



Jornadas científicas conjuntas de las Reales Academias de Ingeniería, Nacional de Medicina, Nacional de Farmacia y Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

***CORONAVIRUS. RETOS Y SOLUCIONES
PARA LA COVID-19***

***DESDE LOS ÁMBITOS DE LA INGENIERÍA,
LA CIENCIA Y LA SANIDAD***

**RESÚMENES DE LAS SESIONES
POR LOS SECRETARIOS GENERALES
DE LAS RR.AA.**



ÍNDICE

1. Introducción
2. Real Academia de Ingeniería
D. Eloy Álvarez Pelegry. Secretario general
3. Real Academia Nacional de Medicina
D. José Miguel García Sagredo. Secretario general
4. Real Academia Nacional de Farmacia
D. Antonio R. Martínez Fernández. Secretario general
5. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales
D. Esteban Domingo Solans. Vicepresidente



1. Introducción.

Durante los días 19 y 20 de enero tuvieron lugar las Jornadas científico conjuntas de las Reales Academias de Ingeniería, Nacional de Medicina, Nacional de Farmacia y de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

Las Jornadas constaron de cuatro sesiones, cada una de ellas a cargo de las citadas academias. Las sesiones estuvieron constituidas por ponencias, e intervenciones de panelistas, a las que siguieron coloquios y debates en cada mesa de sesiones.

Al finalizar la cuarta sesión, y con anterioridad a la clausura de las Jornadas por el Ministro de Ciencia e Innovación, D. Pedro Duque, tuvo lugar el resumen de las sesiones por los secretarios generales de las RR.AA.

En este documento, se recogen las intervenciones de los cuatro secretarios generales, siguiendo el orden de intervención en las Jornadas.



2. Real Academia de Ingeniería. Por Eloy Álvarez Pelegry. Secretario general.

En la sesión se realizaron cuatro presentaciones, la primera, titulada *Cómo construir modelos bayesianos de inteligencia artificial para gestionar una pandemia*, fue llevada a cabo por el académico de la RAI y de la de Ciencias, **Enrique Castillo Ron**.

En dicha ponencia se describieron las etapas para la construcción de los modelos, comenzando por la identificación de los diferentes estados en que puede encontrarse la población: la susceptible, la expuesta, la hospitalizada, la ingresada en UCIS, la recuperada y la que ha fallecido. El ponente señaló que son importantes las transiciones desde un estado a otro. Siendo los elementos anteriores importantes para definir la estructura del modelo.

Para construir el sistema de ecuaciones del modelo éstas pueden plantearse en forma de ecuaciones diferenciales o mediante un sistema de ecuaciones funcionales en diferencias. El ponente señaló también que al cambiar los valores de las tasas de un estado a otro, cambian las curvas que muestran la evolución entre diferentes estados. Y para obtener los valores de las tasas pueden seguirse diferentes criterios, y una vez estimadas éstas se pueden utilizar los modelos para predecir la evolución de la pandemia.

Enrique Castillo señaló, que el método de las ecuaciones diferenciales es determinista y no aporta información sobre la incertidumbre que es importante tener en cuenta.

Para solventar este problema, se pueden añadir variables aleatorias, de tal manera, que las predicciones del modelo tengan un carácter aleatorio. Una forma de abordar esto es asignar a las predicciones



ciertas probabilidades, lo que supone indicar rangos para cada uno de los parámetros que se están prediciendo.

Otra forma de abordarlo es suponer que las tasas de paso, de un estado a otro, en lugar de ser número fijos sean variables aleatorias, de tal manera que si se conocen éstas se puedan obtener resultados mediante simulaciones. Este enfoque es el que se sigue en los métodos bayesianos.

El ponente argumentó que los modelos bayesianos son mejores y más completos que los deterministas y permiten ir más allá de los estimadores puntuales, y con intervalos de confianza, de los modelos aleatorios tradicionales. También puso de relieve la relevancia de la calidad, la desagregación y la fiabilidad de los datos.¹

La segunda ponencia fue impartida por el académico **César Dopazo García**, académico de la RAI y profesor honorario de la Universidad de Zaragoza, y versó sobre *SARS-CoV2. Hechos opiniones y modelo*.

El ponente trató tres cuestiones: el modelo de propagación, la economía y la salud, y la España post vacuna. Enmarcó su exposición en una concepción de la ingeniería como integradora de aspectos técnicos, económicos, sociales y de sistemas útiles para los ciudadanos.

En primer lugar abordó el modelo mediante el paralelismo con las ecuaciones de las llamas turbulentas de premezcla identificando correspondencias entre la convección y la difusión molecular con las interacciones entre comunidades autónomas o a nivel más local. Tras establecer simplificaciones en las hipótesis, expuso la simulación matemática de la propagación, estableciendo reglas de propagación y ecuaciones o algoritmos para recoger la evolución temporal del proceso. Aportó los resultados de la implementación del modelo, estableciendo finalmente algunas consideraciones sobre los errores de los modelos estocásticos y la relevancia de la sensibilidad de los modelos deterministas.

¹ Puede verse la intervención completa del académico Enrique Castillo en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZStmFA&t=8225s>, a partir del minuto 4:05.



