

Embargo periodístico hasta las 12:00 a.m. del 13 de octubre de 2020



東京慈恵会医科大学  
THE JIKEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE  
Universidad de Medicina Jikei



## Comunicado de prensa

Organizaciones periodísticas que divulgan: Club de Prensa de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología, Club de Prensa de Ciencia

A quien interese:

12 de octubre de 2020

Universidad Médica de Tokio

Universidad de Medicina Jikei

International Space Medical Co., Ltd.

### Identificación de factores predictores de gravedad de la COVID-19 mediante biopsia líquida

- Expectativas no sólo para predicción, sino también para el desarrollo de nuevos tratamientos y el esclarecimiento de la patología.-

#### 【Resumen】

El equipo de investigación conformado por: Dr. Takahiro Ochiya quien es profesor del Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad Médica de Tokio, Dr. Yu Fujita quien es profesor asistente del curso de Investigación para el Descubrimiento de Fármacos Exosomales de la Universidad de Medicina Jikei, Dr. Kazuyoshi Kuwano profesor encargado de Neumología del curso de Medicina Interna de la Universidad de Medicina Jikei, Dr. Tokio Hoshina del departamento de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Medicina Jikei, Dr. Juntaro Matsuzaki quien es investigador en la sede de San Francisco de la Universidad de California (investigador externo del Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad Médica de Tokio), y la compañía International Space Medical Co., Ltd. representada por el Sr. Mitsuru Miyato, ha logrado identificar factores predictores de gravedad de la COVID-19, al realizar un análisis de exosomas y ácidos nucleicos en sangre mediante biopsia líquida, un método que se emplea ampliamente para el diagnóstico del cáncer u otros fines. Esto genera expectativas, ya que los exosomas y ácidos nucleicos identificados podrán ser útiles no sólo como biomarcadores predictivos, sino también para el desarrollo de nuevos tratamientos y el esclarecimiento de la patología.

#### 【Antecedentes de la investigación】

La biopsia líquida es un método mínimamente invasivo que es útil para la detección temprana del cáncer o para la selección de los medicamentos oncológicos, y consiste en el análisis de los ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos ribonucleicos (ARN), exosomas,

etc., que se encuentran en la sangre. Ya anteriormente otras investigaciones han indicado que, no sólo los pacientes con cáncer, sino también aquellos que padecen enfermedades infecciosas, muestran diferencias significativas en el contenido en sangre de ADN, ARN, exosomas, etc., en comparación con individuos sanos, incluso desde una etapa temprana de la enfermedad. Tomando como base esto, nuestro equipo de investigación se propuso indagar la posibilidad de predecir el agravamiento de la COVID-19 mediante el análisis de las diferencias del contenido de exosomas y ácidos nucleicos en la sangre.

En general, los ácidos nucleicos que se encuentran en la sangre están empacados dentro de unas cápsulas muy estables llamadas exosomas, que son secretadas por las células del organismo. Los exosomas son unas pequeñas vesículas envueltas en una bicapa lipídica, con un tamaño aproximado de 100 nm, que son secretadas por distintos tipos de células, y cumplen una función importante en la interacción celular.

Por ejemplo, una célula infectada por alguna bacteria o virus, puede utilizar a los exosomas para influir sobre las demás células que la rodean. En varios estudios se ha señalado que las células infectadas empaquetan los virus en exosomas y los expulsan fuera de sí mismas, o sea, mediante los exosomas dispersan el virus dentro del cuerpo. Sin embargo, no todos los exosomas son iguales. Si bien algunos exosomas actúan como factores que agravan la enfermedad, otros exosomas sirven como indicadores de la respuesta normal del organismo para vencer al virus. Esto quiere decir que, mediante el análisis de los exosomas y ácidos nucleicos de los pacientes infectados con el virus de la COVID-19, quizás se podría detectar rápidamente las señales que el organismo emite al momento del agravamiento de la enfermedad. Así, en la presente investigación se buscó identificar nuevos factores predictores de gravedad de la COVID-19 mediante biopsia líquida, sometiendo a análisis la sangre extraída de pacientes infectados al momento de la hospitalización.

