

PLANTILLA DE EXPRESIÓN DE INTERÉS PARA LA BÚSQUEDA DE COLABORADORES PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INNOVACIÓN EN RESPUESTA A LA PANDEMIA DEL SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD COVID19

Si tienes una idea de proyecto de innovación en relación con la pandemia ocasionada por el SARS-COV-2 y la Enfermedad COVID19 y necesitas un socio/a de otra entidad (Universidad, Fundación Hospitalaria, etc.) por favor, mándanos brevemente la idea, con el perfil del socio/a que necesitas, y te pondremos en contacto con los/as investigadores/as que correspondan, con el objetivo de que podáis colaborar en el desarrollo del proyecto, ya sea con fondos propios o solicitar las ayudas vigentes en materia de COVID19 lanzadas por el ISCIII y otros organismos nacionales e internacionales.

Toda la información debe ser NO confidencial puesto que va a ser publicada en un repositorio web a excepción de los Datos del Solicitante.

TÍTULO DE LA IDEA

Estudiar la actividad de canal iónico de la proteína E de la envuelta del virus SARS-CoV-2 (y de péptidos sintéticos con la misma secuencia de amino ácidos) y el impacto de la supresión de dicha actividad en la virulencia y patogénesis del SARS-CoV-2.

RESUMEN (Información NO confidencial)

Recientemente se ha demostrado que la eliminación del gen de la envoltura (E) del SARS-CoV atenúa el virus. El gen E codifica una pequeña proteína multifuncional que posee actividad de canal iónico (IC), una función importante en la interacción virus-huésped. Estas proteínas con actividad IC se conocen genéricamente como vioporinas. Las vioporinas estimulan la producción de virus a través de diferentes mecanismos, y la conductividad del canal iónico que crean ha demostrado ser particularmente relevante en varios casos. Las etapas clave del ciclo viral, como la eliminación del virus, el transporte y la maduración, son procesos regulados por iones en muchas especies virales. Además de aumentar la propagación del virus, las vioporinas también se han asociado con la patogénesis. Refiriéndonos concretamente la SARS-CoV-E, diversos estudios *in vitro* han mostrado la importancia de la actividad IC en la virulencia del SARS-CoV. Además, otros estudios con modelos animales confirmaron esta conclusión usando dos SARS-CoV recombinantes adaptados a ratón, cada uno de los cuales contenía una única mutación de aminoácidos que suprimía la conductividad iónica. Curiosamente, los ratones infectados con virus cuya proteína E tiene actividad de IC perdieron peso rápidamente y murieron. En contraste, los ratones infectados con mutantes de la E que carecen de actividad de IC, se recuperaron de la enfermedad y sobrevivieron más. Además, la actividad de IC confirió una mejor aptitud en los ensayos de competición, lo que sugiere que la conductividad iónica representa una ventaja para el virus. Teniendo presente esta evidencia experimental, se pretende determinar si la inhibición de la actividad de IC de la proteína E del virus SARS-CoV-2 puede constituir una diana que represente el primer paso para el desarrollo de una vacuna eficaz.

IMPACTO ESPERADO

La caracterización a nivel molecular de una de las proteínas del SARS-CoV-2 puede servir a los virólogos para diseñar estrategias que reduzcan la virulencia del virus.

¿DISPONE DE RESULTADOS PRELIMINARES? (Información NO confidencial)

Se ha hecho un estudio análogo de la proteína E y la proteína 3A (así como de diversos mutantes de ambas proteínas) del virus SARS-CoV en colaboración con el laboratorio de coronavirus del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC, dirigido por el **Dr. Luis Enjuanes**. Dada la similitud entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, estos trabajos que se relacionan a continuación pueden considerarse estudios preliminares. Nuestra contribución se ha centrado en la actividad de canal de ambas proteínas en membranas modelo del ERGIC. Junto a la caracterización estructural de ambas proteínas, los títulos de las publicaciones siguientes resumen los principales resultados obtenidos en cuanto al papel de ambas viroporinas en la replicación, virulencia, patogénesis, viral fitness y activación del inflammasoma NLRP3 del coronavirus SARS-CoV:

C. Castaño-Rodríguez, J.M. Honrubia, J. Gutiérrez-Álvarez, M.L. DeDiego, J.L. Nieto-Torres, J.M. Jimenez-Guardeño, J.A. Regla-Nava, R. Fernández-Delgado, C. Verdiá-Báguena, M. Queralt-Martín, G. Kochan, S. Perlman, V.M. Aguilera, I. Sola and L. Enjuanes.

Role of SARS-CoV viroporins E, 3a and 8a in replication and pathogenesis.

mBio 9: e02325-17, 2018.

J.L. Nieto-Torres, C. Verdiá-Báguena, J. M Jimenez-Guardeño, J. A Regla-Nava, C. Castaño-Rodríguez, R. Fernández-Delgado, J. Torres, V.M. Aguilera and L. Enjuanes.

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasomes.

Virology 485: 330, 2015.

J.L. Nieto-Torres, C. Verdiá-Báguena, C. Castaño-Rodríguez, V.M. Aguilera and L. Enjuanes.

Relevance of Viroporin Ion Channel Activity on Viral Replication and Pathogenesis.

Viruses 7: 3552, 2015.

J.L. Nieto-Torres, M.L. DeDiego, C. Verdiá-Báguena, J.M. Jimenez-Guardeño, J.A. Regla-Nava, R. Fernández-Delgado, C. Castaño-Rodríguez, A. Alcaraz, J. Torres, V.M. Aguilera, L. Enjuanes.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis.

PLOS Pathogens. 10: e1004077 1-19, 2014.

C. Verdiá-Báguena, J.L. Nieto-Torres, A. Alcaraz, M.L. DeDiego, L. Enjuanes and V.M. Aguilera.

Analysis of SARS-CoV E protein ion channel activity by tuning the protein and lipid charge.

