



Semana 11/05–17/05

Desescalada FASE 0–1

Newsletter PTI Salud Global/ Global Health Cov19

Principales novedades internacionales sobre TERAPIAS Y VACUNAS

GRUPO TEMÁTICO DE TRABAJO 4

Coordinadores: José María Benlloch y Pilar Marco

Subtemáticas:

- 4.a. Nuevos antivirales
- 4.b. Reposicionamiento de fármacos
- 4.c. Anticuerpos terapéuticos
- 4.d. Vacunas
- 4.e. Control de la Inflamación

Colaborador: Antonio Figueras Huerta

CENTROS E INSTITUTOS PARTICIPANTES

CABD, CBMSO, CEAB, CEBAS, CIAL, CIB, CNB, CRAG, EEZA, FJD, I2SYSBIO, I3M, IACT, IATA, IBBTEC, IBF, IBGM, IBIS, IBMB, IBMCP, IBV, IC, ICMA B, ICP, ICTP, ICVV, IDAB, IEM, IIBB, IIBM, IIM, IIQ, IMEDEA, IMN-CNM, INL, IPBLN, IPLA, IPNA, IQAC, IQFR, IQM, IQOG, IREC, IRNAS, IRNASA, ITEFI, ITQ, MBG, USC



CONTENIDO

Papers	2
Ensayos Clínicos	4
Noticias relevantes	8
Convocatorias	9
Webs de interés	9
Otros	10

HOT TOPICS DE LA SEMANA

- MAPK diana farmacológica
- Nanomedicina estrategia de reposicionamiento
- Arsenal terapéutico urgencia clínica
- Nanobodies neutralizantes.
- Estructura Proteína S–SARS–CoV-2.
- Antivirales
- Ensayos Clínicos “Solidarity”



SUPRESION OF CORONAVIRUS REPLICATION BY INHIBITION OF THE MEK SIGNALING PATHWAY

Publicación que ilustra la utilidad de buscar fármacos frente a coronavirus, utilizando las MAPK como diana farmacológica. De hecho en estas dianas de MAPK para las que existen fármacos en uso clínico, principalmente en Oncología, se basan algunos proyectos de investigación, como el desarrollado en PTI Salud Global por Piero Crespo del IBBTEC - “Repurposing MAPK inhibitors for the treatment of COVID-19”- prefinanciado por CSIC.

Autores: Yingyun Cai, Yin Liu, and Xuming Zhang

Hot topics: MAPK diana farmacológica; Nanomedicina estrategia reposicionamiento; Arsenal terapéutico urgencia clínica; Nanobodies neutralizantes; Estructura Proteína S SARS-CoV-2; Ensayos Clínicos—Solidarity

COMPOUNDS WITH THERAPEUTIC POTENTIAL AGAINST NOVEL RESPIRATORY 2019 CORONAVIRUS

Pequeña revisión publicada en marzo de 2020 en AAC que, aunque no muy exhaustiva, está orientada al coronavirus responsable de esta pandemia y puede servir para lanzar la discusión de este área de reposicionamiento, enfatizando el “arsenal” terapéutico de primera intervención en situaciones de urgencia clínica.

Autores: Martinez MA.

INSIGHTS FROM NANOMEDICINE INTO CHLOROQUINE EFFICACY AGAINST COVID-19.

La cloroquina como fármaco de reposicionamiento frente a CoVid-19 es ya un “clásico” controvertido. Este artículo nos sirve para ilustrar, no tanto el uso de este fármaco anti-malárico como antiviral, sino la estrategia de reposicionamiento por formulación nueva de un viejo fármaco y, en este sentido cómo se ha usado el área de Nanomedicina.

Autores: Hu, T.Y., Frieman, M. & Wolfram, J.

STRUCTURAL BASIS FOR POTENT NEUTRALIZATION OF BETACORONAVIRUSES BY SINGLE-DOMAIN CAMELID ANTIBODIES.

En este artículo los autores describen nanobodies neutralizantes frente a MERS y SARS-CoV1, pero uno de ellos es capaz de neutralizar también a SARS-CoV2 en ensayos in vitro cuando le aumentan la avidéz como fusiones Fc.