### **【Resultados y conclusiones】**

Para la presente investigación, primeramente se tomaron en cuenta 42 pacientes que dieron positivo en la prueba PCR para detección de la COVID-19, y que fueron hospitalizados entre marzo y mayo del 2020 en el Hospital de la Universidad Jikei. De estos 42 pacientes, se descartaron 9 que al momento de la hospitalización ya se encontraban en condición grave según los criterios de estratificación de severidad de la OMS. Así, finalmente los sujetos de estudio fueron 31 pacientes que mostraban síntomas leves a la hora de la hospitalización, además de un grupo control conformado por 10 muestras de suero de sangre provenientes de individuos en condición saludable (Omiya City Clinic, representante: Dr. Ryo Nakagawa), sumando así un total de 41 muestras sometidas a análisis. De los 31 pacientes analizados, 9 de ellos llegaron a sufrir episodios de agravamiento durante la hospitalización, por lo que necesitaron recibir tratamiento con respirador artificial en la unidad de cuidados intensivos, mientras que a los 22 pacientes restantes se les dio de alta sin que llegaran a sufrir nada más que síntomas leves. Se realizó un análisis exhaustivo

mediante secuenciación de nueva generación (NGS) (ver \*1) y espectrometría de masas (LC-MS) (ver \*2), utilizando las muestras de sangre de los 31 pacientes (22 que se mantuvieron con síntomas leves y 9 que llegaron a tener síntomas graves) extraídas al momento de la hospitalización, y muestras de suero sanguíneo de 10 individuos en condición saludable, poniendo especial atención en los ARNs y las proteínas exosómicas contenidos en sangre. A partir de los resultados del análisis, se detectaron tres grupos distintos de biomarcadores predictivos para la detección temprana del nivel de agravamiento de los pacientes con COVID-19:

1. Proteínas exosómicas relacionadas a la respuesta antiviral:

Exosomas COPB2, PRKCB, entre otros.

2. Proteínas exosómicas y ARNs relacionados a la coagulación:

Exosomas MFAP4, ECM1, CAPN, FGG, CD147 entre otros.

ARNs tales como CDKN2B.AS1(ARNs no codificantes largos) (ver \*3) entre otros.

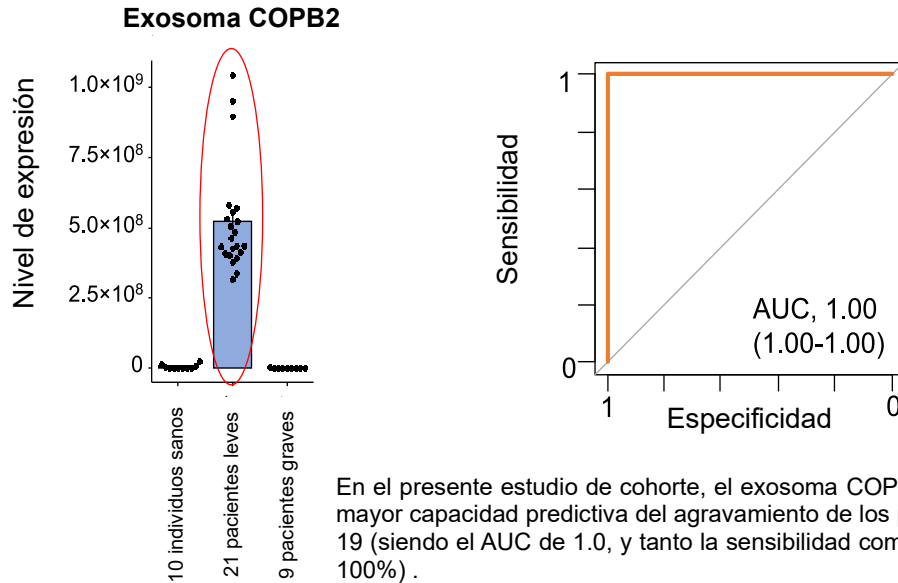
3. ARNs relacionados a trastornos hepáticos

microRNA-122-5p (microARNs) (ver \*4), SNORD33 (ARN nucleolar pequeño) (ver \*5) entre otros.

