



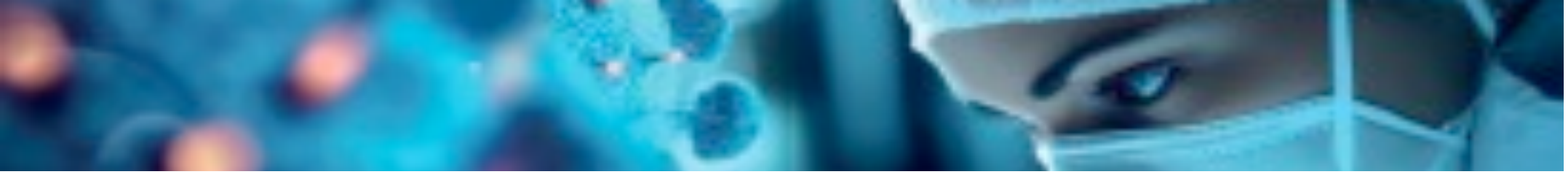
JORNADA

COVID PERSISTENTE:

MÁS ALLÁ DEL

VIRUS

RESPIRATORIO



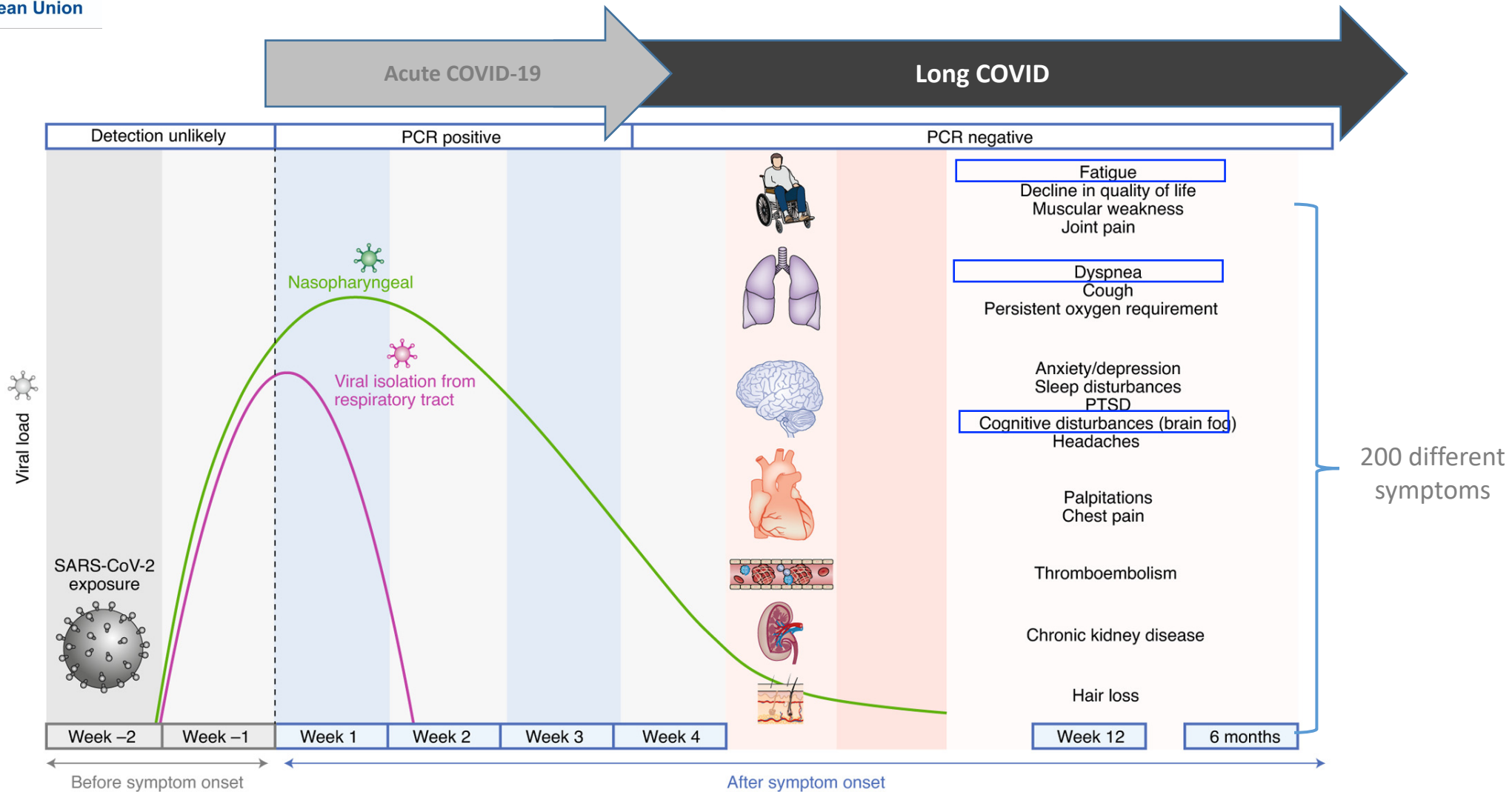
Cómo mejorar el diagnóstico y el tratamiento de COVID persistente: biomarcadores para medicina personalizada

Jon Schoorlemmer
25-10-2024



Asociación
Long COVID Aragón





OMS: La Covid persistente (Post COVID-19 condition or Post-acute COVID sequelae) se define como la continuación o el desarrollo de nuevos síntomas **3 meses** después de la infección inicial por el SARS-CoV-2, con una duración de estos síntomas de **al menos 2 meses**, sin otra explicación (17 millones de personas en toda la Región Europea de la OMS).

Caracterización de COVID-19 persistente basado en marcadores inmunológicos, bioquímicos y de citoquinas

