



Artículo

¿La neuroinflamación por la COVID 19 es una estrategia fallida del organismo para combatir al virus?

Por: Karla Aketzalli Hernández-Contreras*, María Elena Hernández-Aguilar, Deissy Herrera-Covarrubias, Fausto Rojas-Durán, Gonzalo Emiliano Aranda-Abreu

* zs19026366@estudiantes.uv.mx

Instituto de Investigaciones Cerebrales de la Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

La enfermedad de la COVID-19 ocasiona que en nuestro cuerpo se pongan en marcha “estrategias” que tratan de combatir a la enfermedad, una de ellas es la inflamación que a nivel del sistema nervioso se denomina “neuroinflamación”, este mecanismo tiene consecuencias que ayudan tanto como perjudican a nuestro cuerpo, entonces ¿qué sentido tiene esto?, ¿quién coordina tan arriesgada jugada? Y ¿esto puede ayudarnos a combatir a la enfermedad de la COVID-19 o no?

DEL ORGANISMO A LA TORMENTA

Todos o al menos la gran mayoría de nosotros hemos oído o leído acerca del efecto mariposa, una película incluso lleva el nombre de este fenómeno y básicamente lo que observamos como una pequeña y en apariencia insignificante decisión tomada por el protagonista puede conducir a escenarios muy diversos entre sí. Desde el enfoque científico “el efecto mariposa” se puede remontar a las observaciones del matemático y meteorólogo Edward Lorenz quien en su libro “The essence of chaos” describe como las modificaciones de las condiciones iniciales por pequeñas que parezcan pueden llevar a “comportamientos caóticos” en los “sistemas dinámicos no lineales”, a través de una metáfora en la que la condición inicial supuesta es el aleteo de una mariposa en Brasil, lo cual por increíble que parezca podría conducir a escenarios tan catastróficos como un tornado en Texas (1).

En este caso nuestra mariposa y su aleteo es el minúsculo microorganismo del virus SARS-CoV-2 que ocasiona la COVID-19; este virus con tan sólo 100 nanómetros de diámetro (2), ha causado todo el caos que hoy día vivimos ¿curioso no? algo 100 000 veces más pequeño que la palma de una mano promedio puede dar origen a tantas cosas y nuestro organismo por supuesto que no está exento de la muestra de poder de tan diminuto ser.

Este virus posee una llave a la que podemos llamar “spike” o “proteína espiga” en español, la cual le permite abrir dos cerraduras llamadas 1) “ACE2” (receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2) y 2) “CD32a”. La primera cerradura se localiza en las células de los pulmones, riñones, vesícula biliar, testículos, glándulas suprarrenales y corteza cerebral, de modo que el virus puede entrar e infectar a estas



Artículo

¿La neuroinflamación por la COVID 19 es una estrategia fallida del organismo para combatir al virus?

células, dañándolas y llegando a matarlas. La segunda cerradura se encuentra en las células de defensa inmunitaria llamadas monocitos y macrófagos y el virus abre la caja de pandora sobreviniendo una “tormenta de citocinas”, imagina el escenario, viento, lluvia, ramas de árboles volando de aquí para allá de forma violenta y destructiva, pero en nuestro cuerpo esta tormenta tiene en su lugar sustancias llamadas citocinas proinflamatorias entre las cuales destacan el “interferón gamma”, “factor de necrosis tumoral alfa”, “interleucina- 1” e “Interleucina-6” (IFN- γ , TNF α , IL-1 e IL-6, respectivamente) (2,3). Particularmente, la IL-6 es una sustancia que ayuda a disminuir la inflamación, pero cuando se libera en grandes cantidades y durante mucho tiempo como lo hace en la COVID-19, lo que haría un bien ahora hace un mal y es entonces que la IL-6 favorece la inflamación al igual que las otras citocinas proinflamatorias (2). Otra sustancia importante y responsable de los estragos causados por esta tormenta inflamatoria es una proteína que se libera de las células del sistema inmune y trabaja para este, llamada inmunoglobulina “IgG1 antiviral afucosilada” ya que se ha encontrado en mayor cantidad en la sangre de los pacientes que desarrollan síntomas más graves de COVID-19 comparados con los pacientes con síntomas leves de esta enfermedad (4) (Fig. 1).