En el segundo bloque de su presentación trató sobre los efectos económicos del confinamiento total, examinado la relación de éste con el hundimiento del PIB, y los criterios para definir un confinamiento selectivo. Aportó resultados comparativos de países y puso de manifiesto la importancia de establecer criterios para la reducción selectiva de la actividad.

Finalmente se refirió a la España post-vacuna indicando que los fondos de la Unión Europea y los nacionales suponen una oportunidad para trasformar el sistema productivo; abogando por una planificación estratégica a nivel nacional y por el establecimiento de hojas de ruta a medio y largo plazo, como posibles trayectorias, revisables, para transitar desde la situación actual a metas finales más sostenibles científica, social y económicamente.

Finalmente propuso que las academias deberían aportar soluciones útiles para los ciudadanos, y para guiar a los gestores.²

En la tercera ponencia **Javier Jiménez Sendin**, académico de la RAI y de la Academia de Ciencias trató sobre la *Mecánica de la trasmisión aérea de virus respiratorios*".

Comenzó por distinguir entre la transmisión directa por las gotas, la indirecta (fómites) y la aérea (aerosoles). Pasó luego a establecer una clasificación de las gotas indicando que los aerosoles se encuentran en tamaños menores de la 10-50 micras, señalando la relación entre la velocidad de caída de las gotas y su diámetro, teniendo esto relación con la evaporación de las mismas; ya que la distinción entre tamaños depende de cuál de los dos procesos anteriores sea más rápido.

Si la gota se seca antes de caer, deja un núcleo sólido que puede contener viriones (partículas de virus viables), que pasa a formar parte de un aerosol y puede permanecer en suspensión durante horas.

² Puede verse la intervención completa del académico César Dopazo en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 28:20.



Trató también sobre los mecanismos de contagio estableciendo las relaciones entre la producción del virus con la concentración y con el volumen, e inversamente proporcional al tiempo de inactivación, para examinar luego la probabilidad de infección. Señaló también otras formas de generar aerosoles como los debidos a movimientos, que en el interior de una sala genera polvo y aerosoles, o las que pueden generarse a partir de fómites.

Finalmente señaló que hay una gran variabilidad de parámetros que hacen difícil establecer reglas únicas y en cuanto a las vías de contagio incluyó, aparte de la directa por gotas, la indirecta por fómites y la aérea por aerosol respiratorio; la vía aérea por fómites aerosolizados. Y dada la naturaleza de los problemas propuso una mayor colaboración entre ingenieros y médicos.³

La última ponencia de la sesión, con el título *Las ciencias de datos en la lucha contra el SARS-CoV-2: la experiencia en la Comunidad Valenciana* fue presentada por **Nuria Oliver Ramírez**, académica de la RAI, y cofundadora y vicepresidenta de ELLIS.

La ponencia describió el trabajo de un equipo multidisciplinar de investigadores de la comunidad valenciana trabajando con la dirección general de análisis y políticas públicas de presidencia.

El alcance del mismo tiene cuatro áreas: el análisis de la movilidad agregada, los modelos epidemiológicos computacionales, los modelos predictivos y la ciencia ciudadana.

En el primer área se analizaron datos agregados y anonimizados a partir de la red de telefonía móvil, compartidos por el Instituto Nacional de Estadística, que contemplaba diferentes períodos de tiempo. Se desarrollaron algoritmos de agregación de datos a diferentes niveles zonales y se construyeron varios indicadores de movilidad para cada día y cada escala geográfica. Los datos y resultados presentados en la ponencia

³ Puede verse la intervención completa del académico Javier Jiménez Sendín en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 1:10:30.



permiten evaluar el cumplimiento de las medidas de contención de movilidad e incluso prevenir la dispersión de los brotes del virus.

En el terreno de los modelos epidemiológicos computacionales se desarrollaron modelos meta-poblacionales tipo SEIR y modelos individuales de agentes. En este segundo modelo, se estableció la interacción entre la capacidad existente para llevar a cabo un seguimiento de los contactos reales y la curva epidemiológica, con el fin de elaborar diferentes escenarios para la evolución de la pandemia.

En cuanto a los modelos predictivos, a corto plazo de tipo ARIMA, permitieron estimar, diariamente, en cada uno de los veinticuatro departamentos de salud de la Comunidad Valenciana el número de casos hospitalizados, de casos activos, de personas ingresadas en cuidados intensivos y de fallecidos con un horizonte temporal de cinco días.

En el área de ciencia ciudadana la ponente señaló que se diseñó y lanzó una encuesta “online” con veinticinco preguntas que ha aportado información sobre temas clave para la pandemia, sobre los que no existen datos captados de manera sistemática. La presentación incluyó numerosos gráficos que aportan una valiosa información sobre diferentes aspectos, entre otros sobre las actitudes ciudadanas el impacto psicológico de la pandemia o las medidas de protección individual.⁴

Para finalizar deseo agradecer a los ponentes el trabajo en la preparación de sus presentaciones, y a las otras academias su colaboración para organizar y llevar a cabo estas Jornadas, y en particular a los secretarios generales de las mismas.

⁴ Puede verse la intervención completa de la académica Nuria Oliver Ramírez en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 1:37:40.