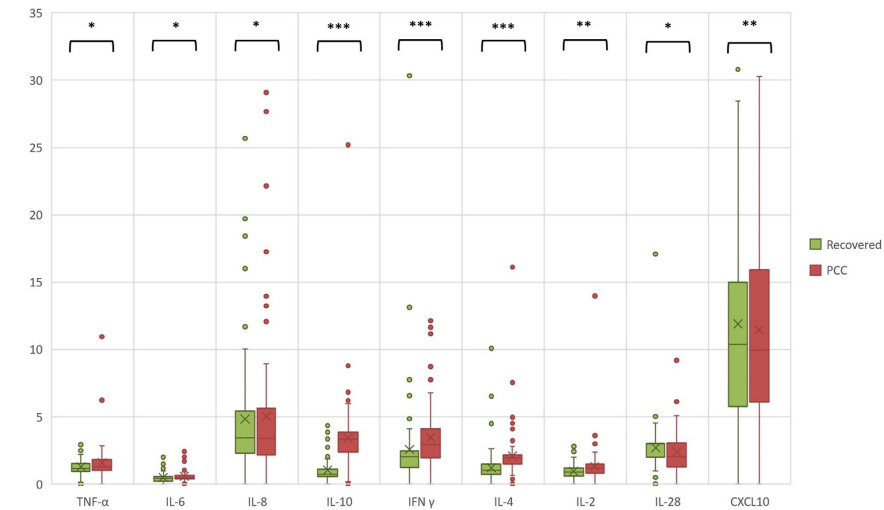
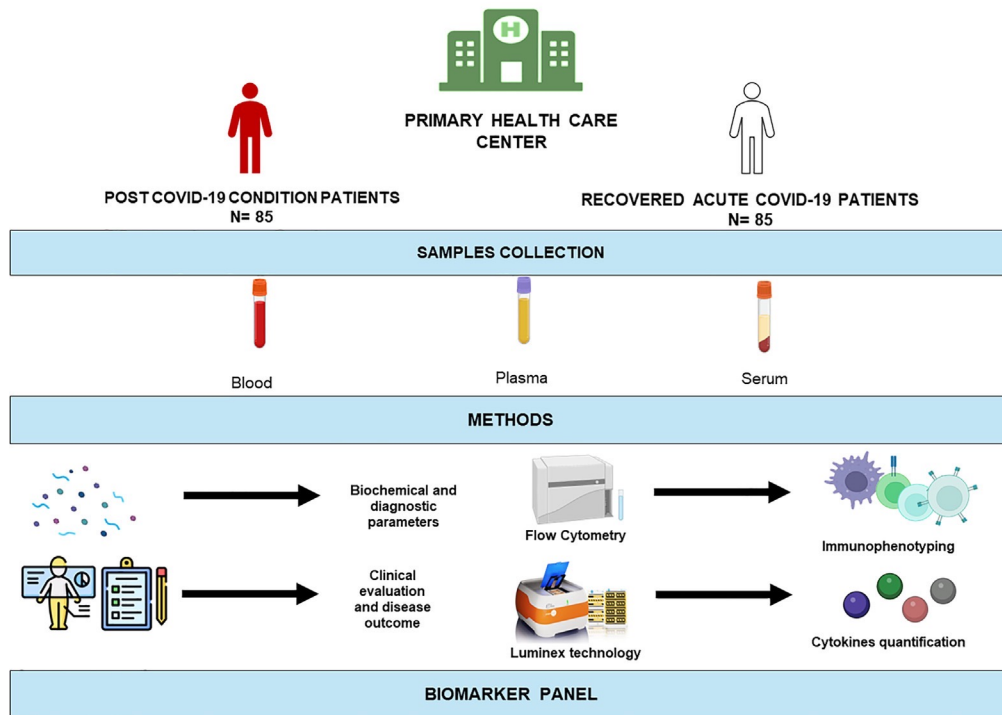
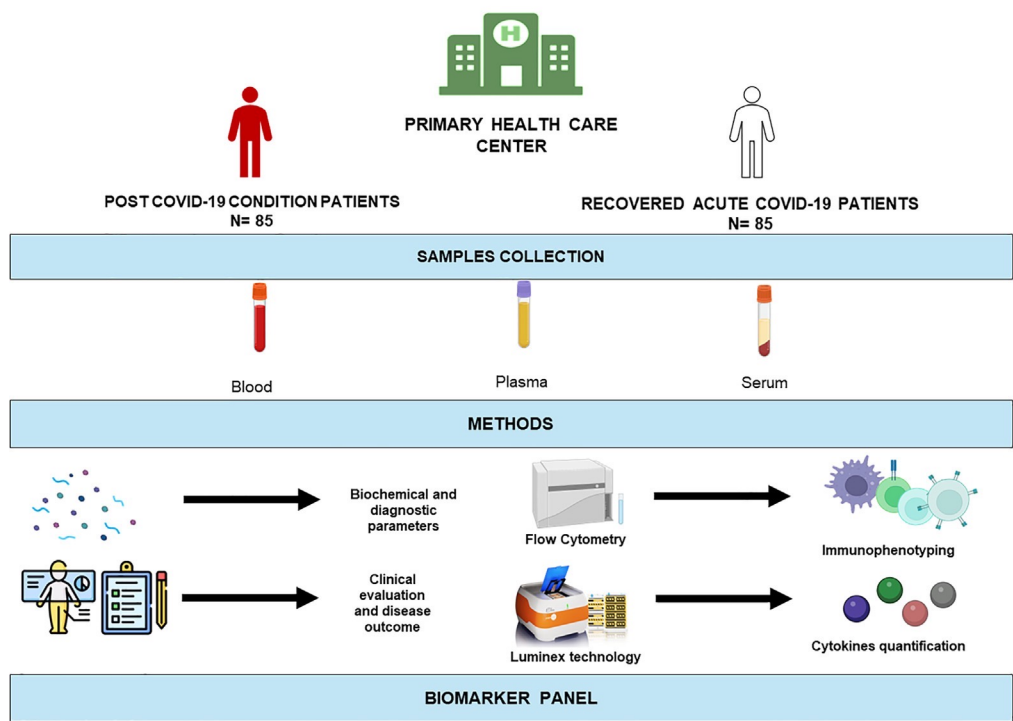


Table 2. Comparison of flow cytometry statistics between recovered and PCC individuals

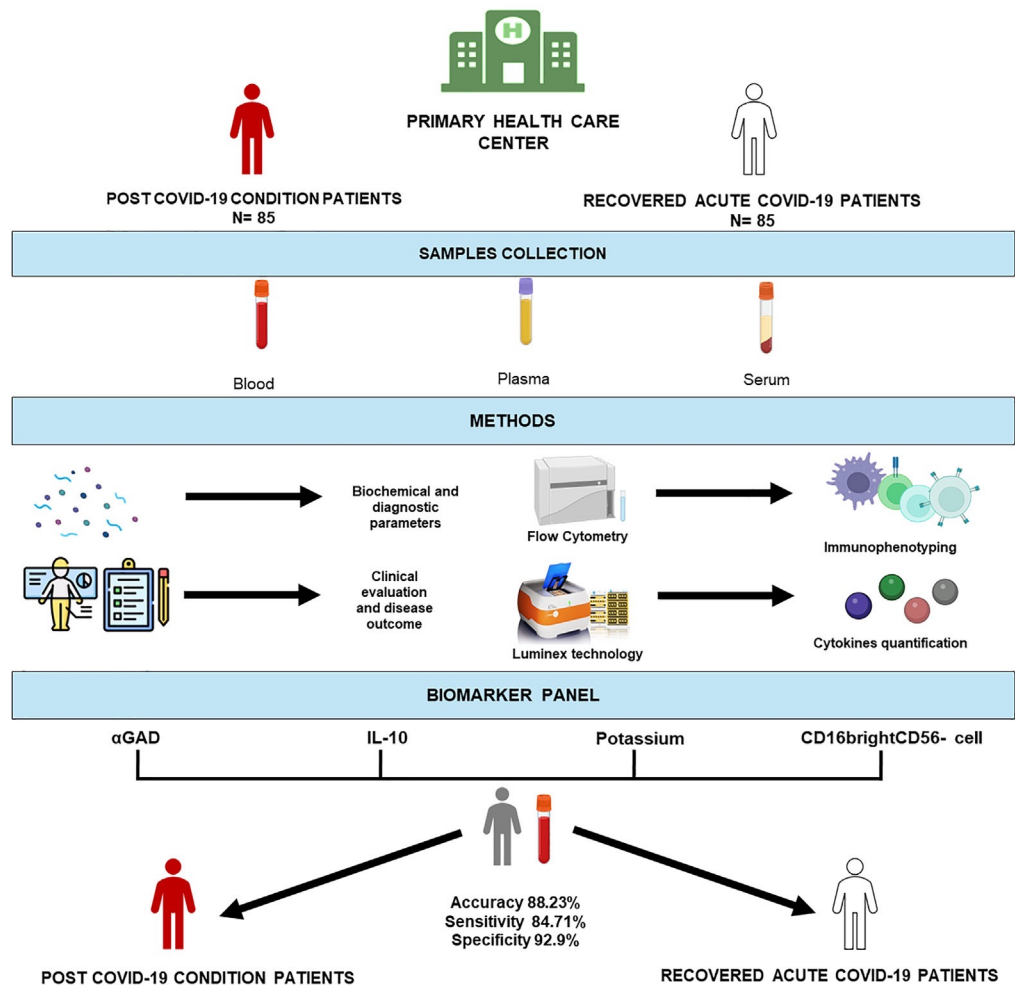
Variables	Recovered (n = 85)	PCC (n = 85)	p value
CD56 ⁺ CD16 ⁺ cells among NK + NKT, %	63.20 (25.30)	73.45 (28.72)	0.038
CD56 ⁺ CD16 ⁻ cells among NK + NKT, %	35.70 (27.00)	23.30 (26.50)	0.032
CD56 ⁻ CD16 ^{bright} among CD56 ⁻ cells, %	2.21 (2.22)	1.60 (1.17)	<0.001
Naive CD8 ⁺ cells among CD8 ⁺ cells, %	22.10 (20.73)	29.40 (25.93)	0.023
Effector CD8 ⁺ among CD8 ⁺ cells, %	16.60 (14.80)	13.15 (12.18)	0.015
CD8 ⁺ CD4 ^{low} cells among T lymphocytes %	0.37 (0.39)	0.50 (0.44)	0.013