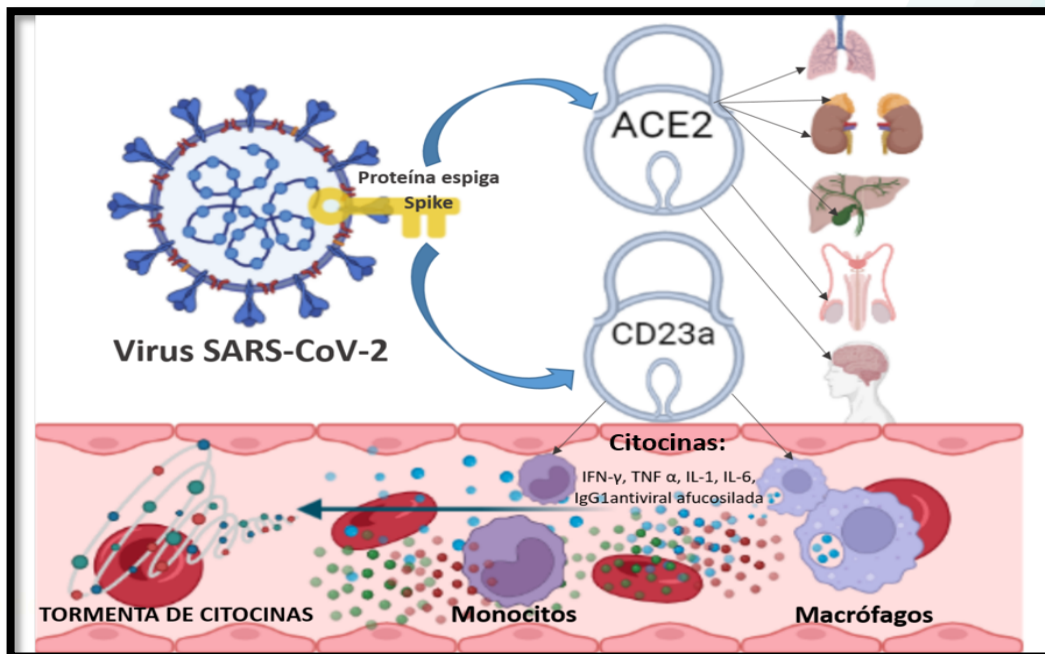


Figura 1. Proceso de interacción entre la proteína Spike y las proteínas ACE2 (localizada en pulmones, glándulas suprarrenales, riñones, vesícula biliar, testículos y corteza cerebral) y CD32a (localizada en macrófagos y monocitos) que conducen a la tormenta de citocinas que viaja a través de los vasos sanguíneos afectando de este modo a todos los órganos del cuerpo. Imagen adaptada de:

<https://app.biorender.com/illustrations/62bcf5596cc0f7c6c5e642bc>



Artículo

¿La neuroinflamación por la COVID 19 es una estrategia fallida del organismo para combatir al virus?

La tormenta de citocinas permite que no sea indispensable que el virus entre en contacto directo con las células para dañarlas, ya que éstas viajan a través de los extensos caminos del sistema circulatorio (venas, arterias, arteriolas, vénulas y diminutos capilares), llegando a casi todo el cuerpo. “Hay algunos que dicen que todos los caminos conducen a Roma” y en el caso de la COVID-19 parece ser que al menos dos caminos conducen al daño cerebral, uno es por la infección directa de las neuronas lo que podemos llamar “neuroinvasión por SARS-CoV-2” y otra por el daño que la inflamación ocasiona a las células cerebrales llamado “neuroinflamación” (2). Aunque se creía que no podíamos descubrir más novedades acerca de la anatomía humana un equipo de científicos recientemente descubrió un “atajo” que pueden tomar las células del sistema inmune y las citocinas que estas liberan, para llegar al cerebro, esta “vía rápida” consiste en canales vasculares microscópicos que atraviesan el hueso del cráneo y aunque se ha observado su utilidad en lesiones cerebrales como la meningitis aséptica y el evento vascular cerebral (EVC), estos canales pueden explicar la especial susceptibilidad del cerebro para desencadenar una respuesta de neuroinflamación una vez que este órgano sufre algún daño como podría ser en este caso la infección por el virus del SARS-CoV-2 o la llegada de la tormenta de citocinas (5).

¿ES LA NEUROINFLAMACIÓN LA OBRA DE UN KAMIKAZE?

El prefijo “neuro” de la palabra neuroinflamación sirve para indicar que el proceso se está llevando a cabo en el cerebro y/o la médula espinal, por su parte “inflamación” es todo un proceso a través del cual las sustancias liberadas causan daños a la estructura de la célula y la estresan impidiendo que pueda cumplir bien sus funciones, incluso pudiendo ocasionar que eventualmente mueran. El proceso de neuroinflamación se puede desencadenar por diversos eventos como golpes, enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y también se puede presentar debido a infecciones como la infección por el virus SARS-CoV-2 que origina la enfermedad de la COVID-19 (6).

Cuando las citocinas proinflamatorias se dirigen al cerebro el primer contacto que tienen es con la barrera hematoencefálica (Fig. 2), un conjunto de células que evitan que la sangre tenga contacto directo con las demás células cerebrales, algunas de estas células son los astrocitos, que están en estrecha comunicación y contacto con las neuronas censando constantemente sus requerimientos y funciones; las citocinas proinflamatorias señalizan al interior de las células endoteliales y los astrocitos para que se “activen”, es como derribar la primera ficha de dominó de una hilera y una tras



Artículo

¿La neuroinflamación por la COVID 19 es una estrategia fallida del organismo para combatir al virus?

otra van cayendo y derribando a la que sigue hasta que el mensaje es recibido en el núcleo de la célula que es como el centro de mando desde el cual la nueva orden es que la célula cambie su forma y sus funciones. En las células endoteliales y en los astrocitos dichos cambios implican la producción y liberación de más citocinas proinflamatorias y otras sustancias llamadas quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL1), mensajeros secundarios (óxido nítrico y prostaglandinas) y especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales ocasionan daño a las células con las cuales entran en contacto llevándolas incluso hasta la muerte. Entonces ¿por qué lo hacen si causa daños? resulta que, así como estas sustancias causan daño a las células del propio organismo, también pueden dañar a los “polizontes”, en este caso es un intento por dañar al virus que causa la infección, es algo así como una acción kamikaze (6,7).

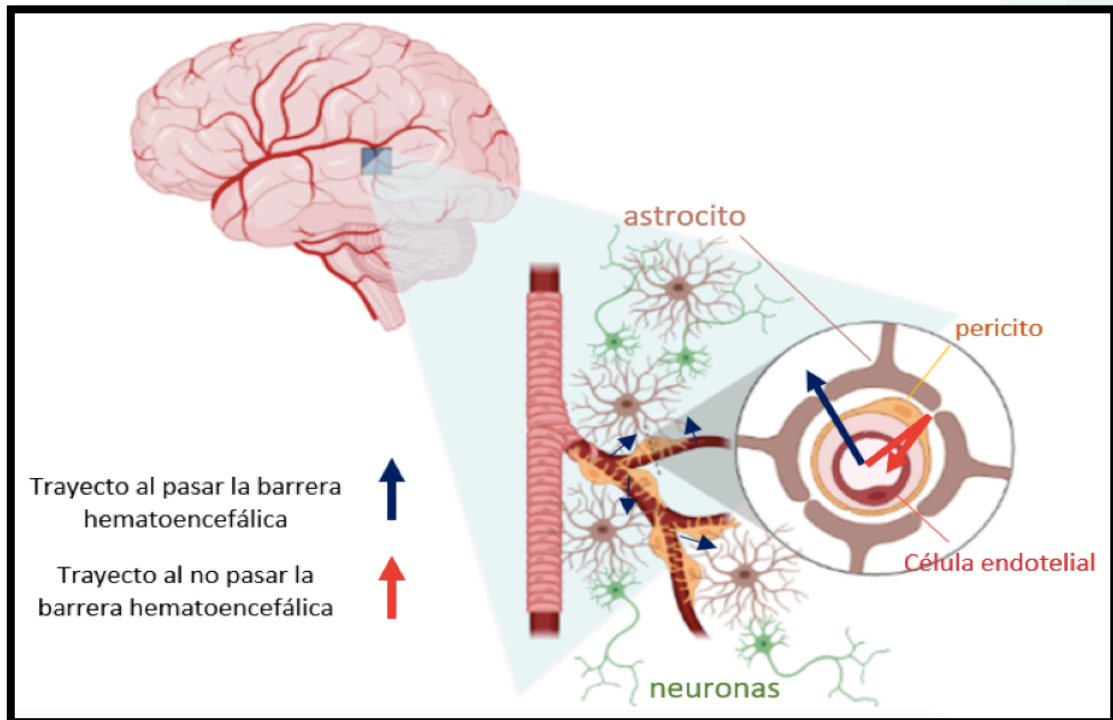


Figura 2. Barrera hematoencefálica y las principales células que la componen, como las células endoteliales, los pericitos y los astrocitos. Las flechas azules representan el trayecto que siguen las citocinas, células del sistema inmune y algunas sustancias que atraviesan la barrera hematoencefálica y la flecha roja representa el trayecto de las sustancias y elementos que no puede atravesar la barrera, muchos de ellos son sustancias o microorganismos de gran tamaño. Imagen adaptada de:

<https://app.biorender.com/illustrations/62be03ab8d9d72049bf5f67f>



Artículo

¿La neuroinflamación por la COVID 19 es una estrategia fallida del organismo para combatir al virus?

