reumáticas, parecen ser efectivos para llevar a cabo dicho control, ejemplificando como los conocimientos generados en una especialidad concreta pueden acabar siendo útiles en patologías aparentemente no relacionadas. Este hecho también debe ser considerado a la hora de definir líneas prioritarias de investigación en cualquier ámbito, por cuanto las respuestas a problemas clínicos y sociales pueden proceder (y, de hecho, proceden en muchos casos) de áreas y líneas de investigación aparentemente no relacionadas. Quién nos iba a decir que la determinación de altos niveles de interferón en los murciélagos (“¿Para que sirve medir IFN en murciélagos?”) nos ayudaría a explicar la severidad de las infecciones con virus procedentes de estos animales...

Respecto a la respuesta inmunitaria, los estudios sobre los mecanismos de generación de la respuesta frente a SARS-CoV-2 son esenciales para desarrollar y optimizar vacunas que sean efectivas frente a la COVID-19. En estos momentos, y de acuerdo con documentos de la OMS, aún no existe evidencia de que se genere inmunidad protectora a largo plazo frente a SARS-CoV-2, y este aspecto debe ser resuelto a la mayor brevedad para ayudar al desarrollo y generación de vacunas efectivas. Reconociendo la urgencia de este aspecto, la PTI Salud Global ya está financiando a grupos que están directamente implicados en el tema.

Ahora mismo es imperiosa la necesidad de apoyar decididamente a los grupos de investigación con trayectoria investigadora sólida en el estudio de las infecciones causadas por coronavirus. En este sentido, es digno de mención que una buena parte de la patología severa observada en la COVID-19 se había descrito previamente en el caso de SARS-CoV, incluyendo el daño agudo pulmonar (ALI) y el síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS), y que el abordaje de la COVID-19 se ha beneficiado de estos estudios previos. Pero también es

preciso recalcar que, una vez haya pasado la crisis socio-sanitaria, ese apoyo debe hacerse extensivo a grupos de investigación que, desde sus respectivos puntos de vista y experiencia, puedan aportar conocimiento relevante a la hora de enfrentarnos a futuras amenazas para la salud pública.

Finalmente, creo que es también el momento adecuado para insistir en la integración de los grupos del CSIC encuadrados en el campo de la biomedicina en los Institutos de Investigación Sanitaria (IIS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), una iniciativa que muchos grupos CSIC vienen reclamando desde hace casi diez años, y que se ha visto impedida por trabas desde diferentes sectores de la administración. En mi opinión, la incorporación de los investigadores del CSIC en los IIS habría permitido una respuesta más efectiva de estos

investigadores en la actual crisis sanitaria, así como una mayor coordinación con las tareas asistenciales y los ensayos clínicos promovidos desde el Sistema Nacional de Salud (SNS). Para el futuro, y considerando que uno de los objetivos finales de la PTI Salud Global a largo plazo es “definir un escenario de actuación [...] para afrontar [...] aspectos comunes como disponer de vacunas, antivirales eficaces, métodos de diagnóstico rápido y temprano aplicables a la asistencia sanitaria, protocolos de vigilancia epidemiológica y una previsión de recursos de atención primaria y hospitalarios que en la medida de lo posible

eviten el colapso sanitario, aseguren el control epidemiológico y eviten el impacto en la salud pública.”, considero que la integración de grupos del CSIC en los Institutos de Investigación Sanitaria del ISCIII puede coadyuvar a la consecución de estos objetivos.

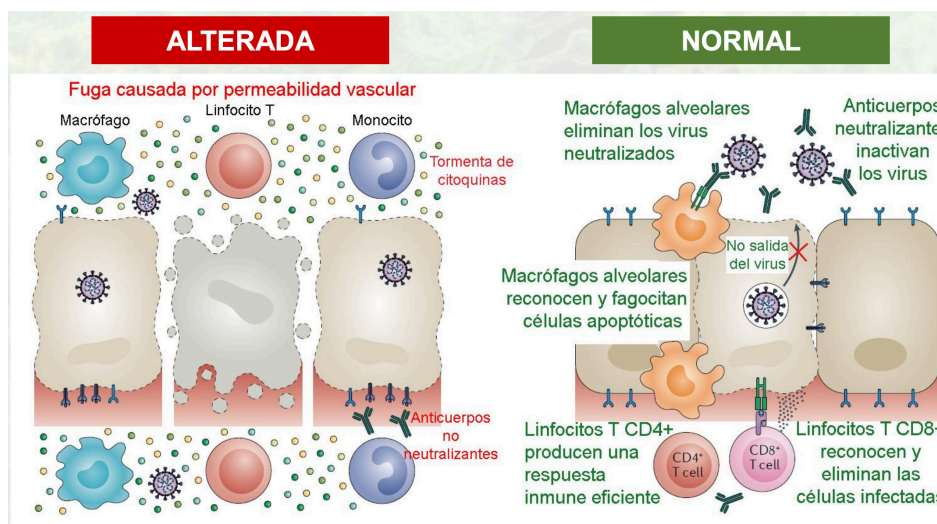


Imagen: Respuesta inmune alterada frente a respuesta inmune normal (SEV)

El control de la inflamación en el contexto del tratamiento de la COVID-19

María Montoya

Investigadora del CIB Margarita Salas.