3. Real Academia Nacional de Medicina Por José Miguel García Sagredo. Secretario general.

La sesión correspondiente a la RANME denominada *Conocimiento y tratamiento de la Covid-19*, comenzó puntualmente a las 12 horas con la intervención del Secretario General agradeciendo a la Real Academia de Ingeniería su organización y hospitalidad. Tras un pequeño resumen de la actividad de la RANME sobre Covid-19 y SarsCov2 consistente en 17 sesiones dedicadas a la pandemia con 34 ponentes y un número extraordinario de la Revista Anales de la RANM con 23 artículos sobre el tema, pasa a presentar a cada uno de los ponentes.

El Prof. Luis Martí Bonmatí⁵, Académico de Número sillón Radiología, disertó sobre *Inteligencia artificial e ingeniería computacional en imagen médica aplicado al diagnóstico de la COVID-19*.

Comenzó mostrando imágenes de radiografías torácicas en las que aparecen los cambios provocados por la infección por SarsCov2 en el pulmón y sus tejidos, en los que se ve un patrón típico bilateral en vidrio deslustrado con engrosamiento septal y que se adelantaba al prueba del PCR en el diagnóstico de la enfermedad.

Paralelamente, el TAC mostró una mayor sensibilidad no solo en la detección del patrón en vidrio deslustrado sino también mostrando dilataciones vasculares y anomalías bronquiales. Además, a medida que la infección avanza aparecen patrones de consolidación y fibrosis.

Asumiendo que las imágenes médicas servían para diagnosticar tempranamente la infección por SarsCov2 y que podían tener un significado clínico-pronóstico, era fácil pensar que la inteligencia artificial (IA) podría aplicarse para ayudar en las decisiones clínicas, pero para que la IA tenga un impacto clínico son necesarios una serie de requisitos:

⁵ Puede verse la intervención completa del académico Luis Martí Bonmatí en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 2:27:20.



a) arquitectura digital, b) bases de datos y repositorios, c) entrenamiento, d) privacidad y seguridad, e) soluciones en la nube y e) un conjunto mínimo de datos clínicos.

El ponente que ha participado en el desarrollo e implementación de procesamiento de imágenes médicas para ser utilizadas en diferentes situaciones de práctica clínica y que asimismo participa en el desarrollo y validación de grandes repositorios de datos y sistemas de decisión clínica mediante el uso de inteligencia artificial (ya que coordina 2 proyectos europeos H2020 sobre AI -proyecto PRIMAGE, CHAIMELEON como Director del Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario La Fe, de Valencia) ha creado un repositorio de imágenes médicas con datos estructurados lo que le ha permitido realizar un entrenamiento del sistema usando IA. El sistema de IA es capaz de estimar datos sobre la necesidad de ingreso en UCI, la posibilidad en porcentaje de fallecimiento, cuando dar el alta, etc.

En su disertación ha destacado un aspecto muy importante, el de la seguridad. Está establecido en tres niveles que manejan datos anonimizados que dependiendo del nivel pueden ser reversibles o irreversibles. La plataforma junto con un visor de imágenes ofrece datos estructurados y por niveles y es capaz de segmentación automática por órganos, cuantificación automática e identificación de normalidad, de esta forma es capaz de ofrecer probabilidad de afectación y diagnóstico y ayuda en la toma de decisiones.

Por último, hace notar que la plataforma surge de varias spin-off de su grupo en Valencia que han conseguido diferentes patentes. Concluye que la IA y la ingeniería computacional en imagen médica aplicada al diagnóstico de la covid-19 es capaz de:



a) priorizar los casos anormales, b) detectar las alteraciones, c) clasificar los estudios por similitud Covid, d) gradar su extensión, e) estimar la gravedad del paciente y f) predecir eventos clínicos finales (intubación, hospitalización, UCI, mortalidad).

El Prof. D. Miguel Sánchez García⁶. Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Académico de número, Sillón de Medicina Intensiva, disertó sobre *Manejo en cuidados intensivos de los enfermos con COVID-19*.

Comenzó exponiendo cuales en la primera ola de la Covid-19 eran los puntos a considerar: a) criterios de ingreso y capacidad de camas, b) equipamiento, tamaño, RRHH, material fungible, c) soportes respiratorios, y d) parámetros ventilatorios y tratamiento farmacológico.

Pasó a exponer que los datos acumulados en Madrid en la primera ola fueron de 36.000 hospitalizados y 3.000 ingresados en UCI, esto supuso que tuvieran que adaptarse los hospitales hasta el punto de pasar de 600 a 1.800 camas de UCI, esto es un incremento del 300%, dando una idea de las necesidades de espacio, contratos de personal y compras de equipamiento, pero, sobre todo, la necesidad de formación rápida del personal necesario. A modo de ejemplo pasaron de una media de 60 personas de guardia en UCI en un día a 200.

Debido al aprendizaje que llevó consigo superar la primera ola, en la segunda los ingresos en la UCI pasaron de 30-50% al 7%, los ingresos se hicieron antes, aumentó el porcentaje de pacientes que no se intuban y la mortalidad en la UCI pasó de 44% a 26%.

