

EL SISTEMA NERVIOSO, UNA VÍCTIMA MÁS DEL SARS-COV-2^a

THE NERVOUS SYSTEM, ANOTHER VICTIM OF SARS-COV-2

PAULINA LEÓN SÁNCHEZ^b, ENOCH LUIS^{b c*}

Recibido 31-05-2022, aceptado 28-09-2022, versión final 05-12-2022

Artículo Revisión

RESUMEN: El COVID-19 es la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2, el virus que desencadenó la instauración de medidas preventivas de confinamiento desde principios de 2020. En un inicio, se identificó a la proteína S del virus como la “llave” que, dada su gran afinidad por el receptor ACE2, promueve la entrada al cuerpo humano. ACE2 se encuentra expresado en diferentes tejidos, y por lo tanto, son más propensos a presentar alteraciones al estar expuestos al virus. En el encéfalo encontramos dos regiones con ACE2 altamente expresado: 1) el bulbo olfatorio, razón por la cual se sugiere que esto puede facilitar la entrada del virus hacia el SNC, e incluso se considera que explica la pérdida de olfato y 2) el tallo cerebral, que resulta de especial importancia porque el complejo Pre-Bötzinger se sitúa embebido en dicha estructura y regula el ritmo respiratorio mediante la coordinación de quimiorreceptores que sensan la saturación de O_2 y CO_2 , lo que da paso a un decremento en el suministro de oxígeno. Además, parte de las alteraciones en el SNP se piensa que se generan a partir de la interacción del virus con los nociceptores dando paso a síntomas como dolor muscular y de cabeza.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; ACE2; cerebro; nociceptores; bulbo olfatorio.

ABSTRACT: COVID-19 is the name of sickness headed by SARS-CoV-2, which gated the confinement restrictions since March 2020. At the beginning the S protein was identified as the “key” that enhances entering human body, due to its affinity with ACE2 receptor. ACE2 receptor is known to be expressed in a variety of tissues in a manner in which that location increases their infection-probabilities in exposure to this virus. The brain contains two regions where ACE2 is mainly expressed: 1) The olfactory bulb which is thought to be involved in loss of smell and facilitating entering to the Central Nervous System, on the other hand 2) the brainstem keeps imbibed the Pre-Bötzinger complex, a mediator of respiratory rhythm, showed its implications in oxygen depletion because of abnormal working of O_2 , and CO_2 sensing chemoreceptors. In concern with PNS it is considered virus-nociceptors interaction as the most likely reason to muscular pain and headache.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; ACE2; brain; nociceptors; olfactory bulb.

^aLeón-Sánchez, P. & Luis, E. (2023). El sistema nervioso, una víctima más del SARS-CoV-2. *Rev. Fac. Cienc.*, 12 (1), 77–84. DOI: <https://doi.org/10.15446/rev.fac.cienc.v12n1.102953>

^bLaboratorio Nacional de Canalopatías, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior s/n, C.U., Ciudad de México 04510, México

^cCátedras CONACYT - Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior s/n, C.U., Ciudad de México 04510, México

* Autor para correspondencia: enoch@ifc.unam.mx

1. INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de dos años desde que la pandemia causada por el COVID-19 nos mantuvo en confinamiento a nivel mundial. A la fecha se ha publicado una descomunal cantidad de estudios intentando descifrar los mecanismos de acción del virus causante de esta enfermedad, el SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés *severe acute respiratory syndrome*); sin embargo, aún queda una infinidad de preguntas por resolver, por lo que existe un fuerte interés en cuanto a los factores causantes de los síntomas comunes durante y posteriores al desarrollo de la enfermedad, especialmente aquellos que causan alteraciones en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Al igual que otros coronavirus, la infección primaria del SARS-CoV-2 afecta el tracto respiratorio, causando ya sea una infección asintomática o bien, una variedad de síntomas que incluyen tos, fiebre, neumonía, falla respiratoria, y parte de los síntomas que indican alteraciones a nivel neurológico son dolor de cabeza, confusión, depresión, desórdenes sensoriales y neuromusculares, entre otros (Spudich & Avindra, 2022). De acuerdo con los datos presentados por la Organización Mundial de la Salud, hasta finales de mayo del 2022 el virus había contagiado a más de 527 millones de personas y producido la muerte de aproximadamente 6.2 millones en todo el mundo (World Health Organization COVID-19 Explorer, 2020).

