

# 2ª JORNADA de la Red Española de Investigación en COVID Persistente

COVID persistente: Avances hacia  
una estrategia integral de cronicidad

2025


Madrid • 12 de septiembre  
Sede: CaixaForum Madrid

Organizado por:

**REiCOP**  
Red Española de Investigación  
en COVID Persistente

Con la colaboración de:

  
Fundación "la Caixa"



# Activación de retrovirus endógenos tras infección por SARS CoV-2 como dianas terapéuticas en pacientes que no se recuperan y en pacientes con Encefalomielitis Miálgica (**Re-CoV-er-ME**)

PROYECTOS DE GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO 2023  
PID2023-153299OB-I00



Dra. Elisa Oltra

Grupo Expresión Génica e Inmunidad  
Universidad Católica de Valencia

2ª JORNADA  
de la Red Española  
de Investigación en  
COVID Persistente

COVID persistente: Avances hacia  
una estrategia integral de cronicidad



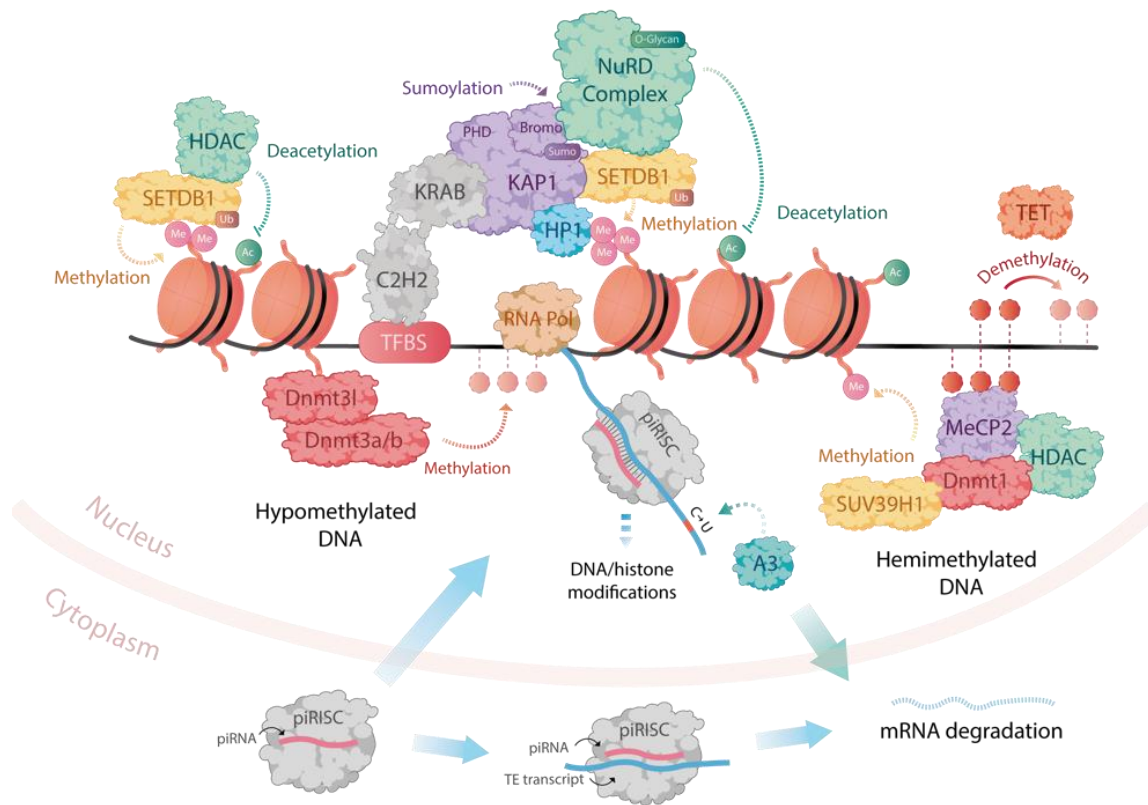


## ¿Por qué estudiar conjuntamente el COVID persistente y la Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC)?

- ✓ La **bibliografía que relaciona el COVID persistente (LC-19) con la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) es extensa** (*Wong et al., 2021*).
- ✓ Aunque la relación mecánica entre EM/SFC y LC-19 —o su ausencia— aún no se ha esclarecido, la **coincidencia de síntomas** entre pacientes que incluye la fatiga exacerbada por el esfuerzo (PEM) apoyan estudios que incluyan ambos grupos.