Un hito importante fue el uso de gafas nasales de alto flujo como sustituto de la ventilación mecánica. Otro cambio en la segunda ola fue el

⁶ Puede verse la intervención completa del académico Miguel Sánchez García en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZStmFA&t=8225s>, a partir del minuto 2:34:00.



tratamiento farmacológico. Consistió fundamentalmente en abandonar el uso de interferón, de la hidroxicloroquina, disminuir el uso de antibióticos y aumentar el tratamiento con corticoesteroides, siempre valorando el dilema enfermedad viral/fase inflamatoria. Concluye que lo aprendido en el tratamiento farmacológico es el uso de corticoides, anticoagulantes y algunos antibióticos como ceftriaxona y levofloxacina. Pasó a exponer los ensayos clínicos que se han realizado respecto al tratamiento farmacológico, algunos de ellos contradictorios.

El trabajo que han hecho desde las UCI de la Comunidad Autónoma de Madrid analizando los factores de riesgo, mediante análisis multivariante, muestra un incremento de riesgo con las variables edad, índice de masa corporal y días de hospitalización.

Acaba mencionando la elaboración de los procedimientos en traslados de enfermos críticos y los protocolos guías en UCI.

El Prof. José Manuel Ribera Casado⁷. Catedrático Emérito de Geriatría. Sillón de Gerontología y Geriatría, expuso la discriminación que supone la edad, discriminación que pormenorizó en los siguientes puntos: a) mensaje falso de que los ancianos son los que se mueren, b) edad como criterio negativo para ingresos hospitalarios o acceso a recursos, c) la discriminación que se ejerció sobre las residencias de mayores llegando tarde las ayudas, d) los protocolos en los que siempre se considera aparte a los mayores, e) consideración de los mayores como grupo no productivo y f) no contaron en los ensayos clínicos (de 847 ensayos, el 50% no considera a los mayores), g) los medios han presentado una imagen desfavorable de este grupo de población. Todo ello ha hecho que el sentimiento subjetivo es el de no ser tenidos en cuenta.

El Prof. Jorge Alvar Ezquerra⁸. Asesor Senior del programa Leishmaniasis en *Drugs for Neglected Disease initiative* (DNDi). Sillón

⁷ Puede verse la intervención completa del académico José Manuel Ribera en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 3:07:00



Medicina Preventiva y Social. Comenzó exponiendo el comportamiento de la pandemia en diferentes partes del mundo mostrando como Europa con un 29% del total de casos, tiene el 45% de los fallecidos por Covid-19, probablemente pueda explicarse de una forma simple por la distribución de la edad de la población europea, pero lo cierto es que es mayor la letalidad en los países con renta más alta. Otro aspecto de desigualdad al que se refirió es el de las vacunas preguntándose cómo será la vacunación en los países en desarrollo.

En España resalta que cada vez son más jóvenes los que se infectan hasta el punto de que se ha criminalizado a la juventud acusándoles de falta de solidaridad y se pregunta cuál es la responsabilidad de la sociedad en su educación y donde está el Instituto de la juventud.

También resalta la discusión sobre el binomio salud-economía y un problema que se avecina con las vacunas que están en desarrollo ¿Cómo buscar grupos placebo en los ensayos clínicos?

Tras preguntarse sobre cuál es el papel de la sanidad en la atención de los pacientes post-Covid con complicaciones crónicas, termina poniendo sobre la mesa lo difícil que es tomar decisiones con la “infodemia” actual.

Finalmente el coloquio-debate fue moderado por: D.^a María Castellano Arroyo. Catedrática de Medicina Legal, planteando preguntas, trasmitiendo otras desde la audiencia.



4. Real Academia Nacional de Farmacia.

Por Antonio R. Martínez Fernández. Secretario general.

La sesión correspondiente a la RANF, denominada “Vacunas anti-Covid-19” comenzó a las 9:30 de la mañana del segundo día con la intervención del Secretario General presentando a cada uno de los dos ponentes: Dra. María José Alonso Fernández, medalla 26, Catedrática de Tecnología Farmacéutica y Dr. Mariano Esteban Rodríguez, medalla 33, Profesor de Investigación del CNB, así como a los panelistas catedráticos de Microbiología Dr. César Nombela, medalla 13, Dr. Rafael Sentandreu, medalla 18 y Dr. Victor J. Cid, moderados por la Dra. Mercedes Salaices, medalla 3.

La Profesora, María José Alonso Fernández⁹ describió su ponencia denominada: *Sistemas de transporte y liberación de inmunógenos*.

La aplicación de las micro y nanotecnologías al desarrollo de vacunas persigue dos objetivos concretos: (1) Proteger a los inmunógenos frente a su degradación prematura y conseguir su transporte dirigido y preferente hacia las células del sistema inmune, (2) Conseguir una liberación controlada y prolongada del sistema inmunizante, para así lograr una protección duradera en el tiempo. Se crean así vacunas termoestables, almacenables a temperatura ambiente, inyectables o no inyectables, es decir vacunas que se puedan administrar por vías alternativas a la inyección, como la nasal. La nanotecnología es el punto crítico para la formulación de antígenos en general y, en particular, de aquéllos basados en ARN mensajero (ARNm). En este último caso, las nanopartículas son capaces de transportar, las cadenas de ARNm, que contienen la información genética para producir un antígeno, al interior de la célula y liberarlas en su interior de forma inalterada. Desarrollan así los dos tipos de respuesta inmune, celular y humoral, ambos necesarios para lograr una buena y duradera protección.

