

València, 18 de maig de 2023

La transmissió del COVID-19 al fetus afectaria al desenvolupament del cervell i la memòria, segons un estudi de l'Institut de Neurociències

- **Les neurones es generen i migren a la seua posició correcta durant el desenvolupament del cervell utilitzen el mateix gen que el coronavirus per a millorar el flux d'oxigen, una “porta a la infecció”**
- **El treball, publicat en ‘Cellular and Molecular Life Sciences’, és el segon a demostrar l'existència de la proteïna ACE2 que utilitza el SARS-CoV-2 en cèl·lules cerebrals d'un fetus humà**

És tan important conèixer les conseqüències del COVID-19 en aquelles persones que corren risc de morir com en els moments clau del desenvolupament fetal, ja que quan el virus passa de la mare al fetus podria deixar seqüeles per a tota una vida. Aquesta és la motivació darrere d'un estudi de l'Institut de Neurociències (IN), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i de la Universitat Miguel Hernández (UMH) d'Elx, que revela que la proteïna que deixa entrar al SARS-CoV-2 en l'organisme, ACE2, s'expressa durant el desenvolupament de la part del cervell que permet generar els records i formes d'aprenentatge. Aquest important descobriment ha vingut derivat de la investigació duta a terme per un estudiant de Biotecnologia de la Universitat de Múrcia durant la realització del seu Treball de Fi de Grau.

Amb els nounats en ment, els investigadors del IN es van proposar determinar com de vulnerables són les cèl·lules del cervell en desenvolupament al SARS-CoV-2 i com podrien afectar el seu sistema nerviós. El catedràtic de la UMH Salvador Martínez, líder de l'estudi publicat en la revista Cellular and Molecular Life Sciences, explica la importància d'entendre com afecta el COVID-19 a un cervell en desenvolupament, ja que “aquest virus va molt més allà del sistema respiratori”. Els seus experiments s'han centrat en localitzar l'expressió de la proteïna que exposa a les cèl·lules humanes a la infecció del coronavirus, l'enzim ACE2.

“L'enzim ACE2, localitzada en la part exterior de les cèl·lules, és una espècie de ‘porta d'entrada’ del virus. De fet, durant la infecció de SARS-CoV-2, aquest enzim s'activa”, explica Salvador Martínez, qui dirigeix el grup d'investigació d'Embriologia Experimental de l'Institut de Neurociències al campus de Sant Joan d'Alacant de la UMH. Per tant, “és urgent saber com es comporta aquest enzim en el cervell humà en desenvolupament per a poder a previndre la infecció durant l'embaràs, a monitorar la maduració del

sistema nerviós del fetus i, també, poder avaluar els possibles efectes per a la salut mental dels xiquets que nasquen després d'una exposició al virus", conclou. Per això, s'ha estudiat la presència d'ACE2 en la setmana 20 de la gestació, un període crucial en el qual es forma l'escorça cerebral.

L'hipocamp és regió de l'escorça cerebral que conté les neurones i circuits necessaris per a crear noves memòries. A més, la zona de l'hipocamp denominada 'gir dentat' és una de les dues zones del cervell en les quals es generen noves neurones fins i tot durant l'edat adulta. Aquest es forma de la setmana 12 a la setmana 25 de l'embaràs, quan proliferen i migren els coneguts com a precursors neuronals, que donaran lloc a altres tipus de cèl·lules del sistema nerviós com les neurones, la glia i els oligodendrocitos. Aquestes noves neurones són el substrat per a connectar-se i generar els circuits necessaris per a processar nova informació i, per tant, són crucials per al desenvolupament cognitiu.

Només un estudi científic anterior havia demostrat l'existència de l'ACE2 en cèl·lules cerebrals d'un fetus humà, però només en les parets dels ventricles, en els plexes coroidals. Segons els investigadors del IN, el virus podria disseminar-se per altres parts del sistema nerviós i afectar els mecanismes que actuen durant el desenvolupament embrionari d'aquest. "En el cas d'un cervell madur", explica Martínez, "comptem amb la barrera hematoencefàlica. Però aquesta barrera és immadura en el fetus i no s'acaba de formar fins més tard".

Porta oberta a la infecció per coronavirus

Amb la col·laboració del Servei d'Innovació Anatòmica i del Departament d'Anatomia i Histologia de la UMH, els investigadors de l'Institut de Neurociències van analitzar tres cervells humans de fetus de 20 setmanes de gestació, donats de manera anònima després d'un avortament espontani. L'estudi, que compta amb totes les garanties ètiques per a la gestió de teixits humans, conclou que, quan les neurones es generen i migren a la seua posició correcta durant el desenvolupament del cervell, utilitzen el gen ACE2 per a millorar el flux d'oxigen durant la seua migració. "Aquesta funció, deixa oberta la porta a la infecció del coronavirus en un moment crític", explica Salvador Martínez. Malgrat haver utilitzat només tres mostres, el grup d'investigació té àmplia experiència en l'estudi del desenvolupament del cervell en mamífers, per la qual cosa confien en la fiabilitat dels resultats.