- ✓ En el caso de la EM/SFC resulta especialmente relevante considerando que **una gran proporción de pacientes con LC-19 (58%, según Jason y Dorri, 2022) acaban cumpliendo los criterios diagnósticos de la EM/SFC.**

# ¿Por qué estudiar la activación de retrovirus endógenos (HERVs) en estos pacientes?

Las **infecciones virales** alteran los **mecanismos epigenéticos** y post-transcripcionales que regulan la expresión de los HERV.

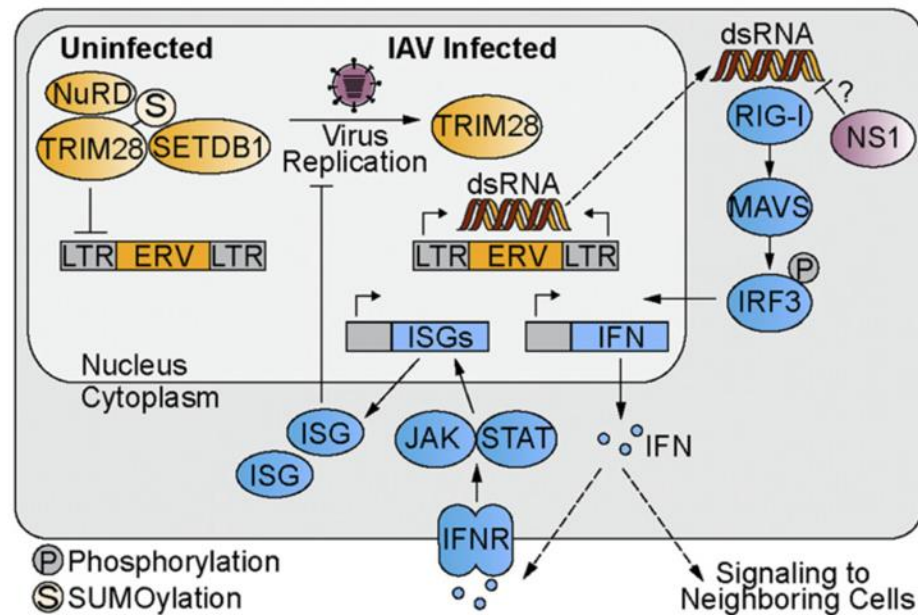


Giménez-Orenga, K.; Oltra, E. Human Endogenous Retrovirus as Therapeutic Targets in Neurologic Disease. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 495.

## Transcriptional Derepression of the *ERVWE1* Locus following Influenza A Virus Infection

Fang Li,<sup>a</sup> Christoffer Nellåker,<sup>b</sup> Sarven Sabuncuyan,<sup>c</sup> Robert H. Yolken,<sup>c</sup> Lorraine Jones-Brando,<sup>c</sup> Anne-Sofie Johansson,<sup>a</sup> Björn Owe-Larsson,<sup>d</sup> Håkan Karlsson<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>b</sup>MRC Functional Genetics Unit, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; <sup>c</sup>Stanley Division of Developmental Neurovirology, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; <sup>d</sup>Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Section of Psychiatry at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden



Influenza virus infection **impairs the KRAB-ZFP/TRIM28/SETDB1 axis**

Introducción


REICOP  
Red Española de Investigación  
en COVID Persistente

COVID persistente: Avances hacia una estrategia integral de cronicidad





# ¿Por qué estudiar la activación de retrovirus endógenos (HERVs) en estos pacientes?

**A** 

Number of DE subfamilies

	Virus	Cell type	Group	GEO study	ERV		LINE		SINE		DNA		tRNA		other		total DE genes	total DE repeats
					Up	Down	Up	Down	Up	Down	Up	Down	Up	Down				
dsDNA	HSV-1	HFF-1	dsDNA	GSE100576	558	0	170	0	58	0	283	0	33	0	56	0	4458	1158
	EBV	CD19+ B cells	dsDNA	GSE126379	3	450	1	152	0	56	1	241	1	3	1	37	10372	946
	HCMV	MRC5	dsDNA	GSE120890	274	32	129	2	41	3	178	13	0	0	23	14	3876	709
	VZV	MeWo	dsDNA	GSE85493	25	16	16	4	5	0	4	3	0	0	2	0	3119	75
	HPV	HFK	dsDNA	GSE92496	0	6	0	1	0	4	0	11	5	0	3	6	3001	36
retrovirus (+) ssRNA	O <sup>+</sup> V	HFF-1	dsDNA	GSE93226	24	1	4	0	0	0	4	1	0	0	1	0	2757	35
	K <sup>+</sup> HV	MC116	dsDNA	GSE119608	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3	1240	8
	KSHV	HUVEC	dsDNA	GSE119608	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	55	2
	DFV	huh-7.5	(+) ssRNA	GSE110512	64	24	29	6	13	1	60	5	0	2	10	5	4139	219
	HCV	huh-7.5	(+) ssRNA	GSE103730	16	85	3	28	0	2	6	11	0	0	2	7	7651	160
	SINV	HEK293	(+) ssRNA	GSE125182	69	6	10	1	1	1	12	10	0	0	7	2	392	119
	ZIKV	MDM	(+) ssRNA	GSE118305	25	1	2	0	0	0	2	1	2	0	4	1	2022	38
	HIV	activated CD4+ T cells	(+) ssRNA	GSE122735	30	9	0	0	1	0	3	3	1	0	3	3	4030	53
	HIV	resting CD4+ T cells	(+) ssRNA	GSE122735	6	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	3588	11
	RVFV	HSAEC	(-) ssRNA	GSE102481	518	1	163	1	58	0	265	0	27	0	49	1	8001	1083
(-) ssRNA	SeV	Namalwa B cells	(-) ssRNA	GSE115266	332	68	127	12	42	0	208	19	24	2	32	10	10704	876
	IAV	A549	(-) ssRNA	GSE82232	215	0	54	0	51	0	44	0	41	0	30	1	3964	436
	HRSV	A549	(-) ssRNA	GSE99298	27	52	0	26	3	0	8	18	2	7	1	10	6542	154
	EBOV	ARPE-19	(-) ssRNA	GSE105414	80	16	3	2	0	0	11	1	5	0	6	3	6847	127
	MeV	glioma cells	(-) ssRNA	GSE111247	47	11	6	1	1	0	21	4	2	0	4	1	1138	98
	EBOV	MDM	(-) ssRNA	GSE84188	10	14	3	1	2	0	2	1	0	0	1	2	2796	36
	EBOV	CD4+ T cells	(-) ssRNA	GSE99389	3	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	719	7
	RESTV	MDM	(-) ssRNA	GSE84188	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	384	5

La **activación de HERV** se traduce en **síntomas similares a los de una infección**, como dolor, fatiga, alteraciones inmunitarias y metabólicas.

Table 1. HERVs associated with neurological diseases.

