

UNA REVISIÓN NARRATIVA SOBRE LAS POSIBLES VÍAS DE SARS-COV-2 QUE AFECTAN A LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

A NARRATIVE REVIEW ON THE POSSIBLE SARS-COV-2 PATHWAYS THAT AFFECT NEURODEGENERATIVE DISEASES.

Ramírez Flores Yrene B.¹, Dheniffer Nattacha da Silva², Paulo Celso Pardi³

Resumen: Muchos pacientes recuperados de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) informan signos y síntomas y experimentan problemas neurológicos y cognitivos. Sin embargo, la prevalencia exacta y el resultado de las secuelas cognitivas no están claros. Aunque sars-cov-2, se dirige a las células cerebrales mediante su unión al receptor ECA2 en la infección aguda, varios estudios revisados en base Scopus, Pubmed, en la presente revisión, indican la ausencia del virus en el cerebro de muchos pacientes con COVID-19 que desarrollaron trastornos neurológicos. Por tanto, la finalidad es esclarecer los mecanismos de la COVID-19 para estimular la disfunción cognitiva y que pueden incluir neuroinflamación, que está mediada por una inflamación sistémica sostenida, una barrera cerebral alterada y una reactividad glial grave. La inflamación periférica exacerba el daño continuo dentro del sistema nervioso central con enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Neuroinflamación, Parkinson, Alzheimer, sars-cov-2, covid-prolongado.

Abstract: *Many patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) report signs and symptoms and experience neurological and cognitive problems. However, the exact prevalence and outcome of cognitive sequelae are unclear. Although sars-cov-2 targets brain cells by binding to the ACE2 receptor in acute infection, several studies reviewed in the Scopus database, Pubmed, in the present review, indicate the absence of the virus in the brain of many patients with COVID-19 who developed neurological disorders.*

Therefore, the aim is to elucidate the mechanisms of COVID-19 to stimulate cognitive dysfunction and which may include neuroinflammation, which is mediated by sustained systemic inflammation, an altered brain barrier and severe glial reactivity. Peripheral inflammation exacerbates ongoing damage within the central nervous system with neurodegenerative diseases.

Keywords: *Neuroinflammation, Parkinson's Alzheimer's, sars-cov-2, long-covid.*

I. INTRODUCCIÓN

Según la evolución de la evidencia clínica, hoy en día no es apropiado etiquetar al SARS-CoV-2 simplemente como un virus respiratorio, ya que últimamente hay varios informes que fundamentan su patogenicidad en otros órganos del cuerpo, incluido el cerebro (1,4).

Cada vez se reconoce más como una enfermedad sistémica, con manifestaciones neurológicas reportadas en pacientes con síntomas leves, pero, con mayor frecuencia, en aquellos en una condición grave. Las personas de edad avanzada tienen un alto riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19 debido a factores asociados con el envejecimiento y una mayor prevalencia de comorbilidades médicas y, por lo tanto, son más vulnerables a posibles deterioros neuropsiquiátricos y cognitivos duraderos (5).

Aunque aún se desconocen las consecuencias neurales

¹Estudiante de Maestría en Farmacia y Bioquímica. Mención: Farmacia Clínica. email: ybramirezfl@unitru.edu.pe

²Estudiante de biomedicina en el centro universitario eniac. Brasil, SP Guarulhos. email: dhenifferrnattacha@gmail.com

³Profesor Titular de Patología y Análisis Clínicos y responsable Técnico del Laboratorio de Análisis Clínicos del Centro Universitario ENIAC-Guarulhos - Brasil. Profesor colaborador en el programa de Magíster - Mención - Morfología de la UFRO-Temuco- Chile. email: paulo.pardi@eniace.edu.br

agudas y a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2, se están reportando síntomas neurológicos en todo el mundo. Por lo tanto, los desafíos urgentes son identificar, mejorar o incluso eliminar estos efectos (6).

El presente trabajo, entonces, tiene como finalidad esclarecer las posibles vías por las cuales Sars-cov-2 y covid-prolongado, influye en la exacerbación de las enfermedades neurodegenerativas con especial énfasis en el Alzheimer y Parkinson.

II. METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas de forma conjunta de artículos utilizando las palabras clave, "SARS-CoV2 en Alzheimer", "COVID19", "enfermedades neurodegenerativas y sars-cov-2", a través de base de datos Scopus y Pubmed, entre 2020 y 2023. Los artículos se seleccionaron mediante la selección de resúmenes y palabras clave, incluyéndose sólo aquellos relacionados con enfermedades neurodegenerativas: Parkinson y Alzheimer y su relación con sars-cov-2.

III. RESULTADOS

El vago como ruta del neurotropismo del SARS-CoV2 hacia el tronco del encéfalo: Como de detalla en la Tabla N°1, el daño a la barrera mucosa local podría provocar que el medio inflamatorio se extienda a la sangre, contribuyendo a una "tormenta de citoquinas" y podría desempeñar un papel indefinido, pero fundamental, en la transmisión de esta información intestinal perturbada a los centros vagales del tronco encefálico, es decir, NTS, que se transmite al cerebro (3).

Los TLR2, un potencial receptor del Sars-cov-2 en el SNC (Tabla N°1): desencadenando cascadas de señalización intracelular a través de la proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88), a excepción de TLR3, que inicia la señalización a través del interferón- β adaptador que contiene el dominio del receptor de interleucina 1

(TRIF), lo que resulta en la inducción de citocinas y quimiocinas inflamatorias (7,9).

En otro estudio Mirren et. al (Tabla N°1), en experimentos con organoides cerebrales muestran que las proteínas formadoras de amiloides de SARS-CoV-2 puede infectar células neuronales provocando la muerte celular, efecto citotóxico e inflamatorio similar a los ensamblajes de amiloide en el Alzheimer ($A\beta$, Tau) y Parkinson (α -sinucleína) (8).

La Hiperactivación de los receptores P2X7: ampliamente expresados en el SNC, y su activación inducida por una infección viral conduce a alteraciones moleculares, formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y liberación de glutamato y de comportamiento, así como a los trastornos mentales (6).

En un estudio Abhimanyu Thakur et. al. Describe: SARS-CoV-2 induce el aumento de los niveles extracelulares de ATP, lo que estimula la hiperactivación de los receptores P2X7 (Tabla N°1), lo que conduce a la estimulación del inflamasoma NLRP3, un importante facilitador de la neuroinvasión, como se encuentra en los trastornos neurodegenerativos (10).

Tanto en animales como en humanos, las agresiones inflamatorias pueden provocar una regulación positiva de citoquinas proinflamatorias y mediadores inflamatorios en el suero y el SNC (11).

Las citoquinas proinflamatorias periféricas como la interleucina-1 (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) comprometen la permeabilidad de la BHE a través de la regulación positiva de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la activación de la metaloproteasa de matriz (MMP).

Una vez que se altera la BHE, las citoquinas pueden ingresar al SNC y causar activación microglial y estrés oxidativo, lo que lleva a un deterioro cognitivo sinérgico. La neuroinflamación resultante puede contribuir al delirio a corto plazo y a déficits cognitivos graves a largo plazo (11).

Otros factores del huésped que apoyan la infección por SARS-CoV-2 en cerebros humanos: Ding, Q, et. al,

sugirió que el receptor de tirosina-proteína quinasa UFO (ALX) es un receptor potencial para el SARS-CoV-2 en las células epiteliales pulmonares y bronquiales. Además de estos factores del huésped (incluidos los factores de cohesión y los correceptores) se han identificado para respaldar la infección por SARS-CoV-2, la proteína de membrana Neuropilina 1 (NRP1) expresada en las células epiteliales olfatorias, cerebrales y respiratorias. se estudió como un factor del huésped para la infección por SARS-CoV-2 en el cerebro, lo que indicó además la posible ruta de la infección por SARS-CoV-2 en el cerebro (12).

Los tejidos cerebrales de pacientes mostraron replicación del SARS-CoV-2 en astrocitos y, en consecuencia, provocaron muerte o disfunción neuronal. La citocina interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la interleucina-1 β (IL-1 β) estimuladas por la infección por SARS-CoV-2 podrían tener un profundo impacto en la memoria de trabajo y los sistemas cognitivos (12).