Autores: Wrapp et al. Cell (2020). In press

CRYO-EM STRUCTURE OF THE 2019-nCoV SPIKE IN THE PREFUSION CONFORMATION.

Los autores determinan por criomicroscopía el cambio conformacional del dominio de unión al receptor RBD dentro de la proteína S del SARS-CoV2. Observan que la proteína S y el RBD del virus tienen más afinidad por el receptor humano ACE2 que la versión del virus anterior SARS-CoV1. También ven que los anticuerpos neutralizantes humanos descritos para SARS-CoV1 no reconocen a SARS-CoV2.

Autores: Wrapp, D. et al.

ANTIVIRAL OPTIONS AGAINST SARS-COV-2 INFECTION

SAs of May 2020, the number of people infected with SARS-CoV-2 continues to skyrocket, with more than 4,3 million cases worldwide. Both the World Health Organization (WHO) and United Nations (UN) has highlighted the need for better control of SARS-CoV-2 infections. Developing novel virus-specific vaccines, monoclonal antibodies and antiviral drugs against SARS-CoV-2 can be time-consuming and costly. Convalescent plasma and safe-in-man broad-spectrum antivirals (BSAAs) are readily available treatment options. Here we developed a neutralization assay using SARS-CoV-2 virus and monkey Vero-E6 cells. We identified most potent sera from recovered patients for treatment of SARS-CoV-2-infected patients. We also screened 136 safe-in-man broad-spectrum antivirals against SARS-CoV-2 infection in Vero-E6 cells and identified antiviral activity of nelfinavir, salinomycin, amodiaquine, obatoclox, emetine and homoharringtonine. We found that combinations of virus-directed drug nelfinavir with host-directed drugs, such as salinomycin, amodiaquine, obatoclox, emetine and homoharringtonine exhibit synergistic effect against SARS-CoV-2 in vitro. Finally, we developed a website to disseminate the knowledge on available and emerging treatments of COVID-19.

Autores: Aleksandr Ianevski et al.

COVID 19. TERAPIA. VACUNAS. CLÍNICA Y CIENCIA

AUTOR: ANTONIO FIGUERAS HUERTA

El desarrollo de vacunas y medicamentos es un proceso que sigue varios pasos, y que generalmente requiere más de cinco años para garantizar la seguridad y la eficacia de los nuevos compuestos. En febrero de 2020, la OMS afirmó que no esperaba que una vacuna contra el SARS-CoV-2, el virus causante del COVID-19, estuviera disponible en menos de 18 meses. Ante esta perspectiva, varias agencias reguladoras aprobaron procedimientos para acelerar las pruebas clínicas.

Ensayo clínico “Solidarity” para tratamientos con COVID-19

"Solidarity" es un ensayo clínico internacional para ayudar a encontrar un tratamiento efectivo para COVID-19, lanzado por la Organización Mundial de la Salud y sus socios.

¿Por qué Solidarity?

La presión que ejerce COVID-19 sobre los sistemas de salud hizo que la OMS valorase la necesidad de incrementar velocidad y la escala de los ensayos. Si bien los ensayos clínicos aleatorios normalmente requieren años para su diseño y realización, el Ensayo Solidarity reducirá el tiempo necesario en un 80%.

La inscripción de pacientes en un solo ensayo aleatorio ayudará a facilitar la comparación mundial rápida de tratamientos no probados. Esto superará el riesgo de que múltiples ensayos pequeños no generen la evidencia sólida necesaria para determinar la efectividad relativa de los posibles tratamientos.

Participación en Solidarity

El ensayo de Solidarity proporciona procedimientos simplificados para permitir que participen incluso hospitales sobrecargados, sin necesidad de papeleo. A partir del 21 de abril de 2020, más de 100 países están trabajando juntos para encontrar terapias efectivas lo antes posible, a través de este ensayo.

