

Instituto de Investigación
CONTRA LA LEUCEMIA
Josep Carreras[®]

INICIATIVAS DE INVESTIGACIÓN PARA CONTRIBUIR AL CONTROL DE LA PANDEMIA POR COVID-19

La misión del **Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC)** se centra en la investigación básica, traslacional y clínica de la leucemia y otras enfermedades hematológicas malignas. Nuestro objetivo primordial es contribuir a la salud y bienestar de pacientes con dichas enfermedades.

Ante la pandemia por la enfermedad del **coronavirus 2019** (COVID-19), provocada tras la infección por el virus SARS-CoV-2, que hoy a día 21 de abril del 2020 alcanza más de 200.000 casos y más de 20.000 fallecidos en España [1], nuestros **valores de altruismo y perseverancia** cobran aún más fuerzas.

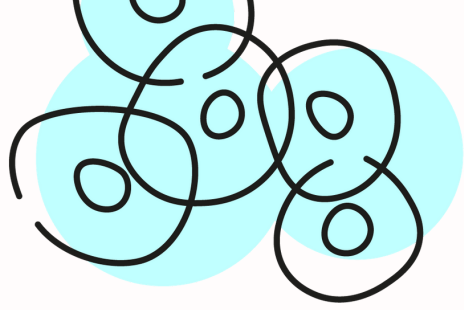
Por este motivo, ante esta situación de emergencia sin precedentes nuestro centro se ha propuesto ampliar su ámbito de acción y colaborar con iniciativas para hacer frente a el COVID-19, contribuyendo con dos aspectos primordiales: conocimiento científico y equipamiento de última tecnología.



más
IMPARABLES
que nunca

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org

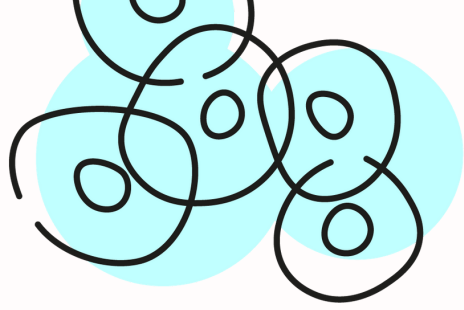


El Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras cuenta con más de 30 grupos de investigación con una amplia experiencia en investigación biomédica, equipados con plataformas de genómica, proteómica y bioinformática con tecnología punta, que han generado información muy valiosa en la lucha contra la leucemia y otros tipos de cánceres, y que ahora pueden beneficiar la investigación en COVID-19.

Aunque nuestras iniciativas pretenden contribuir al manejo del COVID-19 en la población en general, **la vulnerabilidad de los pacientes afectados por leucemias y otras enfermedades hematológicas malignas** ha sido el motor que nos ha impulsado a presentar esta propuesta.

Los primeros resultados de estudios epidemiológicos llevados a cabo en China han reportado una mayor incidencia de eventos severos asociados a COVID-19 en pacientes con cáncer [2,3], particularmente en cáncer de pulmón y hematológicos [3].

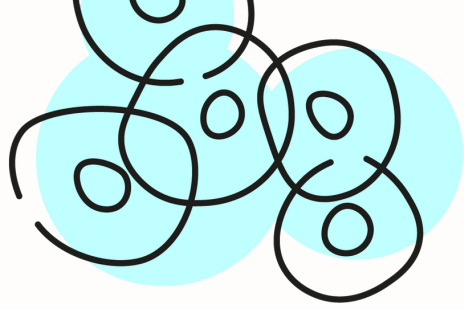
El mayor riesgo de complicaciones asociadas a COVID-19 en pacientes con cáncer se debe principalmente a la previa afectación de los pulmones o a la inmunosupresión.



En lo que respecta a la inmunosupresión, los pacientes con **leucemias, linfomas y mielomas**, enfermedades que directamente alteran el correcto funcionamiento del sistema inmune, son una población extremadamente vulnerable a COVID-19 desde el punto de vista clínico. Sumado a esto, una de las terapias más exitosas para tratar estas enfermedades, el **trasplante de células madre hematopoyéticas** (Hematopoietic Stem Cell Transplants, HSCT), requiere del uso de agentes inmunosupresores para controlar la respuesta inmune y prevenir el rechazo de las células trasplantadas. En consecuencia, el paciente permanece en un estado inmunodeprimido que puede alargarse hasta dos años tras el trasplante, en el caso de los HSCT alogénicos, lo que los convierte en una población muy vulnerables a infecciones. Tanto así que las infecciones respiratorias virales han sido reconocidas como la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con HSCTs [4,5], dato preocupante ante la pandemia de **COVID-19**.