⁹ Puede verse la intervención completa de la académica María José Alonso en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZStmFA&t=8225s>, a partir del minuto 3:39



El Laboratorio que dirige, en la Universidad de Santiago de Compostela, lleva trabajando tres décadas en el desarrollo de nanovacunas, vacunas que además de dar lugar a la respuesta inmune esperada han podido ser administradas por vía nasal y tienen propiedades termoestables. En el contexto de la vacuna COVID, su iniciativa partió de la experiencia previa, en colaboración con los doctores Felipe García y Mariano Esteban, en el desarrollo de una vacuna frente a VIH basada en el uso de ARN mensajero. Esta experiencia les llevó a utilizar el mismo planteamiento para el desarrollo de una vacuna frente al coronavirus. Una vez conocida la secuencia viral y, más concretamente, la de la proteína de las espículas del virus, las etapas del trabajo que han venido realizando son:

1. Estudio de las secuencias peptídicas de la proteína de las espículas con mayor probabilidad de ofrecer una inmunogenicidad tanto de tipo humorar (anticuerpos) como de tipo celular (linfocitos T citotóxicos). Este estudio se llevó a cabo mediante técnicas de inteligencia artificial y simulación computacional.
2. Fabricación del ARNm a partir del plásmido ADN codificante de las secuencias peptídicas seleccionadas.
3. Formulación del ARNm en diferentes tipos de nanovehículos, previamente validados para moléculas ARNm que han servido de modelos.
4. Evaluación de la actividad *in vitro* del ARNm en cultivos de células inmunológicas.
5. Evaluación *in vivo* en ratones de la actividad del antígeno en términos de respuesta inmune humorar (anticuerpos) y celular (células T).

En estos momentos, se encuentran en la fase 5. Alienta saber que los prototipos de vacunas comercializadas en Estados Unidos y Europa (Pfizer/BionTech y Moderna) se basan en tecnologías muy similares.

El Dr. Mariano Esteban Rodríguez¹⁰ departió sobre su experiencia a través de la conferencia: *Vacunas vehiculadas por virus: tipos que las desarrollan y situación española.*

¹⁰ Puede verse la intervención completa del académico Mariano Esteban en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 31:12



Con su grupo, inició el trabajo hacia la obtención de una o varias vacunas, el mismo día en que se publicó la secuencia del genoma del virus.

Antes de describir su trabajo específico analizó sucintamente la evolución conceptual de las vacunas y valoró la situación actual de las creadas contra el coronavirus, haciendo hincapié de que no todas son iguales, aun cuando muchas de ellas se dirijan al mismo objetivo: la proteína S de la espícula; todas van a contar con una interacción diferente con la célula hospedadora, lo que ocasionará diferentes tipos de respuesta en rapidez, fragilidad y durabilidad de la inmunidad causada.

Su plataforma utiliza un virus grande, procedente del virus vacuna con el que se erradicó la viruela, muy modificado en su genoma, capaz ahora de penetrar en las células e iniciar su ciclo citoplásmico, sin capacidad de reproducirse, es el virus modificado de la cepa Ankara del virus vacuna, útil una vez más, como caballo de Troya capaz de transportar al interior de la célula hospedadora el/los códigos (ARNm) inductores de la formación del antígeno deseado. Tras describir el proceso de inserción en el genoma del vector del gen completo de la proteína de la espícula, explicó los resultados en la inducción de inmunidad en una sucesión de modelos: ratón, ratón humanizado, criceto y macacos. En diferentes protocolos de una sola dosis vacunal o combinando con otro tipo de vacuna génica, indica que ocasiona anticuerpos neutralizantes, es decir, induce inmunidad humoral intensa. También las diferentes modalidades incrementan los niveles de respuesta celular (CD4, CD8), con excelente activación de células memoria. En ratón inmunizado la vacuna protege frente a la infección experimental.

En el momento, la empresa Biofabri del grupo Zendal, establecido en Porriño (Pontevedra) fabrica los lotes técnicos con los que se iniciarán los ensayos clínico en fase I y fase II. La producción de la vacuna puede ser rápida y en volumen considerable. Es la plataforma vacunal más avanzada de las tres destacadas que se desarrollan en España.

Finalizadas las ponencias, dirigida por la **Dra. Dña. Mercedes Salaices**, se inició la segunda parte de la sesión con la intervención invitada de los



panelistas, **Dr D. César Nombela Cano¹¹**, **Dr. Rafael Sentandreu Ramón** y **Dr. Víctor Jiménez Cid**. Tras breves introducciones, hicieron un conjunto de preguntas, completadas a su vez por aquellas realizadas por seguidores del evento a través del sistema de conversación de Youtube que fueron contestadas ampliamente por los dos ponentes.

Solicitando disculpas, ya que empleamos también el tiempo del descanso, el Secretario que suscribe cerró el acto.

¹¹ Puede verse la intervención completa del académico César Nombela en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZStmFA&t=8225s>, a partir del minuto 1:08:34



5. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Por Esteban Domingo Solans. Vicepresidente (*).