Disease	Retrotransposon	Elevated Cytokines
Multiple Sclerosis	HERV-W ENV, POL	IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22, IL-12, IL-1
	HERV-H ENV	IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, sIL-2R, IL-8, IL-1, IL-1RA, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, TGF- $\beta$ , IL-18, IL-10
Schizophrenia	HERV-W ENV, GAG	IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, sIL-2R, IL-1 $\beta$ , IL-1RA
Bipolar disorder (BD)	HERV-W ENV	IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, sIL-2R, IL-1 $\beta$ , IL-1RA
Autism spectrum disorder (ASD)	HERV-H ENV	IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10
	HERV-K ENV	
Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	HERV-W ENV	IL-6, TNF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-10, IL-13, IL-16
	HERV-H ENV	TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21
Sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS)	HERV-K GAG, POL, ENV	
Fibromyalgia (FM)	HERV-W POL	INF- $\beta$ , INF- $\gamma$ , IL-1RA, IL-6, IL-17A,
	HERV-K ENV	
Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/MS)	HERV-H GAG	
	HERV-K POL	IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-7, IL-13, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-12

Macchietto MG, Langlois RA, Shen SS. Virus-induced transposable element expression up-regulation in human and mouse host cells. *Life Sci Alliance*. 2020 Jan 21;3(2):e201900536. doi: 10.26508/lsa.201900536.

Giménez-Orenga, K.; Oltra, E. Human Endogenous Retrovirus as Therapeutic Targets in Neurologic Disease. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 495.





# OBJETIVOS

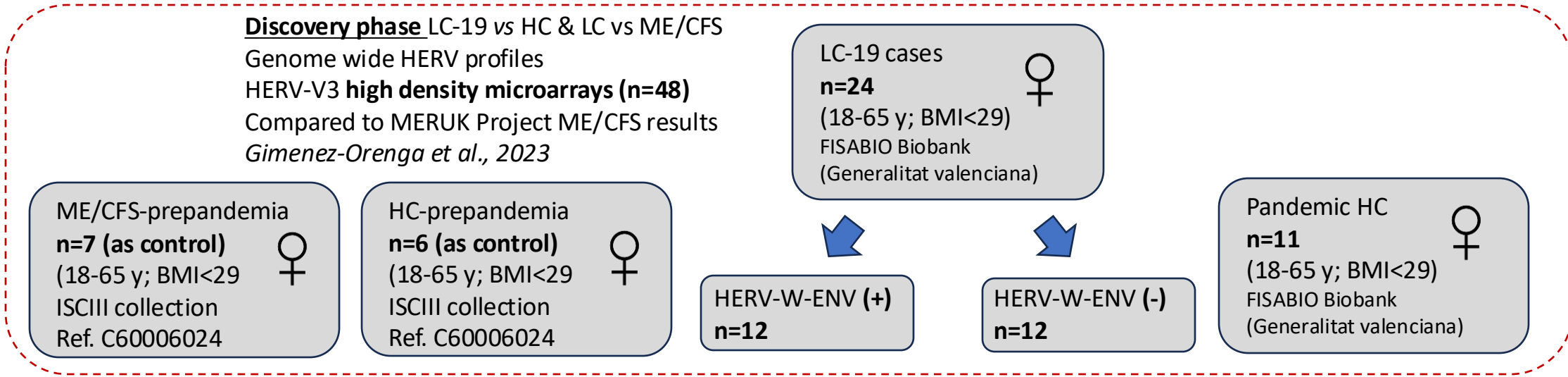
El objetivo **general** de este proyecto de **tres años (septiembre 2024-abril 2027)** es obtener una **comprensión molecular de los mecanismos que involucran secuencias HERV sobreexpresadas**, específicamente en LC19, en comparación con las que se sobreexpresan en los sistemas inmunitarios de pacientes con EM/SFC, sentando las bases para el **desarrollo de pruebas diagnósticas diferenciales y enfoques terapéuticos específicos** para cada enfermedad. Para alcanzar este objetivo, se proponen los siguientes objetivos específicos:

**Obj 1:** Validar las **familias y loci genómicos de HERV** expresados de forma aberrante en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LC-19 y su correlación con marcas epigenéticas.