Aunque aún no hay estudios exhaustivos en un amplio número de pacientes, el Instituto de Hematología del Union Hospital de Wuhan (China), epicentro de la pandemia, reportó un tasa de mortalidad superior al 50% en pacientes ingresados con concomitante enfermedad hematológica maligna e infección por SARS-CoV-2 [6].

Dada la extrema vulnerabilidad de los pacientes hematoncológicos ante COVID-19, se han publicado varias guías y recomendaciones para el manejo de estos pacientes [7-10], incluyendo las recomendaciones de la Asociación Europea de Hematología (European Hematology Association, EHA) [7].



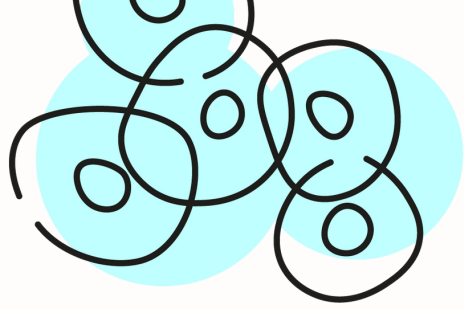
Así mismo, guías previas para el manejo de otros coronavirus en leucemias pueden también ser hoy en día de gran utilidad [11].

Descontinuar o retrasar el uso de **tratamientos inmunosupresivos** es una de las estrategias a seguir para disminuir el riesgo de COVID-19. En caso de que el paciente sea positivo para COVID-19, las recomendaciones incluyen retrasar los trasplantes alogénicos hasta al menos un mes después de superada la infección. También se sugiere estudiar la posibilidad de posponer los ciclos de quimioterapia tras una objetiva evaluación de riesgo-beneficio.

El **riesgo del paciente**, tanto por el posible efecto inmunosupresor de la quimioterapia como por el hecho de asistir a una institución sanitaria en el que se tratan pacientes con COVID-19, debe ser evaluado.

El caso de los **pacientes pediátricos** merece especial atención. La leucemia linfoblástica aguda (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) es el tipo de cáncer más frecuente en niños. Aunque el impacto de COVID-19 en niños es bajo, solo un 0.5% de casos corresponde a menores de 14 años y solo se han reportado dos fallecidos (< 2 años de edad) según el último informe de casos notificados a la RENAVE, con fecha 16 de abril de 2020 [1], el impacto en pacientes con ALL u otra enfermedad hematológica maligna podría ser letal.

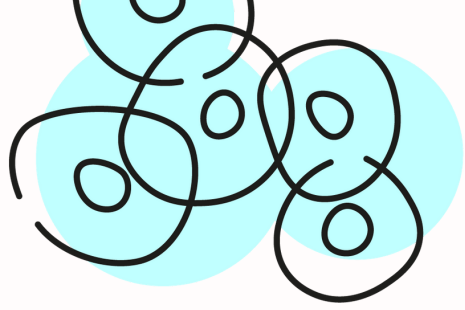
El primer caso de COVID-19 en un infante con ALL, en el cual las lesiones pulmonares progresaron rápidamente, apareció en Wuhan, China [12].



Considerando la **inmunodeficiencia de pacientes pediátricos con ALL**, se han descrito planes estratégicos para el manejo de pacientes pediátricos en los departamentos de hematología y oncología de los hospitales para minimizar el riesgo, ya que en estos casos tampoco se recomienda retrasar el tratamiento con quimioterapia por más de 14 días [13]. Como en todo paciente con cáncer, se debe estudiar el balance entre el potencial riesgo de contagio de infección por SARS-CoV-2, la potencial severidad de la COVID-19, y el riesgo de recurrencia del cáncer.

El **impacto de COVID-19 en pacientes con enfermedades hematológicas malignas** puede retrasar el diagnóstico y tratamiento del cáncer (quimioterapia, HSCT, etc.), enmascarar la infección por SARS-CoV-2 por un conteo alto de células sanguíneas asociado al cáncer [14], e incluso **complicar el tratamiento de COVID-19**.