54 Marcadores con diferencias significativas entre los dos grupos

- Creatine Kinase-MB (CK-MB)
- Transferrin
- Anti-Intrinsic Factor Antibodies
- Creatinine
- Total Cholesterol
- LDL (Low-Density Lipoprotein)
- Total Cholesterol/HDL Cholesterol
- Total Serum Non-HDL Cholesterol
- Albumin Count
- Sodium
- Potassium
- Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) by CKD-EPI
- IgG
- Total IgE
- Complement Component C1
- Complement Component C3
- Complement Component C4
- Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Antibodies
- Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (IGF-BP3)
- Glycated Hemoglobin A1c (HbA1c)
- Vitamin D
- Hematocrit
- Mean Corpuscular Volume (MCV)
- Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)
- Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)
- Proteinase 3 (PR3) Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)
- Myeloperoxidase (MPO) Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)
- International Normalised Ratio (INR)
- Partial thromboplastin time (PTT)
- Activated Partial Thromboplastin Time Ratio (aPTT Ratio)
- Prothrombin Time (PT)
- Derived Fibrinogen
- Antithrombin
- Albumin Percentage
- Gamma Globulin
- IgG1
- Cytomegalovirus IgM Antibodies (CMV IgM)
- Human Herpesvirus 6 IgG Antibodies (HH6 IgG)
- Cytomegalovirus Epstein-Barr Nuclear Antigen (CMV EBNA) H6 Antibodies
- Total Anti-Nucleocapsid Antibodies
- Anti-Spike Antibodies IgG
- COVID Serology
- CD16+ CD56+ NK/NKT Cells
- CD16- CD56+ NK/NKT Cells
- CD16bright CD56- NK Cells
- Naive CD4+ T Cells
- Effector Memory CD4+ T Cells
- Naive CD8+ T Cells
- Effector CD8+ T Cells
- CD8+ CD4low T Cells
- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)
- Suppressor of tumorigenicity-2 (ST-2)
- Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (TNF-R1)
- Interleukin-2 (IL-2)
- Interleukin-4 (IL-4)
- Endothelin
- Interleukin-10 (IL-10)



Se han elegido 8 modelos estadísticos o de inteligencia artificial diferentes para obtener las características más relevantes



Model	Biomarker	OR	95% CI
	α GAD	1.956	[1.177, 3.249]
	IL-10	5.750	[2.829, 11.684]
	Potassium	0.025	[0.003, 0.236]
	CD56 ⁻ CD16 ^{bright} cells	0.546	[0.379, 0.786]

R2 Nagelkerke = 0.818

Multivariate logistic regression analysis using the stepwise method. Odds ratios (ORs) were calculated with a 95% confidence interval. α GAD: GAD antibody; IGFBP3: insulin-like growth factor-binding protein 3; CD16: CD16 natural killer cells; CD56: CD56 natural killer cells; NT-proBNP: N-terminal pro b-type natriuretic peptide; CD8: CD8 T lymphocytes or cytotoxic T cells; pANCA: perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody.

α GAD = marcador de diabetes mellitus insulin dependiente (tipo I)

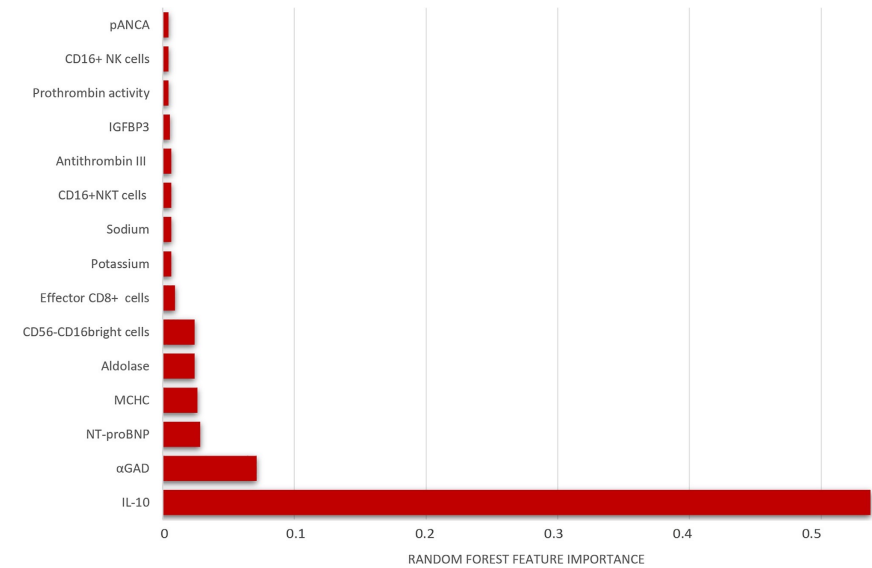


Table 4. Performance of different models and predictors

Model	Accuracy (95% CI)	Precision (95% CI)	Recall (95% CI)	F1 (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
A)								
MLR	86.47 (84.35–87.65)	88.45 (85.59–90.41)	84.33 (81.75–86.25)	85.36 (83.06–86.95)	85.88	91.76	91.25	86.67
RF	81.69 (79.50–82.50)	84.44 (81.44–86.56)	83.00 (80.44–85.56)	81.09 (79.35–82.65)	84.71	87.06	86.75	85.06
B)								
MLR	88.23 (87.10–88.90)	92.43 (90.50–93.50)	84.29 (82.05–85.95)	87.19 (85.95–88.05)	84.71	92.94	92.31	85.87
RF	85.25 (83.50–86.50)	84.97 (81.75–86.25)	86.76 (84.05–87.95)	84.59 (82.50–85.50)	85.88	89.41	89.02	86.36