Resumen de la sesión titulada *La contribución de la ciencia al conocimiento de la COVID-19*, celebrada el 20.1.21 en el marco de la sesión de cuatro Academias sobre *Coronavirus, retos y soluciones para la COVID-19 desde los ámbitos de la Ingeniería, la Ciencia y la Sanidad*.

Actuaron como presentadores y moderadores los **Dres. Esteban Domingo** (en sustitución de la Secretaria General de la RAC, **Dña. Ana Crespo**) e **Inmaculada Ortiz**.

La ponencia de la **Dra. Nuria Verdaguer**¹² se tituló: *Cómo entra un virus en la célula. El caso del SARS-CoV-2*. Introdujo la importancia de la entrada de los virus en la célula como etapa esencial de su ciclo de infección. Describió la estructura tridimensional del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 reconstruido mediante técnicas de crio-microscopía electrónica y difracción por rayos X de proteínas individuales. Mostró la estructura del virus con una envuelta lipídica y destacó la doble función que tienen las partículas víricas de proteger y transportar el material genético, en este caso un ARN mono-catenario de unos 28.000 nucleótidos, así como de mediar en su entrada en la célula hospedadora. Describió el ciclo replicativo del virus desde la interacción con el receptor, entrada en la célula, desencapsidación del ARN, su transcripción para dar múltiples mensajeros que expresan las proteínas víricas, formación de partículas progenie y su liberación al exterior de la célula, para iniciar nuevas rondas de infección. Señaló varias etapas susceptibles de ser dianas de agentes antivirales, con especial énfasis en la entrada del virus en la célula y la replicación del ARN catalizada por un complejo que incluye la subunidad nsp12 que contiene el centro catalítico para la síntesis del ARN vírico. En

(*) Debido a la pandemia D.ª Ana Crespo, secretaria general de la RAC, no pudo hacer el resumen que realizó Esteban Domingo.

¹² Puede verse la intervención completa de la académica Nuria Verdaguer en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZStmFA&t=8225s>, a partir del minuto 2:07:00.



ambos aspectos su grupo está implicado en proyectos de programas de respuesta a la COVID-19 actualmente en marcha.

Respecto a la entrada del virus en la célula, describió la estructura trimérica de la glicoproteína de superficie S (del término inglés “spike” o espícula) que interacciona con el principal receptor del virus, la carboxipeptidasa ACE2 (enzima convertidor de angiotensina 2). La proteína S sobresale en la superficie de la partícula y presenta una doble conformación: una cerrada y otra abierta o extendida que expone el dominio de unión al receptor. Describió a nivel atómico la interacción entre ACE2 y S, así como los cambios conformacionales que conducen a la liberación de un dominio peptídico que permite la fusión del virus con la membrana celular, previa a la entrada en la célula y liberación del material genético para desencadenar su transcripción, síntesis de proteínas víricas y replicación del material genético. Destacó la flexibilidad de las proteínas implicadas en el proceso de entrada del virus en la célula. La descripción se hizo resaltando la contribución de la biología estructural que aporta tanto estructuras obtenidas por difracción de rayos X como por métodos de microscopía electrónica con los que se están alcanzando niveles de resolución comparables a los obtenidos por cristalografía. Actualmente hay depositadas en la base PDB un total de 146.290 estructuras de proteínas virales, de las cuales 909 corresponden a SARS-CoV-2, con números que crecen día a día. Explicó, como ejemplo adicional, la infección por rinovirus humano y el diseño de una familia de inhibidores que se insertan en cavidades de la cápsida interfiriendo con el des-ensamblaje de la partícula, aspecto intensamente investigado por su grupo.

La presentación sirvió tanto como introducción a conceptos generales de virología estructural como de puesta al día de los avances en el conocimiento de la estructura del coronavirus SARS-CoV-2 y su interacción con la célula hospedadora, con numerosas referencias bibliográficas recientes.



La ponencia del **Dr. Esteban Domingo**¹³ se tituló: *El SARS-CoV-2 a nivel poblacional ¿algo nuevo?*. Introdujo conceptos generales de diversidad vírica y los mecanismos moleculares de variación genética de virus: mutación, recombinación y reordenamientos génicos, destacando que no son incompatibles entre sí. Explicó la estructura en cuasiespecies de los virus con ARN como material genético (y también varios virus de ADN), consistente en que sus poblaciones están formadas por complejas y dinámicas mezclas de mutantes que se denominan espectros, enjambres o nubes de mutantes. Estas mezclas complejas de variantes están presentes en cada individuo infectado, con diferencias de composición entre poblaciones víricas de distintos tejidos, órganos (e incluso células) infectados. Resaltó que los espectros de mutantes confieren a los virus un gran poder adaptativo, lo que constituye un problema para el control de las enfermedades que producen. Planteó si los coronavirus, y en particular el SARS-CoV-2, debido a su gran tamaño, se desviaban del comportamiento de cuasiespecies y mostraban tasas de error y evolución inferiores a las de otros virus ARN. La pregunta adquiere una especial relevancia si se considera que los coronavirus y el SARS-CoV-2 codifican una exonucleasa 3'-5' (presente en su proteína nsp14) que elimina nucleótidos incorporados erróneamente (no complementarios al nucleótido del molde) y por tanto disminuye las tasas de error. Resumió la evidencia disponible actualmente que sugiere que el SARS-CoV-2 muestra una dinámica de cuasiespecies y que, además, evoluciona durante su expansión pandémica con una acumulación de una mutación introducida por cada mil nucleótidos copiados y año de evolución. Esta velocidad de evolución es parecida a la calculada para otros virus ARN. Además, su replicación incluye saltos de molde por parte de la maquinaria replicativa durante la transcripción del ARN para sintetizar RNAs mensajeros. Esa capacidad de salto confiere al sistema una tendencia a producir genomas recombinantes, hecho ampliamente observado en coronavirus. Una de las consecuencias de la