Entre los biomarcadores mencionados arriba, la proteína exosómica relacionada a la respuesta antiviral denominada COPB2 (componente de la vesícula COPI que es de importancia en el tráfico golgi-ER) fue la que mostró mayor capacidad predictiva del agravamiento de los pacientes de COVID-19 en el presente estudio de cohorte (siendo el AUC (área bajo la curva concentración-tiempo) de 1.0, y tanto la sensibilidad como la especificidad de 100%) . Esto quiere decir que, los pacientes que muestran un alto nivel del exosoma COPB2 en sangre al momento de la hospitalización (al momento de dar positivo en la prueba de detección del COVID-19), probablemente lograrán recuperarse sin llegar a sufrir ningún episodio de agravamiento (ver figura 1).

### Figura 1. Predicción temprana de agravamiento de la COVID-19 basada en el exosoma COPB2

Estadísticamente, las proteínas exosómicas relacionadas a la respuesta antiviral fueron el grupo con mayor nivel de expresión entre los pacientes con síntomas leves. Entre éstas, el COPB2 fue el que mostró los mejores resultados.

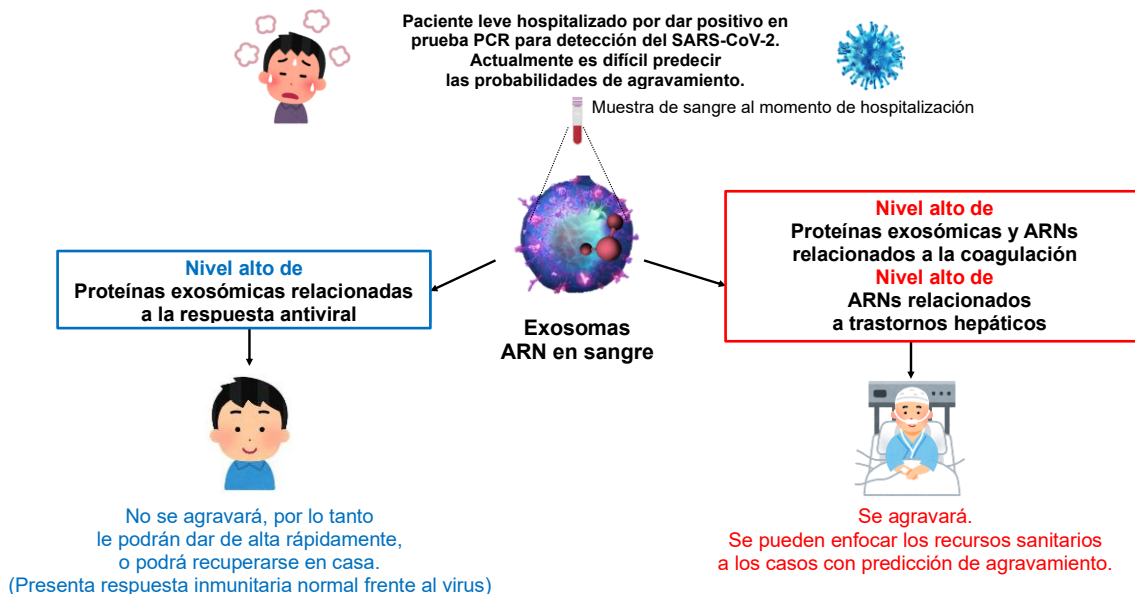


Por otro lado, con respecto al grupo 2 (marcadores relacionados a la coagulación) y al grupo 3 (ARNs relacionados a trastornos hepáticos), cabe señalar que en diversos estudios anteriores ya se había señalado que el nivel de capacidad de coagulación y los trastornos hepáticos sirven como factores predictivos del agravamiento de la COVID-19. Esto quiere decir que, los resultados del presente análisis reflejan la realidad ya conocida sobre los antecedentes clínicos de los pacientes de COVID-19. Además, aún en comparación con los niveles del dímero D que usualmente en el quehacer clínico se mide para determinar la capacidad coagulante, y con los niveles de la enzima hepática ALT (alanina aminotransferasa), tanto las proteínas exosómicas relacionadas a la coagulación como los ARNs relacionados a trastornos hepáticos, mostraron una excelente capacidad predictiva.