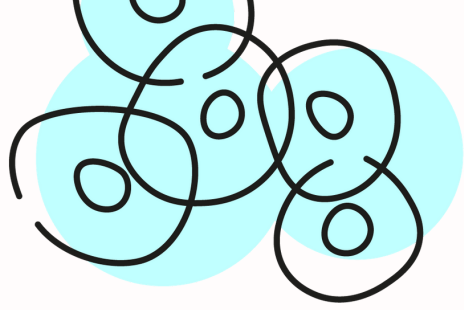
Con respecto a esto último, las potenciales interacciones peligrosas entre fármacos antitumorales y fármacos para tratar la infección por SARS-CoV-2 deben ser cuidadosamente evaluadas. Por ejemplo, varios fármacos empleados en el tratamiento de ciertas leucemias, como el trióxido de arsénico (ATO), inhibidores de IDH1 o los inhibidores de tirosinas quinasas (TKIs), pueden prolongar el QTc incrementando el riesgo de arritmia severa; efecto secundario también observado en el tratamiento con cloroquina (CQ) o hidroxiclороquina (HCQ) que está siendo actualmente testado para tratar COVID-19 [7,15]. Por tanto, se debe considerar que la sinergia entre ATO/IDH1i/TKIs y CQ/HQC sobre el QTc podrían tener consecuencias letales en estos pacientes.



Sin embargo, ciertas terapias antitumorales podrían tener un efecto positivo contra COVID-19, aunque aún no hay evidencias firmes al respecto.

Por otro lado, todo el conocimiento científico derivado del estudio de enfermedades hematológicas malignas puede ser hoy en día de gran utilidad para enfrentar la pandemia por COVID-19. Una de las **lecciones de la inmunoncología** que ha resultado útil deriva de observaciones en pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmune (Immune checkpoint inhibitors, ICI), o con novedosas terapias celulares con CARTs (Chimeric Antigen Receptor T cells) que han mostrado resultados tan exitosos en el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas.

Como consecuencia de una respuesta inmune exacerbada, los pacientes tratados con ICI o CARTs pueden desarrollar el síndrome de liberación de citoquinas (Cytokine release syndrome, CRS) que puede derivar en neumonía. Para estos casos, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de un anticuerpo (tocilizumab) que bloquea la vía de la IL-6, responsable de esta respuesta incontrolada. Considerando que el cuadro clínico de presentación de la neumonía asociada a COVID-19 se asemeja al observado en los casos antes descritos, y que los pacientes con COVID-19 severo presentan elevados niveles de IL-6 en plasma [16], el uso de tocilizumab está siendo probado actualmente para controlar la neumonía asociada a COVID-19 [17]. **Este es un ejemplo de cómo un conocimiento generado en el estudio de enfermedades hematológicas malignas puede contribuir a manejar cuadros clínicos severos de COVID-19 que ponen en riesgo la vida de los pacientes.**

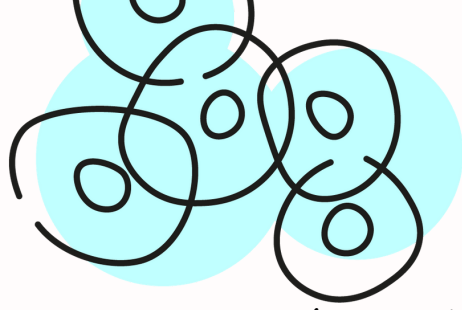


Desde el **Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras**, considerando **nuestra amplia experiencia en la investigación biomédica de la leucemia y otras enfermedades hematológicas malignas**, estamos convencidos que nuestros conocimientos acerca de los mecanismos implicados en el desarrollo de estas enfermedades, las células del sistema inmunitario (linfocitos B y T), las alteraciones en la respuesta inmune, así como el uso de inmunoterapias y terapias innovadoras como CARTs, pueden **proporcionar información clave** en la búsqueda de **estrategias para manejar COVID-19**. Por otro lado, pretendemos aplicar estrategias empleadas en la investigación de las leucemias y otros tipos de cáncer que han sido exitosamente trasladadas en beneficio de los pacientes, en este caso para estudiar COVID-19.

Considerando la experiencia científica y el equipamiento disponible en nuestro Instituto, **proponemos dos iniciativas de investigación en COVID-19:**

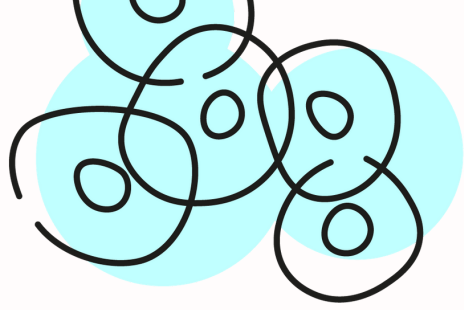
1. Identificar factores de susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, así como factores determinantes de la evolución clínica de COVID-19.

Numerosos estudios han demostrado la importancia de las variaciones genéticas en la susceptibilidad enfermedades infecciosas [revisado en 18]. Uno de los ejemplos más relevantes es la relación entre variantes del gen CCR-5 y la resistencia a la infección por VIH-1, donde la presencia de alelos mutantes de CCR5 (correceptor de entrada del virus VIH) protege frente a la infección por VIH [19-21]. La identificación de variantes genéticas de susceptibilidad a infecciones puede ser también el punto de partida para el diseño de terapias diana, como se ha demostrado en varios estudios.