Los signos objetivos de daño del sistema nervioso central (SNC) se pueden investigar utilizando biomarcadores del SNC como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) y la tau total (t-tau). Así lo demuestran Bark, L. et. al.: GFAP es el principal filamento intermedio y la principal proteína en los astrocitos maduros. Mantiene la resistencia mecánica y la forma de la célula. Sin embargo, se desconoce la función exacta de GFAP. Se cree que GFAP y los astrocitos tienen una función protectora en la hipoxia y mantienen la mielinización normal del SNC. La expresión de GFAP es inducida por daño y degeneración del SNC, lo que conduce a una gliosis reactiva (13).

En un estudio multicéntrico transversal de pacientes que sobrevivieron a una infección grave por SARS-CoV-2 reclutados consecutivamente entre 90 y 120 días después del alta hospitalaria, muestran una afectación preferente de la memoria episódica y de trabajo, de las funciones ejecutivas

y de la atención y relativamente menor afectación de otras funciones corticales. Los pacientes graves de Covid-19 pueden desarrollar un Síndrome amnésico y disejecutivo con manifestaciones neuropsiquiátricas. No sabemos si los déficits detectados pueden persistir a largo plazo y si esto puede desencadenar o acelerar la aparición de enfermedades neurodegenerativas (14).

En un estudio realizado, en varios centros en el Reino Unido, Italia, Rumania y México desde principios de marzo de 2020 hasta el 2021: Los efectos a largo plazo más comunes de COVID-19 son el empeoramiento de la función motora (51,9%) y el aumento de las dosis diarias de levodopa (48,2%), seguido de fatiga (40,7%); alteraciones cognitivas (22,2%), incluida la “niebla mental”, la pérdida de concentración y los déficits de memoria(15).

Tabla N°1*: Algunos mecanismos/vías postuladas de Sars-Cov-2 y su influencia en la exacerbación de enfermedades neurodegenerativas.

| Año | Autores | Artículo | Vía postulada |
|------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2023 | Datta Amlan K., <i>et al</i> | Neotropismo gastrointestinal y olfativo del Sars-cov-2 como posible desencadenante de la enfermedad de Parkinson. | Unión ACE2 intestinal/ Sars-cov-2 ->Disbiosis intestinal->Tormenta de citoquinas->Conexión Vago y SNE ->centro vagal (NTS/ cerebro) ->neurodegeneración. |
| 2022 | Mirren Ch., <i>et al</i> | Péptidos amiloidogénicos neurotóxicos en el proteoma del Sars-cov-2. | Subsecuencias proteínas ORF6 y ORF10 -> estructuras autoensambladas altamente amiloidogénicas (nanofibrillas) -> apoptosis neuronal. (toxicidad similar en EA) |
| 2022 | Marcell P. Szabo, <i>et al</i> . | ¿El Sars-cov-2 afecta los trastornos neurodegenerativos? TLR2, un potencial receptor del Sars-cov-2 en el SNC. | En EA: TLR2 microglial activado -> cascada de señalización MyD88 -> Inducción de citocinas y quimiocinas inflamatorias (IL-6, TNF α , IL-1 β). En EP: α -syn oligomérica neuronal -> activación TLR2 microglial -> inflamación neurotóxica (NF-kB). |
| 2021 | Ribeiro D., <i>et al</i> | Hiperactivación de los receptores P2X7 como culpable de la neuropatología COVID-19. | Sars-cov-2 aumenta niveles altos ATP extracelular-> hiperactivación de P2X7 (microglía y astrocitos) ->estimulación inflamatoria NLPR3 ->especies ROS, glutamato -> neuroinflamación. |

*Tabla realizada con la información recopilada de artículos de investigación.

SNE: Sistema Nervioso Enteral. **NTS:** Núcleo del Tracto Solitario. **EA:** Enfermedad de Alzheimer. **ORF:** Marcos de Lectura Abiertos. **EP:** Enfermedad de Parkinson. **TLR2:** Receptores Tipo Toll 2. **NF-kB:** Factor Nuclear kappa beta. **ATP:** Adenosin Trifosfato. **ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno. **IL-6:** Interleucina 6. **TNF α :** Factor de necrosis tumoral alfa. **IL-1 β :** interleucina 1 beta.