**Obj 2:** **Análisis IA** para seleccionar HERVs con **valor discriminante** como biomarcador para desarrollar una herramienta de diagnóstico diferencial.

**Obj 3:** Establecer **significado biológico/funcional** con herramientas GO, KEGG, etc. Así como **elementos reguladores** de las secuencias HERV para el **modelado *in silico*** del LC19 y la EM/SFC.

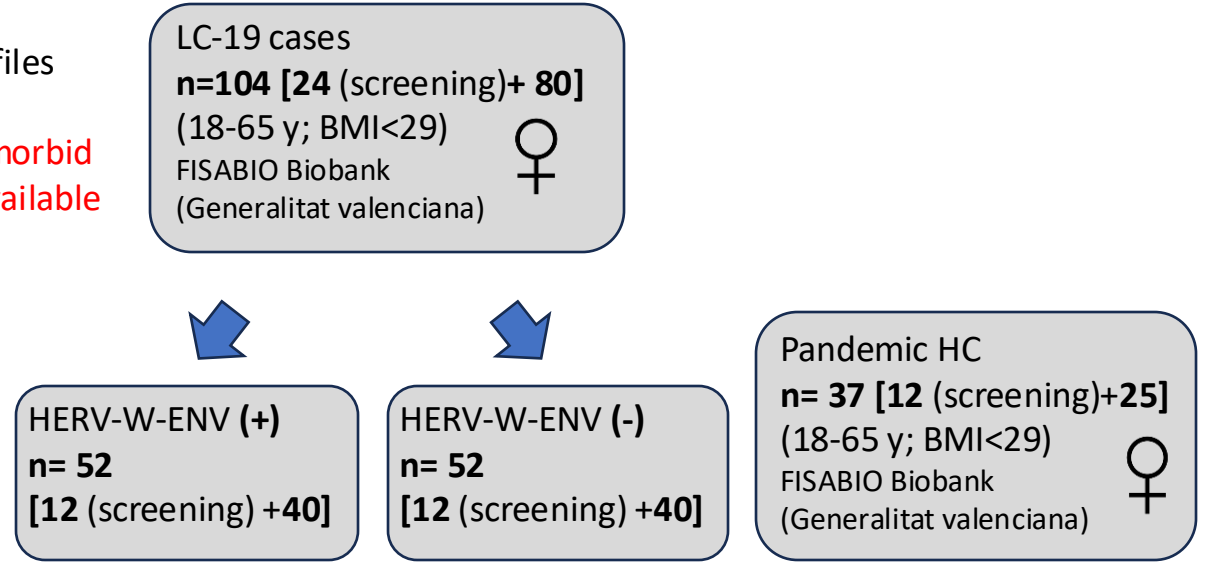
**Obj 4:** **Generar líneas celulares** que permitan el análisis fisiológico de las secuencias HERV biomarcadoras a nivel individual y que sirvan como **modelos *in vitro*** de estas enfermedades y como **plataformas de cribado de fármacos** para el control de las secuencias HERV.