La información epidemiológica generada en las últimas semanas señala diferencias significativas en la evolución clínica de pacientes con COVID-19, que van desde ausencia de sintomatología hasta cuadros letales de afección respiratoria. Estudios recientes indican un significativo porcentaje de casos asintomáticos o con sintomatología leve [22,23]. Un dato particularmente importante proviene de Islandia, que a fecha 21 de abril de 2020 ha testado ya al 12% de su población, incluyendo no solo personas con síntomas de COVID-19 o en riesgo por contacto con COVID-19+, sino también población en general [23,24]. En el análisis de la población en general, el 43% de los casos que resultaron positivos para COVID-19, al momento de realizar la prueba reportaron no haber tenido síntomas de la enfermedad [23]. Otro dato relevante proviene de un screening en mujeres con ingreso hospitalario por parto en Nueva York, en el que el 14% de mujeres asintomáticas (29 de 210) resultaron positivas para SARS-CoV-2 [22].

Ante la situación actual de emergencia por COVID-19, el tiempo corre en nuestra contra y generar conocimientos útiles a corto plazo es una prioridad. Por ello nos planteamos iniciar este estudio empleando datos moleculares que ya disponíamos en el Instituto de Investigación. Se está llevando a cabo un análisis computacional de datos genómicos, epigenómicos y transcriptómicos generados por nuestro grupo o disponibles de estudios previos que puedan aportar conocimientos dirigidos a mejorar el manejo clínico de pacientes con COVID-19. Para ello, se están analizando perfiles moleculares (SNPs, CNV, metilación del ADN, y expresión) con el objetivo de identificar variantes o alteraciones asociadas a la distinta susceptibilidad a la infección por SARS-COV-2, así como factores determinantes de la evolución clínica de COVID-19. Los resultados obtenidos podrían también dirigir el diseño de nuevas terapias para tratar la enfermedad.

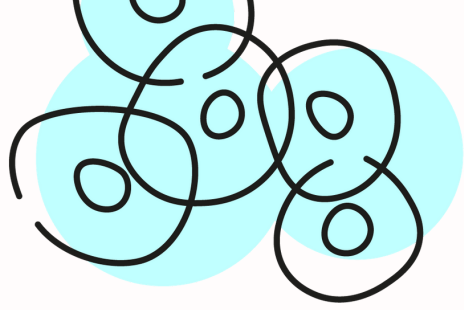


La experiencia en investigación biomédica del grupo de Epigenética del Cáncer liderado por el Dr. Manel Esteller, avalada por más de 500 publicaciones científicas, garantiza la consecución de estos objetivos. Se cuenta además con el soporte de las Unidades de Genómica y Bioinformática del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, equipadas con tecnología de punta y manejadas por personal con demostrada experiencia en el área.

La estrategia para encontrar variantes genéticas de susceptibilidad a SARS-CoV-2 consiste en identificar diferencias entre los perfiles moleculares en tres tipos de muestras:

1) Líneas celulares humanas con distinta eficiencia de entrada del virus. Por un lado, estudios previos han revelado importantes diferencias en la eficiencia de entrada de SARS-CoV y SARS-CoV-2 en diferentes líneas celulares [25-29]. Por otro lado, nuestro grupo llevó a cabo la caracterización epigenética de 1001 líneas celulares* provenientes del Wellcome Sanger Institute en un estudio publicado en Cell en 2016 [30]. En este estudio también se analizaron CNV y expresión génica. Se emplearán también datos de líneas celulares disponibles de ENCODE o de repositorios como Gene Expression Omnibus (GEO).

Nuestra **búsqueda preliminar ha recaudado información multiómica de más de 2000 líneas celulares**. Se identificarán las diferencias moleculares (genéticas, epigenéticas y de expresión) entre líneas celulares con distinta eficiencia de entrada del virus.



2) Tejidos humanos con diferente tropismo por la infección con SARS-CoV-2.

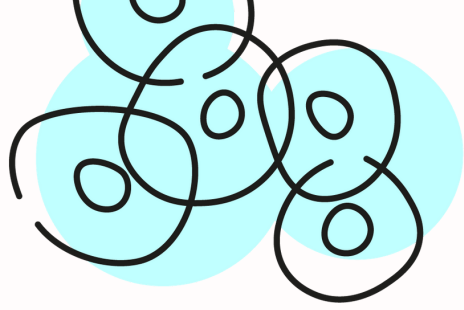
Estudios recientes han revelado una alta expresión de genes implicados en la entrada de SARS-CoV-2, en particular ACE2 y TMPRSS2, en las células epiteliales, células secretoras y células ciliadas nasales [31], en concordancia con la vía de entrada del virus y la afectación del sistema respiratorio por COVID-19.