Pero antes de profundizar más en este tema, se puntualizan las particularidades que se conocen hasta ahora de este agente patógeno. Se sabe que se trata de un virus cuyo material genético se compone de RNA (por sus siglas en inglés *ribonucleic acid*), es decir, material genético de cadena sencilla con una extensión aproximada de 26 – 35 Kilobases (Kb), y codifica para cuatro proteínas estructurales: la proteína E (por *envelope* en inglés), la proteína M (por *membrane* en inglés), la proteína S (llamada así por *Spike protein* en inglés que a su vez hace referencia a su forma de espícula) y la proteína formadora de la nucleocápside (N).

Es conveniente recordar a la proteína S como el caballo de Troya que dará inicio al ataque porque además de ser la responsable de la estructura en forma de “corona” del virus (Esakandari *et al.*, 2020), en diversos estudios se ha comprobado que actúa como una “llave maestra” que le permite tomar el control de la maquinaria celular de sus víctimas, o bien del hospedero (Baig *et al.*, 2020; McFarland *et al.*, 2021; Shiers *et al.*, 2020). Esto se debe a que está conformada por dos subunidades: la S1 que presenta mayor afinidad al receptor ACE2 (por sus siglas en inglés *Angiotensin-converting enzyme*) y la S2 que auxilia la formación de una invaginación en la membrana celular tras la unión del virus a los receptores ACE2 y es ahí cuando la misma tensión de la invaginación endocita la molécula vírica. En el proceso, se fusionan ambas membranas de manera que le es permitido el paso al material genético vírico y consecuentemente inicia la replicación de este (Sawa & Akaike, 2022).

En pocas palabras, la proteína S se logra “camuflar” entre una de las proteínas que el cuerpo humano expresa en condiciones normales de modo que actúa tal como si se tratase de la Angiotensina 2 y logra “burlar” el