Patient recruitment and analysis for new cohort
Start 4/9; 4/26; 5/22;
15/10/2024

Discriminación entre COVID persistente e individuos sanos según los 54 biomarcadores ya identificados

Marcadores hospitalarios

- α GAD
- α IGF_BP3;
- Potassium
- Creatin kinase
- Antithrombin II

Poblaciones de células inmunitarias

- CD16brightCD56- cells

Otros marcadores Citoquinas

- IL-2
- IL-4
- IL-10

HERV-W-ENV

Controls
100

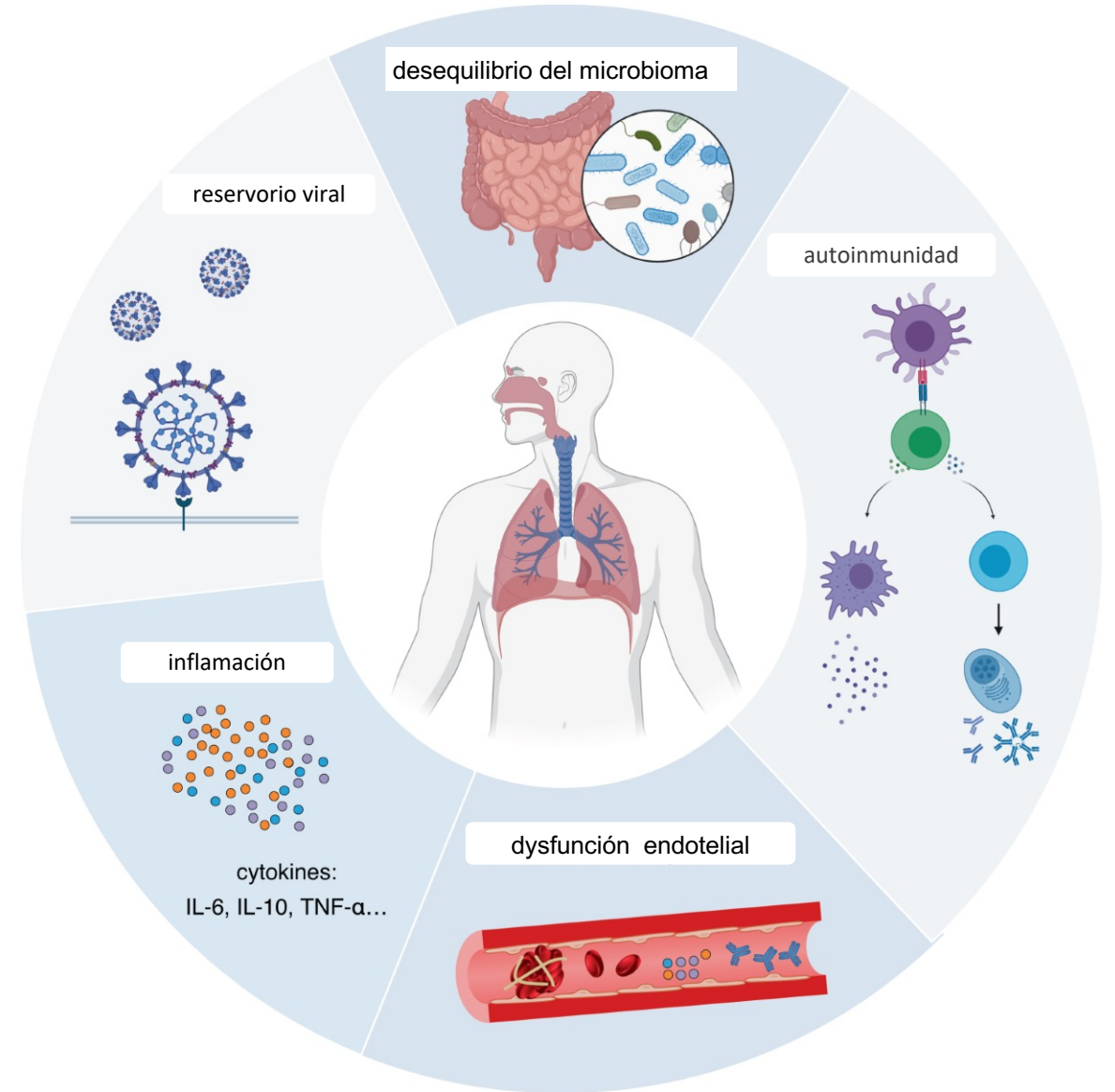
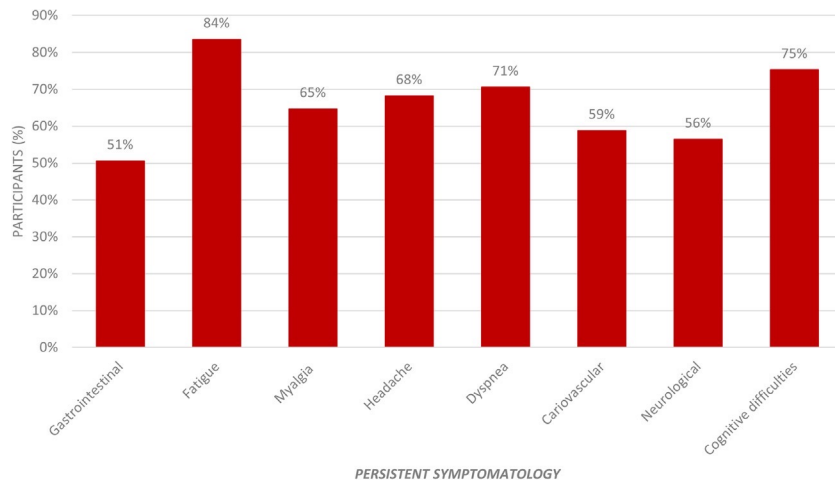
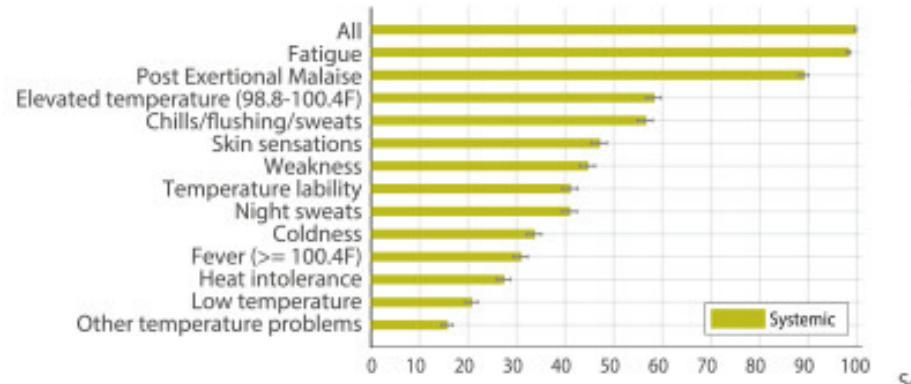
COVID persistente
100

Los 57 marcadores discriminatorios

Tiempo transcurrido desde el episodio de infección inicial hasta la recogida de muestras (meses)
Tiempo de almacenamiento de lamuestra

Cada paciente es diferente

a.





