

EXPRESIÓN DE ACE2 EN CEREBRO DURANTE EL DESARROLLO Y SUSCEPTIBILIDAD DE INFECCIÓN CEREBRAL POR SARS-COV-2

MARTA MARTÍNEZ-MORGA, JOSE MANUEL HERNANDEZ-LOPEZ,
CRISTINA HERNANDEZ-MEDINA, SALVADOR MARTÍNEZ-MORGA, SALVADOR MARTÍNEZ

Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, San Juan de Alicante. España

Resumen La pandemia COVID-19 se extendió por todo por a la enorme capacidad del coronavirus SARS-CoV-2 para transmitirse entre humanos. El COVID-19 es una amenaza para la salud pública mundial. La entrada de este virus en las células se ve muy facilitada por la presencia de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la membrana celular. Hoy en día no tenemos un conocimiento preciso de cómo se expresa este receptor en el cerebro durante el desarrollo humano y, como consecuencia, no sabemos si las células neurales en desarrollo son susceptibles de ser infectadas a través de la transmisión de madre a feto. Revisamos en este artículo los conocimientos sobre la expresión de ACE2 en el cerebro humano en desarrollo, con especial atención a la etapa fetal. Esta etapa corresponde al periodo de formación de la corteza cerebral. La posibilidad de infección por SARS-CoV-2 durante el periodo fetal puede alterar el desarrollo normal de la corteza cerebral. Así pues, aunque se han publicado pocos casos demostrando la transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2, el gran número de jóvenes infectados puede representar un problema sanitario que necesite seguimiento, por la posibilidad de que se originen alteraciones cognitivas y anomalías en el desarrollo de los circuitos corticales, que pueden representar predisposición a padecer problemas mentales a lo largo de la vida.

Palabras clave: expresión de ACE2, COVID19 fetal, trasmisión materno-fetal, neurotropismo del SARS-CoV-2

Abstract *ACE2 expression in the brain during development and susceptibility to brain infection by SARS-COV-2*

The COVID-19 pandemic spread around the world due to the enormous transmission of the SARS-CoV-2 among humans. COVID-19 represents a threat to global public health. The entry of this virus into cells is greatly facilitated by the presence of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the cell membrane. Today we do not have a precise understanding of how this receptor expresses in the brain during human development and, as a consequence, we do not know whether neural cells in the developing brain are susceptible to infection. We review the knowledge about ACE2 expression in the developing human brain, with special attention to the fetal stage. This stage corresponds to the period of the cerebral cortex formation. Therefore, SARS-CoV-2 infection during the fetal period may alter the normal development of the cerebral cortex. Although few cases have been published demonstrating vertical transmission of SARS-CoV-2 infection, the large number of infected young people may represent a problem which requires health surveillance, due to the possibility of cognitive alterations and abnormalities in the development of cortical circuits that may represent a predisposition to mental problems later in life.

Key words: ACE2 expression, fetal COVID19, maternal-fetal infection, SARS-CoV-2 neurotropism

La pandemia mundial de COVID-19

El COVID19 (de *coronavirus disease 2019*) es una infección por el virus SARS-CoV-2 detectada en más de 600 millones de seres humanos y que ha causado más de 6.7 millones de muertes en el mundo (OMS; enero 2023). El

primer brote de COVID-19 se detectó en Wuham (China) en diciembre de 2019. En España se han detectado más de 13 millones de contagios y 117 500 fallecidos (Ministerio de Sanidad; enero 2023). El COVID-19 ha representado el reto sanitario más importante jamás planteado a la especie humana.

Para comprender el impacto de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 en los pacientes es necesario conocer la posibilidad de los órganos y tejidos a ser infectados¹. El organotropismo del SARS-CoV-2 puede tener cierta influencia en el curso de otras enfermedades, agravando afecciones preexistentes. Por lo tanto, conocer

Dirección postal: Salvador Martínez. Instituto de Neurociencias UMH-CSIC. Avda. Ramón y Cajal sn. 03550- San Juan de Alicante. España.
e-mail: smartinez@umh.es

qué órganos pueden ser infectados nos permite predecir las consecuencias de la infección vírica, así como la vulnerabilidad diferencial en diferentes grupos sociales a ser infectados y padecer un trastorno severo de la salud. Desarrollar estrategias protectoras de la infección en personas con riesgo de sufrir una enfermedad grave y potencialmente morir es de gran importancia, pero también hay que tener en cuenta aquellas en las que las consecuencias de la infección pueden comprometer su vida futura.