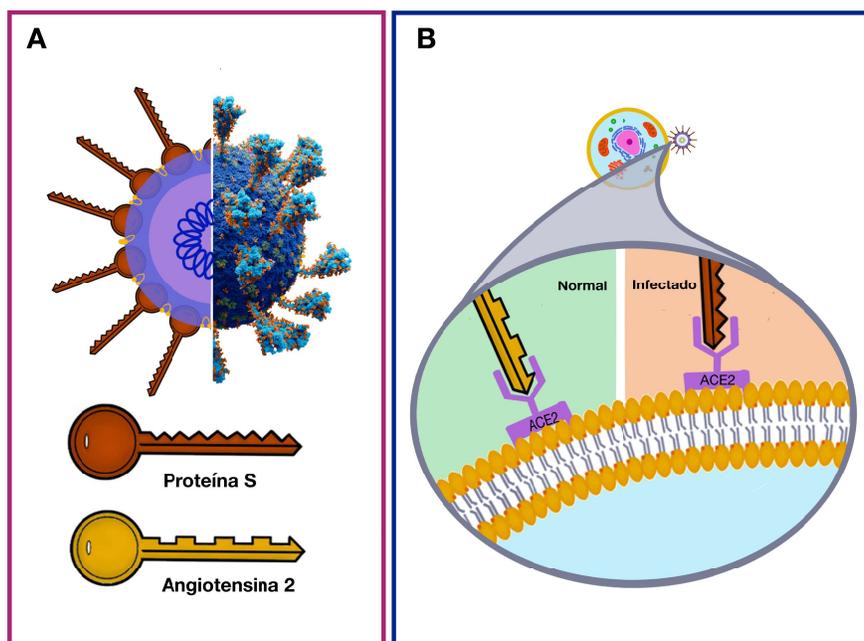


Figura 1: Esquema del SARS-CoV-2 y su interacción con las células del organismo huésped. En A, se representa cuan parecida puede ser la proteína S a la Angiotensina 2, lo que convierte a la primera en una llave maestra que permite al virus interactuar e ingresar a las células huésped. En B, esquema donde se muestra que la proteína S engaña a las células huésped al unirse directamente con el receptor ACE2. Fuente: Elaboración propia.

sistema al orillar a los receptores ACE2, que detectan la presencia de ésta, a unir su cerradura equívocamente con la “llave maestra” (Figura 1A). Lo que las células “no saben” es que este engaño es el presagio de una guerra, puesto que es así como consigue instalarse e invadir el interior de las células para comenzar a formar un ejército de SARS-CoV-2.

2. ¿CÓMO INVADE EL SARS-COV-2 AL SNC?

El SNC es aquel que controla y regula una infinidad de funciones, que a su vez involucran la integración y coordinación de funciones sistémicas, por lo que cada uno de los componentes que lo conforman debe estar propiamente resguardado y protegido de agentes que puedan intervenir en el cumplimiento de sus funciones. Por esa razón, existe una barrera que separa parcialmente el flujo sanguíneo del tejido nervioso. A esta barrera se le conoce como *Barrera Hematoencefálica* y presenta una conformación bien estructurada a tal grado que es capaz de frenar el avance de numerosas toxinas, bacterias y agentes víricos e incluso otras sustancias como medicamentos de libre circulación en el cuerpo; pero además, permite el paso selectivo de moléculas esenciales hacia el cerebro para llevar a cabo diferentes procesos homeostáticos. Se compone de cuatro tipos celulares: células endoteliales, pericitos, astrocitos –llamados así por su forma de estrella– y neuronas (Barichello *et al.*, 2019), (Figura 2).

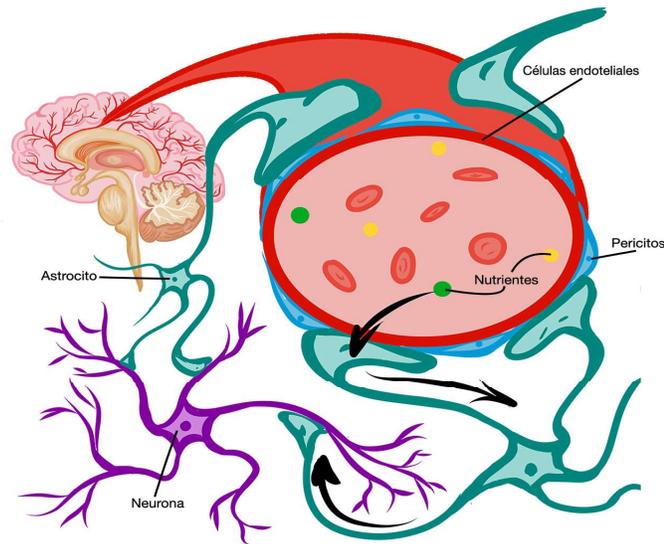


Figura 2: Disposición y composición de la barrera hematoencefálica, como se puede apreciar está compuesta por tipos celulares que contempla células endoteliales, pericitos, astrocitos y neuronas. Ilustración basada en Barichello et al. (2019). Fuente: Elaboración propia.

