

València, 18 de mayo de 2023

La transmisión del COVID-19 al feto afectaría al desarrollo del cerebro y la memoria, según un estudio del Instituto de Neurociencias

- **Las neuronas se generan y migran a su posición correcta durante el desarrollo del cerebro utilizan el mismo gen que el coronavirus para mejorar el flujo de oxígeno, una “puerta a la infección”**
- **El trabajo, publicado en ‘Cellular and Molecular Life Sciences’, es el segundo en demostrar la existencia de la proteína ACE2 que utiliza el SARS-CoV-2 en células cerebrales de un feto humano**

Es tan importante conocer las consecuencias del COVID-19 en aquellas personas que corren riesgo de morir como en los momentos clave del desarrollo fetal, ya que cuando el virus pasa de la madre al feto podría dejar secuelas para toda una vida. Esta es la motivación detrás de un estudio del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, que revela que la proteína que deja entrar al SARS-CoV-2 en el organismo, ACE2, se expresa durante el desarrollo de la parte del cerebro que permite generar los recuerdos y formas de aprendizaje. Este importante descubrimiento ha venido derivado de la investigación llevada a cabo por un estudiante de Biotecnología de la Universidad de Murcia durante la realización de su Trabajo de Fin de Grado.

Con los neonatos en mente, los investigadores del IN se propusieron determinar cómo de vulnerables son las células del cerebro en desarrollo al SARS-CoV-2 y cómo podrían afectar a su sistema nervioso. El catedrático de la UMH Salvador Martínez, líder del estudio publicado en la revista *Cellular and Molecular Life Sciences*, explica la importancia de entender cómo afecta el COVID-19 a un cerebro en desarrollo, ya que “este virus va mucho más allá del sistema respiratorio”. Sus experimentos se han centrado en localizar la expresión de la proteína que expone a las células humanas a la infección del coronavirus, la enzima ACE2.

“La enzima ACE2, localizada en la parte exterior de las células, es una especie de ‘puerta de entrada’ del virus. De hecho, durante la infección de SARS-CoV-2, esta enzima se activa”, explica Salvador Martínez, quien dirige el grupo de investigación de Embriología Experimental del Instituto de Neurociencias en el campus de Sant Joan d’Alacant de la UMH. Por lo tanto, “es urgente saber cómo se comporta esta enzima en el cerebro humano en desarrollo para poder prevenir la infección durante el embarazo, a monitorizar la maduración del sistema nervioso del feto y, también, poder evaluar los posibles efectos para la salud mental de los niños que nazcan después de una exposición

al virus”, concluye. Por ello, se ha estudiado la presencia de ACE2 en la semana 20 de la gestación, un periodo crucial en el que se forma la corteza cerebral.

El hipocampo es región de la corteza cerebral que contiene las neuronas y circuitos necesarios para crear nuevas memorias. Además, la zona del hipocampo denominada ‘giro dentado’ es una de las dos zonas del cerebro en las que se generan nuevas neuronas incluso durante la edad adulta. Éste se forma de la semana 12 a la semana 25 del embarazo, cuando proliferan y migran los conocidos como precursores neuronales, que darán lugar a otros tipos de células del sistema nervioso como las neuronas, la glia y los oligodendrocitos. Estas nuevas neuronas son el sustrato para conectarse y generar los circuitos necesarios para procesar nueva información y, por lo tanto, son cruciales para el desarrollo cognitivo.

Sólo un estudio científico anterior había demostrado la existencia de la ACE2 en células cerebrales de un feto humano, pero sólo en las paredes de los ventrículos, en los plexos coroideos. Según los investigadores del IN, el virus podría diseminarse por otras partes del sistema nervioso y afectar a los mecanismos que actúan durante el desarrollo embrionario de éste. “En el caso de un cerebro maduro”, explica Martínez, “contamos con la barrera hematoencefálica. Pero esta barrera es inmadura en el feto y no se termina de formar hasta más tarde”.

Puerta abierta a la infección por coronavirus

Con la colaboración del Servicio de Innovación Anatómica y del Departamento de Anatomía e Histología de la UMH, los investigadores del Instituto de Neurociencias analizaron tres cerebros humanos de fetos de 20 semanas de gestación, donados de forma anónima tras un aborto espontáneo. El estudio, que cuenta con todas las garantías éticas para la gestión de tejidos humanos, concluye que, cuando las neuronas se generan y migran a su posición correcta durante el desarrollo del cerebro, utilizan el gen ACE2 para mejorar el flujo de oxígeno durante su migración. “Esta función, deja abierta la puerta a la infección del coronavirus en un momento crítico”, explica Salvador Martínez. A pesar de haber utilizado solo tres muestras, el grupo de investigación tiene amplia experiencia en el estudio del desarrollo del cerebro en mamíferos, por lo que confían en la fiabilidad de los resultados.