¹³ Puede verse la intervención completa del académico Esteban Domingo en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZStmFA&t=8225s>, a partir del minuto 2:00:50.



recombinación, que se está observando a nivel epidemiológico con el SARS-CoV-2, es la producción de inserciones o delecciones (ganancias o pérdidas de fragmentos de material genético), algunas de las cuales afectan a la proteína S. Por tanto, su conclusión, basada en lo que sabemos hasta ahora, es que el SARS-CoV-2, a pesar de ser un coronavirus e codificar una exonucleasa 3'-5' correctora de errores en su genoma, muestra características evolutivas típicas de los virus ARN.

Comentó algunas consecuencias de la variabilidad del SARS-CoV-2 en su comportamiento biológico y la posible bajada de la eficacia de las vacunas que se están administrando. Consideró que esta es una cuestión abierta ya que dependerá de cómo las variaciones genéticas afecten a los determinantes antigenicos del virus, un asunto todavía poco estudiado.

Resumió la estrategia antiviral denominada mutagénesis letal que se está investigando en su laboratorio y que muestra resultados iniciales prometedores para combatir la COVID-19. Consiste en usar análogos de nucleótido mutagénicos que fuerzan la introducción de un número excesivo de mutaciones en los genomas virales durante su replicación, que es incompatible con el mantenimiento de la infectividad. Indicó que hay resultados prometedores con varios virus, tanto en infecciones de cultivos celulares como *in vivo* y que un punto clave es obtener acciones sinérgicas entre agentes antivirales, incluyendo mutágenos letales, asunto en estudio en su laboratorio.

Terminó recapitulando los principales conceptos tratados e indicando que lo nuevo que estamos aprendiendo con el SARS-CoV-2 a nivel poblacional es que, a pesar de tratarse de un coronavirus, muestra todas las características de heterogeneidad genética y rápida evolución típica de los virus ARN estudiados hasta ahora. También reflexionó acerca de la vulnerabilidad a varios niveles que ha representado la irrupción de la COVID-19 en nuestra sociedad global. Su presentación incluyó también referencias bibliográficas sobre estudios actuales acerca de variabilidad y evolución de virus.



A continuación, se inició un debate moderado por la **Dra. Inmaculada Ortiz**¹⁴ en la que participaron los **Dres. Carlos Briones**¹⁵ del Centro de Astrobiología (INTA-CSIC) de Madrid, **Jordi Gómez**¹⁶ del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra de Granada y **Pedro Jordano**¹⁷ de la Estación Biológica de Doñana. Inició el turno de intervenciones el Dr. Carlos Briones quien, tras unas consideraciones iniciales sobre el interés de las sesiones de las cuatro Academias intervenientes, planteó dos grupos de preguntas: 1) las consecuencias que pueden tener para el escape del virus SARS-CoV-2 a vacunas y fármacos sus altas tasas de variación, a pesar de codificar una proteína 3'-5' exonucleasa correctora de errores en su genoma y 2) acerca del exceso de información no contrastada que vivimos actualmente y la posibilidad de que el SARS CoV-2 haya surgido como consecuencia de manipulación genética en un laboratorio. Respecto a la primera pregunta la Dra. Verdaguer respondió que, efectivamente, la aparición de variantes del virus es preocupante respecto a la posible pérdida de eficacia de las vacunas y escape a agentes antivirales. Describió la administración de combinaciones de antivirales dirigidos a dianas distintas del virus para evitar la selección de mutantes resistentes y un proyecto en marcha en colaboración con los grupos de la Dra. Celia Perales y Esteban Domingo con inhibidores de la polimerasa del virus, incluyendo mutágenos letales. El Dr. Domingo confirmó la respuesta de la Dra. Verdaguer e introdujo la incógnita de cómo la variación genética del SARS-CoV-2 se traducirá en variación antigenica que puede ocasionar un descenso de la eficacia de las vacunas. Comentó el caso de los rinovirus

¹⁴ Puede verse la intervención de la doctora Inmaculada Ortiz en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 2:51:38.

¹⁵ Puede verse la intervención del doctor Carlos Briones en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 2:53:10.

¹⁶ Puede verse la intervención del doctor Jordi Gómez en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 3:08:00.

