

Uso de un modelo murino genéticamente modificado para explorar la función de IFN- γ en la defensa frente a la infección por Coronavirus

Seniuk, R(1,2); Sabater, A(1,2,3); Perbolianachis, P(4,5); Arevalo, AP(6); Capolicchio, V(1,2); Bailez, D(1,2); Achinelli, I(1,2); Pascual, G(1,2); Sanchis, P(1,2,3); Pereira-Gómez, M(4); Porfido, J(6); Crispo, M(6); Moratorio, G(4,5); Gueron, G(1,2); Carballeda, J(7); Toro, A(1,2).

(1) Laboratorio de Inflamación y Cáncer, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN-CONICET); (2) Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; (3) Instituto de Tecnología (INTEC), Universidad Argentina de la Empresa (UADE), Buenos Aires, Argentina; (4) Laboratorio de Evolución Experimental de Virus, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay; (5) Laboratorio de Virología Molecular, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; (6) Unidad de Biotecnología en Animales de Laboratorio, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay; (7) Laboratorio de Virología Molecular, Universidad Nacional de Hurlingham.

Contacto: rocioseniuk@gmail.com

Los Coronavirus generan una gran variedad de problemas sanitarios y económicos. En humanos, causan enfermedades respiratorias que pueden ir desde un resfriado común hasta enfermedades graves como neumonía. Un ejemplo es el SARS-CoV-2, que causa la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). A pesar de haberse declarado el fin de la pandemia, la Organización Mundial de la Salud advierte que el COVID-19 continúa siendo una amenaza a nivel mundial. En este contexto, la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a la infección por Coronavirus y de los determinantes del huésped durante la enfermedad es clave para el desarrollo de estrategias efectivas de intervención. A través del análisis transcriptómico de una cohorte de 430 pacientes COVID-19 positivos demostramos que existe una desregulación de la respuesta por IFN- γ asociada a la edad, exhibiendo los pacientes de mayor edad una expresión disminuida de dichos genes y situando al IFN- γ como un gen respondedor clave frente a la infección por SARS-CoV-2. A su vez, utilizando un modelo murino pre-clínico de infección con el Coronavirus MHV-A59, ampliamente validado para el estudio de la infección por SARS-CoV-2, observamos la sobre-expresión de genes inducibles por IFN- γ (ISGs, *Mx1*, *Mx2*, *Isg15* y *Oas1*) en hígado y pulmón. En este trabajo estudiamos los patrones de expresión génica asociados a dicha vía, con el fin de identificar candidatos para el desarrollo de estrategias de intervención más efectivas. Para ello, ratones (WT) e IFN- γ (KO) fueron infectados con MHV-A59 y, 5 días post-infección, evaluamos la carga viral en hígado, pulmón, cerebro, corazón, riñón, bazo y músculo. La deficiencia de IFN- γ se asoció con un aumento en la carga viral en hígado, pulmón, cerebro y corazón (p0.05). Más aún, mediante RT-qPCR evaluamos la expresión de *Mx1*, *Mx2*, *Isg15* y *Oas1*, y

observamos que la expresión de dichos ISGs es significativamente menor en hígado y pulmón ($p < 0.05$) de los animales IFN- γ KO que en su contraparte WT. Adicionalmente, evaluamos un panel de nueve citoquinas y observamos su modulación frente a la infección por MHV-A59, la cual no se desencadena en ausencia de IFN- γ , sugiriendo la relevancia del IFN- γ frente a la infección por Coronavirus. Por último, en línea con los antecedentes que asocian la infección por Coronavirus a una desregulación de los parámetros hematológicos y que además existen reportes que sitúan al IFN- γ como un inhibidor de la eritropoyesis, evaluamos el conteo de glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina en sangre y el hematocrito en los ratones KO. Observamos que los ratones deficientes en IFN- γ presentaron una mejoría en dichos parámetros en comparación a los animales WT infectados. En conclusión, nuestros hallazgos presentan un rol dual del IFN- γ frente a la infección por Coronavirus, resaltando su importancia en la respuesta antiviral y su relación con la desregulación hematológica.