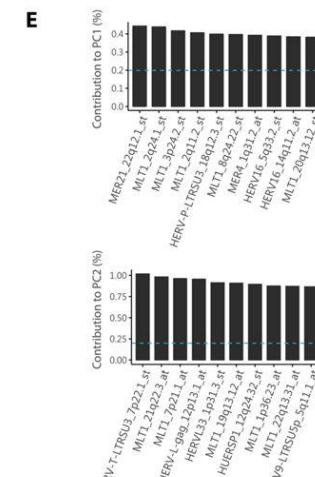
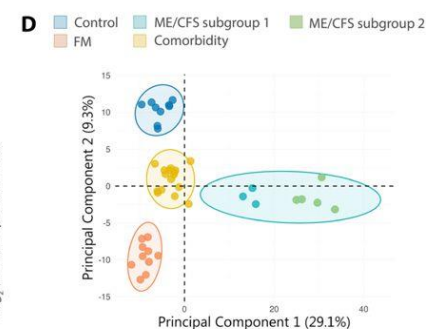
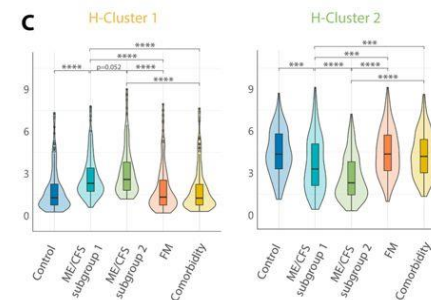
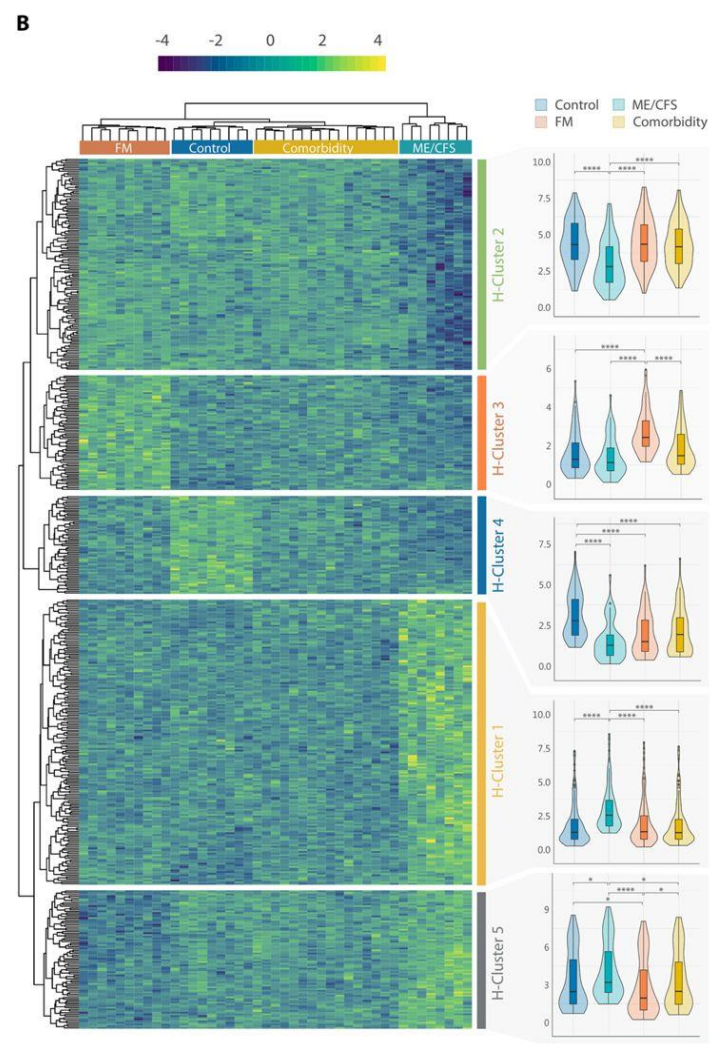
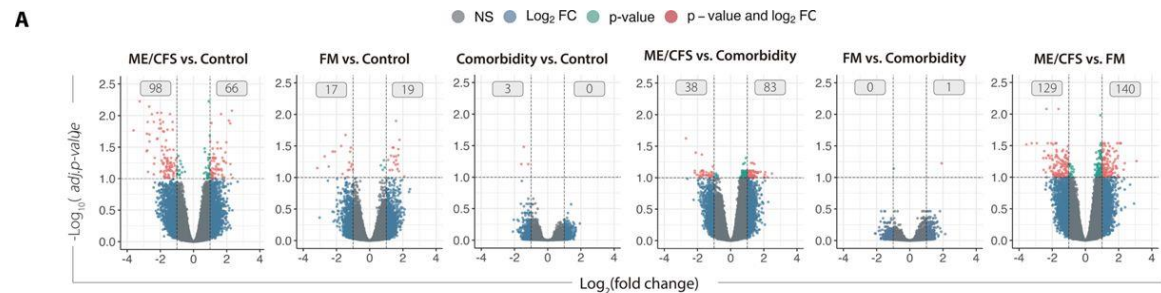
**Validation phase** LC-19 specific HERV profiles  
 RT-qPCR  
 Specific ME/CFS HERV profiles vs FM , comorbid diagnosis and prepandemic HC already available  
*Gimenez-Orenga et al., 2023*

