Presentación de proyectos de investigación

Estudio 10

Desarrollo y caracterización de un modelo preclínico de ratón para COVID-19 y COVID persistente: identificación de biomarcadores y evaluación de una nueva estrategia terapéutica.

Arbón Espina D, Baena M, Carneros D, Zurita-Palomo C, Tetevuide Pérez E, Muñoz-Pinillos P, Millán J, Smerdou C, von Kobbe C, Rose-John S, Bustos M, Rodríguez-Hernández MA.

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 desencadena un proceso inflamatorio grave caracterizado por la alteración en las vías de señalización de la citoquina proinflamatoria IL-6 A nivel fisiológico, la señalización clásica de IL-6 funciona como un mecanismo esencial de defensa del huésped frente a diversos patógenos invasores. Por el contrario, la trans-señalización de IL-6 promueve efectos proinflamatorios nocivos, facilitando daño tisular generalizado. Ante los resultados controvertidos de los ensayos clínicos basados en la inhibición global de IL-6, planteamos que el bloqueo selectivo de la trans-señalización mediante sgp130Fc podría controlar la hiperinflamación preservando las funciones protectoras de IL-6. Para investigarlo, establecimos un modelo de infección por SARS-CoV-2 en ratones transgénicos K18-hACE2, con seguimiento hasta 15 días postinfección (dpi), que permite estudiar tanto la fase aguda como las alteraciones pulmonares persistentes en los supervivientes.

Metodología

Se utilizaron ratones macho K18-hACE2 de ocho meses, distribuidos en tres grupos: controles no infectados (n=4), animales infectados con dosis subletal del virus y tratados con vehículo (PBS, n=17) y animales infectados tratados con sgp130Fc (1 mg/kg/dosis, n=18). Se realizó seguimiento clínico diario hasta los 15 dpi y se determinó la carga viral nasal mediante qPCR a los 4 dpi. La activación de la trans-señalización de IL-6 se evaluó mediante cuantificación sérica multiplex de IL-6, sIL-6R, sgp130 y mediadores inflamatorios asociados a gravedad (CXCL10, CCL5, CCL11, TNF-α e IFN-γ). En tejido pulmonar, se analizó por qPCR la expresión de estos y otros miembros de la familia de IL-6 (Osm, Osmr, Lif, Lifr) y de la vía STAT3 y sus genes diana Lrg1, Saa1 y Socs3). En secciones pulmonares incluidas en parafina se realizaron tinciones de H&E y tricrómico

de Masson, e inmunohistoquímica e inmunofluorescencia frente a P-STAT3, P-selectina (CD62P), VCAM1 y vWF, con isolectina B4 como marcador endotelial.

Resultados

La activación de la trans-señalización de IL-6 en ratones transgénicos infectados por SARS-CoV-2 se evidenció por alteraciones en los niveles séricos de IL-6, sIL-6R y sgp130, especialmente en los animales que fallecieron, junto con un aumento de la expresión pulmonar de componentes de la familia de IL-6 y de la señalización mediada por STAT3.

La infección provocó un deterioro clínico progresivo durante los primeros 7-8 dpi, caracterizado por letargo, postura encorvada, dificultad respiratoria y piloerección. El tratamiento con sgp130Fc redujo significativamente la sintomatología y la mortalidad en los ratones infectados. Entre los animales que superaron esta fase aguda, aquellos que habían recibido el tratamiento presentaron una recuperación más rápida y menor persistencia de los síntomas, con activación de vías anti-inflamatorias en detrimento de pro-inflamatorias. A los 15 dpi, estos supervivientes tratados con sgp130Fc mostraron una reducción significativa de las lesiones pulmonares, acompañada de disminución del infiltrado inflamatorio y de los depósitos de tejido conectivo. Asimismo, se observó una atenuación de la activación endotelial y tromboinflamatoria pulmonar, acompañada de una menor expresión de P-selectina en células endoteliales y agregados plaquetarios adheridos a la superficie vascular, así como de vWF en el endotelio, el líquido edematoso y los trombos.

Discusión y conclusiones

El modelo desarrollado permite estudiar la evolución de la infección y las alteraciones pulmonares persistentes tras la fase aguda. Los resultados demuestran que el bloqueo selectivo de la trans-señalización de IL-6 mediante sgp130Fc mejora la evolución clínica y la supervivencia, y atenúa la inflamación pulmonar y la activación endotelial en los animales supervivientes. Estos hallazgos respaldan el papel de esta vía en la fisiopatología de la COVID-19 y señalan su inhibición como una posible estrategia terapéutica para limitar el daño pulmonar y las secuelas postagudas de la enfermedad.

Presenta: María Ángeles Rodríguez-Hernández. Dpto. Biología Celular, Universidad de Sevilla / Enfermedades hepáticas, digestivas e inflamatorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/US