

Transcripción de una presentación de Rabindra Tirouvanziam (Universidad Emory), 14 de enero de 2021



Título: [Infección por coronavirus del epitelio pulmonar humano y leucocitos: mecanismos y tratamiento](#)

[Perfil de la base de datos de Rabindra Tirouvanziam](#)

Proyecto de la NIH #: [2032273](#)

[Grabación de YouTube con diapositivas](#)

[Información del seminario web del CIC de enero 2021](#)

Editora de la Transcripción: Lara Azar

Editora de la Translación: Isabella Graham Martínez

---

### Transcripción

Rabindra Tirouvanziam:

#### *Diapositiva 1*

Gracias por la oportunidad y es agradable estar cerrando la sesión después de tan buena serie de conversaciones. Soy un inmunólogo y un ingeniero aquí en la Universidad Emory en Atlanta y el trabajo del que voy a hablar fue financiado por un premio EAGER por un CIBET, y fue hecho realmente por un estudiante de posgrado en mi grupo, Brian Dobosh mucho de la bioinformática realizada por un grupo de post documentos, Diego Moncada y todo el trabajo con el virus en sí se hizo en colaboración con Keivan Zandi, y en el laboratorio de Raymond Schinazzi, que es un virólogo y farmacéutico prominente aquí en nuestra universidad.

#### *Diapositiva 2*

Así que, como ustedes saben, el SARS-CoV-2 está infectando un número de células en todo el cuerpo, está causando esa enfermedad COVID-19 que es realmente una enfermedad multiorgánica. Aunque creo que tenemos que pensar en los diferentes órganos que están siendo afectados, la mayoría de la mortalidad en los pacientes está vinculada a la manifestación pulmonar y es realmente debido a la infección de las células que recubren el pulmón, las células epiteliales, y que conduce a, en las complicaciones de la enfermedad, la afluencia de monocitos y neutrófilos de la sangre y luego estas células tipo de compuesto en el problema inicial que fue causado por la infección del epitelio.

#### *Diapositiva 3*

Por lo tanto, nuestro mandato realmente era utilizar un sistema que podría desarrollarse para otras enfermedades en las que cultivamos células de las vías respiratorias humanas en la interfaz aire-líquido para que imiten las condiciones en las que crecen en el pulmón, y podemos infectarlos con el virus durante diferentes períodos de tiempo, y luego podemos dejar que diferentes conjuntos de células inmunes, células inmunes primarias de la sangre humana, transmigran y se encuentren con el virus en el otro lado, por lo que realmente estamos tratando de imitar la secuencia de eventos, por lo que la infección viral y los monocitos que entran y los neutrófilos. Podemos agregar fármacos en cualquier momento para afectar infecciones o respuesta inmunitaria, y obviamente podemos analizar los diferentes componentes en ese modelo, y usamos muchos métodos omics

diferentes - nuestro objetivo es realmente el caracterizar los pasos en la patogénesis y también para comprobar los beneficios potenciales de los medicamentos candidatos.

#### *Diapositiva 4*

Voy a mostrarles algunos datos que básicamente informan sobre nuestro progreso en el lado epitelial de las cosas, obviamente quieren asegurarse de que en nuestro sistema, el virus se comporte de manera similar a lo que hemos estado viendo *in vivo*. Este es realmente el caso, estoy mostrando aquí una comparación rápida de COVID SARS 2 con pr8 que es un virus de la gripe A H1N1, y OC43 que se puede ver aquí es uno de los virus coronales fríos comunes. Y de inmediato, se puede ver por la secuenciación de arnés y mapas de calor que estoy mostrando aquí de algunas familias de genes, que con el virus de la influenza, los genes antivirales son muy calientes, por lo que son rojos, pero los coronavirus son mucho más fríos, así que esta es una de las áreas de interés en la patología y también en la terapia coronavirus parece, especialmente SARS-CoV2 parecen ser muy buenos en la prevención de la activación de las vías antivirales en las células epiteliales. Por otro lado, si nos fijamos en los genes de citoquinas aquí hay realmente discrepancias entre los tres virus y podemos ver de inmediato que el SARS-CoV2 es capaz de activar un il-CoV210 respuesta, pero no tanto una respuesta ilh por lo que realmente está promoviendo más de una inflamación monocítica para empezar y la inflamación neutralidad viene después, por lo que esto es realmente lo que vemos *in vivo*.