**AIM 1**

**Figure 1.** Flow chart diagram depicting cohorts, number and sampling criteria, source and analysis to be performed. Red dots depict already available preliminary data.



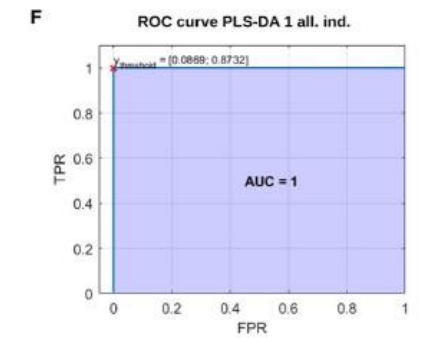
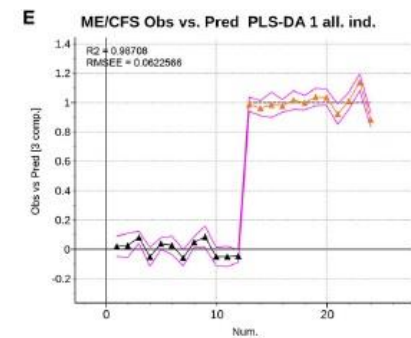
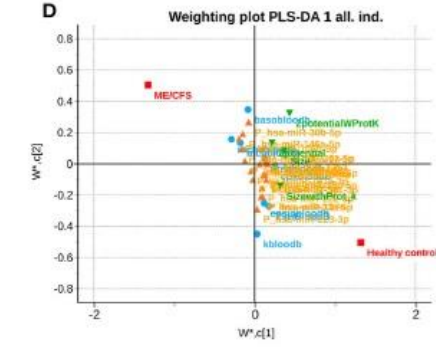
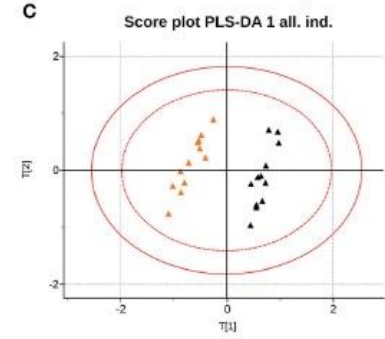
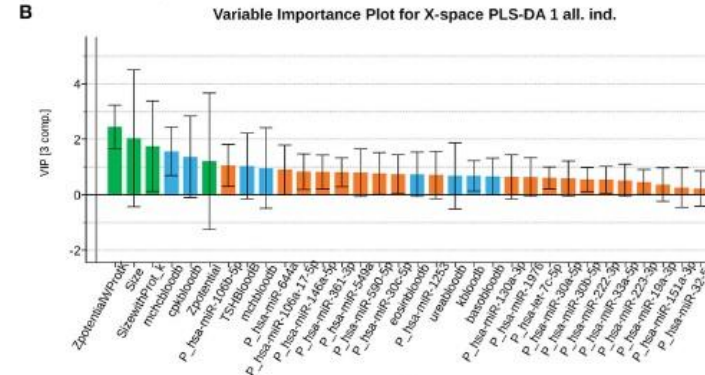
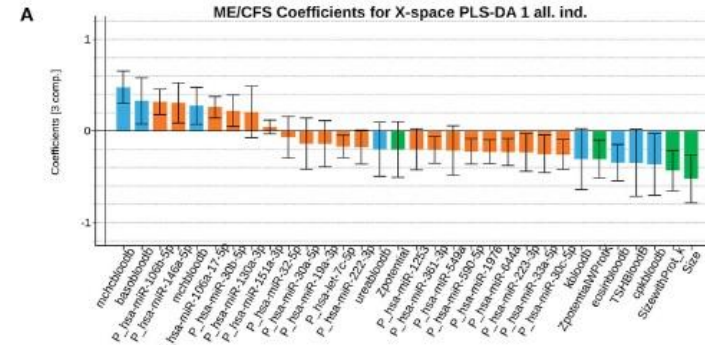
# Metodología del cribado (técnicas -ómicas), Raman, etc, utilizadas previamente