En este estudio se analizarán datos multiómicos disponibles en ENCODE (**93 tejidos distintos**) y GTEX (**54 tejidos distintos**), así como datos disponibles en GEO de diferentes tejidos normales que se clasificarán de acuerdo a su tropismo, tanto en base a estudios previos en SARS-CoV [32,33] como a la información que se está generando en SARS-CoV-2 [34]. En este sentido, el estudio de tejidos post-mortem ha generado información muy valiosa acerca de la distribución temporal y espacial de SARS-CoV en los distintos tejidos [33,35]. Se identificarán las diferencias moleculares (genéticas, epigenéticas y de expresión) entre tejidos humanos con diferente tropismo por SARS-COV-2.

3) Muestras de grupos poblacionales que representan los dos extremos de sintomatología ante la infección con SARS-CoV-2:

Población infantil vs. población de la tercera edad; o pacientes asintomáticos vs. pacientes con sintomatología severa.

Como se ha comentado anteriormente, existen diferencias radicales en el número de casos afectados, sintomatología y letalidad al comparar niños (<10a) y ancianos (>70a) en las poblaciones analizadas.

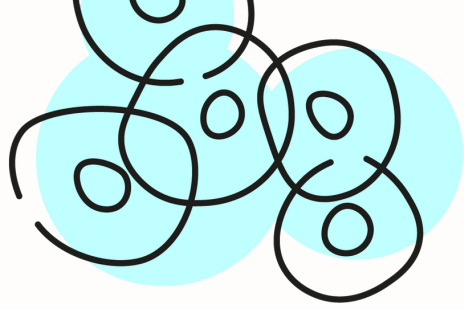


En España, a fecha del 16 de abril de 2020, y en base a 122.487 casos notificados con información de edad, 565 casos (0.5%) corresponden a niños menores de 15 años [1]. Una situación similar se ha reportado en China (0.9%) [36], e Italia (1.7%, menores de 18 años), de acuerdo al Instituto Superior de Sanidad Italiano a 17 de abril del 2020 [37] (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/>). Un dato particularmente importante proviene de Islandia, que a fecha 21 de abril de 2020 ha testado ya al 12% de su población, incluyendo no solo personas con síntomas de COVID-19 o en riesgo por contacto con COVID-19+, sino también población en general [23,24].

En el análisis de la población en general, ninguno de los 848 niños menores de 10 años testados en el estudio resultó positivo para COVID-19 [23]. Estos datos contrastan con la alarmante letalidad en población mayor de 70 años, que alcanza el 20% según datos del Ministerio de Sanidad Español [1].

El análisis exhaustivo de las diferencias moleculares (genéticas, epigenéticas y de expresión) entre niños y ancianos podría proporcionar información clave **para mejorar el manejo clínico de los ancianos, el grupo poblacional más vulnerable al COVID-19**, y para diseñar estrategias terapéuticas dirigidas a controlar la sintomatología y prevenir el desarrollo del síndrome respiratorio agudo severo (Severe acute respiratory syndrome SARS), característico de la enfermedad.

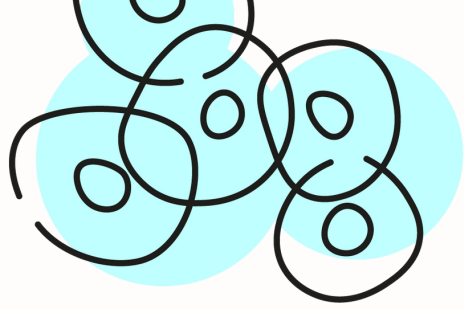
Nuestra estrategia consiste en comparar datos de metilación y expresión génica entre muestras obtenidas a partir de población normal en los dos rangos de edad extremos: <10a vs. >70a.



Un estudio previo de nuestro grupo comparó las diferencias epigenéticas, en particular en la metilación del ADN, en recién nacidos (n=20) y centenarios (n=19) [38].

Los perfiles de metilación obtenidos en este estudio serán empleados para el análisis, así como también datos disponibles en GEO. De acuerdo a nuestra búsqueda preliminar, disponemos de **información multiómica de más de 500 niños**, en su mayoría derivada de análisis de células mononucleares de sangre periférica, así como de un número similar de muestras de ancianos. Además, se dispone de datos multiómicos de **niños asmáticos (n=100)**, también vulnerables a COVID-19, conforme a la información actual y acorde a la afectación respiratoria de esta enfermedad.

