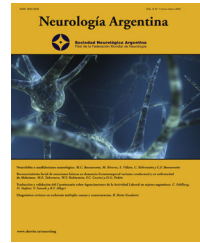




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Comunicación entre la periferia y el cerebro en enfermedades neurodegenerativas: influencia de las citocinas proinflamatorias y su relación con la COVID-19

Carina Cintia Ferrari^{a,b}

^a Bióloga, Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Medicina Translacional e Ingeniería Biomédica, Hospital Italiano de Buenos Aires (IMTIB-CONICET), Buenos Aires, Argentina

^b Fundación Instituto Leloir, Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IIBBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de mayo de 2021

Aceptado el 28 de mayo de 2021

On-line el 6 de julio de 2021

Palabras clave:

Inflamaciones sistémicas

Barrera hematoencefálica

Citocinas

COVID-19

Enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Alzheimer

Esclerosis múltiple

R E S U M E N

Las inflamaciones periféricas pueden exacerbar el daño preexistente en el sistema nervioso central en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple. Por ello, las inflamaciones sistémicas son consideradas un factor importante en el agravamiento y la evolución de estas enfermedades neurodegenerativas. Las citocinas proinflamatorias periféricas pueden inducir la síntesis de citocinas dentro del sistema nervioso central, siendo responsables tanto de los cambios patológicos como de los comportamentales. Recientemente, la enfermedad causada por el coronavirus 19, originada por la infección del virus SARS-CoV-2, caracterizada por la denominada «tormenta de citocinas» en sangre periférica, ha sido asociada a varias alteraciones neurológicas. En el presente trabajo describiremos los principales aspectos de la comunicación entre la periferia y el cerebro y los mecanismos involucrados en la misma.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Communication between periphery and brain in neurodegenerative diseases: Influence of pro-inflammatory cytokines and its relationship with COVID-19

A B S T R A C T

Peripheral inflammation flares up the ongoing damage within the central nervous system with neurodegenerative disease, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple sclerosis. Therefore, systemic inflammation is considered a key feature in aggravation and evolution of the neurodegenerative diseases. Pro-inflammatory cytokines induce the

Keywords:

Systemic inflammation

Blood brain barrier

Correo electrónico: carinaferrari@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.05.008>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cytokines
 COVID-19
 Parkinson's disease
 Alzheimer's disease
 Multiple sclerosis

synthesis of cytokines within the brain, being responsible of both pathological and behavioural changes. Recently, the coronavirus disease-2019, induced by the infection of the SARS-CoV-2, characterized by the peripheral "cytokine storm", is associated to neurological disorders. In the present article we will summarize the main aspects related to the relationship between periphery and brain and its associated mechanisms.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El sistema nervioso central (SNC) ha sido considerado durante muchos años un sitio inmunoprivilegiado debido a la acción protectora de la barrera hematoencefálica (BHE), la cual impide la entrada tanto de patógenos como de otros elementos del sistema inmune al tejido nervioso. Sin embargo, este concepto ha cambiado debido a que se demostró que la comunicación entre el SNC y la periferia es mucho más fluida que lo descrito anteriormente.

La BHE regula el pasaje de sustancias desde la sangre hacia el cerebro¹. Las citocinas que se secretan en la periferia no pueden difundir a través de la BHE intacta, sin embargo, hay algunos mecanismos que permiten eludir la BHE: a) las sustancias pueden difundir desde circulación a través de áreas que no presentan BHE, tales como los órganos circunventriculares y los plexos coroideos; b) las citocinas y las aminas pueden atravesar la BHE de forma activa utilizando transportadores específicos; c) las citocinas pueden estimular las células endoteliales de la BHE induciendo la expresión de factores que activen las neuronas y las células microgliales dentro del SNC, y d) la selección activa de leucocitos hacia el interior del sistema nervioso puede inducir la rotura de la BHE²⁻⁴.

Inflamaciones periféricas y enfermedades neurodegenerativas

Estudios clínicos y experimentales han demostrado que las inflamaciones periféricas pueden exacerbar el daño preexistente en el SNC en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA) y la esclerosis múltiple. Por lo cual, las inflamaciones sistémicas son consideradas un factor crucial en el agravamiento de los síntomas y la evolución de estas enfermedades⁵⁻⁷. Se ha demostrado que la interleucina (IL) 1 β , el factor de necrosis tumoral α , la IL-6 y el interferón α y β periféricas pueden inducir la síntesis de citocinas dentro del SNC^{8,9}, siendo responsables tanto de los cambios patológicos como de los comportamentales^{7,10-20}. Entre estos cambios comportamentales se observa la denominada «conducta de enfermedad» (*sickness behaviour*), caracterizada por la presencia de fiebre, anorexia, fatiga, problemas del sueño y trastornos de la memoria^{2,3,10,21}. Las citocinas son los principales mediadores en la patogénesis de lesiones inflamatorias en el SNC, presentando efectos tanto deletéreos como benéficos dependientes de su concentración y el contexto en el que se encuentran²². Las citocinas circulantes y otras

moléculas inflamatorias pueden afectar el cerebro a través de 2 rutas diferentes, neurales o humorales^{8,9,23-26}.