Coordinadora del subárea de “Control de la inflamación”, dentro del grupo de trabajo de “Tratamiento” de la PTI Salud Global



La Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) Salud Global moviliza a unos 250 grupos de investigación de diferentes centros del CSIC en colaboración con otras instituciones, administración pública y empresas. Se concibe en sus inicios para realizar un abordaje plural de la pandemia causada por

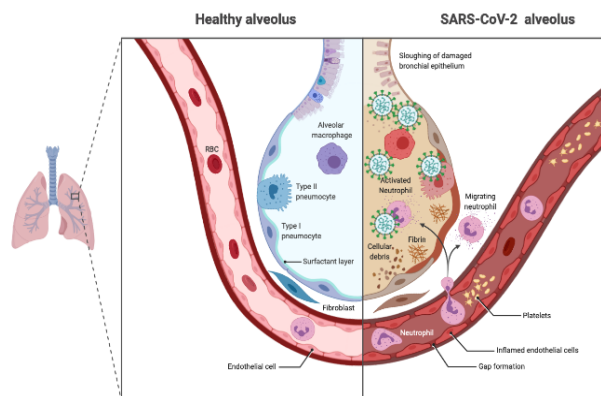
el virus SARS-CoV-2 y, con este objetivo, se estructura en siete grandes áreas (origen, prevención, enfermedad, contención, tratamiento, impacto y divulgación). El objetivo del [área de tratamiento y vacunas](#), coordinada por

José María Benlloch y Pilar Marco, es la identificación de compuestos eficaces y vacunas que sirvan como terapia frente a la COVID-19, enfermedad causada por este virus. El trabajo de este grupo se centra en cinco subáreas: diseño de nuevos antivirales, reposicionamiento de fármacos, generación y evaluación de anticuerpos terapéuticos (como posibles métodos de curación de la enfermedad, así como con fines diagnósticos), vacunas y control de la inflamación (mediante compuestos que eviten la reacción inflamatoria que se desencadena en el organismo, buscando paliar o acabar con los síntomas asociados a la enfermedad).

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 cursa de forma leve en aproximadamente un 80% de los infectados, sin embargo, un porcentaje de personas progresan hacia un cuadro grave que puede llegar a ser fatal. De los estudios realizados hasta el momento, se deduce que el factor causante de ese agravamiento, que puede llevar al fallecimiento del paciente, es un cuadro de inflamación pulmonar.

En general, la inflamación es una respuesta del sistema

inmunitario para proteger el organismo de infecciones y/o lesiones, pero en algunas enfermedades una inflamación excesiva o no controlada puede ser la causante de una patología. La inflamación puede involucrar la secreción de una serie de factores solubles (citoquinas) y ciertas células especiales del sistema inmune (neutrófilos, macrófagos...). Cuando la respuesta inflamatoria es excesiva, se produce lo que se ha denominado “tormenta de citoquinas” donde se secretan altos niveles de citoquinas inflamatorias que pueden causar daño en los tejidos.



Síndrome de *distress* respiratorio como consecuencia de la COVID-19

En el caso de SARS-CoV-2, hay una fisiopatología con una inflamación excesiva que produce daño tisular en los pulmones que puede desencadenar el síndrome de *distress* respiratorio o ARDS por sus siglas en inglés. La severidad en los pacientes graves no es solo por la replicación viral, sino por la respuesta del hospedador. El ARDS se caracteriza por la dificultad en respirar con un

nivel bajo de oxígeno en sangre y puede tener un desenlace fatal. Además, la liberación de ciertas citoquinas que conlleva la inflamación descontrolada puede causar un fallo multi-orgánico, especialmente del sistema cardiovascular, hepático o renal.

La subárea de CONTROL DE LA INFLAMACIÓN se centra en los proyectos de investigación cuyo objetivo es descubrir los mecanismos de inflamación causantes de la gravedad en la enfermedad y de posibles vías de modulación de los mismos. Los proyectos abarcan desde la investigación básica para profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares del proceso inflamatorio desencadenado por el SARS-CoV-2, hasta la búsqueda de compuestos o fármacos que puedan controlar dicho proceso y contribuir al tratamiento de los pacientes más graves. Las investigaciones son estrategias novedosas centradas tanto en los procesos implicados en la cascada de inflamación, como el inflammasoma o determinantes virales que desencadenan la inflamación, como el reposicionamiento de compuestos tales como los inhibidores de las MAP kinasas, moléculas anti-parasitarias o nanocompuestos inmunosupresores.

