

Nombre proyecto: Red Genómica COVID-19

Código proyecto: ACT210085

Institución Principal: Universidad de Chile

Nombre director: Ricardo Verdugo Salgado

Resumen:

La enfermedad de Coronavirus (COVID-19), que es causada por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), se ha extendido rápidamente, provocando una pandemia mundial, con graves consecuencias para la salud pública. A la fecha, se sabe poco sobre el curso de la enfermedad, en particular como se modifica la severidad y los efectos a largo plazo, como el Síndrome de COVID Post-Agudo, también conocido como COVID largo. Aproximadamente el cincuenta por ciento de las diferencias en los síntomas agudos y a largo plazo, así como la gravedad de COVID-19, se espera que estén asociadas a la variación genética del hospedador.

De mismo modo, con el tiempo han surgido nuevas variantes genéticas del patógeno, que se asocian con distintos grados de capacidad infecciosa, edad de aparición y gravedad de la enfermedad. Actualmente, en Chile el estudio de los efectos de la variación genética, tanto en el hospedador como del patógeno, se ha visto obstaculizado por la falta de cohortes asociadas a biobancos con muestras de calidad y datos que puedan ser explorados rápidamente y correlacionados con secuencias genómicas virales a medida que aparecen nuevos casos.

Recientemente, los biobancos existentes en Chile crearon la llamada "Red Chilena de Biobancos de Investigación (RCBI)" con el objetivo de facilitar la normalización de los procedimientos, el almacenamiento y la recuperación de muestras y datos. C19-GenoNet surge para abordar este problema colaborando con la RCBI.

C19-GenoNet es una red multidisciplinar que conecta a investigadores, laboratorios de diagnóstico, hospitales, biobancos y centros genómicos, con el objetivo común de acelerar el descubrimiento de los factores genéticos de hospedadores y patógenos que modifican a corto y largo plazo las consecuencias de la infección con SARS-CoV-2.

Diferencias en las frecuencias alélicas de los genes que median la infección y el curso clínico de la enfermedad se han reportado en poblaciones humanas de todo el mundo. De norte a sur, la población chilena es heterogénea en su ancestría, por lo que es crucial analizar nuestra

variación genética para identificar los principales factores de riesgo genético asociados a la gravedad de la COVID-19 y sus consecuencias a largo plazo. Nuestra hipótesis es que la variación genética en la población chilena está asociada a los procesos biológicos que determinan la gravedad y la evolución clínica de la COVID-19. Al día de hoy, nuestro grupo ha establecido diez centros de reclutamiento desde Arica a Punta Arenas, todos ellos con procedimientos estandarizados a nivel de biobanco para el reclutamiento de pacientes y el procesamiento de muestras biológicas, que incluyeron la recolección y almacenamiento de plasma, buffy coats en RNA-later, y ADN del hospedador. Tres mil participantes fueron Geno tipificados a nivel del genoma completo por microarreglos y fenotipificados por una combinación de encuestas estandarizadas y registros clínicos. Nuestros resultados preliminares muestran que los pacientes con ancestría aymara pueden tener mayor riesgo de las formas graves de la enfermedad. Adicionalmente, en una cohorte de pacientes ya fue realizada una prueba de función pulmonar y una caracterización profunda de su estado inmunológico tras la fase aguda de la enfermedad.

Este trabajo ha sido realizado por proyectos independientes, dirigidos por grupos con experiencia en diferentes campos del conocimiento, que fueron financiados simultáneamente para estudiar la biología del hospedador de COVID-19. C19-GenoNet reúne a estos equipos de investigación multidisciplinarios para posibilitar estudios coordinados en base a los valiosos recursos de investigación creados por estos proyectos. La red también incluye grupos con amplia experiencia en biobancos, genómica y secuenciación, que trabajan junto a hospitales y tres laboratorios universitarios de diagnóstico de COVID-19. En este proyecto, dos centros de captación (Arica y Punta Arenas) se convertirán en biobancos.

