Presentación de proyectos de investigación

Estudio 5

GDF-15 e IL-18 como biomarcadores de inflamación crónica en COVID persistente: estratificación por carga sintomática y validación funcional en modelos 3D

Lama R, Massanella M, Alonso-Domínguez A, López-López A, Pérez-González A, Pernas H, Martínez-Barros I, Salgueiriño V, Rojas-Arizmendi IJ, Alonso-Jiménez V, González-Suárez I, Vázquez-Tuñas L, Poveda E.

Introducción

La COVID persistente afecta a una proporción relevante de personas tras la infección por SARS-CoV-2 y se asocia a mayor riesgo cardiovascular a largo plazo [1,2]. Faltan biomarcadores que permitan estratificar a estos pacientes. GDF-15, marcador de estrés celular y envejecimiento ligado a enfermedad cardiovascular [3], se ha propuesto como predictor de COVID persistente [4], y nuestro grupo VIP del IIS Galicia Sur lo ha asociado a multimorbilidad en personas con VIH [5]. En este proyecto se incorpora IL-18, citoquina efectora del inflamasoma NLRP3, por la experiencia previa del grupo: se ha descrito elevada en la fase aguda de la COVID-19 [6] y se asocia al control de la infección por VIH [7].

En un estudio piloto longitudinal (informe favorable del CEIm de Galicia, código 2025/464) en dos cohortes de pacientes (COHVID-GS y KING; 48 participantes, 23 COVID persistente y 25 recuperados; fase aguda, 3 y 12 meses), GDF-15 fue similar en fase aguda, pero a los 3 meses resultó un 64% más alto en COVID persistente (modelo mixto ajustado por edad, sexo y cohorte; p=0,008), con una tendencia a los 12 meses. En una segunda serie (n=25) no se asoció al número de síntomas, y se correlacionó con la edad, lo que subraya la necesidad de un diseño emparejado.

Objetivos

General: Determinar si GDF-15 e IL-18 se asocian a persistencia sintomática y a perfiles clínicos de COVID persistente en personas ≥50 años, frente a personas recuperadas.

Específicos:

1. Comparar los niveles de GDF-15 e IL-18 entre pacientes con carga sintomática alta, baja y recuperados.

2. Analizar su asociación con los dominios cardiorrespiratorio, neurocognitivo y sistémico.

3. Validar su papel causal en modelos celulares 3D e identificar compuestos que reviertan el daño.

Metodología

Estudio de casos y controles anidado en las cohortes KING y COHVID-GS. Se incluirán 192 participantes (64/grupo) mayores de 50 años con muestra de plasma a los 24 meses de la infección:

- Personas con COVID persistente y carga sintomática alta (≥10 síntomas persistentes).
- Personas con carga sintomática baja (<10 síntomas).
- Controles recuperados sin síntomas persistentes.

Dado que los síntomas son muy heterogéneos y se solapan entre pacientes, además del número de síntomas se explorarán clasificaciones alternativas, por dominios clínicos o mediante análisis de clases latentes.

Los casos deberán presentar síntomas más de 3 meses tras la infección aguda y mantenerlos a los 24 meses. Los grupos se emparejarán por edad, sexo, comorbilidades previas, hospitalización en fase aguda y estado vacunal. GDF-15 e IL-18 se cuantificarán mediante Luminex.

El tamaño muestral (64/grupo) permite detectar un efecto moderado ($d=0,5$; $\alpha=0,05$; potencia 80 %). Se aplicarán ANOVA o Kruskal-Walis y regresión logística multivariable, con análisis estratificado por sexo.

La validación funcional se realizará en esferoides cardíacos, neuronales y pulmonares. Tras inducir senescencia con doxorrubicina, se expondrán a GDF-15 e IL-18 conjugados a nanopartículas magnéticas y se realizará un cribado de ~200 compuestos.

Asociaciones de pacientes integradas en REiCOP participaron en el codiseño del proyecto y participarán en la interpretación y difusión de los resultados.

Resultados esperados

Esperamos confirmar que los pacientes con COVID persistente mantienen niveles de GDF-15 e IL-18 más elevados que los recuperados, reflejo de un estado inflamatorio que no se resuelve tras la fase aguda. Una clasificación clínica más robusta permitirá determinar si estos biomarcadores identifican a los pacientes con mayor riesgo de daño orgánico. Los modelos 3D permitirán comprobar si contribuyen al daño cardíaco, neurológico y pulmonar, e identificar compuestos con potencial terapéutico.

Referencias

1. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Mills NL, Winter AJ, Black C, et al. True prevalence of long COVID in a nationwide, population cohort study. Nat Commun. 2023;14(1):7892.

2. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022;28(3):583-90.

3. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. Clin Chem. 2017;63(1):140-51.

4. Ono R, Takayama S, Abe M, Arita R, Abe T, Ishii T. Growth differentiation factor-15 is considered a predictive biomarker of long COVID in non-hospitalized patients. Cureus. 2024;16(5):e59433.

5. López López A, Alonso Domínguez J, Martínez Barros I, Pérez González A, Ocampo A, et al. Elevated plasma GDF-15 levels are associated with aging, multimorbidity, and tobacco exposure in people with HIV. Infect Dis Ther. 2026;15(3):715-31.

6. Alonso-Domínguez J, Gallego-Rodríguez M, Martínez-Barros I, Calderón-Cruz B, Leiro-Fernández V, Pérez-González A, et al. High levels of IL-1β, TNF-α and MIP-1α one month after the onset of the acute SARS-CoV-2 infection, predictors of post COVID-19 in hospitalized patients. Microorganisms. 2023;11(10):2396.

7. Poveda E, Fitzgerald W, Reglero C, Pérez-González A, Mariño A, Álvarez H, et al. Interleukin 18 (IL-18) and IL-3 in extracellular vesicles: biomarkers for durable elite control of HIV-1. J Infect Dis. 2023;227(12):1381-5.

Presenta: Raquel Lama López. Grupo Virología y Patogénesis. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.