Pese a la complejidad de esta barrera, sorpresivamente se ha sugerido que ésta no basta para frenar la ruta invasiva del SARS-CoV-2 hacia el cerebro, ya que hasta el momento, se han propuesto diferentes mecanismos en los que el virus puede afectar a este órgano: en primera instancia, se piensa que la sobreexpresión de ACE2 en células del epitelio olfativo significa un atajo hacia el cerebro y de ahí puede dar inicio a la colonización hacia los tejidos que expresan el receptor blanco; en lo que respecta a la participación de la barrera hematoencefálica, se ha observado que su permeabilidad selectiva se ve alterada como resultado de procesos inflamatorios lo que a su vez, permite la entrada de agentes proinflamatorios que eventualmente pueden desencadenar un daño en el tejido neuronal. Además, parte de los componentes celulares de la barrera hematoencefálica (astrocitos, pericitos y algunas células endoteliales) expresan el receptor ACE2 (Alomari *et al.*, 2020; Hernandez *et al.*, 2021) lo que facilita la instalación del virus en esta zona.

Otros de los mecanismos que preocupan y que pueden ser los desencadenantes de manifestaciones clínicas que nos remiten a daños neuronales son aquellos que amenazan el suministro de O_2 al cerebro. Hasta el momento se han encontrado dos por lo que es conveniente abordarlos desde puntos de vista separados: por un lado, es sabido que uno de los síntomas característicos de la enfermedad es la inflamación en el tejido pulmonar y dada la liberación de tormentas de citoquinas, los alvéolos pueden llegar a colapsar y quedar inhabilitados para el intercambio gaseoso. Por otra parte, preocupa el hecho de que el receptor ACE2 se exprese en el complejo pre-Bötzinger que se localiza en el tallo cerebral y se encarga de coordinar el ritmo respiratorio, de tal forma que regula la periodicidad de los movimientos musculares que permiten la entrada

y correcta circulación del aire en función de la información que reciba de los quimiorreceptores sensibles a las concentraciones de O_2 y CO_2 circulantes en el torrente sanguíneo. De manera que al verse afectada la coordinación entre la ritmicidad respiratoria y la demanda de O_2 , es inevitable presentar una condición hipóxica, definida por una saturación de O_2 en sangre por debajo de 90% (Hernandez *et al.*, 2021; Hill *et al.*, 2012).

En lo que respecta a los síntomas asociados con funciones de cognición, en numerosos estudios se han percatado de que las personas con COVID-19 persistente, tienden a desarrollar problemas en la memoria de trabajo, dificultad para encontrar palabras al hablar, complicaciones para concentrarse que pueden derivar en confusión o neblina cerebral, entre otros (Bliddal *et al.*, 2021; Graham *et al.*, 2021). Es probable que parte de estos síntomas se desarrollen como consecuencia de la degradación de los recubrimientos de mielina, que según lo que señala Shabani (2021) se da como consecuencia de factores inflamatorios.

3. ¿Y QUÉ SUCEDE CON EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP)?

Es bien sabido que muchos tipos de virus pueden interactuar directamente con diversos tipos de neuronas sensoriales, ejemplos de estos pueden ser el virus de la rabia y el virus del herpes. Además, es conocido que muchas infecciones por patógenos tienden a producir dolor. Esto ha llevado a estudiar las interacciones de diversas bacterias y virus con los nociceptores, las neuronas sensoriales encargadas de responder a estímulos nocivos. Algunos autores sugieren que el SARS-CoV-2 puede interactuar con algunas poblaciones de nociceptores y que dicha interacción podría ser la causa de los síntomas característicos de la enfermedad tales como dolor de cabeza o dolor muscular. Shiers *et al.* (2020) identificaron a nivel de ARNm y proteína que existe una subpoblación de neuronas sensoriales que expresan el receptor ACE2, dichas neuronas además expresaban el gen del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CALCA), el gen del receptor purinérgico tipo 3 (P2RX3) y el gen del canal de sodio dependiente de voltaje 1.8 (SCN10A), lo que define a estas neuronas como nociceptores (Shiers *et al.*, 2020), por lo que podrían ser la puerta de entrada del SARS-CoV-2 al SNP. Además, existen ciertas estrategias de propagación en las que los nociceptores se ven involucrados en episodios severos de la enfermedad (Graham *et al.*, 2021; McFarland *et al.*, 2021).