Cuanto mayor sea el número de países participantes, se generarán resultados más rápidos. La OMS está facilitando el acceso a miles de cursos de tratamiento para el ensayo a través de donaciones de varios fabricantes. La OMS también está invitando a desarrolladores y empresas a colaborar para garantizar la asequibilidad y la disponibilidad de las opciones de tratamiento si resultan eficaces.

Opciones de tratamiento en estudio

Con base en la evidencia de estudios de laboratorio, animales y clínicos, se seleccionaron las siguientes opciones de tratamiento: Remdesivir; Lopinavir / ritonavir; Lopinavir / Ritonavir con interferón beta-1a; y cloroquina o hidroxicloroquina.

Remdesivir se probó previamente como un tratamiento contra el ébola. Ha generado resultados prometedores en estudios en animales para el Síndrome

Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que también son causados por coronavirus, lo que sugiere que puede tener algún efecto en pacientes con COVID-19.

Lopinavir / Ritonavir es un tratamiento con licencia para el VIH. La evidencia de COVID-19, MERS y SARS aún no ha demostrado que pueda mejorar los resultados clínicos o prevenir la infección. Este ensayo tiene como objetivo identificar y confirmar cualquier beneficio para los pacientes con COVID-19. Si bien hay indicios de experimentos de laboratorio de que esta combinación puede ser efectiva contra COVID-19, los estudios realizados hasta ahora en pacientes con COVID-19 no han sido concluyentes.

El interferón beta-1a se usa para tratar la esclerosis múltiple.

La cloroquina y la hidroxiclороquina están estrechamente relacionadas y se utilizan para tratar la malaria y las afecciones reumatológicas, respectivamente. En China y Francia, pequeños estudios proporcionaron algunas indicaciones del posible beneficio del fosfato de cloroquina contra la neumonía causada por COVID-19, pero necesitan confirmación mediante ensayos aleatorios.

Cómo funciona el ensayo clínico Solidarity

Los adultos con COVID-19 ingresados en hospitales participantes pueden unirse a este estudio. Se les pedirá a los pacientes elegibles que den su conformidad para ratificar que comprenden los posibles riesgos y beneficios y que consientan en unirse al estudio. El equipo médico responsable de cada paciente verificará si alguno de los tratamientos del estudio definitivamente no sería adecuado.

Después de esos controles, se registran digitalmente breves detalles de identificación y cualquier otra condición para el paciente, que luego se asigna aleatoriamente a una de las opciones de estudio. Esto puede o no incluir uno de los tratamientos del estudio. Ni el paciente ni el personal médico eligen cuáles de las opciones de estudio recibirá un paciente, ya que una computadora hace esta asignación al azar.

La información crítica anónima para el ensayo solo se recopilará en la etapa de aleatorización y cuando el paciente sea dado de alta o fallezca: qué medicamentos del estudio se administraron (y durante cuántos días); si se recibió ventilación o cuidados intensivos (y, de ser así, cuándo comenzó), fecha de alta o fecha y causa de muerte mientras aún estaba en el hospital.

Los análisis provisionales de los ensayos son monitoreados por un Comité Global de Monitoreo de Datos y Seguridad, que es un grupo independiente de expertos.

Los países, o grupos particulares de hospitales, pueden querer colaborar en la realización de más mediciones u observaciones en serie, relacionadas con áreas como virología, oxígeno u otras mediciones en sangre e imágenes de pulmón.

También es posible incorporar documentación de otros aspectos del estado de la enfermedad, por ejemplo, mediante la vinculación en registros electrónicos de atención médica y bases de datos médicos de rutina. Si bien los estudios de investigación adicionales bien organizados sobre la historia natural de la enfermedad o los efectos de los tratamientos de prueba podrían ser valiosos, no son requisitos básicos.

Adultos (edad ≥ 18 años) recientemente hospitalizados, o ya en el hospital, con COVID-19 confirmado y, en opinión del médico responsable, no se asignará al azar ninguna contraindicación a ninguno de los tratamientos del estudio entre

- Estándar de atención local

O estándar de atención local más uno de

- Remdesivir

Hopes rise for coronavirus drug remdesivir

Despite conflicting studies, results from largest trial yet show the antiviral speeds up recovery, putting it on track to become a standard of care in the United States.