#### *Diapositiva 5*

Ahora el modelo es realmente único en su capacidad de combinar células epiteliales y virus y células inmunes para que podamos, por ejemplo, ver en el proceso de esta infección de esos dos tipos de células podemos ver el efecto de los medicamentos, Por lo tanto, Baricitinib es un inmunomodulador que fue aprobado por la FDA y los diseñadores y antivirales y trabajan a través de diferentes mecanismos de acción. Obviamente hay interés en combinarlos para que podamos ver que podemos combinar ambos fármacos, en realidad puede bloquear la migración de monocitos secundarios a la infección del epitelio.

#### *Diapositiva 6*

Así que eso podría ser responsable de algunos de los beneficios que vemos para esos medicamentos cuando se combinan *in vivo*. También podemos observar una carga viral en los diferentes compartimentos de nuestro modelo en las células epiteliales en los monocitos en el líquido de ejercicio y podemos combinar todos ellos para ver la carga viral total y se puede ver de nuevo que la combinación de Remdesivir y Baricitinib en seis a diez réplicas diferentes aquí muestra una disminución en la carga viral total.

#### *Diapositiva 7*

Más importante aún, también podemos ver en profundidad la respuesta molecular en términos de transcripción y todas las demás funciones que le interesan en las células epiteliales en los leucocitos. En este caso quiero ilustrar nuestra capacidad para mostrar, por ejemplo, en el contexto de ningún medicamento, que los monocitos que están infectados por COVID SARS-2 muestran una enorme disminución en la transcripción en cada uno de interferón y también el sensor de ARN STING, pero por la misma razón la infección está aumentando el transcripción de IL-1 beta y también IL-8, que sabemos que van a conducir a la contratación de neutrófilos. Y de nuevo podemos ver el efecto de drogas individuales o combinaciones de drogas en ese sistema a nivel transcripcional.

#### *Diapositiva 8*

Lo que es realmente interesante es que hubo un artículo en *Nature* ayer que muestra que los macrófagos alveolares muestran una enorme carga de SARS-CoV2 en el momento en que estábamos trabajando en nuestro estudio, en realidad no teníamos muchos datos en esa dirección, así que nos dimos cuenta por medios computacionales de que este es el trabajo que hicimos en colaboración con Ghosn Lab en Emory, algunos ARN de células individualesseq datos de Lavado broncoalveolar de

pacientes con COVID leve y grave fueron todos hospitalizados y encontramos una población de monocitos en el pulmón que muestran exactamente el mismo tipo de activación transcripcional al encontrarse con el virus donde son muy altos para IL-8 y I1 beta por lo que creemos que nuestro modelo refleja los datos in vivo tanto en el lado epitelial también en el lado leucocitario

#### *Diapositiva 9*

Así, en resumen, tenemos la capacidad de reclutar monocitos infectarlos por SARS-CoV2, producen una respuesta preentrófila todo esto se refleja entre nuestro modelo in vitro e in vivo situación hay una serie de preguntas obviamente que estamos haciendo en este modelo tanto en términos de la virología y la inmunología que tenemos ahora este modelo bajo provisional patente para las pruebas de drogas porque creemos que este es el esfuerzo más urgente que se necesita reunir. Y estamos probando varios antivirales inmunomoduladores y fármacos reparadores en los próximos meses.

#### *Diapositiva 10*

Voy a terminar aquí reconociendo a la gente de mi laboratorio en el Laboratorio Schinazi, Ghosn Lab, Gibson Lab en Georgia Tech que nos ayudó con algunos de los análisis de transcripción y de nuevo el premio EAGER que fue fundamental para que empezáramos este proyecto y pivotáramos desde nuestra larga inmunología de trabajo a la investigación COVID-19. Y este es mi contacto, voy a parar allí y ahora estoy feliz de responder preguntas en el chat gracias.