Presentación de proyectos de investigación

Estudio 8

MITOVID: Disfunción mitocondrial persistente inducida por SARS-CoV-2. Bases moleculares de la memoria metabólica y su contribución a la fisiopatología del COVID persistente

García García, T.

Introducción

El COVID persistente constituye un problema de salud relevante, caracterizado por la persistencia de síntomas y alteraciones multisistémicas tras la infección por SARS-CoV-2. Entre los posibles mecanismos implicados se encuentran las alteraciones del metabolismo celular y de la función mitocondrial. Nuestro grupo ha demostrado que distintas proteínas accesorias del SARS-CoV-2 pueden alterar procesos celulares relacionados con la respuesta antiviral, la inflamación y el metabolismo mitocondrial [1–5]. En particular, hemos observado que ORF7a induce una profunda disfunción mitocondrial, asociada a la activación de PDK4, la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria y alteraciones en el ensamblaje de los supercomplejos respiratorios [1]. Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que la exposición al virus puede dejar una huella molecular persistente, incluso después de su eliminación, capaz de mantener alteraciones metabólicas a largo plazo.

Objetivos

El proyecto MITOVID pretende esclarecer los mecanismos moleculares responsables de la disfunción mitocondrial persistente inducida por SARS-CoV-2 y determinar su posible contribución al desarrollo del COVID persistente. Se estudiará especialmente el papel de las modificaciones postraduccionales de proteínas mitocondriales y de la posible persistencia intracelular de fragmentos de proteínas accesorias virales, así como su relevancia funcional y potencial reversibilidad.

Metodología

Se desarrollarán modelos celulares inducibles y constitutivos que expresen las proteínas accesorias permitiendo reproducir experimentalmente las fases de infección aguda y eliminación viral. Se caracterizará longitudinalmente la función mitocondrial mediante análisis de respiración celular, potencial de membrana, producción de especies reactivas de oxígeno, dinámica y estructura mitocondrial y actividad de los complejos de la cadena respiratoria. Mediante proteómica cuantitativa y análisis de modificaciones

postraduccionales (PTMs) se identificarán las alteraciones moleculares responsables de la persistencia del daño mitocondrial. Asimismo, se evaluará su reversibilidad mediante intervenciones farmacológicas dirigidas a las vías metabólicas y redox. Finalmente, se validarán los hallazgos en muestras de pacientes con COVID persistente y controles recuperados sin síntomas persistentes, mediante el estudio de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y plasma. Se analizarán la función mitocondrial, los anticuerpos frente a proteínas accesorias virales y un amplio perfil de biomarcadores circulantes.

Resultados esperados

Se espera identificar los mecanismos moleculares que mantienen la disfunción mitocondrial después de la infección por SARS-CoV-2 y determinar si las PTMs persistentes y los fragmentos de proteínas virales contribuyen a establecer una «memoria metabólica». La validación de estos mecanismos en muestras de personas con COVID persistente permitirá explorar su valor como biomarcadores y posibles dianas terapéuticas. En conjunto, MITOVID aspira a aportar nuevas bases mecanísticas para comprender las secuelas metabólicas de la infección y orientar futuras estrategias de intervención.

Referencias

1. Fernández-Rodríguez R, Soto-Jiménez CM, Acín-Pérez R, et al. SARS-CoV-2 ORF7a drives mitochondrial dysfunction via PDK4 activation and complex I inhibition. Cell Rep. 2026;45(8):117755. doi:10.1016/j.celrep.2026.117755.

2. Fernández-Rodríguez R, Suárez-Cárdenas JM, Romero-Guillén A, et al. SARS-CoV-2 ORF8 exploits host miRNA networks to rewire post-transcriptional regulation. Int J Mol Sci. 2026;27(18):8363. doi:10.3390/ijms27188363.

3. López-Ayllón B, Marin S, Farinas-Fernández M, García-García T, et al. Metabolic and mitochondria alteration induced by SARS-CoV-2 accessory proteins ORF3a, ORF9b, ORF9c and ORF10. J Med Virol. 2024;96(7):e29752. doi:10.1002/jmv.29752.

4. López-Ayllón B, de Lucas-Rius A, Mendoza-García L, García-García T, et al. SARS-CoV-2 accessory proteins involvement in inflammatory and profibrotic processes through IL11 signaling. Front Immunol. 2023;14:1220306. doi:10.3389/fimmu.2023.1220306.

5. García-García T, Fernández-Rodríguez R, Redondo N, et al. Impairment of antiviral immune response and disruption of cellular function by SARS-CoV-2 ORF7a and ORF7b. iScience. 2022;25(11):105444. doi:10.1016/j.isci.2022.105444.

6. Padilla-Blanco M, García-García T, Grigas J, López-Ayllón B, Garrido JJ, Oliva MA, et al. Hidden players of COVID-19: the evolving roles of SARS-CoV-2 accessory proteins. Front Immunol. 2025;16:1726698. doi:10.3389/fimmu.2025.1726698.

Presenta: García García, Tránsito. Universidad de Córdoba