El control de la inflamación no solo desempeña un papel importante en la enfermedad de COVID-19, sino en multitud de enfermedades por lo que los descubrimientos que se realizaran en los proyectos de esta subárea podrían tener aplicaciones futuras en otras patologías.

**Las opiniones expresadas en este texto reflejan el punto de vista de su autora y no necesariamente el institucional.*

Reposicionamiento de fármacos: viejos fármacos en nuevas indicaciones terapéuticas

José María Sánchez-Puelles

Investigador Titular en el CIB Margarita Salas
Coordinador del subárea de “Reposicionamiento” en el grupo de trabajo de “Tratamiento” de la PTI Salud Global



¿Por qué el reposicionamiento de fármacos?

En las últimas tres décadas, la estrategia dominante en la industria farmacéutica ha sido la búsqueda de nuevas entidades químicas dirigidas a diana farmacológica. Se estima que este proceso “clásico” de desarrollo de fármacos nuevos tiene más de un 90% de fracaso, lo que conlleva una gran frustración para el investigador

y, además, elevadas pérdidas económicas para los financiadores de los proyectos. Aunque la inversión en los procesos de I+D farmacéutico se duplicó en la primera década de este siglo, el número de las aprobaciones de la agencia reguladora americana (*Food and Drug Administration*, FDA) permaneció constante¹.

Fue Sir James W. Black, Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1988, el primero en reclamar a la comunidad científica, con visión premonitrice, que ampliase el espectro de la investigación farmacológica incluyendo la búsqueda de nuevas aplicaciones de fármacos ya aprobados y en uso clínico, ya sean viejos o nuevos.

Esta estrategia ha implicado el nacimiento del reposicionamiento de fármacos como área nueva de investigación farmacológica, definida como la reorientación de los medicamentos para su uso clínico en nuevas indicaciones terapéuticas². El reposicionamiento aprovecha el conocimiento del largo historial de uso clínico de un

determinado fármaco en humanos - sus datos de biodisponibilidad y perfil de seguridad, entre otros -, lo que representa una enorme ventaja.

“El criterio más fructífero para el descubrimiento de un nuevo fármaco es empezar con uno viejo”, Sir. James W. Black

La estrategia del reposicionamiento de medicamentos representaba ya en 2013 aproximadamente el 30% de los nuevos medicamentos y vacunas aprobados por la FDA. La eficacia en una nueva indicación terapéutica capacita al promotor para solicitar a las agencias reguladoras directamente su uso en las fases clínicas de eficacia para la nueva indicación, con el consiguiente acortamiento de plazos y un enorme ahorro de costes. Cada fármaco en uso clínico tiene unas 20 aplicaciones diferentes fuera de la indicación para la que fue aprobado originalmente (uso *off-label*) y dos tercios de estas son iniciadas por los médicos responsables de la prescripción. Hoy en día se estima que hasta el 75% de los fármacos conocidos pueden tener nuevos usos terapéuticos³.

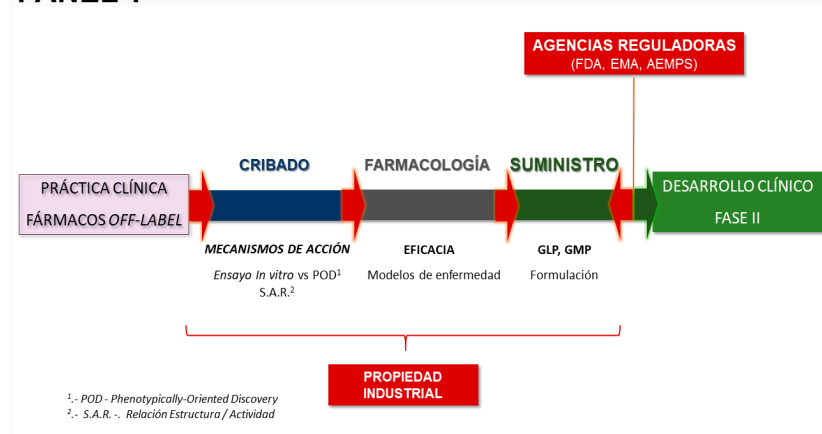
La estrategia de reposicionamiento ha permitido abrir el área de descubrimiento de fármacos al mundo académico. Una comunidad académica tiene mayor libertad de actuación y mayor flexibilidad de ejecución y garantiza así la persistencia en las actividades de alto riesgo, aquellas que normalmente son abandonadas por las compañías farmacéuticas. Existen numerosas colecciones comerciales que proporcionan acceso a la mayoría de los medicamentos aprobados por las agencias reguladoras, incluyendo fármacos libres de patente. El aspecto de la protección de los resultados de investigación es una de las debilidades del reposicionamiento: la patente “clásica” basada en las estructuras químicas ya no es una aproximación válida. Sin embargo, existen alternativas para proteger la inversión, como las patentes de uso, de dosificación, de combinación, terapias conjuntas de diagnósticos y tratamiento, etc.