IV. CONCLUSIONES

Si bien la neuroinvasividad del SARS-CoV-2 es evidente, el origen molecular de los síntomas neurológicos asociados aún se está esclareciendo, aunque son similares a las características de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el amiloide, como el Alzheimer (EA) y Parkinson. Se postula que los posibles principales mecanismos implicado en este escenario es la neuroinflamación, un proceso crítico en el desarrollo de estas enfermedades induciendo una tormenta de citoquinas que podría desencadenar y/o empeorar procesos neuroinflamatorios.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Joaquim L., Della G., et.al. La interfaz entre los pulmones y el cerebro infectados en la Covid- 19: el

impacto en la función cognitiva.

Neuroinmumodulación. (2022). 29(4): 269-281. Disponible en:

<https://karger.com/nim/article>

Ferrari Carina. Comunicación entre la periferia y el cerebro en enfermedades neurodegenerativas: influencia de las citocinas proinflamatorias y su relación con la COVID-19. Neurología Argentina. Volume 13, Issue 3, (2021), Pages 170-174, ISSN 1853-0028.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com>

Datta Amlan K., Mukherjee Adreesh, Biswa Atanu. Neurotropismo gastrointestinal, respiratorio y olfativo del Sars-Cov2 como posible desencadenante de la enfermedad de Parkinson: es un proceso de múltiples pasos y múltiples pasos en juego. Annals of Indian Academy of Neurology 26(2):p 127-136, 2023. DOI: 10.4103/aian.aian_767_22. Disponible en: <https://www.scopus.com>.

Chitra M., et.al. Sars Cov 2, más que un virus respiratorio: su potencial papel en la neuropatogénesis. ACS Chem. Neurociencias. 2020, 11, 13, 1887–1899. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchemneuro.0c00251>

Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A y Boada M. Manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas de COVID-19 y efectos en personas mayores con demencia. Frente Neurociencias del envejecimiento, 2020. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.588872/full>.

Ribeiro D., Oliveira G., et.al. Hiperactivación de los receptores P2x7 como culpable de la neuropatología Covid-19. Psiquiatría molecular. Volumen 26, paginas1044–1059 (2021). Disponible en: <https://www.nature.com/articles>

Marcell P. Szabo, et. al. ¿el sars-cov-2 afecta los trastornos neurodegenerativos? TLR2, un potencial receptor del Sars Cov 2 en el SNC. Medicina experimental y molecular volumen 54, paginas447–454 (2022). Disponible en: <https://www.nature.com/articles>

Mirren Ch., et. al. Péptidos amiloidogénicos neurotóxicos en el proteoma del Sars cov 2: posibles implicaciones para los síntomas neurológicos en covid 19. Comunicaciones de la naturaleza volumen 13, Número de artículo: 3387 (2022). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-30932-1>.

Qiulu Ding, Han Jun Zhao. Efectos a largo plazo de la infección por Sars-cov-2 en el cerebro y la memoria en humanos. Descubrimiento de la muerte celular. Volumen 9, Número de artículo: 196 (2023). Disponible en: [https://www.nature.com/articles/s41420-023-](https://www.nature.com/articles/s41420-023-01512-z)

01512-z.

Abhimanyu T., et. al. Paisaje Inmunológico y desequilibrio redox durante los trastornos neurológicos en covid-19. Muerte celular y enfermedad, volumen 14, Número de artículo: 593 (2023). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-023-06102-6>.

Baker H., Safavynia S., Evered L., “La tercera ola”: inminente deterioro cognitivo y funcional en los supervivientes de la covid-19. 21 de octubre del 2020. Disponible en: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(20\)30849-7/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(20)30849-7/fulltext)

Ding, Q., Zhao, H. Efectos a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 en el cerebro y la memoria humanos. Descubrimiento de muerte celular. 9, 196 (2023). Disponible en: <https://www.nature.com/articles>

Bark L., Larsson IM., Wallin E. et al. Los biomarcadores del sistema nervioso central GFAP y NfL se asocian con el deterioro cognitivo posagudo y la fatiga después de un COVID-19 crítico. Representante científico 13, 13144 (2023). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-39698-y>.

Serrano P., Garzón F., Casado I., et al. El deterioro cognitivo y psiquiátrico subagudo en el Covid-19 grave. Representante científico 12, 3563 (2022). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-07559-9>

Leta V., et.al. Enfermedad de Parkinson y síndrome post-covid-19: el espectro de Covid prolongado del Parkinson. Movements Disorders. vol. 36, n° 6, 2021. Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley>