

## **Proyecto SC-LEARNING-CM: Machine Learning sobre Single Cell Multi-ómico para Relacionar COVID-19, Envejecimiento y Cardiopatías: Mecanismos y Validación de Modelo Preclínico**

### OBJETIVOS Y RESULTADOS

SC-LEARNING-CM se ha centrado en encontrar los mecanismos moleculares clave que, en relación con el envejecimiento y con patologías cardíacas previas, dan lugar a respuestas del organismo de muy variada gravedad ante el coronavirus. El proyecto ha planteado un estudio de gran detalle y ha diseñado y aplicado técnicas de aprendizaje máquina interpretables a partir de datos clínicos de pacientes y de datos obtenidos al secuenciar, a nivel de célula individual y multi-ómico, muestras de tejido cardíaco y de sangre humana. El estudio ha cubierto una cohorte de 200 individuos estratificados por edad y por cardiopatías. El análisis masivo de datos, junto con la singular descripción multi-ómica, ha permitido comenzar a caracterizar células individuales en tejido cardíaco mediante algoritmos de inteligencia artificial, así como extracción de biomarcadores en sangre en los mismos pacientes. Se ha realizado un modelado espacial y temporal de la progresión de la enfermedad, que comprende la creación de una batería de modelos de simulación con diferente y gran detalle, la descripción de la distribución espacial en laboratorio y una muy novedosa descripción temporal utilizando nanoantenas intracelulares. Por último, se ha desarrollado un modelo experimental animal de respuesta inflamatoria sistémica estratificado por edad que ha mostrado ser capaz de mimetizar las complicaciones agudas y secuelas ocasionadas en la COVID-19, creando un nuevo modelo preclínico seguro, rápido, barato, versátil y adaptable con gran capacidad de encontrar tratamientos diferenciales y específicos para frenarlas, así como de gran utilidad para otras patologías y futuras pandemias.

Respecto a los resultados obtenidos, se ha puesto a punto entre distintas instituciones de investigación una plataforma (única a nivel nacional) de extracción de información multi-ómica a nivel de célula individual con las técnicas más precisas e innovadoras hasta la fecha para el estudio y descubrimiento de mecanismos moleculares y celulares. Podemos destacar, entre estas técnicas, la puesta a punto del protocolo de extracción de información transcriptómica con precisión a nivel espacial, siendo único a nivel nacional y especializado en tejido cardíaco (de los pocos a nivel internacional), que está permitiendo avanzar y validar los modelos in-silico de propagación espacio-temporal de la enfermedad creados en este proyecto.

Además, se ha puesto en marcha una plataforma que permite identificar dianas sobre las que diseñar tratamientos para las complicaciones a corto, medio y largo plazo en los diferentes órganos y sistemas derivadas de la tormenta de citoquinas generada por COVID-19 en casos graves, permitiendo realizar screening farmacológico. Esto, junto con la puesta en marcha de un nuevo modelo preclínico, optimizado para reproducir los mecanismos etiopatogénicos de la infección por el virus SARS-CoV-2 (pero sin la necesidad de trabajar con el propio virus), que es

seguro, rápido, barato, versátil y adaptable, que reproduce bien los efectos clínicos observados en los pacientes de COVID-19 grave de diferentes edades, tanto agudos (a las 24-72 h) como en momentos posteriores (3-4 semanas, como aproximación al síndrome post-COVID-19), nos aporta una gran capacidad para afrontar la búsqueda de nuevos tratamientos diferenciales y específicos para frenar la tormenta de citoquinas, siendo de gran utilidad además para otras patologías y futuras pandemias.

Por último, la línea de infraestructuras de este proyecto ha permitido a la URJC contar con un centro de supercomputación de unos 20.000 TeraFLOPS que rompe las barreras computacionales de los grupos de investigación para el diseño e implementación de técnicas de última generación de Inteligencia Artificial.