El reposicionamiento como estrategia terapéutica en las crisis sanitarias

Hoy, alrededor de un tercio de la población mundial está encerrada como medida de salud pública para frenar la propagación del coronavirus SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19. La pieza clave para salir del agobiante encierro se basa principalmente en el aumento de las pruebas a una parte representativa de la población (*tests, tests, tests*) y el rastreo de contactos (*tests, tests, tests*). El posible regreso a los sitios de trabajo estará basado en el estado inmunológico individual y comunitario y la normalización de la vida del ciudadano en la disponibilidad de viejas terapias de reposicionamiento⁴ y, a medio plazo, de la vacunación eficaz.

El arsenal terapéutico existente en clínica ha sido clave para el inicio de decenas de ensayos clínicos de reposicionamiento de fármacos frente al SARS-CoV-2. Un ejemplo significativo que ilustra la extraordinaria dedicación de los agentes implicados en investigación es que -solo en España-, se han iniciado 119 ensayos clínicos con este objetivo. Referente a los esfuerzos internacionales, como ejemplo, baste mencionar que más de 100 países se han agrupado en el proyecto Solidarity⁵, un mega-ensayo clínico coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que constituye el mayor esfuerzo de reposicionamiento de la historia de la medicina. El ensayo contempla el reclutamiento de pacientes y el tratamiento con protocolos unificados usando cuatro fármacos, el remdesivir, la cloroquina o hidroxiclороquina, la combinación Lopinavir/Ritonavir y, finalmente, ésta última combinada con interferón beta 1a (LPV/RTV-IFN). Los esfuerzos de reposicionamiento están enfocados en la replicación del virus y en el proceso de inflamación que surge en la segunda fase de la enfermedad como consecuencia de lo que ya se ha denominado “la tormenta de citoquinas”. El esfuerzo clínico más prometedor en Solidarity era inicialmente el Remdesivir (GS-5734), actualmente en ensayos clínicos para el

PANEL 1



PANEL 2



Etapas (panel 1) y estrategias (panel 2) de reposicionamiento de fármacos. Figura adaptada de Sudeep Pushpakom et al. (2019); Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature reviews - Drug discovery* 41-58

tratamiento de las infecciones por el virus del Ébola y que inhibió la replicación del SARS-CoV-2* en cultivos y modelos animales⁶. Por otra parte, el tratamiento de elección en hospitales, pese a sus efectos secundarios, ha sido la hidroxiclороquina, cuyos resultados han estado en permanente seguimiento clínico y siendo incluso objeto de controversia entre el rigor científico y la flexibilidad de las revistas en estos tiempos convulsos de urgencia (pánico) clínico⁷.

En este contexto, las Instituciones deben fomentar el desarrollo de políticas científicas de investigación farmacológica diseñando plataformas robustas de actua-

ción urgente basadas en el reposicionamiento de fármacos, que permitan enfrentarse a la presente pandemia y a las futuras -que vendrán- y, también, dirigir las actuaciones terapéuticas frente a otras enfermedades de urgencia clínica en cualquier área de salud humana.

**Actualización: Finalmente, las autoridades reguladoras europeas aprobaron el 25/06/2020 su uso frente al coronavirus SARS-CoV-2 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>)*

**¹Las opiniones expresadas en este texto reflejan el punto de vista de su autor y no necesariamente el institucional.*

1- Cohen F. J. (2005) *Nat Rev Drug Discov.* 4, 78–84.

2- Papapetropoulos A. & Szabo C. (2018) *British Journal of Pharmacology* 175, 165–167.

3- Revisado en: (a) Ashburn T.T., Thor KB. (2004) *Nat Rev Drug Discov.* 3, 673–83; (b) Jin G., Wong ST. (2014) *Drug Discovery Today* 19, 637–644; (c) Nosengo N. (2016) *Nature* 534, 314–316. (d) Pushpakom S. et al (2019) *Nat Rev Drug Discov.* 18, 41–58.

4- Martínez MA. (2020) *Antimicrob. Agents Chemother.* 64: e00399–20.

5- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

6- (a) Yeming Wang et al (2020) *The Lancet* 395: 1569–1578; (b) Williamson BN, et al. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166> doi: bioRxiv preprint

7- (a) Chaolin Huang et al. (2020) *The Lancet* 395, 497–506. (b) Mehra MR et al. (2020) Published online May 22, 10.1016/S0140-6736(20)31180-6; Retraction—*The Lancet*, Online June 4 (2020) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6). (c) *The guardian*, Online June 4 (2020) Surgisphere: governments and WHO changed Covid-19 policy based on suspect data from tiny US company.

Saber es poder

Mercedes Jiménez

Científica titular del CSIC en el CIB Margarita Salas



En tan solo unos meses un virus (no informático) ha invadido la población mundial. La información, sobre todo lo que concierne a esta pandemia, también ha invadido nuestros hogares, móviles y tablets. Las implicaciones de ambas invasiones en la difusión del conocimiento y la comunicación científica han

sido extraordinarias.

Gracias a la investigación científica básica, sabemos que la extrema virulencia del virus se debe, en gran medida, a ser desconocido por nuestro sistema inmune. Letal para los organismos débiles y más desprotegidos, ha obligado al confinamiento de miles de millones de personas en todo el mundo y a la paralización de la actividad económica para que los sistemas sanitarios pudieran asumir el tratamiento de los enfermos. Tampoco es desconocido que la globalización ha permitido la expansión de la epidemia en tiempo récord.

Vivimos en la sociedad de la información y las nuevas

tecnologías de la comunicación nos permiten obtener conocimiento inmediato de lo que sucede incluso en el punto más remoto imaginable del universo.

Durante toda la historia de la humanidad, las pandemias se han expandido más rápidamente que el conocimiento de lo que estaba sucediendo, un hecho que aumentaba, más si cabe, su terrible impacto. Desconocer el origen, la transmisión y el tratamiento alimentaba el pánico y llevaba a autoridades y ciudadanos a acciones irracionales, peligrosas y muy a menudo, desacertadas.

Hoy, afortunadamente, gracias a los avances científicos y a los avances en la comunicación accedemos a una actualización diaria de datos, estadísticas, curvas, tratamientos, diagnósticos, medidas de prevención, etc.

Y mientras esperamos la deseada vacuna o el tratamiento eficaz contra el virus, nos vemos asaltados en nuestros hogares, nuestras inexpugnables fortalezas físicas y morales contra el invasor, por todo tipo de información que por prensa, radio, televisión y redes sociales llegan a nosotros por activa y por pasiva.

¿Cómo asimilar tantos datos? Mientras que los psicólogos recomiendan no alimentarse de ellos de manera compulsiva, la necesidad de saber lo que está pasando nos hace estar permanentemente conectados a nuestras fuentes de información. Pero, ¿son éstas fiables? El miedo a lo desconocido puede fomentar la proliferación y expansión de bulos y noticias falsas. El pánico es irracio-

nal y se puede manifestar en una necesidad imperiosa de información que no permite discriminar si el origen y la fuente de la noticia cuenta con la credibilidad necesaria.

La respuesta de los científicos, la ciencia, pone en contexto la pandemia. El fomento del pensamiento crítico basado en el conocimiento es imprescindible para discriminar la credibilidad de esas informaciones, lo que se va conociendo de la enfermedad, por qué la diferente vulnerabilidad, la evolución día a día de la pandemia y los mecanismos que se pueden asumir para contenerla. Cómo podemos actuar y para qué.

Asistimos, además, a una realidad variable y a una incómoda incertidumbre. Las recomendaciones a los ciudadanos se han ido modificando según se iba vislumbrando el panorama, desde la aparición en una remota provincia china hasta los numerosos casos en el norte de Italia, desde el aviso de la OMS de una posible epidemia, hasta la total aceptación de una pandemia de efectos globales. Mascarillas no, mascarillas sí. ¿Necesitamos aislarnos?

Ante una situación cambiante, ante cualquier situación, una correcta y veraz información es la respuesta.

Como científicos sabemos que la ciencia, el conocimiento, no es inmutable, y así debe ser. Cambia según conseguimos profundizar en los mecanismos que rigen las leyes naturales. No hay dogmas ni verdades inmutables. Por eso, entre otros motivos, comunicar ciencia y conocimiento científico no es sencillo.

Pero el caso que nos ocupa es diferente. La comunicación en salud cuenta con la predisposición más que favorable de la ciudadanía. Es lo que más nos preocupa. Quizá sea la razón por la que hemos aceptado con mejor disposición unas medidas de confinamiento nunca vividas en los pasados cien años.

En esta situación de emergencia sanitaria, la predisposición favorable a saber qué está ocurriendo tiene una doble ventaja para la divulgación y comunicación de la ciencia.