¹⁷ Puede verse la intervención del doctor Pedro Jordano en el vídeo <https://www.youtube.com/watch?v=s9Yk3ZSTmFA&t=8225s>, a partir del minuto 3:19:00.



humanos que se presentan en la naturaleza con 100 serotipos distintos mientras que otro virus ARN parecido, el de la hepatitis A, también un picornavirus, tiene un solo serotipo. Ello constituye un importante misterio en virología y la relación entre variabilidad genética y antigénica en el caso del SARS-CoV-2 queda por resolver.

Respecto a la actividad 3'-5' exonucleasa, el Dr. Domingo resaltó que era una situación muy interesante, pendiente de resolución. Adelantó que tanto podría ocurrir que el virus tenga un alto nivel de variación a pesar de la actividad correctora de errores, como que la actividad no fuera eficiente.

Destacó el hecho de que muchas proteínas virales son multifuncionales y que la misma proteína nsp14 incluye también una actividad metil-transferasa. Por tanto, existe la interesante posibilidad de que el dominio 3'-5' exonucleasa de nsp14 sea una reliquia mantenida en una proteína requerida para otras funciones.

El Dr. Domingo estuvo de acuerdo con el Dr. Briones en que vivimos en un océano de excesiva información en la que es difícil distinguir las informaciones científicamente contrastadas de las inventadas. Consideró muy improbable que el nuevo SARS-CoV-2 pueda haber sido producido por manipulación genética con intenciones malévolas. Esta opinión se apoya en la complejidad requerida y por los muchos antecedentes de saltos de virus desde animales al hombre (origen zoonótico) y algún caso de transmisión desde el hombre a animales, como es la enfermedad vesicular del cerdo causada por un picornavirus humano.

Por su parte, el Dr. Jordi Gómez resaltó el significado del concepto de cuasiespecies como nueva aproximación al conocimiento de los virus entendidos de modo global a nivel poblacional, en vez de individual. Hizo una comparación con la visión de una pintura impresionista en la que de cerca se aprecian meros trazos de colores, pero que a distancia el conjunto adquiere un significado en forma de objetos que alcanzan una definición global. Señaló que el desafío para confrontar enfermedades víricas es atacar la cuasiespecie en vez de al individuo. Preguntó también acerca de la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda infectar a otras especies de



animales. La Dra. Verdaguer se refirió a un estudio de la Universidad de California, Davis en el que compararon la secuencia de ACE2 de 410 especies de vertebrados. Las comparaciones sugieren que los mamíferos pueden ser los más susceptibles a la infección por el SARS-CoV-2 que actualmente circula en la población humana, pero indicó que faltan datos experimentales, añadido a la incógnita del posible uso de receptores alternativos por parte del virus.

Respecto al desafío de atacar a la cuasiespecie en su conjunto, el Dr. Domingo indicó que precisamente la mutagénesis letal cumple esta condición ya que conduce al deterioro del virus como colectividad por el exceso de mutaciones introducido por los análogos de nucleótido.

El Dr. Pedro Jordano mostró un esquema de las pandemias de enfermedad humana acontecidas desde 1900 y que implicaron más de 1000 víctimas mortales, señalando que la COVID-19 es la sexta pandemia desde la de gripe de 1918-1919 que cumple este criterio. Varias de ellas se han relacionado con animales no domésticos y con la devastación de ecosistemas como desencadenante. Mencionó como ejemplos el caso de la expansión del Ébola asociada deforestación y la emergencia de la gripe aviar como resultado de avicultura intensiva, con el peligro de salto de virus de la gripe aviar a humanos. Destacó la importancia de la interfaz entre la humanidad y el ambiente, la gran diversidad de los virus todavía en gran parte desconocida y los factores que pueden contribuir a la emergencia de nuevos virus. Enumeró distintos ámbitos en los que la ciencia puede ayudar en la presente situación de pandemia, principalmente lucha contra la enfermedad, conjuntamente con acciones en el ámbito social, ambiental y económico. Su pregunta a los ponentes se dirigió a comentar la necesidad de avances interdisciplinares y si el sistema de ciencia español está preparado para ello, incluyendo aspectos humanísticos.

El Dr. Domingo respondió agradeciendo sus reflexiones. Mencionó un estudio del Instituto de Medicina de los Estados Unidos que mencionaba varios aspectos ecológicos y socio-políticos que subyacen a la emergencia de enfermedades infecciosas, aspectos a los que el Dr. Jordano había añadido las implicaciones económicas. También estuvo de acuerdo en la necesidad de abordar el problema de la COVID-19 de modo interdisciplinar,



pero indicó que España debe reforzar la inversión en ciencia para que ello sea factible.

A continuación se pasó brevemente a responder a preguntas formuladas por el público. La Dra. Verdaguer explicó la importancia de la glicosilación para la estabilidad de la proteína S y el Dr. Domingo indicó la baja probabilidad de que la mutagénesis letal pueda producir un nuevo virus más virulento, pero reconoció que la mutagénesis letal debe ser completa para evitar la selección de virus resistentes.

Finalmente, la Dra. Inmaculada Ortiz terminó la sesión con agradecimientos a la RAC, a todos los ponentes, panelistas y al público que siguió la sesión. Al igual que hicieron los Secretarios Generales de las Academias participantes, el Dr. Domingo cerró la sesión con un breve resumen de lo tratado en las intervenciones de la sesión de la RAC.