“PER ASPERA AD ASTRA”: A TRAVÉS DEL CAMINO DIFÍCIL HACIA LAS ESTRELLAS

La frase en latín “per aspera ad astra” significa algo como “a través del camino difícil hacia las estrellas”, es curioso que desde tiempos de Séneca en la antigua Grecia ya se asociara a las estrellas con situaciones difíciles y complejas. Una prueba más de esta asociación reside en nuestro cerebro, en este habita una constelación muy bella... esto es cierto ya que en nuestro cerebro tenemos “estrellas”, los astrocitos; la palabra “astrocito” deriva de la raíz griega “astron” que significa astro o estrella y “kytos” que significa cavidad y también se refiere a célula, esto se debe a que los astrocitos tienen forma de estrella y cada uno de sus picos llamados “procesos” le permiten tener contacto con otras células como las neuronas o las demás células de la barrera hematoencefálica, es como una araña y cada pata le permite “tocar” o “mover” a una célula diferente, por ejemplo, una pata tocará una neurona mientras que otra tocará una célula de tipo pericito, de este modo “sentirá” cada cambio que las células experimenten y podrá responder con un “empujoncito” a través de esa misma pata (8).

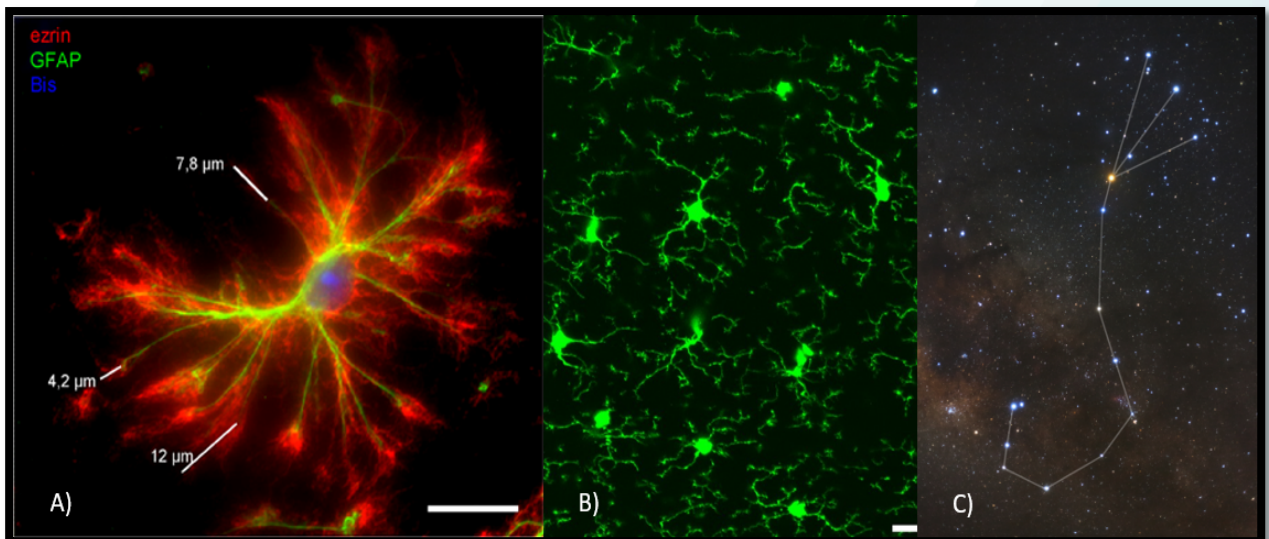


Figura 3. A) Astrocito, se observa de diferentes colores ya que se han marcado algunas de las proteínas que posee cada una con un marcador de distinto color, la proteína ezrin se observa en color rojo, la proteína GFAP en verde y la proteína Bis en azul. B) astrocitos con su proteína GFAP marcada en color verde C) constelación de scorpius. Imágenes tomadas de:

<https://www.istockphoto.com/es/fotos/constelacion-de-escorpio>



Artículo

¿La neuroinflamación por la COVID 19 es una estrategia fallida del organismo para combatir al virus?