4. DOLOR Y DEBILIDAD MUSCULAR DURANTE COVID-19 ¿EL SARS-COV-2 ES EL CULPABLE?

Se ha sugerido que tanto el dolor como la debilidad muscular pueden estar relacionados con la liberación de Interferones tipo I (Int-I), que son proteínas “de combate” que mandan las órdenes de ataque contra agentes patógenos, en su mayoría de tipo viral. En un inicio se pensaba que el carácter de Int-I tenía un efecto directo sobre la funcionalidad de los nociceptores; no obstante, más tarde se encontró que interactúan entre

sí mediante “soldados de bajo rango” –MNK1/2 (*Mitogen activated protein kinase interacting*)– que actúan como intermediarios entre Int-I y nociceptores. De manera que, si los Int-1 mandan un ataque, los MNK1/2 estimulan a los nociceptores llevándolos a un estado excitado ocasionando dolor de cabeza, cuerpo cortado y dolor en articulaciones (Khan *et al.*, 2021).

Sin embargo, también se ha observado que este virus presenta proteínas accesorias –nsp6, nsp13, ORF3B, ORF6– que funcionan como bloqueadores que entorpecen el combate al impedir la liberación de los Int-1 y ante este enfrentamiento, piden refuerzos y llaman al combate a las tropas de citoquinas que, en numerosas ocasiones son las responsables de la generación de una respuesta hiperinflamatoria, lo que podría derivar en un estado crítico de la enfermedad (McFarland *et al.*, 2021). También existe una segunda proteína de combate que coordina las batallas en el tejido muscular, a ésta se le conoce como Interleucina de tipo 6 y tal como sucede con Int-I, la Interleucina de tipo 6 desencadena la excitación de los nociceptores lo que se traduce en dolor muscular y coincide con ser uno de los síntomas que anuncia posibles complicaciones de la enfermedad (Ali *et al.*, 2021; McFarland *et al.*, 2021).

Un aspecto que ha adquirido mayor importancia es la presencia de debilidad muscular y se sospecha que al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 provoca una oleada de moléculas proinflamatorias que desencadenan la degradación de las láminas de mielina, que son recubrimientos generados por oligodendrocitos (en SNC) o por células de Schwann (en SNP) que facilitan la conductividad de la corriente eléctrica. Por este motivo es sabido que, de no estar este recubrimiento en buen estado, los axones de las neuronas que llevan las órdenes a los miocitos (células musculares) son propensos a presentar fugas de energía de manera análoga en la que un cable pelado conduce poca o deficiente corriente eléctrica generando una respuesta defectuosa que muy probablemente se puede traducir en debilidad muscular (McFarland *et al.*, 2021).

5. CONCLUSIONES

Ahora que se tiene un panorama más amplio de algunas de las tácticas de ataque del SARS-CoV-2 al sistema nervioso y cómo estos pueden afectar en procesos de neurorecepción, cognitivos, homeostáticos, entre otros, es pertinente mencionar que, pese a que se está trabajando a un ritmo acelerado en fármacos y vacunas para combatir y tratar el COVID-19, resulta de especial importancia atender las medidas de distanciamiento, el uso de cubrebocas así como la promoción de la vacunación, ya que lo mencionado en el presente escrito es sólo una muestra de lo que se conoce hasta el momento; sin embargo, las observaciones clínicas continúan arrojando nuevos síntomas y secuelas derivados de la enfermedad, incluso se sospecha que las personas que han contraído la enfermedad pueden adquirir mayor vulnerabilidad a desarrollar enfermedades neurodegenerativas como Parkinson o Alzheimer (Spudich & Avindra, 2022), pero aún existe un panorama incierto al respecto al considerar el amplio repertorio de síntomas asociado a las diferentes variantes.