"Ja sabem d'altres tipus d'infeccions víriques que afecten el desenvolupament del cervell durant l'embaràs i que poden generar anomalies", afirma l'expert en anatomia i embriologia humana. "Per exemple, la rubèola i el zika causen la mort de progenitors de neurones, l'herpes pot produir una inflamació cerebral greu i el parvovirus humà B19 congènit està darrere de molts casos d'encefalitis i atròfia cerebral greu", aclareix Martínez.

La comunitat científica apunta al fet que contraure COVID-19 durant les primeres setmanes d'embaràs és un factor de risc al qual s'ha de fer seguiment fins i tot en el període postnatal. "Per motius obvis, és impossible determinar quines seqüeles a llarg

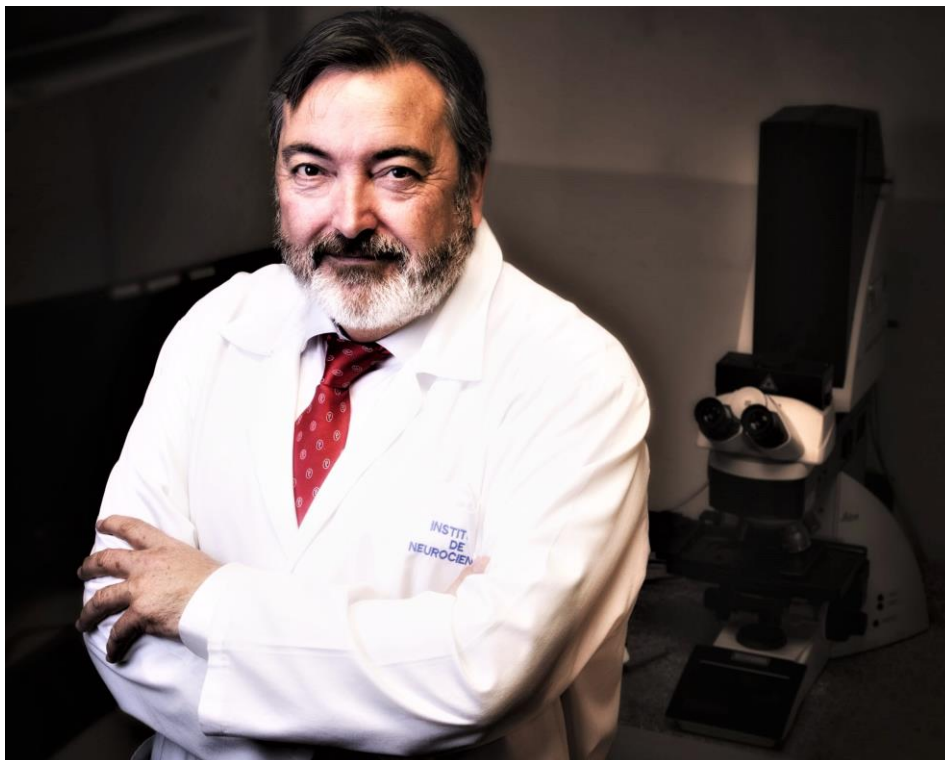
termini pot tindre una infecció en el si matern”, emfatitza l'investigador, “però, precisament per això, és important que ara fem un esforç per estudiar en el laboratori quines cèl·lules i quins teixits del sistema nerviós es poden veure afectats”.

Les noves variants del coronavirus són menys agressives, però també ‘més transmissibles’, expliquen els investigadors en la publicació científica. Precisament, les variants Delta i Ómicron infecten més fàcilment als humans perquè tenen més afinitat amb aqueix enzim ACE2. Això augmenta el risc de contagi, particularment entre la població no vacunada, que suposa una gran proporció de persones joves en edat fèrtil i, també, d'aquelles amb menys recursos sanitaris

El cost dels experiments ha sigut a càrrec de diversos projectes finançats per la Generalitat Valenciana, el Ministeri d'Economia, Indústria i Competitivitat, l'Agència Estatal d'Investigació i l'Institut de Salut Carles III. A més, la Càtedra de Neurociències de la Universitat Catòlica de Múrcia ha aportat finançament per a la contractació de personal.

Referència:

Hernandez-Lopez, J.M., Hernandez-Medina, C., Medina-Corvalan, C. et al. ***Neuronal progenitors of the dentate gyrus express the SARS-CoV-2 cell receptor during migration in the developing human hippocampus***. *Cell. Mol. Life Sci.* 80, 140 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04787-8>



Salvador Martínez, catedràtic de la UMH i líder de l'estudi publicat a la revista Cellular and Molecular Life Sciences