

Trabajos

Cómo trabaja uno de los equipos cordobeses que investigan el Covid-19

Por Dra. Marta Lapid Volosin

Ex profesora Asociada Depto de Farmacología, Fac. Cs. Químicas, UNC

Ex Investigadora Independiente CONICET

Profesora Asociada Rutgers University, New Jersey, USA

Es un equipo de la Facultad de Ciencias Químicas, de la UNC, que estudia cómo intervenir en casos graves de la enfermedad, para mitigar o evitar la llamada "tormenta de citoquinas" que desarrolla el Covid-19 con consecuencias letales.

La identificación de mediadores inmunológicos en las tres fases descriptas para Covid-19 es el objetivo del grupo que coordina la doctora Claudia Sotomayor y que reúne investigadores y becarios del Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (Cibici, Conicet), con funcionamiento en el Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ), de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Este grupo fue uno de los beneficiados de la convocatoria para proyectos orientados a mejorar la capacidad nacional de respuesta a la pandemia por Covid-19 que la Agencia I+D+i realizó a fines de marzo. De 900 proyectos presentados, hubo 62 seleccionados; 10 se adjudicaron en Córdoba y seis de ellos a la FCQ.

La base del proyecto del Centro es el estudio de las distintas fases de la enfermedad.

La fase 1 (uno a siete días) marca el inicio de la infección y la respuesta viral. Los infectados, que pueden ser asintomáticos, se diagnostican por PCR, la prueba de diagnóstico que detecta parte del material genético del virus con el hisopado nasofaríngeo. El sistema inmunológico comienza a detectar la presencia del virus, es decir, que se activa e inicia la producción de mediadores inmunológicos.

La fase 2 o pulmonar (siete a 10 días) es la que ya muestra síntomas. Un 20% de los individuos pueden padecer esta fase en la que la PCR se va negativizando y los anticuerpos contra el coronavirus empiezan a aumentar. La estratificación de la fase 1 a la fase 2 la realizan los médicos sobre la base de estos y de otros parámetros, como edad de riesgo y comorbilidad.

La fase 3 o hiperinflamatoria (10 a 15 días) se presenta sobre todo en personas mayores de 65 años y, en general, en pacientes de riesgo. Esta fase se asocia a la insuficiencia respiratoria aguda con fallas multiorgánicas. El perfil de citoquinas proinflamatorias está exacerbado en esta fase, y es lo que se conoce como tormenta de citoquinas.

El proyecto coordinado por Sotomayor propone un estudio cinético de los mediadores inflamatorios de las fases 2 y 3, para predecir cuándo comienzan a aumentar y poder ajustar la conducta terapéutica. Al responder las preguntas, Sotomayor realizó un tour por algunos de los tópicos más interesantes de lo que la ciencia ofrece hoy sobre la pandemia, desde una mirada experta sobre el sistema inmunológico.

—La nombran repetidamente, pero ¿qué es una tormenta de citoquinas? ¿Qué células las producen?

–Las citoquinas son proteínas muy pequeñas que participan en la maduración y la diferenciación de poblaciones celulares del sistema inmunológico. Son, además, excelentes comunicadoras entre las células. Las producen células inmunes, como linfocitos, monocitos, etcétera. También provienen de las células epiteliales, que recubren los órganos huecos, y de las endoteliales, que tapizan los vasos sanguíneos cuando estas se ven agredidas por la infección viral, lo que amplifica la respuesta inflamatoria.

Al enfrentar la agresión de un patógeno, la generación de citoquinas se produce de manera controlada. Lo que ocurre en algunos pacientes con Covid-19 es una manifestación exagerada de múltiples citoquinas, lo que lejos de ser protectoro, como ocurre en otras infecciones, resulta perjudicial y termina ocasionando otros síndromes asociados a esta enfermedad, fallas multiorgánicas, e incluso la muerte.

–¿Los estudios que ustedes proponen permitirían predecir esta respuesta exacerbada?

–La respuesta exacerbada se va determinando en el suero del paciente conforme la evolución de la enfermedad. Las citoquinas no son los únicos factores por determinar, hay otros elementos que van configurando el cuadro clínico y su severidad. La determinación de las citoquinas como la proponemos en nuestro estudio, por citometría de flujo (sistema Multiplex), es una técnica que permite analizar 100 componentes en una muestra, lo que reduce el tiempo de análisis y aumenta la productividad. Esta metodología no se hace en laboratorios de rutina. En nuestros laboratorios hay profesionales capacitados y con mucha experiencia que realizan estas determinaciones para otras enfermedades, o en modelos animales.

–Nombró "endotelios" y "epitelios inflamados", ¿cómo impacta esto en Covid-19?

–Las quemoquinas son otras proteínas que, producidas por epitelios y por endotelios inflamados, reclutan las células necesarias al lugar del daño. Esto amplifica la respuesta inflamatoria, lo que en un contexto "normal" es beneficioso. En pacientes con Covid-19, el reclutamiento a nivel pulmonar es exagerado y agrava la enfermedad.