Así, a partir de los resultados del presente estudio sobre predicción temprana del agravamiento de pacientes de COVID-19 mediante biopsia líquida, se formula lo siguiente: los pacientes que muestran altos niveles de proteínas exosómicas relacionadas a la respuesta antiviral (grupo 1) tales como el exosoma COPB2, tienen alta posibilidad de no llegar a agravarse, mientras que los pacientes con altos niveles de proteínas exosómicas y ARNs relacionados a la coagulación (grupo 2) y/o ARNs relacionados a trastornos hepáticos (grupo 3) tienen alta probabilidad de agravamiento (ver figura 2). Lo cual sugiere a la vez, que los componentes exosómicos pueden actuar tanto como factores causales latentes del agravamiento de la COVID-19, así como

agentes paliativos de la misma enfermedad.

**Figura 2. Predicción temprana de agravamiento de la COVID-19 mediante biopsia líquida basada en exosomas y ARN en sangre**



### 【Futuras líneas de investigación y efecto de la difusión del conocimiento】

Con base en los resultados del estudio descrito aquí, actualmente se está realizando un análisis de validación con un diferente grupo de pacientes. La predicción de agravamiento de la COVID-19 mediante biopsia líquida, arroja expectativas de alcanzar una dimensión totalmente distinta a lo que se ha conseguido hasta el momento con los marcadores sanguíneos ordinarios y factores humorales como las citoquinas y quimiocinas. El punto importante aquí es que los exosomas circulan dentro de la sangre, son incorporados a las células y regulan la expresión génica. De hecho, algunas de las moléculas arriba mencionadas ya están siendo utilizadas como moléculas objeto en terapias dirigidas contra el SARS-CoV-2, o sino al menos han sido descritas como moléculas relacionadas a la enfermedad causada por dicho virus. Por lo tanto, es probable que los factores descubiertos en el presente estudio sean, no solamente simples biomarcadores sanguíneos, sino también factores implicados en los mecanismos principales del agravamiento de la COVID-19. Hay expectativas de lograr desarrollar nuevos tratamientos contra la COVID-19, basados en el incremento o disminución del nivel de los exosomas y/o los ARNs. Así, actualmente se está desarrollando un kit de diagnóstico con el exosoma COPB2.

### 【Explicación de términos】

\*1 Secuenciación de nueva generación (NGS): es un método de análisis de alta precisión

que hace posible secuenciar desde miles hasta millones de segmentos de ADN en forma paralela. Gracias a este método, ha llegado a ser posible el análisis de expresión de los distintos tipos de ARN que se mencionan más abajo.

\*2 Espectrometría de masas (LC-MS): Se trata de un método para analizar exhaustivamente el contenido de proteína en una muestra.

\*3 ARNs no codificantes largos: Un tipo de ARN no codificante (ARN que no se traduce en una proteína) que tiene una longitud de 200 nucleótidos o más.

\*4 micro-ARN: Un tipo muy pequeño de ARN no codificante (ARN que no se traduce en una proteína) que tiene una longitud entre 20 a 25 nucleótidos. Se trata de un ácido nucleico funcional.

\*5 ARN nucleolar pequeño: Un tipo de ARN no codificante que como lo dice su nombre está formado por una molécula pequeña.

○ **Información de contactos para consultar sobre el presente estudio**

Dr. Takahiro Ochiya

Profesor del departamento de Investigación sobre Medicina Molecular y Celular del Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad Médica de Tokio.