“Ya sabemos de otros tipos de infecciones víricas que afectan al desarrollo del cerebro durante el embarazo y que pueden generar anomalías”, afirma el experto en anatomía y embriología humana. “Por ejemplo, la rubeola y el zika causan la muerte de progenitores de neuronas, el herpes puede producir una inflamación cerebral grave y el parvovirus humano B19 congénito está detrás de muchos casos de encefalitis y atrofia cerebral grave”, aclara Martínez.

La comunidad científica apunta a que contraer COVID-19 durante las primeras semanas de embarazo es un factor de riesgo al que se debe hacer seguimiento incluso en el periodo postnatal. “Por motivos obvios, es imposible determinar qué secuelas a largo plazo puede tener una infección en el seno materno”, enfatiza el investigador, “pero,

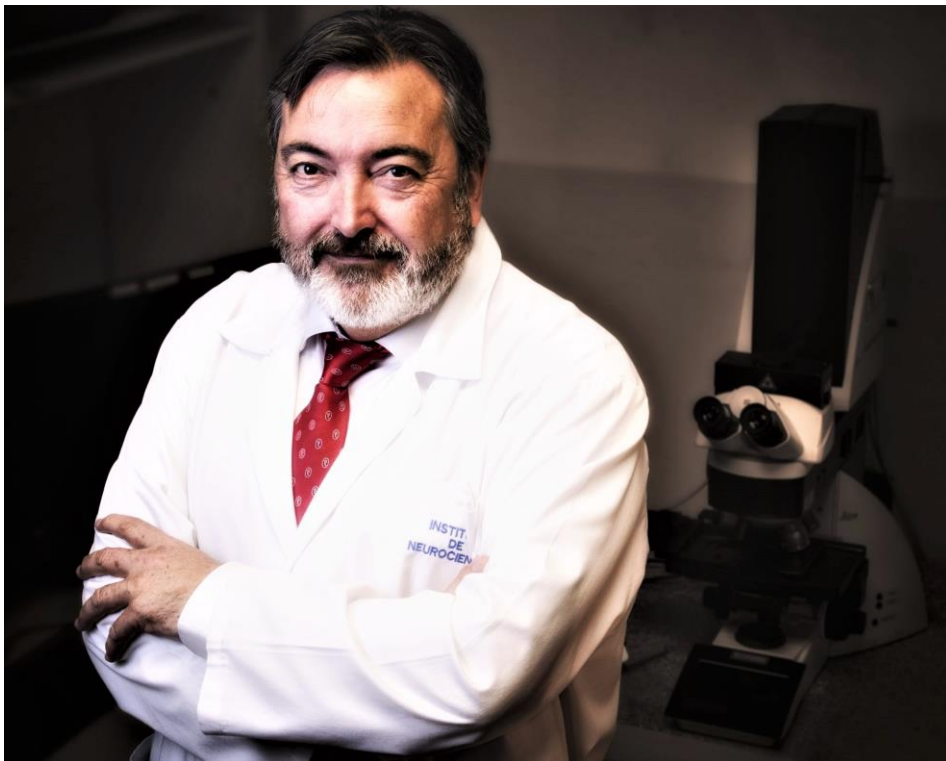
precisamente por eso, es importante que ahora hagamos un esfuerzo por estudiar en el laboratorio qué células y qué tejidos del sistema nervioso se pueden ver afectados”.

Las nuevas variantes del coronavirus son menos agresivas, pero también ‘más transmisibles’, explican los investigadores en la publicación científica. Precisamente, las variantes Delta y Ómicron infectan más fácilmente a los humanos porque tienen más afinidad con esa enzima ACE2. Esto aumenta el riesgo de contagio, particularmente entre la población no vacunada, que supone una gran proporción de personas jóvenes en edad fértil y, también, de aquellas con menos recursos sanitarios

El coste de los experimentos ha corrido a cargo de diversos proyectos financiados por la Generalitat Valenciana, el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, la Agencia Estatal de Investigación y el Instituto de Salud Carlos III. Además, la Cátedra de Neurociencias de la Universidad Católica de Murcia ha aportado financiación para la contratación de personal.

Referencia:

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, catedrático de la UMH y líder del estudio publicado en la revista *Cellular and Molecular Life Sciences*,