Por un lado, amplía el conocimiento de la sociedad en temas científicos que de otra manera son rechazados por ser de difícil comprensión: qué es un virus, cómo se reproduce, cómo produce la enfermedad y por qué está causando un número, desgraciadamente, tan elevado de víctimas. Por parte de la sociedad en general, se sabe más de este virus que de la gripe, tan habitual entre nosotros.

La ciencia, el conocimiento científico y su importancia, de la mano de la preocupación por nuestra salud, está entrando en los hogares y en los móviles de todos los ciudadanos.

Por otra parte, eleva aún más la confianza en la ciencia y en los científicos para resolver problemas graves, incrementando el apoyo necesario para realizar inversiones en ciencia que repercutirán no sólo en nuestra salud.

Preguntas como ¿para qué sirve la ciencia? tienen ahora respuestas inmediatas.

Esta confianza en la ciencia sirve para discriminar las noticias falsas. Encontrar fuentes fiables o preguntar a un científico se reconoce ahora como la vía más adecuada para saciar la curiosidad o apartar el miedo. ¿Por qué hacer caso de un *youtuber* o de un *whatsapp* o *tweet* si puedo obtener información de primera mano de un especialista en la materia?

Incluso manejando la incertidumbre, con discrepancias, con decisiones contradictorias, la sociedad está aceptando lo mutable de la ciencia y entendiendo su solidez, basada en experimentos contrastados, y también que esa aparente contradicción es el día a día del científico.

Nunca la divulgación científica se había encontrado con un panorama más alentador, más favorable, para una aceptación sin rechazo a los contenidos complejos.



María Montoya en Cuatro Al Día, ejemplo de participación de nuestros investigadores en los medios

Aprovechemos para incrementar el conocimiento científico de la sociedad, y revalorizar ese conocimiento para generar y cultivar el pensamiento crítico tan necesario en todas nuestras circunstancias vitales. Espere-mos que este virus de la curiosidad científica haya venido para quedarse. ¡¡Este sí!!

Luchar contra la pandemia de la COVID-19 también es útil para luchar contra la ignorancia. Valorar la ciencia, aceptar sin temor la cultura científica, también es una victoria sobre el virus del miedo y el desconocimiento.

Se ha asumido como algo natural y necesario, casi como la predicción meteorológica. La ciencia ha estado presente día a día en nuestro confinamiento y nadie ha podido ni ha querido escapar de ella.

**Las opiniones expresadas en este texto reflejan el punto de vista de su autor y no necesariamente el institucional.*

**¹Mercedes Jiménez coordina, junto a Nuria E. Campillo, la participación del CIB Margarita Salas en el proyecto "Análisis científico, filosófico y social de la COVID-19: repercusión social, implicaciones éticas y cultura de la prevención frente a las pandemias". Este proyecto se integra dentro de la PTI Salud Global.*

Una misión para la Historia

Begoña García Sastre

Periodista contratada por el Fondo de Garantía Juvenil

La comunidad científica está centrando todos los esfuerzos en conseguir cuanto antes una vacuna frente a la COVID-19, la enfermedad provocada por el virus SARS-CoV-2 que ha paralizado el mundo en una pandemia con pocos precedentes.

En España hay 10 proyectos en esta línea. Tres de ellos, liderados por investigadores del CSIC (uno coordinado por el Prof. Vicente Larraga, del CIB Margarita Salas), están bien posicionados para desarrollar lo que sería el principal alivio del mundo en estos momentos y, si bien es cierto que en otros países van adelantados, los esfuerzos científicos deben continuar.

Conseguir la vacuna española, y tener capacidad para producir las dosis necesarias para vacunar a los sanitarios y grupos de riesgo primero y al resto de la población después, supondría un hito en la historia de la investigación y la medicina española. No es un objetivo sencillo y, de momento, España no es un país con un tejido industrial tecnológico potente. Sin embargo, no es inalcanzable. Se está estudiando la adaptación de laboratorios y fábricas de vacunas veterinarias para la producción de la vacuna si finalmente se consigue desarrollar.

Precisamente, uno de los grupos empresariales biotecnológicos españoles que podría sufrir esta adaptación y producir ese número inicial de vacunas y continuar después, lleva un nombre que evoca el que fue probablemente el mayor hito en la historia de la vacuna-

ción a nivel mundial: Zendal.