La **aproximación multiómica descrita nos ha permitido iniciar este estudio aún en situaciones de confinamiento**. La investigación no para, y ante esta pandemia hemos decidido aprovechar los datos multiómicos generados previamente por nuestro grupo u otros, para llevar a cabo análisis bioinformáticos enfocados a identificar variantes de susceptibilidad a SARS-CoV-2. La segunda fase, con el objetivo de validar los resultados obtenidos, consiste en **analizar muestras de pacientes COVID-19+ asintomáticos o sintomatología leve y muestras de pacientes COVID-19+ con sintomatología grave o letal**. Las alteraciones genéticas y epigenéticas, candidatas a biomarcadores de susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 identificadas en la aproximación multiómica, se analizarán mediante pirosecuenciación; mientras que las alteraciones en la expresión génica de genes candidatos se evaluará mediante RT-PCR cuantitativa (qPCR).



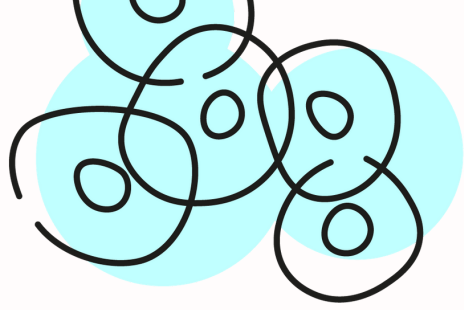
Ambas metodologías son de uso rutinario en nuestro laboratorio, y las hemos empleado como estrategia de validación en numerosos estudios.

Estos análisis nos permitirán confirmar los resultados obtenidos mediante la aproximación multiómica antes descrita y validar potenciales biomarcadores de estratificación pronóstica en COVID-19. Los resultados derivados de esta aproximación multiómica podrían tener un **impacto inmediato en la estratificación pronóstica de los pacientes con COVID-19, así como en la identificación de factores asociados a complicaciones como SARS, contribuyendo a mejorar el manejo clínico de pacientes infectados con SARS-CoV-2.**

2. Desarrollar un test rápido de detección de SARS-CoV-2 basado en nanocitometría.

Nuestra institución cuenta con un grupo de investigación en Citómica Funcional con amplia experiencia en el desarrollo de ensayos funcionales empleando células primarias de pacientes. La experiencia ganada en el estudio de leucemias y otras enfermedades hematológicas malignas puede ser de gran utilidad para el estudio de otras enfermedades como COVID-19.

El grupo de Citómica Funcional, en colaboración con otras instituciones, se propone analizar la reactividad una serie de anticuerpos candidatos, considerando las publicaciones científicas generadas en COVID-19 durante las últimas semanas. Nuestros conocimientos del sistema hematológico y las células implicadas en el desarrollo de leucemias, también pueden aplicarse a COVID-19. En este sentido, estamos interesados en estudiar la linfopenia y la tormenta de citoquinas, el papel de la hipoxia observada en pacientes COVID-19



sobre la fisiología de los eritrocitos, así como tratar de evaluar la **asociación entre COVID-19 y el riesgo de sepsis.**

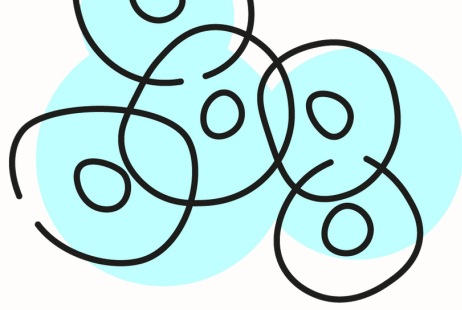
Con estas dos iniciativas, el Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras propone contribuir al control de COVID-19 poniendo a la disposición nuestros más valiosos recursos: el conocimiento científico de nuestros investigadores y el equipamiento de última tecnología de nuestro centro. Los resultados de estas investigaciones impactarán favorablemente en la salud de la población en general, incluyendo nuestro objetivo número uno, **la salud de niños y adultos con leucemias y enfermedades hematológicas malignas, especialmente vulnerables a esta enfermedad, nuestro principal motor que nos impulsa cada día a seguir investigando.**



Instituto de Investigación
CONTRA LA LEUCEMIA
Josep Carreras[®]

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org



REFERENCIAS

1 ISCHII. Red

Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Epidemiología. Informe nº 23. Situación de COVID-19 en España a 16 de abril de 2020. (2020).

2 Liang, W. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 21, 335-337, doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6 (2020).