Cuando los astrocitos se “activan” una vez que reciben el mensaje de las citocinas proinflamatorias inician un proceso llamado “astrogliosis” que consiste en un cambio de forma, la estrella se vuelve un disco porque sus procesos se vuelven más cortos hasta casi desaparecer y también deja de cumplir unas funciones y empieza a desempeñar algunas nuevas (7). Algunas de estas funciones implican la liberación de sustancias que protegen a las células cerebrales, pero a la par los astrocitos activados también liberan sustancias dañinas que promueven la inflamación en el cerebro, entonces esta célula parece contradecirse a sí misma emitiendo mensajes de ayuda y de agresión al mismo tiempo, aunque parezca difícil de creer, esta forma de reaccionar tiene un porque, ya que la inflamación es un proceso que, pese a ser “dañino” trata de eliminar al invasor y para evitar que este mecanismo se salga de control en el cerebro los astrocitos liberan sustancias protectoras sin dejar de contribuir con el proceso inflamatorio. Es como si una mosca entrara a la casa y para eliminarla el astrocito decidiera iniciar un incendio en la sala para que el humo la sofocara, mientras tiene a la mano un extinguidor para evitar que el fuego se salga de control y consuma a la casa y a quienes la habitan, la mosca en este caso sería el virus SARS-CoV-2 (6,7).

Finalmente, podemos observar que detrás de la neuroinflamación hay un motivo que se podría considerar como “una buena intención” pero la ayuda que puede darnos este proceso depende de diferentes factores, uno de ellos muy importante es el tiempo, cuando la neuroinflamación se presenta por un periodo breve las sustancias dañinas no son tan ofensivas y los beneficios de las sustancias protectoras son mayores, sin embargo en procesos más prolongados los efectos dañinos superan a los efectos de las sustancias protectoras. Tanto la intensidad de la enfermedad como el tiempo que dura en cada cuerpo, es variable de una persona a otra y depende de factores como la edad mayores a 65 años, hipertensión arterial, antecedente de enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, cáncer y enfermedades que disminuyan la función del sistema inmune como el SIDA. Por ello la insistencia de las campañas de salud en que implementemos las medidas de precaución como evitar lugares concurridos y poco ventilados, mantener la distancia entre personas, el uso de cubrebocas y el lavado de manos, especialmente si tenemos algunos de estos factores de riesgo (9).

**¿La neuroinflamación por la COVID 19 es una estrategia fallida del organismo para combatir al virus?****REFERENCIAS**

1. Lorenz, EN. *The Essence of the Chaos*. 1994. Seattle: University of Washington Press, 240p.
2. Korálnik, IJ, Tyler, KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. 2020. *Ann Neurol*, 88(1): 1-11.
3. Kadkhoda, K. COVID-19: an Immunopathological View. 2020. *mSphere*, 5(2): e00344-20.
4. Larsen, MD., de Graaf, EL., Sonneveld, ME., Plomp, HR., Nouta, J., Hoepel, W., Chen, HJ., Linty, F., Visser, R., Brinkhaus, M., Šuštić, T., de Taeye, SW., Bentlage, AEH., Toivonen, S., Koeleman, CAM., Sainio, S., Kootstra, NA., Brouwer, PJM., Geyer, CE., Derksen, NIL., Wolbink, G., de Winther, M., Sanders, RW., van Gils, MJ., de Bruin, S., Vlaar, APJ., Rispens, T., den Dunnen, J., Zaaijer, HL., Wuhler, M., Ellen van der Schoot, C., Vidarsson, G. Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity. 2021. *Science*, 371(6532):eabc8378.
5. Herisson, F., Frodermann, V., Courties G., Rohde, D., Sun, Y., Vandoorne, K., Wojtkiewicz, GR., Masson, GS., Vinegoni, C., Kim, J., Kim, DE., Weissleder, R., Swirski, FK., Moskowitz, MA., Nahrendorf, M. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration. 2018. *Nat Neurosci*, 21(9):1209-1217.
6. DiSabato, DJ., Quan, N., Godbout, JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. 2016. *Neurochem*, 139:136-153.
7. Sofroniew, MV. Astrogliosis. 2015. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(2):a020420.
8. Giovannoni, F., Quintana, FJ. The Role of Astrocytes in CNS Inflammation. 2020. *Trends in immunology*, 41(9):805-819.
9. Ravioli, S., Stoeckli, T., Lindner, G. COVID-19 screening in outpatients with risk factors and healthcare workers. 2020. *Wien Klin Wochenschr*, 132(21-22): 693-694.

Cita este artículo como: Hernández-Contreras, Karla, et al. 2022. ¿La neuroinflamación por la COVID 19 es una estrategia fallida del organismo para combatir al virus?. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2022(2): 1-7. ISSN: 2415-234X.

Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>