Giménez-Orenga K, Martín-Martínez E, Nathanson L, **Oltra E**. *HERV activation segregates ME/CFS from fibromyalgia while defining a novel nosologic entity.* *Elife*. 2025 May 8;14:RP104441. doi: 10.7554/eLife.104441.



# Metodología de análisis de datos (técnicas PLS-DA base para IA) utilizada previamente



González-Cebrián A, Almenar-Pérez E, Xu J, Yu T, Huang WE, Giménez-Orenga K, Hutchinson S, Lodge T, Nathanson L, Morten KJ, Ferrer A, **Oltra E**. Diagnosis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome With Partial Least Squares Discriminant Analysis: Relevance of Blood Extracellular Vesicles. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 1;9:842991. doi: 10.3389/fmed.2022.842991.



# RESULTADOS ESPERADOS

- **Identificación de familias y loci genómicos de HERV** expresados de forma aberrante en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LC-19 con **valor discriminante** como biomarcador.
- Establecimiento de su **significado biológico/funcional** y **modelado *in silico*** del LC19 y la EM/SFC.
- **Generación de líneas celulares** como **modelos *in vitro*** de estas enfermedades y como **plataformas de cribado de fármacos** para el control de las secuencias HERV.



## Resumen

La COVID persistente (LC-19) es un síndrome posviral con **síntomas que duran al menos 3 meses** después de la infección con el nuevo virus SARS-CoV-2, que **afecta a más de 65 millones de personas** a nivel mundial. Al igual que ocurre con la Encefalomielitis Miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica (EM/SFC), la LC-19 **no tiene biomarcadores** establecidos para su diagnóstico, ni **tratamientos efectivos** y **afecta preferentemente a mujeres** en proporciones 3-6:1. Las **infecciones virales** son una de las condiciones ambientales que se sabe **alteran la epigenética celular, liberando la expresión** de una parte importante de nuestro genoma que codifica secuencias retrovirales endógenas (**HERVs**) con efectos en nuestra fisiología prácticamente desconocidos. Este estudio **identificará y comparará correlaciones entre los HERV activados y los cambios epigenéticos** en estos dos grupos de pacientes con similar sintomatología. Datos que pueden servir como **biomarcadores** para el **diagnóstico diferencial** de estas dos enfermedades y/o encontrar puntos en común que respalden que se trata de un síndrome único desencadenado por diferentes agentes virales. Además, este estudio revelará la **función celular de HERVs** específicamente asociados con estas enfermedades mediante ensayos celulares ampliando nuestro conocimiento sobre el papel de estas secuencias un tanto enigmáticas en la célula humana. Las **líneas celulares** generadas por este estudio constituirán plataformas **para el cribado de fármacos** permitiendo el desarrollo de terapias dirigidas hacia los HERV y por tanto hacia la recuperación de los pacientes con LC-19 y EM/SFC.



#### Plataformas científico-tecnológicas

##### Biobancos

Red Valenciana de Biobancos

**Biobanco IBSP-CV**

Biobanco HGUE



# Donantes

# Muchas gracias