3 Meng-Yuan, D. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multi-Center Study During the COVID-19 Outbreak. Preprint *The Lancet*

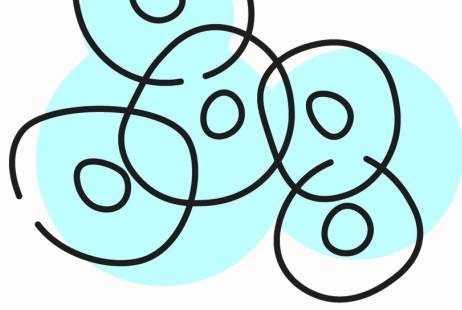
https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3558017 (2020).

4 Boeckh, M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol* 143, 455-467, doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07295.x (2008).

5 Styczynski, J. et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bon Marrow Transplant* 55, 126-136, doi:10.1038/s41409-019-0624-z (2020).

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org

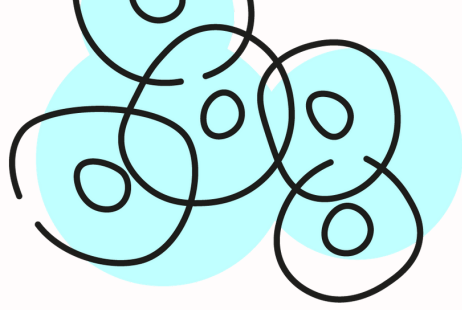


REFERENCIAS

- 6 Yang, D., Li, W. & Hong, M. COVID-19 Lessons from Wuhan. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-lessons-from-wuhan> (2020).
- 7 European Hematology Association. COVID19 Recommendations for specific hematologic malignancies. <https://ehaweb.org/covid-19/covimd-recommendations/recommendations-for-specific-hematologic-malignancies/> (2020).
- 8 Weinkove, R. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. MJA <https://www.mja.com.au/journal/2020/212/10/managing-haematology-and-oncology-patients-during-covid-19-pandemic-interim> (2020).
- 9 Willan, J., King, A. J., Hayes, S., Collins, G. P. & Peniket, A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br J Haematol 189, 241-243, doi:10.1111/bjh.16620 (2020).

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org

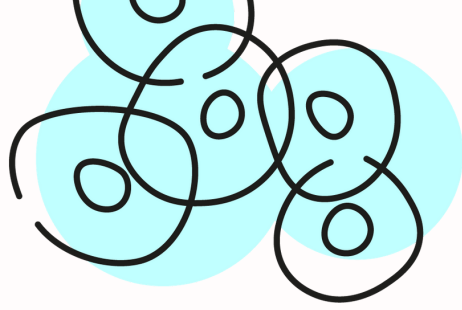


REFERENCIAS

- 10 Fleury-Perini, G. How to manage lymphoid malignancies during novel 2019 coronavirus (CoVid-19) outbreak: a Brazilian task force recommendation. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.04.002> (2020).
- 11 Hirsch, H. H. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 56, 258-266, doi:10.1093/cid/cis844 (2013).
- 12 Chen, Z. et al. [COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 41, E004, doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0004 (2020).
- 13 He, Y. et al. Strategic plan for management of COVID-19 in paediatric haematology and oncology departments. *Lancet Haematol*, doi:10.1016/S2352-3026(20)30104-6 (2020).
- 14 Jin, X. H., Zheng, K. I., Pan, K. H., Xie, Y. P. & Zheng, M. H. COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Haematol* 7, e351-e352, doi:10.1016/S2352-3026(20)30074-0 (2020).

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org

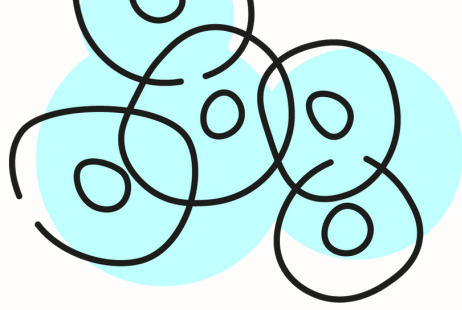


REFERENCIAS

- 15 Gavillet, M., Carr Klappert, J., Spertini, O. & Blum, S. Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leuk Res* 92, 106353, doi:10.1016/j.leukres.2020.106353 (2020).
- 16 Wang, Z., Yang, B., Li, Q., WenL. & Zhang, R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciaa272 (2020).
- 17 Ascierto, P. A. et al. Insights from immuno-oncology: the Society for Immunotherapy of Cancer Statement on access to IL-6-targeting therapies for COVID-19. *J Immunother Cancer* 8, doi:10.1136/jitc-2020-000878 (2020).
- 18 Hill, A. V. Evolution, revolution and heresy in the genetics of infectious disease susceptibility. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367, 840-849, doi:10.1098/rstb.2011.0275 (2012).
- 19 Liu, R. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86, 367-377, doi:10.1016/s0092-8674(00)80110-5 (1996).