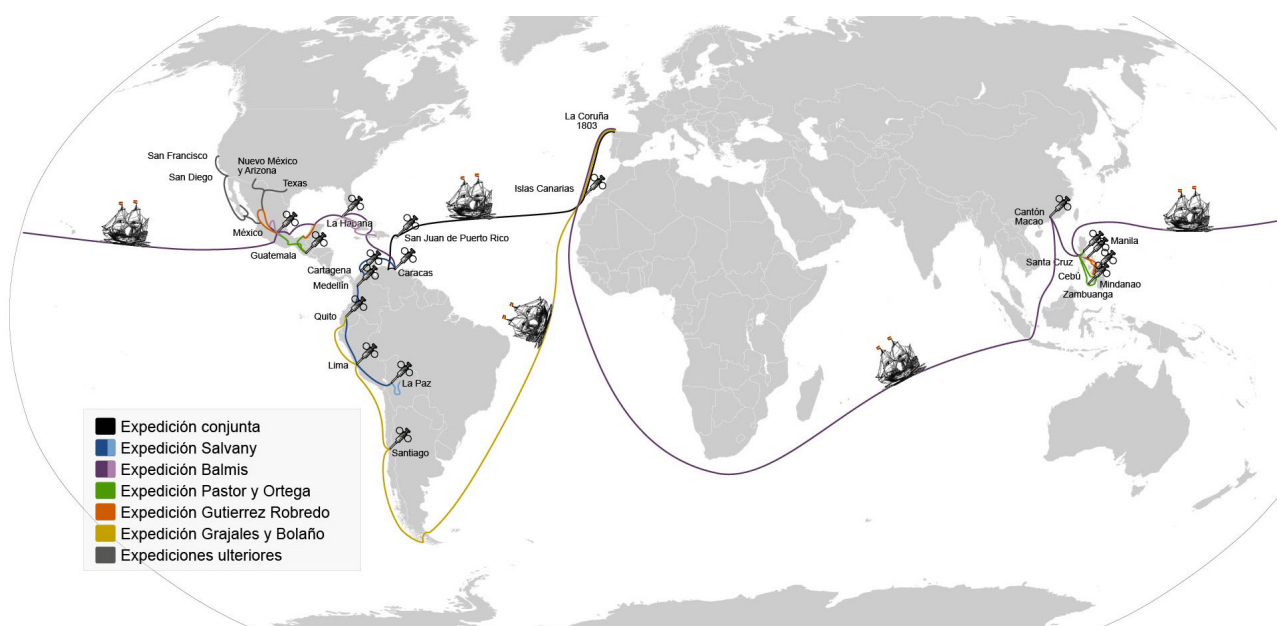
Isabel Zendal Gómez fue pieza clave en la llamada **Real Expedición Filantrópica de la Vacuna**. Esta hazaña, que tuvo lugar a principios del siglo XIX y se puede considerar como la primera misión humanitaria mundial, consistió en la expansión de la vacuna de la viruela por los territorios de Ultramar bajo el dominio del Imperio Español en aquel momento.

La viruela, la única enfermedad erradicada de la faz de la tierra hasta el momento (por cierto, el mayor éxito de la historia de las vacunas y de la OMS), tenía por aquel entonces una mortalidad altísima, sobre todo en niños. Era una epidemia que azotaba el mundo y que no entendía de clases. Quizá por ello el rey Carlos IV, a quien la viruela había arrebatado la vida de su hija María Teresa, promovió la expedición, que fue financiada por la Hacienda Pública. Pero contémoslo desde el principio.

A finales del siglo XVIII, el médico inglés Edward Jenner observó que, entre sus pacientes, aquellos que se habían contagiado de la viruela de las vacas presentaban inmunidad ante la humana. Por ello, empezó a investigar y probó a inocular el pus de los enfermos infectados de la viruela animal en individuos susceptibles de contraer la enfermedad humana, resultando inmunes y surgiendo así la primera vacuna de la historia. Este invento revolucionario se expandió por Europa con gran rapidez, llegando también a España.

En esa época hubo un brote muy fuerte de viruela en los territorios españoles de Ultramar, por lo que urgía llevar el exitoso método de Jenner a América.

El encargado de hacerlo fue el médico Francisco Javier



Recorrido de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna
(Wikipedia commons, Ecelan)

Balmis que, de hecho, da nombre a la operación militar humanitaria que ha hecho frente a la crisis de la COVID-19. Este médico alicantino lideró la expedición, que salió de La Coruña el 30 de noviembre de 1803 a bordo de la corbeta María Pita. Con él viajaban José Salvany, médico subdirector de la expedición, enfermeros y ayudantes y la ya mencionada Isabel Zendal, directora del orfanato de La Coruña. Su presencia en la gesta se justifica porque, al no poder transportar la vacuna debido a que la incapacidad de mantenerla en frío hace que pierda sus propiedades, el fluido se iba a transportar en niños. Estos funcionaron como una cadena en la que se iba inoculando el pus de viruela de vaca de unos a otros hasta llegar al Caribe. A bordo del María Pita viajaron 22 niños que cumplían las condiciones de tener entre ocho y diez años y no haber pasado la enfermedad. Pertenecían a los orfanatos de Madrid y de La Coruña, ya que las familias eran reacias a que sus hijos fueran en la expedición. A cambio, la Corona prometía darles la educación necesaria para salir adelante tras la hazaña, cosa

que no se terminó de cumplir. A cargo de ellos iba Isabel Zendal, que además de cuidadora acabó ayudando en las vacunaciones en el nuevo mundo, lo que le valió ser considerada décadas después por la OMS como la primera enfermera en misión humanitaria de la Historia.