SARS-CoV-2-induced activation of pathogenic endogenous retrovirus envelope
HERV-W: towards personalized treatment of COVID-19 patients

WP5 Definition of HERV-related biomarker panel for
stratification and diagnosis of COVID-19 patients



Funded by
the European Union

This project has received funding from the European Union's Horizon Europe research and innovation program
under grant agreement No 101057302.

www.hervcovproject.eu

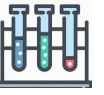
Donante sano y paciente de COVID-19 persistente



Clasificación Demográfica
 - Edad
 - Sexo
 - Síntomas



Análisis de sangre rutinarios
 - Recuento de eritrocitos, ESR, NLR, ...
 - Marcadores metabólicos
 - Marcadores bioquímicos

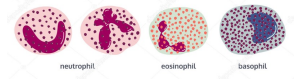


Marcadores proteicos en sangre
 - Niveles de anticuerpos
 - Serología
 - Citoquinas/quimioquinas/Nfl

Biomarcadores

PBMC
 Separación subpoblaciones
 MACS

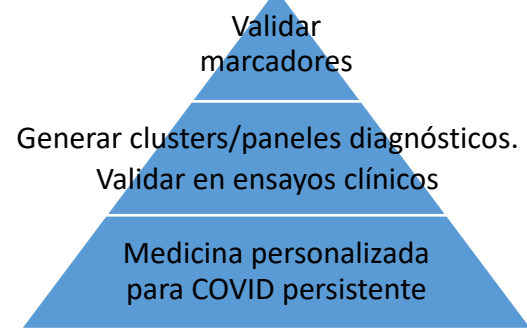
Granulocitos
 Neutrófilos
 WBC
 (leucocytes)



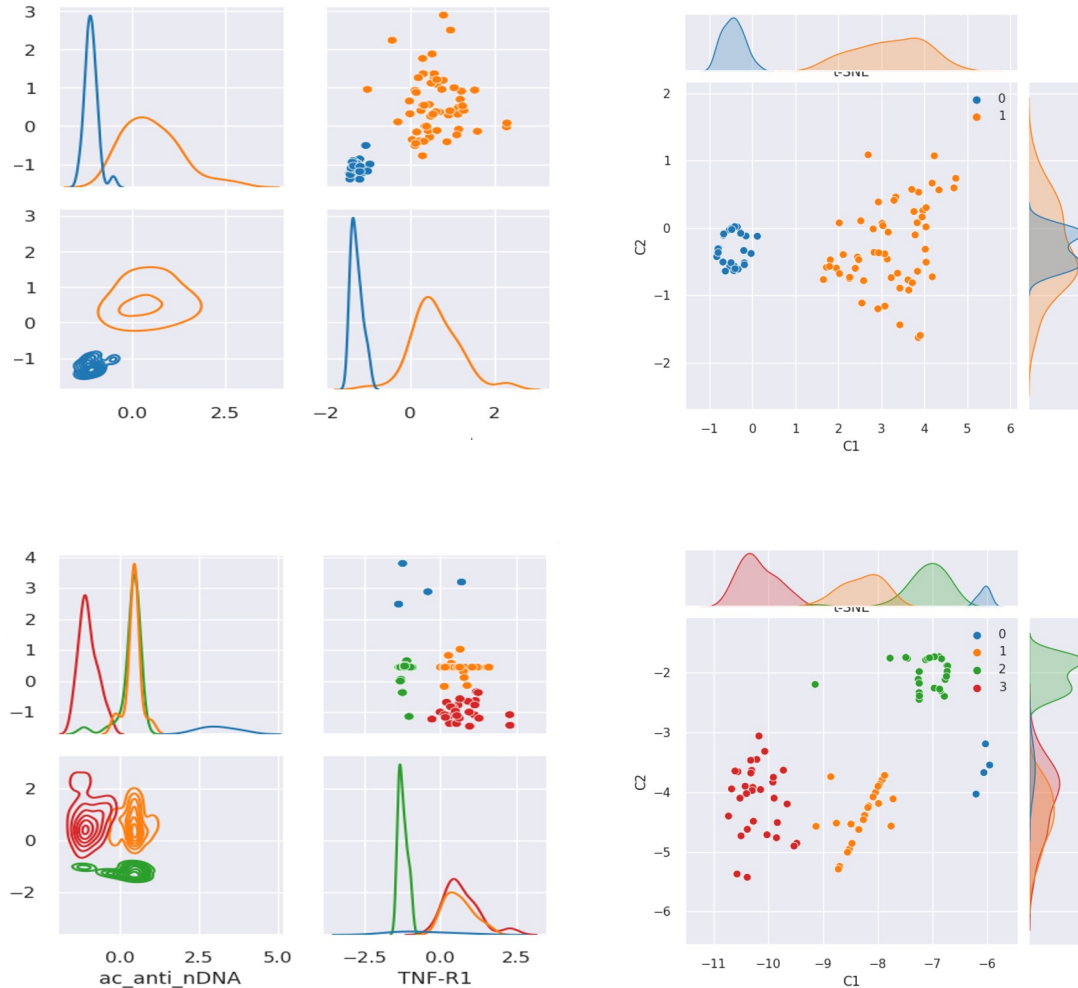
Fenotipado de la inmunopatología por proteómica y transcriptómica