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org

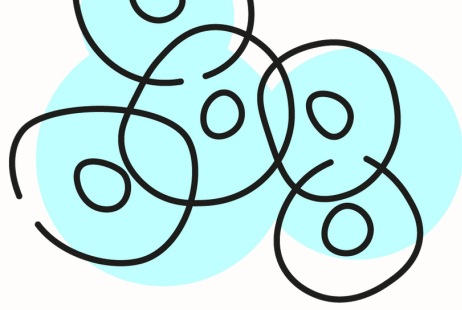


REFERENCIAS

- 20 Samson, M. et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 382, 722-725, doi:10.1038/382722a0 (1996).
- 21 Dean, M. et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 273, 1856-1862 doi:10.1126/science.273.5283.1856 (1996).
- 22 Sutton, D., Fuchs, K., D'Alton, M. & Goffman, D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMc2009316 (2020).
- 23 Gudbjartsson, D. F. et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMo2006100 (2020).
- 24 Directorate of Health and The, Department of Civil Protection and Emergency Management. COVID-19 in Iceland – Statistics. <https://www.covid.is/data> (2020).

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org

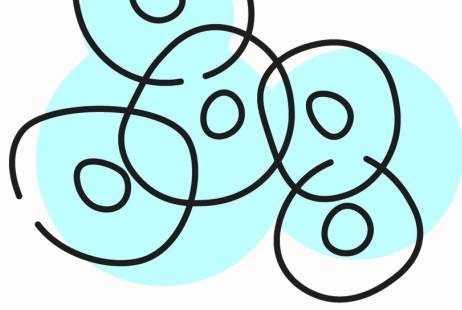


REFERENCIAS

- 24 Directorate of Health and The Department of Civil Protection and Emergency Management. COVID-19 in Iceland – Statistics. <https://www.covid.is/data> (2020).
- 25 Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, doi:10.1016/j.cell.2020.02.052 (2020).
- 26 Kaye, M. SARS-associated coronavirus replication in cell lines. *Emerg Infect Dis* 12, 128–133, doi:10.3201/eid1201.050496 (2006).
- 27 Pacciarini, F. et al. Persistent replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human tubular kidney cells select for adaptive mutations in the membrane protein. *J Virol* 82, 5137–5144, doi:10.1128/JVI.00096-08 (2008)
- 28 Chan, P. K. et al. Persistent infection of SARS coronavirus in colonic cells in vitro. *J Med Virol* 74, 1–7, doi:10.1002/jmv.20138 (2004).
- 29 Jaume, M. et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol* 85, 10582–10597, doi:10.1128/JVI.00671-11 (2011).

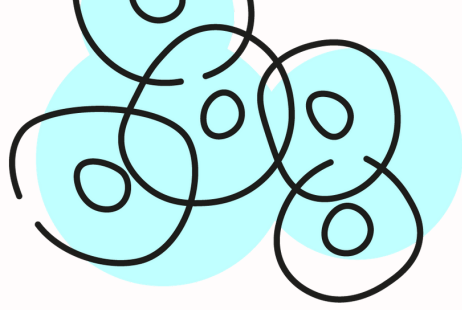
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org



REFERENCIAS

- 30 Iorio, F. et al. A Landscape of Pharmacogenomic Interactions in Cancer. *Cell* 166, 740–754, doi:10.1016/j.cell.2016.06.017 (2016).
- 31 arXiv:2003.06122.
- 32 To, K. F. et al. Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases. *J Pathol* 202, 157–163, doi:10.1002/path.1510 (2004).
- 33 Ding, Y. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 203, 622–630, doi:10.1002/path.1560 (2004).
- 34 Gu, J., Han, B. & Wang, J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054 (2020).
- 35 Tang, J. W. et al. Quantitative temporal-spatial distribution of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus



REFERENCIAS

(SARS-CoV) in post-mortem tissues. *J Med Virol* 79, 1245-1253, doi:10.1002/jmv.20873 (2007).

36 Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019

(COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Case From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, doi:10.1001/jama.2020.2648 (2020).

37 Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza Integrata COVID-19 in Italia. 17 aprile 2020. .

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_17aprileITA.pdf (2020).

38 Heyn, H. et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 10522-10527, doi:10.1073/pnas.1120658109 (2012).



Instituto de Investigación
CONTRA LA LEUCEMIA
Josep Carreras[®]

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS

www.carrerasresearch.org