–¿Las quemoquinas tienen que ver con que otros tejidos se vean afectados?

–Que otros órganos y tejidos se hayan visto afectados tiene que ver con la expresión del receptor que utiliza el virus para acceder a la célula. El virus puede colonizar los endotelios capilares de distintos órganos, y allí las quemoquinas hacen su trabajo. Por eso, en algunos casos, están afectados el corazón, los riñones y el cerebro, e incluso el sistema de la coagulación. Todo este desequilibrio lleva a las fallas multiorgánicas.

–El trabajo del sistema inmune es enorme. ¿Las células se agotan?

–Los linfocitos T CD8 son una importante herramienta contra bacterias o virus intracelulares, y para la vigilancia de las células tumorales. En Covid-19, como consecuencia de una excesiva activación, el sistema comienza a mostrar marcadores de agotamiento celular. Uno de los objetivos de nuestro estudio será determinar por citometría de flujo linfocitos T CD-8 exhaustos.

–¿En qué etapas de la infección tomarán las muestras de los pacientes?

–El proyecto propone trabajar en las tres fases. En ambulatorios se medirán los anticuerpos en suero; y en los ya internados, se monitorearán, además de los anticuerpos, citoquinas y quemoquinas específicas.

El cuerpo fabrica distintos tipos de anticuerpos, o inmunoglobulinas (Igs), para luchar contra diferentes tipos de enfermedades. Así, las Igs no son las mismas para sarampión que para varicela. ¿Qué se sabe sobre Igs y Covid-19?

Los anticuerpos que evaluamos en Covid-19 son la IgM, IgG e IgA. En otras infecciones, la primera en aparecer es la IgM; y luego, la IgG. La IgA está presente en las paredes internas de las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, y en las secreciones. En el

Covid, a diferencia de otras infecciones, la producción de IgG se encuentra muy solapada con la de IgM, y hasta el momento no sabemos por qué.

–¿Su proyecto generará herramientas que puedan ser transferidas a los laboratorios de los hospitales?

–Sí, nuestro proyecto propone la puesta en marcha de una técnica de inmunofluorescencia, que se basa en obtener células que expresan proteínas virales que, al incubarse con suero del paciente, evidencian la presencia de anticuerpos. Esta metodología puede ser transferida a los centros hospitalarios. Pero, además, podemos ofrecer desde nuestros laboratorios una plataforma, de alta sensibilidad y especificidad, para determinar la presencia simultánea de los distintos tipos de anticuerpos. Este es un aspecto fundamental de nuestro proyecto porque los datos generados retornan a los centros hospitalarios, lo que facilita a los médicos orientar su conducta terapéutica.

La voluntad de la investigación es ser útil en un momento en que la ciencia es desafiada por la pandemia. "El proyecto surge con el espíritu de colaborar en este momento tan difícil que está atravesando la sociedad; y desde nuestro lugar, que es la ciencia, para ofrecer toda nuestra experiencia y nuestro conocimiento desde una disciplina que nos apasiona, la inmunología. Los profesores son todos inmunólogos, que hacen además docencia de grado y de posgrado en esta área y en tiempos comunes, cuando no son extraordinarios como en esta pandemia, dirigen líneas de investigación relacionadas con el estudio de la inmunología en sus distintos aspectos. Sotomayor recalca que "los grupos estudian y tienen experiencia en enfermedades infecciosas, cáncer, vacunas y enfermedades autoinmunes, lo que les permite conocer cómo son los mecanismos de respuesta que el sistema inmune va activando y desarrollando frente al virus", valoró Sotomayor.

Para la investigadora, el contexto ofrece un nuevo aprendizaje. "Entre todos los aprendizajes que nos deja la pandemia, quiero destacar que se ha puesto de manifiesto ante una situación de emergencia que la ciencia argentina, la ciencia cordobesa, la ciencia de la UNC, están capacitadas para dar respuestas. Esta respuesta, rápida y eficiente, se debe a la formación académica y a la trayectoria de los docentes y los investigadores. La construcción del conocimiento, que es un proceso lento y silencioso, la dedicación cotidiana y la pertenencia a las instituciones que están al lado de sus investigadores están para la sociedad en el momento que las necesita", reflexiona.

El proyecto está asociado a una red hospitalaria con la que ya hace varios años que los investigadores vienen trabajando. Estos son: Sanatorio Allende, Hospital Privado Universitario de Córdoba, hospital Raúl Ferreyra e Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, con la colaboración del Instituto de Virología José María Vanella y el apoyo del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Esto fue lo que les permitió tener la dinámica adecuada para efectuar la presentación a la Agencia en los tiempos en que fue formulado el llamado y cerró la convocatoria.

<https://www.lavoz.com.ar/ciudadanos/como-trabaja-uno-de-equipos-cordobeses-que-investigan-covid-19>