Combinar biomarcadores → Análisis multivariante → Marcadores discriminatorios



Estratificación de pacientes



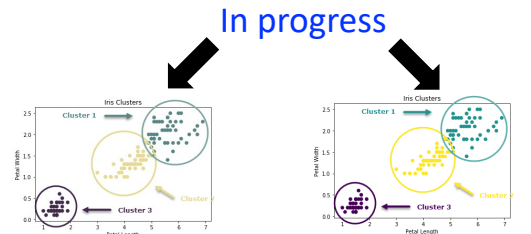
Objetivos de HERVCOV 2024-2025

IACS cohort: All data

Tor Vergata Cohort: All data

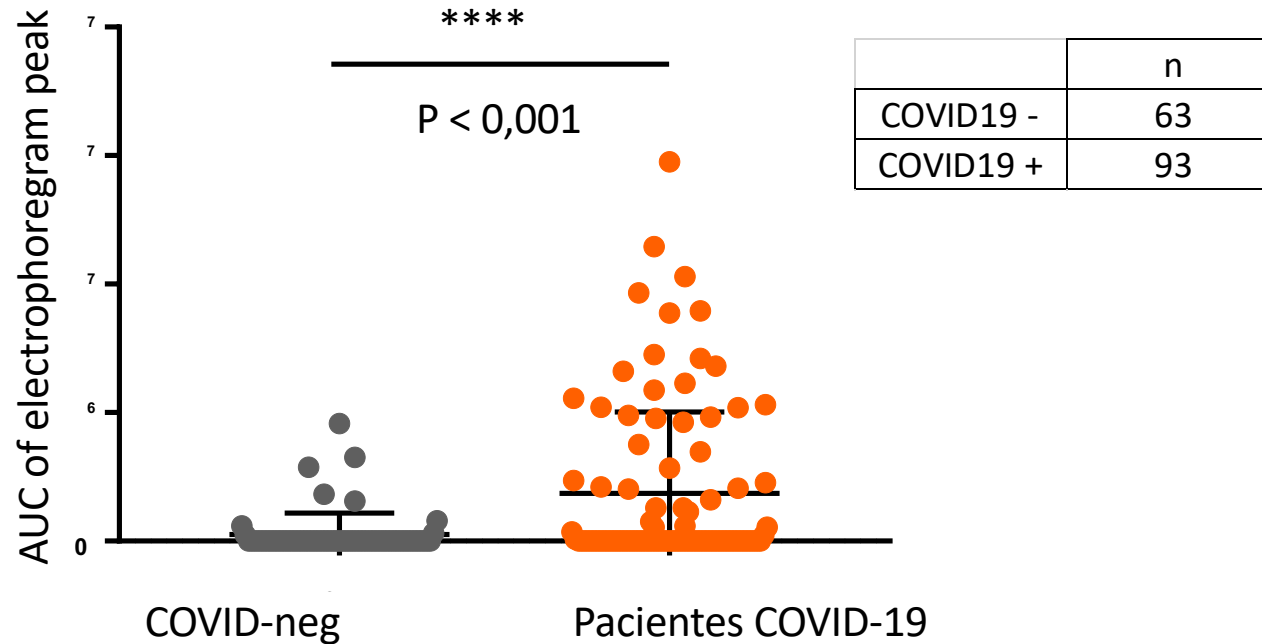
INSERM Lyon cohort

Diagnostic panel



Detección de HERV-W ENV en el suero de pacientes con COVID-19

Estudio multicéntrico: Rome, Naples, Zaragoza, Lyon, Paris



COVID-19+:

Pacientes sometidos a pruebas de detección del SARS-CoV-2 con resultado positivo de la PCR con o sin síntomas, desde ninguno hasta formas severas en la UCI.

Donantes COVID-negativo:

Pacientes sometidos a pruebas de detección del SARS-CoV-2 con resultado negativo de la PCR.

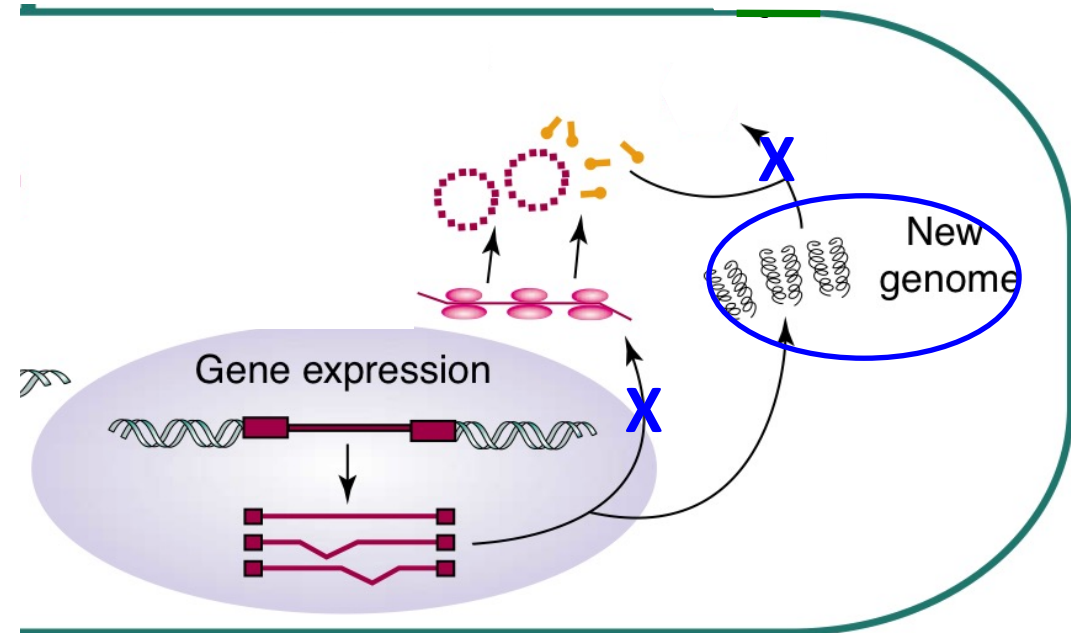
HBD: donante de sangre sano

Resultado corregido AUC - ruido de fondo (= media de AUC no Covid19+1SD)