- Cloroquina o hidroxicloroquina

The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin

Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments

With politicians touting the potential benefits of malaria drugs to fight COVID-19, some people are turning away from clinical trials of other therapies.

- Lopinavir con ritonavir

Lopinavir–ritonavir in severe COVID-19

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

- Lopinavir con ritonavir más interferón beta-1a

Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial

Las condiciones subyacentes registradas son: diabetes, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica y asma, que se extiende al VIH y la tuberculosis en la región africana.

La gravedad de la enfermedad al ingreso se determina mediante el registro: dificultad respiratoria, recibir oxígeno, ya en un ventilador y, si se toman imágenes de los pulmones, anormalidad bilateral mayor.

REFERENCIAS

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Solidarity

ENSAYOS CLÍNICOS

España - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Reino Unido - Primary Care Clinical Trials Unit

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1626>

Italia - Agenzia Italiana del Farmaco

Alemania - Robert Kock Institut

Paul—Ehrlich Institut

Francia - La Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

Estados Unidos - Clinicaltrials.gov

LA LLAMA WINTER Y SU PAPEL EN EL DESCUBRIMIENTO DE UNA VACUNA PARA LA COVID-19.

Anticuerpos procedentes de un ejemplar de ‘Lama glama’ criado en Bélgica neutralizan, en pruebas de laboratorio, el nuevo coronavirus

HOPING LLAMAS WILL BECOME CORONAVIRUS HEROES

Antibodies from Winter, a 4-year-old llama with great eyelashes, have neutralized coronavirus and other infections in lab experiments.

A RESEARCH GROUP LED BY PROF. KAZUHIKO KATAYAMA AT THE ŌMURA SATOSHI MEMORIAL INSTITUTE OF KITASATO UNIVERSITY HAS DISCOVERED SARS-CORONAVIRUS-2 NEUTRALIZING VHH ANTIBODIES WITH THERAPEUTIC POTENTIAL AGAINST COVID-19

A research group led by Prof. Kazuhiko Katayama and including researchers from Laboratory of Viral Infection I at the Ōmura Satoshi Memorial Institute at Kitasato University, Epsilon Molecular Engineering, Inc. and Safety Science Research Laboratory of Kao Corporation announced today that they have discovered VHH antibodies*1 that neutralize severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Figure 1). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by SARS-CoV-2. The antibodies have the potential to be developed as a new therapy and diagnostic tools for COVID-19 (Figure 2).

*1; VHH antibodies: The heavy-chain single-domain antibodies. The antibodies were originally discovered from camelids, a group that includes camels and llamas. A key feature of the antibodies is their size. They are only one-tenth the size of a conventional antibody. They are also very stable and can