Así mismo, conviene hacer hincapié en que la comprensión de las estrategias de infección del SARS-CoV-2 demanda un enfoque integral que requiere atención en diferentes factores de riesgo a nivel poblacional en función de condiciones ambientales, genéticas e incluso, socioeconómicas.

Contribución de los autores

Paulina León Sánchez realizó las figuras. Ambos autores escribieron y revisaron el manuscrito. Enoch Luis hizo la conceptualización del manuscrito.

Referencias

- Ali, A.M. & Kunugi, H. (2021). Skeletal Muscle Damage in COVID-19: A Call for Action. *Medicina* 57(4), 372. <https://doi.org/10.3390/medicina57040372>
- Alomari, S.O., Abou-Mrad, Z. & Bydon, A. (2020). COVID-19 and the central nervous system. *Clinical neurology and neurosurgery*, 198, 106116.
- Baig, A.M., Khaleeq, A., Ali, U. & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience* 11(7), 995–998.
- Barichello, T., Collodel, A., Hasbun, R., & Morales, R. (2019). An Overview of the Blood- Brain Barrier. Eds. Blood-Brain Barrier. *NeuroMethods*, 142. Humana Press, New York, NY., 1–8.
- Bliddal, S., Banasik, K., Pedersen, O.B., Nissen, I., Cantwell, L., Schwinn, M., Tulstrup, M., Westergaard, D., Ullum, H., Brunak, S., Tommerup, N., Feenstra, B., Geller, F., Ostrowski, S. R., Grønbæk, K., Nielsen, C.H., Nielsen, S.D. & Feldt-Rasmussen, U. (2021), Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID- 19 patients. *Scientific Reports* 11, 13153.
- Esakandari, H., Nabi-afjadi, M., Fakkari-afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S. & Bahreini, E. (2020), A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological procedures online* 22(1), 1–10.
- Graham, E.L., Clark, J.R., Orban, Z.S., Lim, P.H., Szymanski, A.L., Taylor, C., Dibiasi, R. M., Tong Jia, D., Balabanov, R., Ho, S.U., Batra, A., Liotta, E.M. & Korolnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non- hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(5), 1073–1085.
- Hernandez, V. S., Zetter, M. A., Guerra, E. C., Hernandez-Araiza, I., Karuzin, N., Hernandez-Perez, O.R., Eiden, L. E. & Zhang, L. (2021). ACE2 expression in rat brain implications for COVID-19 associated neurological manifestations. *Experimental Neurology* 345, 113837.

- Hill, R., A., Wyse, G. & Anderson, M. (2012). Aerobic and anaerobic forms of metabolism. In *Animal Physiology*. Eds. *Sinauer associates*, 183–206.
- Khan, S., Shafiei, M. S., Longoria, C., Schoggins, J.W., Savani, R.C. & Zaki, H. (2021). SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF-kB pathway. *ELife*, 10, e68563.
- McFarland, A.J., Yousuf, M.S., Shiers, S. & Price, T.J. (2021). Neurobiology of SARS- CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. *Pain reports*, 6(1), e885.
- Sawa, T. & Akaike, T. (2022). What triggers inflammation in COVID- 19?. *ELife*, 11:e76231.
- Spudich, S. & Avindra, N. (2022). Nervous system consequences of COVID-19. *Science*, 375(6578), 267–269.
- Shabani, Z. (2021), Demyelination as a result of an immune response in patients with COVID-19. *Acta Neurologica Belgica*, 121(4), 859–866.
- Shiers, S., Ray, P.R., Wangzhou, A., Sankaranarayanan, I., Tatsui, C.E., Rhines, L.D., Li, Y., Uhelski, M.L., Dougherty, P.M. & Price, T. J. (2020). ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. *Pain*, 161(11), 2494–2501.
- World Health Organization COVID-19 Explorer (2020). Geneva: World Health Organization. [cited 2022 May 30]. <https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/>