Después de las primeras oleadas de infecciones con las cepas originales del virus, las diferentes variantes víricas han demostrado un aumento de la transmisión del virus (infectividad), entre las personas vacunadas y no vacunadas. Tenido en cuenta que en el segundo grupo predominan los jóvenes y la población general de los países subdesarrollados, junto con la posibilidad de transmisión materno-fetal del virus, parece necesario conocer la vulnerabilidad de los tejidos fetales a la infección por SARS-CoV-2. Especialmente relevante es el COVID-19 durante la gestación, ya que la infección cerebral puede provocar alteraciones que conlleven anomalías de la capacidad cognitiva en la descendencia, así como enfermedades del neurodesarrollo.

El COVID-19 y el cerebro en desarrollo

Hasta el momento, se han publicado muy pocos datos sobre la transmisión materno-fetal del SARS-CoV-2, aunque se ha informado de infección placentaria y transmisión viral al feto^{2, 3}. La infección por SARS-CoV-2 produce graves anomalías inflamatorias en la unidad neurovascular cerebral, incluyendo gliosis y microinfartos vasculares, en fetos infectados nacidos de madre enfermas⁴. Estas anomalías cerebrales son similares a las alteraciones descritas en infecciones cerebrales en adultos⁵⁻⁷.

Se han descrito varias rutas de posible transmisión de la infección entre madre e hijo. Así, aunque la transmisión sanguínea es posible, ya que la viremia es demostrable en adultos sintomáticos⁸, los mecanismos de infección materno-fetal no se conocen bien en todos los casos notificados⁹⁻¹¹. De manera que existe un consenso general sobre la importancia de los estudios sobre la infección de madre a feto y las consecuencias en el feto de la infección materna por SARS-CoV-2.

Como hemos apuntado antes, el conocer los mecanismos de la infección de la madre al hijo es necesario debido a la alta incidencia de transmisión viral entre la población fértil y al hecho de que las vacunas aprobadas actualmente no previenen la infección ni la transmisión. Además, las sucesivas mutaciones del SARS-CoV-2 en nuevas variantes pueden representar un aumento de la infectividad viral, incluida la transmisión materno-fetal. Recientemente se han publicado casos de parto prema-

turo y la mortalidad fetal relacionados con el COVID-19 durante el embarazo¹².

Vemos pues que la infección cerebral fetal desencadena un proceso neuro-inflamatorio, como en el parénquima pulmonar, con una grave afectación del sistema microvascular⁴. Pero, incluso sin el desarrollo de inflamación vascular, la infección vírica en las células neurales en desarrollo podría producir alteraciones neurales primarias, afectando la diferenciación y maduración neuronal normal, y generando anomalías en la función mental a lo largo de la vida^{13, 14}.

Mecanismos de infección del SARS-CoV-2

La entrada del SARS-CoV-2 en las células se ve muy facilitada por la presencia de la enzima convertidora de angiotensina ACE2 en la membrana celular¹⁵. Por lo tanto, las células que expresan ACE2 son objetivos potenciales del SARS-CoV-2 y pueden ser infectadas por coronavirus y como resultado, modificar de forma directa la función celular por citotoxicidad viral, y de forma indirecta, sufrir alteraciones relacionadas con la interrupción de los efectos neurotróficos de la activación del sistema renina-angiotensina^{16, 17}.

Conocer la expresión de ACE2 en el cerebro es por lo tanto necesaria para identificar las posibles dianas del SARS-CoV-2. En el cerebro adulto la expresión de ACE2 se ha detectado en la corteza del lóbulo temporal, la amígdala, la protuberancia y el bulbo raquídeo¹⁸. Los receptores de SARS-CoV-2, incluyendo ACE2, se han detectado en las neuronas y oligodendrocitos de pacientes COVID-19⁶. En ensayos in vitro, usando organoides cerebrales se ha demostrado que ACE2 es necesaria para la infección neuronal por SARS-CoV2¹⁹. Conocer la expresión de ACE2 en células cerebrales fetales es necesario para:

- 1) identificar las dianas neurológicas en el cerebro en desarrollo;
- 2) tratar adecuadamente a las mujeres embarazadas para prevenir la infección viral, y
- 3) monitorizar la maduración cerebral y la salud mental de los niños potencialmente afectados.