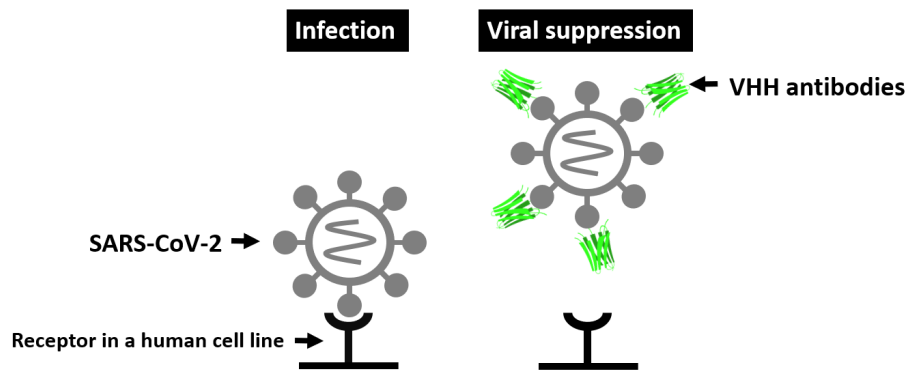


Fig. 1 Inhibition of SARS-CoV-2 binding to the receptor by VHH antibodies

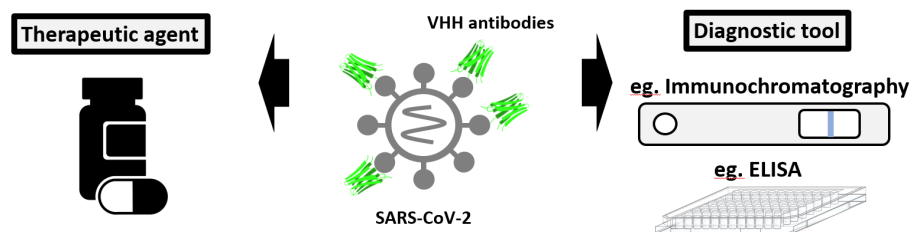


Fig.2 Applications of VHH antibodies

Investigadores japoneses desarrollan artificialmente un anticuerpo efectivo contra el coronavirus

El estudio puede derivar en el desarrollo de agentes terapéuticos y de diagnóstico frente a las infecciones de la Covid-19

En Japón desarrollan un anticuerpo artificial contra la COVID-19

CONVOCATORIAS ABIERTAS

Crue-CSIC-SANTANDER FONDO SUPERA COVID-19

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III (Interrumpida)

JUNTA DE ANDALUCIA: Proyectos de Investigación sobre el SARS-COV-2 y la enfermedad COVID-19

PLAnd COVID-19. ANDALUCIA

IDEA ANDALUCIA I+D+i EMPRESARIAL

CONVOCATORIA BALEARES EOIs (IdISBa)

PRACE Support To Mitigate Impact Of COVID-19 Pandemic

CDTI AYUDAS COVID-19

EUREKA Post Covid-19 “Solutions for the Next Human High-Impact Pandemic”



Recuerda que puedes encontrar información de TODAS las convocatorias abiertas en la wiki de la PTI Salud Global

PÁGINAS WEB DE INTERÉS

ENSAYOS CLÍNICOS

- [Global Coronavirus Covid-19 Clinical Trial Tracker](#)
- [Milken Institute – Covid-19 Treatment and Vaccine Tracker](#)
- [Biopharma products in development for COVID-19](#)

VACUNAS

- [The Covid-19 vaccine development landscape](#)



NUESTRA WIKI

Para información actualizada de la actividad de las temáticas puedes consultar la wiki de la [PTI Salud Global](#)

OTRA INFORMACIÓN QUE DEBES CONOCER

Puedes consultar la [web pública de la PTI Salud Global](#) para conocer más noticias y novedades de la actividad de nuestros investigadores en la lucha contra la pandemia provocada por la COVID-19

Y si tienes cualquier consulta, puedes hacérsela llegar a través del email: pti@csic.es

GRUPOS TEMÁTICOS Y ACCIONES TRANSVERSALES

6. MEDIOS, DIVULGACIÓN Y EDUCACIÓN

- **Imagen de la ciencia**
- **Comunicación social:** lucha 'fake news'
- **Divulgación:** ayudar a comprender la enfermedad
- **Educación obligatoria en Salud global:** protocolos de prevención, protocolos de contención; estilo de vida, alimentación

5. IMPACTO

- **Social**
- **Político:** instituciones, organizaciones internacionales
- **Económico**
- **Impactos medioambientales**
- **Impacto en Dinámicas científicas y de innovación**

4. TRATAMIENTO

- **Nuevos antivirales**
- **Reposición de fármacos**
- **Anticuerpos terapéuticos**
- **Vacunas**
- **Inflamación**

1. PREVENCIÓN

- **Origen:** Historia; Cambio Global
- **Diseminación del virus**
- **Protocolos de prevención:** protección; vacunas; educación y estilo de vida
- **Prevención económica**

2. ENFERMEDAD

- **Estructura del virus**
- **Genética de virus**
- **Infección y gravedad:** factores agravantes y genéticos
- **Respuesta inmune**

3. CONTENCIÓN

- **Propagación y epidemiología**
- **Diagnóstico y detección**
- **Protección:** equipos, formación...
- **Protocolos de contención:** canales de comunicación y cooperación científico-institucionales