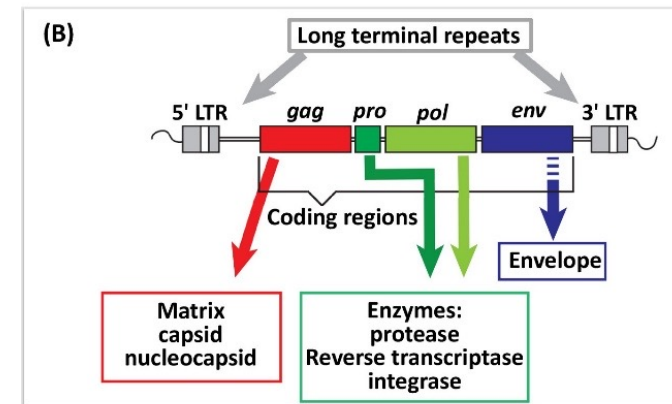


Funded by
the European Union

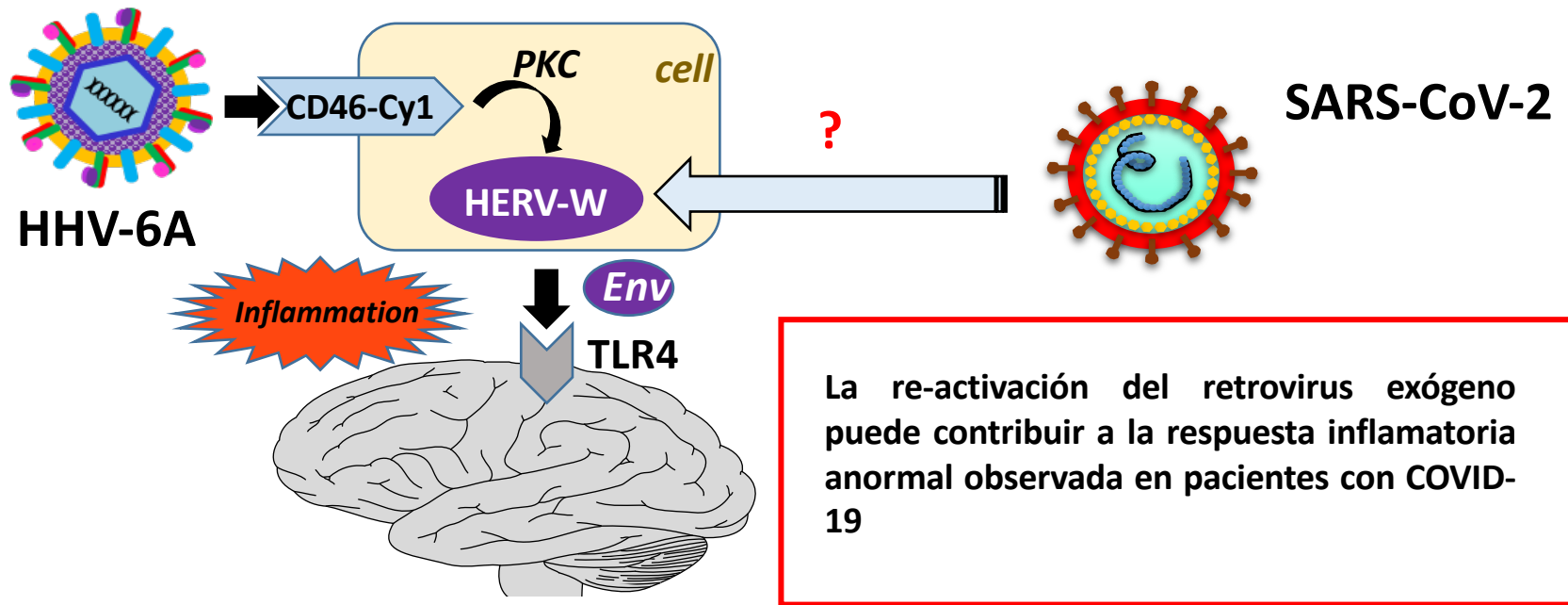
Expression and activities of Endogenous Retroviral Elements



- En determinadas condiciones, algunas copias de HERV pueden activarse, en particular las secuencias que codifican las proteínas de la envoltura de la familia HERV-W y HERV-K, como resultado de infección viral



La interacción entre virus exógenos y endógenos puede contribuir a la respuesta inflamatoria anormal observada en pacientes con COVID-19 y aumentar el riesgo de COVID persistente.



Charvet et al, *Frontiers Immunol*, 2018

- ❖ Los síntomas asociados a la COVID-19 sólo se desarrollan en una cierta proporción de pacientes infectados por el SARS-CoV-2 como resultado de su susceptibilidad a permitir la activación del HERV-W ENV inducida por el SARS-CoV-2 en tipos de células críticas

Donante sano y paciente de COVID-19 persistente



Clasificación Demográfica

- Edad
- Sexo
- Síntomas



Análisis de sangre rutinarios

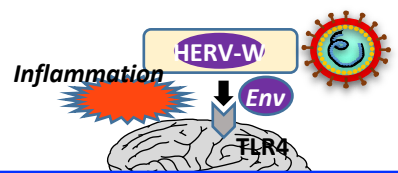
- Recuento de eritrocitos, ESR, NLR,...
- Marcadores metabólicos
- Marcadores bioquímicos



Marcadores proteicos en sangre

- Ensayo HERV-W/-K ENV
- Serología
- Citoquinas/quimioquinas/Nfl

Biomarcadores

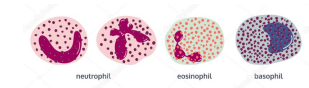


Biomarcadores relacionados con HERVW



PBMC
Separación subpoblaciones
MACS

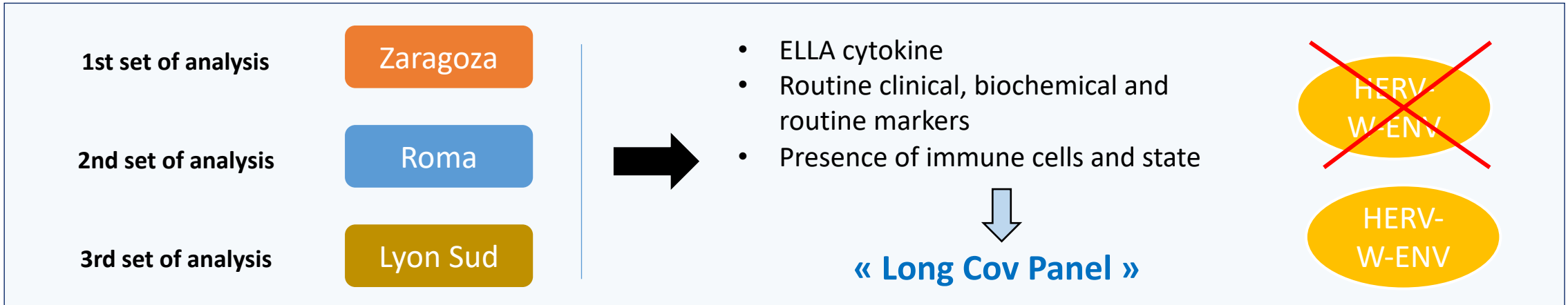
Granulocitos Neutrófilos
WBC (leucocytos)



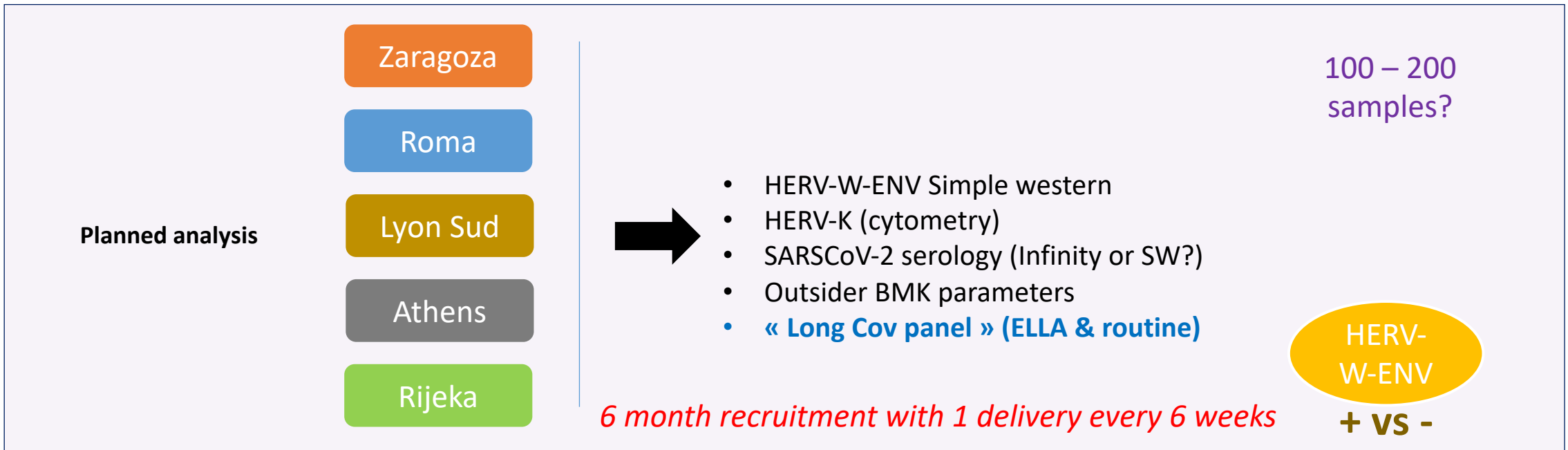
Fenotipado de la inmunopatología por proteómica y transcriptómica



Next steps and priorities M24-36



What's next !