La vacuna, a pesar de las muchas trabas que encontró la expedición, llegó a las Antillas, América Central y del Sur, Filipinas, Macao, Cantón y la isla inglesa de Santa Elena. Además, se crearon juntas de vacunación y se instruyó a los médicos locales para poder seguir vacunando en cada territorio, mientras la expedición proseguía.

Esta hazaña, poco conocida pero muy importante, fue el principio de la historia de la vacunación en España. Además, supuso una gesta solidaria ya que fue financiada con los fondos públicos del reino. Primó la salud pública antes que el dinero. En palabras del propio Edward Jenner: “no me imagino que en los anales de la Historia haya un ejemplo de filantropía tan noble y tan extenso como este”.

¿Seremos capaces de repetirlo?

[¡Suscríbete a nuestra Newsletter!](#)

[Últimas noticias PTI Salud Global](#)

GLOSARIO

· **ACE-2**: enzima convertidora de angiotensina 2 (de las siglas en inglés *Angiotensin-Converting Enzyme 2*). Es el receptor que utiliza el virus SARS-CoV-2 para penetrar en la célula.

· **ADN recombinante**: molécula de ADN artificial sintetizado en el laboratorio.

· **Antígeno**: molécula de un agente infeccioso frente a la que se pueden generar anticuerpos.

· **Citoquinas**: proteínas secretadas por células del sistema inmune y que coordinan la respuesta inmunitaria. Dentro de este grupo destacan las interleuquinas y las quimioquinas.

· **COVID-19 / SARS-CoV-2**: COVID-19 es la enfermedad (de las siglas en inglés *CoronaVirus Infectious Disease-2019*) causada por el virus denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, 2 para referirse al segundo coronavirus que produce síndrome respiratorio agudo severo).

· **Ensayos clínicos**: tipo de investigación diseñada para evaluar la seguridad y la eficacia de nuevos tratamientos o vacunas en humanos, que requiere la aprobación previa por las autoridades competentes.

· **Interleuquina, Interferón**: diferentes tipos de citoquinas.

· **Proteína S**: también denominada *Spike*, se encuentra en la parte externa del SARS-CoV-2 e interacciona con la proteína ACE-2 de células humanas.

· **Quimiinformática**: disciplina que se centra en la identificación, desarrollo y optimización de fármacos mediante el uso de técnicas computacionales.

· **Reposicionamiento de medicamentos**: es la identificación de nuevas aplicaciones a fármacos generados para otras patologías.

· **Screening virtual (cribado virtual)**: técnica computacional empleada en el desarrollo de fármacos para identificar moléculas, dentro de grandes quimiotecas de compuestos, que potencialmente se puedan unir a la diana terapéutica de interés (proteína, enzima)

· **ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*)**: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

· **Tormenta de citoquinas**: es una respuesta inmune alterada al producirse una cantidad excesiva y descontrolada de citoquinas llevando a una respuesta inflamatoria exagerada que puede tener consecuencias muy graves.

ENLACES DE INTERÉS

- CSIC: www.csic.es
- Plataforma Temática Interdisciplinar Salud Global: www.pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es
- Newsletter PTI: www.pti-saludglobal-covid19.corp.csic.es/newsletter
- CIB Margarita Salas: www.cib.csic.es/es
- Canal de divulgación del CIB Margarita Salas: www.divulgacion.cib.csic.es
- Repositorio COVID en Digital.CSIC: www.bibliotecas.csic.es/coleccion_especial_covid19_digitalcsic
- Ministerio de Sanidad: www.mscbs.gob.es
- Comunidad de Madrid: www.comunidad.madrid
- Instituto de Salud Carlos III (ISCIII): www.isciii.es
- Organización Mundial de la Salud (OMS): www.who.int/es
- Ensayo clínico Solidarity: www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments
- COVID-19 Treatment and Vaccine Tracker: www.milkeninstitute.org/covid-19-tracker
- Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid19
- Sociedad Española de Virología (SEV): www.sevirologia.es
- Sociedad Española de Inmunología (SEI): www.inmunologia.org



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

cib
Margarita Salas



Publicación enmarcada en el proyecto PIE201720E045 del CSIC