Expresión de ACE2 en el cerebro en desarrollo

Se ha publicado la expresión de ACE2 en el cerebro embrionario mediante técnicas de secuenciación transcriptómica de ARN en estadios embrionarios preimplantacionales^{20, 21}, pero solo Faure-Bardon y col.²² han probado la presencia de la proteína ACE2 en células cerebrales fetales humanas, en el plexo coroideo de un feto de 21 semanas gestacionales. La presencia de ACE2 en células del epitelio del plexo coroideo abre la posibilidad de diseminación viral en el sistema ventricular y la sub-

siguiente infección del parénquima neural¹¹. Además, un plexo coroideo inmaduro con una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) puede representar la entrada al virus para infectar el líquido cefalorraquídeo (LCR) y, a través de la capa endimaria ventricular, alcanzar la zona subventricular e infectar los precursores neurales. Además, a través de los espacios cisternales de Virchow-Robins, es posible que se produzcan infecciones de las células perivasculares (pericitos y astrocitos) y, a través de ellas, infecciones parenquimatosas (neuronales y oligodendrogliales). Por último, el coronavirus puede alcanzar el parénquima neural a través del sistema vascular debido a una BHE inmadura y permeable (Figura 1).

En experimentos *in vitro*, infectando organoides cerebrales se ha demostrado daño neuronal directo en COVID-19. Por lo tanto, el virus SARS-CoV-2 puede infectar neuronas y células gliales que presentan receptores ACE2 y causar los síntomas neuropatológicos^{19, 23, 24}.

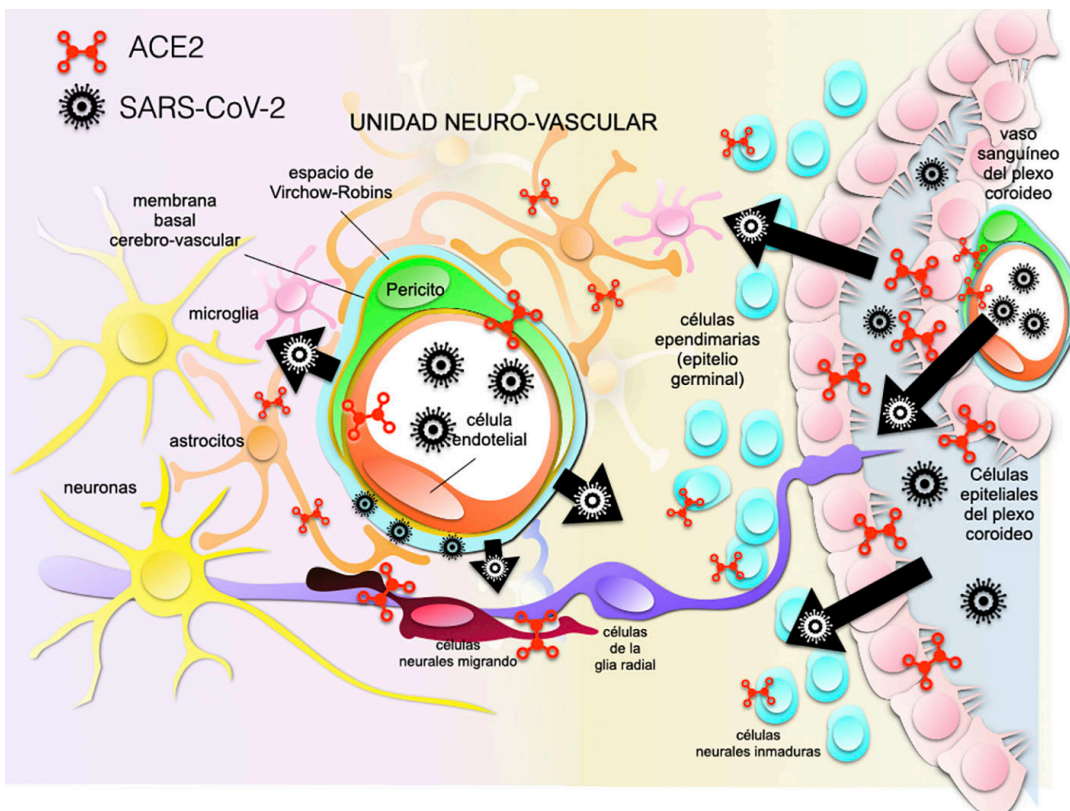
En un reciente trabajo de nuestro grupo hemos detectado la expresión de ACE2 en las áreas del cerebro fetal que originan la corteza del hipocampo. Hemos descrito la expresión de ACE2 en poblaciones celulares del hipocampo en desarrollo, de forma muy intensa en los

progenitores neuroepiteliales del giro dentado (GD) así como las otras regiones homólogas del hipocampo donde está representado el DG: *fasciola cinerea*, el *indusium griseum* y la *tenia tecta*²⁵.

La integridad de los procesos del desarrollo, como la neurogénesis, migraciones neuronales, diferenciación y sinaptogénesis, es fundamental para conseguir una función cerebral adecuada, ya que esta depende de la complejidad estructural neuronal. Varios tipos de infecciones víricas durante el embarazo se han descrito como factores teratógenos que perturban estos procesos de desarrollo, generando anomalías estructurales cerebrales, epilepsia y enfermedades mentales²⁶. A la luz de la actual exposición de la población mundial al SARS-CoV-2, y su creciente infectividad, es fundamental conocer las regiones cerebrales que pueden estar potencialmente infectadas, para determinar las dianas celulares y los procesos de desarrollo que podrían verse afectados en el feto.

En conclusión, los trastornos neurológicos de la COVID-19 representan un problema de salud pública, no solo por los efectos neurológicos inmediatos y sus consecuencias a medio-largo plazo^{27,28}, sino también por la infección congénita y las alteraciones del desarrollo que

Fig. 1.– Esquema que representa el parénquima cerebral en el desarrollo, donde se han simbolizado la presencia del receptor ACE2 en células de la unidad neurovascular, progenitores neurales y células neurales inmaduras migratorias. Las diferentes rutas de infección viral desde los ventrículos, espacios de Virchow-Robins y vascular se han representado con flechas.



pueden derivarse de ella. Por esta razón, los esfuerzos clínicos deben ir acompañados de investigaciones sobre las posibles secuelas neuropsiquiátricas de la infección en los niños afectados por la transmisión vertical del virus. Estudios multidisciplinarios parecen necesarios para abordar adecuadamente el estudio del COVID-19 congénito y aprovechar la gran cantidad de datos clínico-epidemiológicos y especímenes biológicos que se están acumulando en todo el mundo. Teniendo en cuenta que la pandemia de COVID-19 sigue causando estragos en muchos países, es posible que se produzca un resurgimiento estacional de la transmisión viral vertical, por lo que es imperativo que se ponga en marcha rápidamente y a gran escala un esfuerzo concertado.

Agradecimientos: A la Beca de la Universidad Católica de Murcia (UCAM), Fundación Walkon Project (WOP) (2019/00366/001), Generalitat Valenciana (GVA: *Prometeo/2018/041 and CIPROM/2021/018*); MINECO/AEI/ERDF, EU, del Ministerio de Ciencia Español (SAF2017-83702-R); y del Instituto de Salud Carlos III (RD16/001/0010).

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses para ningún autor del artículo.

Bibliografía

- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer M, et al. Multi-organ and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590-2.
- Fenzia C, Biasin M, Cetin I, et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun* 2020; 11: 5128.
- Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 2020; 130: 4947-53.
- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11: 3572.
- Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol* 2022; 42: 217-24.
- Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020; 19: 919-29.
- Zhou H, Yang J, Zhou C, et al. A Review of SARS-CoV2: Compared With SARS-CoV and MERS-CoV. *Front Med* 2021; 8: 628370.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323:1843-4.
- Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: e1-4.
- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020; 174, 722-5.
- Ovali F. SARS-CoV-2 Infection and the Newborn. *Front Pediatr* 2020; 8: 228-294.
- Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health* 2022; 4 (2): e95-e104.
- de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, Hosseini AA, Brugha TS, Seshadri S (CNS SARS-CoV-2 Consortium). The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement* 2021; 1: 1056-65.
- Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020; 143: 3104-20.
- Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 11727-34.
- Saavedra JM. Brain angiotensin II: New developments, unanswered questions and therapeutic opportunities. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2005; 25, 485-511.
- Ramos AJ. Brain angiotensin system: a new promise in the managements of epilepsy? *Clin Sci (Lon)* 2021; 135: 725-30.
- Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol* 2022; 42: 217-24.
- Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021; 218, e20202135.
- Singh B, Gornet M, Sims H, Kisanga E, Knight Z, Segars J. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its effect on gametogenesis and early pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2020; 84, e13351.
- Weatherbee BAT, Glover DM, Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TM-PRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. *Open Biol* 2020; 10, 200162
- Faure-Baron, V; Isnard, P; Roux, N; Leruez-Ville, M; Molina, T; Bessieres, B and Ville Y. Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2, a SARS-CoV-2-specific receptor, in fetal and placental tissues throughout gestation: new insight for perinatal counselling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57, 242-247
- Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, et al. SARS-Cov-2 infect the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF Barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell.* 2020; 27, 951-961.e5.
- Jing-Han N, Sun A, Shawn-Je H, Tan E-K. Unravelling pathophysiology of neurological and psychiatry complications of COVID-19 using brain organoids. *The Neuroscientists* 2021, 1-11
- Auriti C, De Rose DU, Santisi A, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021; 1867: 166198.
- Hernandez-Lopez JM, 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. *Mol Cel Life Sci.* (under revision).
- Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022; 434,120162.
- Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021; 72, 384-396.