Nuestra misión es avanzar en el conocimiento científico sobre los factores genéticos del hospedador, del patógeno y de su interacción con el ambiente que afectan a la progresión de la enfermedad a largo plazo, para facilitar el desarrollo de soluciones para la salud pública y la práctica clínica, basadas de nuevos biomarcadores, blancos terapéuticos y estrategias epidemiológicas. Nuestros objetivos son: (1) Establecer una red de biorrepositorios de COVID19 a lo largo de Chile, integrada en los biobancos de la red chilena, para apoyar el desarrollo de estudios 8 actuales y futuros de COVID-19; (2) Identificar nuevos modificadores genéticos de la historia natural de COVID-19 y de la respuesta a la vacunación en poblaciones con distinta ancestría amerindia; (3) Describir las redes de genes que explican los efectos genotipo-fenotipo para proponer la validación de biomarcadores predictivos; (4) Diseñar y probar puntajes de riesgo genético para predecir la gravedad de la COVID-19 y las secuelas asociadas al Síndrome de COVID Post-Agudo. Nuestra estrategia se basa en cohortes de seguimiento prospectivo de los casos de COVID- 19 con procedimientos armonizados y altos estándares éticos y de calidad para el reclutamiento y almacenamiento de muestras y datos. Se establecerá una red de biorrepositorios de COVID-19 en biobancos situados en el norte, centro y sur del país. Los participantes previamente genotipados serán

re-contactados un año después del diagnóstico por el nodo más cercano, para evaluar y caracterizar un eventual Síndrome Covid Post-Agudo. Se recogerá una nueva muestra de sangre de los participantes que presenten el síndrome y se evaluará, para la primera y segunda muestra tomada, el transcriptoma (genes codificantes y no codificantes de proteínas) y el proteoma de 100 participantes, con el fin de identificar biomarcadores predictivos del COVID largo y las redes de genes implicadas en la enfermedad.

Adicionalmente, se recolectarán hisopos nasofaríngeos de cualquier persona que se haya reinfectado y se secuenciara el genoma viral y el microbioma de 100 participantes. Se llevará a cabo una asociación del genoma completo y un mapeo por mezcla para la gravedad de la enfermedad, para la susceptibilidad del COVID largo y la reinfección. Mediante el establecimiento de una red de biobancos con recontactos periódicos, podremos realizar rápidamente un tamizaje de genoma completo similar, para futuras enfermedades infecciosas emergentes.

Difundiremos rápidamente los resultados a la comunidad científica, al público en general y a los responsables de la toma de decisiones. Nuestra red se distinguirá por la profunda caracterización de los participantes mediante el uso de una serie de herramientas que cubren los fenotipos clínicos, de estilo de vida, fisiológicos y moleculares.

También utilizaremos procedimientos estandarizados y trazables y proporcionaremos un almacenamiento seguro de bioespecímenes y datos. Por lo tanto, estableceremos una red de investigación con capacidad local para estudiar y comunicar rápidamente los hallazgos sobre los mecanismos moleculares que subyacen a la variación clínica entre los pacientes de futuras enfermedades contagiosas emergentes. Esta red está comprometida con el intercambio de datos y la ciencia abierta, por lo que creará colecciones de muestras en biobancos que estarán abiertas a otros y depositará todos los datos genómicos en repositorios públicos, protegiendo la privacidad de los participantes. Por ello, la red registrará su gestión de datos por los Principios Orientadores y Regulación General de Protección de Datos FAIR (GDPR(EU) 2016/679), para garantizar su Buscabilidad, Accesibilidad, Interoperabilidad y Reutilización. El Biobanco consolidado de la Universidad de Chile guiará la creación de nuevos biobancos en el norte y sur del país, que se convertirán en nodos de una red nacional. La red de biobancos asegurará la adopción de "Buenas Prácticas Clínicas" y "Buenas Prácticas de Biobancos" internacionalmente aceptadas.

La formación de los estudiantes y de los científicos que inician su carrera es clave para garantizar la sustentabilidad de las organizaciones y, por lo tanto, pondremos en marcha un programa educativo integral que comience por identificar, en los niveles de pre y postgrado, a los estudiantes prometedores y los motive a seguir una ruta científica en genómica y biomedicina ofreciéndoles becas y un entorno de trabajo atractivo. Un sistema de tutoría



**Agencia
Nacional de
Investigación
y Desarrollo**

Ministerio de Ciencia,
Tecnología, Conocimiento
e Innovación

guiara a investigadores jóvenes y posdoctorantes para que se conviertan en investigadores principales de sus proyectos. Para promover la colaboración, los estudiantes y los posdoctorantes serán cotutoreados por investigadores de diferentes grupos. La Red formara parte de redes globales tales como la Iniciativa Genética del Hospedador COVID-19, la Alianza Internacional de Enfermedades Comunes y el Consorcio Internacional de Cohortes HundredK+, para contribuir a los esfuerzos globales que buscan entender esta y otras nuevas enfermedades infecciosas.