E-mail: [tochiya@tokyo-med.ac.jp](mailto:tochiya@tokyo-med.ac.jp)

Dr. Yu Fujita

Profesor asistente del curso de Investigación para el Descubrimiento de Fármacos Exosomales de la Universidad de Medicina Jikei

E-mail: [yuugot@jikei.ac.jp](mailto:yuugot@jikei.ac.jp)

Sr. Mitsuru Miyato

Director Ejecutivo General y *fellw* de International Space Medical Co., Ltd.

E-mail: [miyato@ism.bio](mailto:miyato@ism.bio)

○ **Información de contactos para consultar sobre el comunicado de prensa**

Oficina de Relaciones Públicas y Promoción de la Cooperación Social del Departamento de Asuntos Generales de la Universidad Médica de Tokio  
TEL: 03-3351-6141 (Central telefónica)

Oficina de Relaciones Públicas del Departamento de Planificación Administrativa de la Universidad de Jikei  
TEL: 03-3433-1111 (Central telefónica)  
E-mail: [koho@jikei.ac.jp](mailto:koho@jikei.ac.jp)

Oficina de relaciones Públicas de International Space Medical Co., Ltd.  
TEL: 03-4216-0238 (Central telefónica)  
E-mail: [info@ism.bio](mailto:info@ism.bio)  
TEL: 090-1842-7113 (teléfono móvil del Director Ejecutivo General Sr. Miyato)



# 日本経済新聞

10月13日

火曜日

発行所 日本経済新聞社  
東京本社 電話(03)3270-0251  
〒100-8066 東京都千代田区大手町1-3-7  
大阪本社 電話(06)7639-7111  
名古屋支社 電話(052)243-3311  
西部支社 電話(092)473-3300  
札幌支社 電話(011)281-3211

## コロナ重症化を判別

### 東医大 血液中のたんぱく質で

東京医科大学の落谷孝広教授らは新型コロナウイルス感染症で重症になりやすい人の判別に使えるたんぱく質を見つけた。血液中にこのたんぱく質がある人は、発症しても軽症のままだという。重症の危険がある人だけを洗い出し、治療に専念できるようにする。

研究グループは新型コロナウイルスで軽症だった患者31人の血液を採取し、血液中の「エクソソーム」と呼ぶ微粒子が含むたんぱく質を調べた。入院後に重症化した9人と軽症のまま退院した22人を比べると、退院した全員に「COPB2」というたんぱく質があった。このたんぱく質が免

疫に関わっているとみられる。研究グループは検査技術も開発中で、数時間での判別を見込んでいる。感染者の血液中のたんぱく質を調べれば、重症になるか軽症になるかを判定できる。このたんぱく質は免疫に関わっており、治療薬の開発にも役立ちそうだ。

3月8日 第3種郵便物認可 ©毎日新聞社 2020 (日刊)



# 新毎日

10月15日(木)

2020年(令和2年)

発行所: 東京都千代田区一ツ橋1-1-1  
〒100-8051 電話(03)3212-0321  
毎日新聞東京本社

## コロナ重症化予測 血中候補物質特定

### 東京医大など

新型コロナウイルスに感染した人が重症化するかどうかを予測するのに役立つ可能性のある血液中の物質を複数特定したと、東京医大や東京慈恵医大のチームが12日、発表した。チームの落谷孝広・東京医大教授(分子腫瘍学)は

「事前に重症化する人を予測できれば、入院する患者が減り、医療崩壊を回避できる」としており、物質の有無を調べる検査キットの開発を進めている。

チームは入院時に軽症だった患者31人の血液を分析した。血中で細胞間の情報伝達を担う「エクソソーム」と呼ばれる物質を調べると、軽症で退院した22人全員から免疫に関わるたんぱ

く質「COPB2」が検出された。一方、後に重症化した9人からは検出されなかった。

また、肝障害に関わる「マイクロナ」(Mikron)という微小物質の一種が、重症化した9人の血中から多く見つかるなどした。

【おこわり】

第3木曜日掲載のコラム「坂村健の目」は今月休みます。