BBA Biomembranes 1828: 2026-2031, 2013.

C. Verdiá-Báguena, J.L. Nieto-Torres, A. Alcaraz, M.L. DeDiego, J. Torres, V.M. Aguilera and L. Enjuanes. Coronavirus envelope protein forms ion channels with membrane lipids functionally and structurally involved.

Virology 432: 485-494, 2012.

También hemos realizado estudios similares en la proteína de la envuelta (E) del coronavirus responsable del MERS y del virus de la bronquitis infecciosa (IBV), en colaboración con un grupo de virólogos de la Nanyang Technical University (Singapur) dirigidos por el **Prof. J. Torres**. Los resultados se publicaron en Virus Research y J. Virology:

W. Surya, Y. Li, C. Verdiá-Báguena, V.M. Aguilera and J. Torres.

MERS coronavirus envelope protein has a single transmembrane domain that forms pentameric ion channels.

Virus Research 201:61-66, 2015.

J. To, W. Surya, T.-S. Fung, Y. Li, C. Verdiá-Báguena, M. Queralt-Martin, V. M. Aguilera, D.-X. Liu and J. Torres.

Structure and Assembly Channel-Inactivating Mutations and Their Revertant Mutants in the Envelope Protein of Infectious Bronchitis Virus.

Journal of Virology 91 (5) e02158-16, 2017.

Por último, gracias a la colaboración con el grupo del **Prof. José Luis Nieva** de la Unidad de Biofísica (CSIC-UPV) del País Vasco, durante los últimos años se han caracterizado a nivel molecular diversas proteínas virales con función de vioporinas en nuestro laboratorio. Los resultados se recogen en las siguientes publicaciones:

D. Gladue, E. Largo, I. de la Arada, V.M. Aguilera, A. Alcaraz, J. Arrondo, L. Holinka, E. Brocchi, E. Ramírez-Medina, E. Vuono, K. Berggren, C. Carrillo, J. Nieva, and M. Borca.

Molecular characterization of the viroporin function of foot-and-mouth disease virus non-structural protein 2B.

Journal of Virology, 92: e01360-18, 1-19, 2018.

E. Largo, D. Gladue, J. Torralba, A. Alcaraz, V.M. Aguilera, M. Borca and J.L. Nieva.

Mutation-induced changes of transmembrane pore size revealed by combined ion-channel conductance and single vesicle permeabilization analyses.

BBA Biomembranes 1860: 1015-1021, 2018.

E. Largo, C. Verdiá-Báguena, V.M. Aguilera, J.L. Nieva and A. Alcaraz.

Ion channel activity of the CFSV p7 viroporin in surrogates of the ER lipid bilayer.

BBA Biomembranes 1858:30, 2016.

Y. Li, J. To, C. Verdiá-Báguena, M. Garai, S. Dossena, W. Surya, M. Huang, M. Paulmichl, D. Liu, V.M. Aguilera and J. Torres.

Inhibition of the Human Respiratory Syncytial Virus Small Hydrophobic Protein and Structural variations in a bicelle environment.

J. Virol. 88: 11899-11914, 2014.

PERFIL DEL SOCIO COLABORADOR BUSCADO

Virólogo con capacidad de purificar la proteína E de la envuelta del virus SARS-CoV-2.

ÁMBITO/ALCANCE

Técnicas de diagnóstico virológico rápido del SARS-CoV-2, escalables industrialmente y aplicables a la asistencia sanitaria, con orientación prioritaria hacia el diagnóstico de los estadios precoces de la infección en humanos y que permitan predecir gravedad con fines de estratificación asistencial.

<input type="checkbox"/> Caracterización clínica-biológica-molecular de la enfermedad COVID19, estadios, estratificación pronóstico y complicaciones.
<input type="checkbox"/> Desarrollo de terapias innovadoras, nuevas moléculas antivirales, antisépticos y desinfectantes frente al SARS-CoV-2. Estudios de resistencia antiviral. Efectividad de intervenciones no farmacológicas, profilácticas y terapéutica
<input checked="" type="checkbox"/> Caracterización del virus SARS-CoV-2, conocimiento de la variación genética y antigénica del SARS-CoV-2 así como de la respuesta inmunológica al virus SARS-CoV-2 y de la interacción virus-huésped.
<input type="checkbox"/> Desarrollo de vacunas, eficacia y aplicabilidad.
<input type="checkbox"/> Vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 y epidemiología molecular: incidencia de la mortalidad y morbilidad. Factores ambientales y sociales de la propagación. Factores de riesgo y dinámica poblacional de la infección por el SARS-CoV-2.
<input type="checkbox"/> Impacto socio-económico de la enfermedad COVID19. Utilización de recursos de atención primaria, recursos hospitalarios generales, y recursos de cuidados críticos.
<input type="checkbox"/> Inteligencia artificial y análisis masivo de datos integrados orientados al control epidemiológico de la enfermedad COVID19
<input type="checkbox"/> Dispositivos médicos de ayuda al tratamiento de la enfermedad (por ejemplo respiradores) o equipos de protección
<input type="checkbox"/> Otras consecuencias de la pandemia

Con el envío de este formulario acepto la cesión, el uso y tratamiento de los datos por parte de las instituciones participantes únicamente para facilitar la conformación de equipos en torno a expresiones de interés. Las instituciones se comprometen a cumplir en todo momento con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

Envía tu Expresión de Interés al punto de contacto de tu institución:

FISABIO: innovacion_fisabio@gva.es

IIS LA FE: innovacion@iislafe.es / 618730095 (485607)

UPV: promocionidi@upv.es / 963877000 (ext:78396)

UJI: ocit@uji.es /964 387485