Donante sano y paciente de COVID-19 persistente



Suero



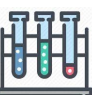
Clasificación Demográfica

- Edad
- Sexo
- Síntomas



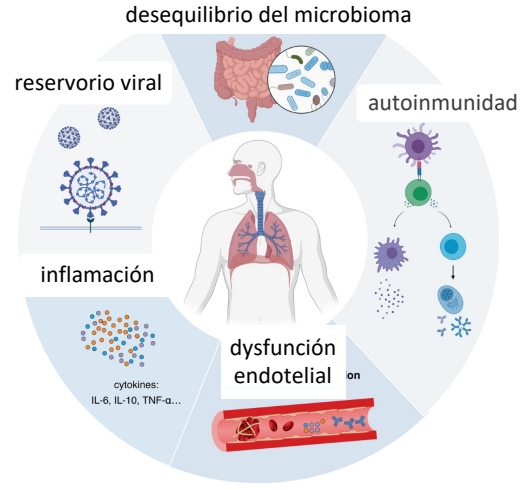
Análisis de sangre rutinarios

- Recuento de eritrocitos, ESR, NLR,...
- Marcadores metabólicos
- Marcadores bioquímicos



Marcadores proteicos en sangre

- Ensayo HERV-W/-K ENV
- Serología
- Citoquinas/quimioquinas/Nfl



Sangre

PBMC
Separación subpoblaciones
MACS

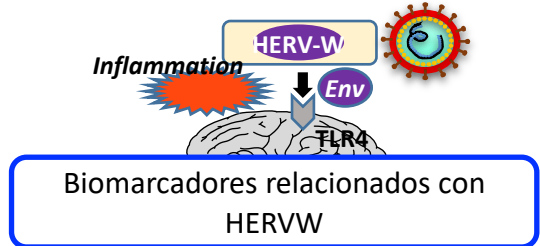
Granulocitos
Neutrófilos
WBC
(leucocytos)



Fenotipado de la inmunopatología por proteómica y transcriptómica



Biomarcadores



Biomarcadores relacionados con HERVW

Combinar biomarcadores → Análisis multivariante → Marcadores discriminatorios



EudraCT Number: 2022-000618-32

Sponsor Protocol Number:GNC-501

Start Date*: 2022-09-29

Sponsor Name:GENEURO SA

Full Title: Temelimab as a Disease Modifying Therapy in Patients with Neurological, Neuropsychological, and Psychiatric (=Neuropsychiatric) Symptoms in Post-COVID-19 or Postacute Sequelae of COVID-19 (PASC) Sy...

Medical condition: Postacute Sequelae of COVID-19 (PASC) Syndrome

Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	20.0	10037175 - Psychiatric disorders	10071323	Neuropsychiatric syndrome	PT
	20.0	10037175 - Psychiatric disorders	10078497	Neuropsychiatric symptoms	PT

Population Age: Adults, Elderly

Gender: Male, Female

Trial protocol: [IT](#) (Ongoing) [ES](#) (Ongoing)

Trial results: (No results available)

11-05-2022

GENEURO IS GRANTED AUTHORIZATION BY THE SWISS HEALTH AUTHORITY (SWISSMEDIC) TO INITIATE A PHASE II STUDY EVALUATING TEMELIMAB IN PATIENTS WITH SEVERE NEUROPSYCHIATRIC POST-COVID SYNDROMES

- Use of GeNeuro's temelimab as part of the first personalized medicine approach in severe post-COVID neuropsychiatric syndromes
- Biomarker-based study to detect the presence of the pathogenic W-ENV protein and neutralize it with temelimab
- GeNeuro has previously received a grant of 6.4 million euros from the Swiss Federal Office of Public Health (SFOPH) to co-fund this clinical trial

D.3 Description of the IMP		
D.3.1	Product name	Temelimab
D.3.2	Product code	GNbAC1
D.3.4	Pharmaceutical form	Solution for infusion
D.3.4.1	Specific paediatric formulation	No
D.3.7	Routes of administration for this IMP	Intravenous use

Temelimab (también conocido como GNbAC1) es un medicamento experimental de anticuerpo monoclonal para patologías del sistema inmunitario, que neutraliza la proteína ENV del retrovirus endógeno humano HERV-W

E. General Information on the Trial		
E.1 Medical condition or disease under investigation		
E.1.1	Medical condition(s) being investigated	Postacute Sequelae of COVID-19 (PASC) Syndrome Síndrome de secuelas postagudas del COVID-19 (SSPC)
E.1.1.1	Medical condition in easily understood language	Postacute Sequelae of COVID-19 (PASC) Syndrome Síndrome de secuelas postagudas del COVID-19 (SSPC)
E.1.1.2	Therapeutic area	Diseases [C] - Nervous System Diseases [C10]

E.2 Objective of the trial		
E.2.1	Main objective of the trial	<p>To evaluate the efficacy of treatment with temelimab plus local standard of care (SoC) treatments versus local SoC alone over 6 months on improvement in cognitive impairment or fatigue in PASC patients.</p> <p>Evaluar la eficacia del tratamiento con temelimab más tratamientos de referencia (TdR) locales frente al TdR local por sí solo a lo largo de 6 meses sobre la mejoría del deterioro cognitivo o el cansancio en pacientes con SSPC.</p>
E.2.2	Secondary objectives of the trial	<ul style="list-style-type: none"> To evaluate the efficacy of treatment with temelimab plus local SoC treatment versus local SoC alone over 6 months on measures of cognition, fatigue, anxiety, depression, functional impairment/disability, and quality of life in PASC patients To evaluate safety and tolerability of temelimab in PASC patients. <p>Evaluar la eficacia del tratamiento con temelimab más el tratamiento de referencia local frente al TdR por sí solo a lo largo de 6 meses sobre medidas de cognición, fatiga, ansiedad, depresión, deterioro funcional/discapacidad y calidad de vida en pacientes con SSPC.</p>

Acknowledgements



Alberto Cebollada
Carlos Tellería
Juan Gonzalez
Jesús Ibañez Ruiz
Raul López Blasco
Mark Strunk
Ana Medel
Delia Recalde
M^a Mar Encabo
Javier Gómez-Arrue

Javier Godino
Andrea Bazo
Luz Torres
Jon Schoorlemmer

Instituto Aragonés de
Ciencias de la Salud (IACS)
Centro de Investigación
Biomédica de Aragón

Fundación ARAID

Rosa Magallon
Fátima Méndez- López
David Lerma

Centro de Salud Primaria C.S.
Arrabal
Aragonese Primary Care
Research Group (GAIAP),



MÁS ALLÁ DEL VIRUS RESPIRATORIO