1) La vía neural está relacionada con la transmisión de la inflamación periférica a través del sistema nervioso autónomo, casi exclusivamente a través del nervio vago aferente^{23,27,28}. En modelos animales, la vagotomía quirúrgica y la deaferentación química (con capsaicina) atenúan la producción de citocinas, anorexia y los efectos comportamentales después de un desafío sistémico inflamatorio²⁹⁻³³.

2) La vía humoral involucra la acción directa de citocinas proinflamatorias sobre el SNC, cuya acción dual dependerá del contexto²².

Paralelamente se ha demostrado que las respuestas inflamatorias periféricas afectan notoriamente la incidencia de las enfermedades neurodegenerativas. Epidemiológicamente, se observó un aumento en la incidencia de parkinsonismo luego de la pandemia de influenza de 1918, y recientemente, se ha comenzado a discutir sobre posibles efectos similares de la COVID-19³⁴. En el caso de la esclerosis múltiple, diferentes infecciones virales en el tracto respiratorio superior y en el tracto gastrointestinal son desencadenantes del empeoramiento de los síntomas, los cuales pueden ser reducidos con tratamiento con interferón γ ^{35,36}. Además, estudios clínicos revelan una asociación entre las infecciones periféricas y los episodios de recaídas (denominadas «pseudorrecaídas»), las cuales inducen un mayor deterioro del daño neurológico, que puede permanecer aun luego de controlada la infección^{36,37}.

COVID-19 y enfermedades neurodegenerativas

Recientemente, se ha descrito la COVID-19, enfermedad originada por la infección del virus SARS-CoV-2, que se caracteriza por la aparición de la denominada «tormenta de citocinas» en sangre periférica en etapas tardías. Las complicaciones asociadas a esta enfermedad se relacionan con un incremento en la activación de la respuesta inmune innata aguda, con expresión de citocinas proinflamatorias y quimiocinas³⁸. A lo largo de esta pandemia, publicaciones recientes han descrito alteraciones neurológicas a causa de la infección por el virus. A medida que crece el número de reporte de casos, se ha establecido que la anosmia, la encefalopatía y el infarto cerebral son los síndromes neurológicos asociados con la COVID-19^{39,40}. Se han planteado diversos mecanismos de afección neurológica por la COVID-19, que van desde la afección directa por el virus al daño indirecto provocado por la tormenta de citocinas y la presencia de fenómenos protrombóticos e hipóxicos secundarios a la infección viral^{41,42}. Entre las citocinas más relevantes involucradas en estos eventos la principal es la

IL-6. La presencia de esta citocina correlacionó con una mayor tasa de COVID-19 severa, internación en terapia intensiva y mortalidad⁴³.

Análisis histopatológicos *post mortem* de pacientes con COVID-19 han demostrado la presencia de linfocitos T citotóxicos en el tronco del encéfalo, el cerebelo y las meninges⁴⁴. Además, en la sustancia blanca subcortical se ha observado la presencia de *clusters* de macrófagos, daño axonal, áreas de desmielinización perivasculares similares a la encefalomiелitis y áreas de necrosis con degeneración axonal asociada a la infección por SARS-CoV-2⁴⁵.

Los pacientes con COVID-19, incluso sin enfermedades neurológicas previas, presentan un alto riesgo de experimentar a largo plazo efectos neuropsiquiátricos y cognitivos, tales como depresión o psicosis, además de la exacerbación de su enfermedad de base en el caso de enfermedades neurodegenerativas como la EP y la EA^{46,47}. De hecho, se han reportado también casos de parkinsonismo agudo secundario a COVID-19⁴⁸⁻⁵⁰. Así, se reportó el caso de un paciente sano que desarrolló parkinsonismo agudo 2 semanas después de la infección por el SARS-CoV-2⁵⁰. El DaT-SPECT confirmó la afectación de los ganglios basales, observándose una disminución bilateral en la captación de dopamina presináptica de forma asimétrica en el putamen⁵⁰.

En relación con la EA, se postula que presenta mecanismos compartidos con la COVID-19, como son los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II y los marcadores inflamatorios IL-1 β e IL-6. Específicamente, IL-6 se presenta como un biomarcador tanto de EA como de COVID-19. Actualmente, anticuerpos bloqueantes del receptor de IL-6 (tocilizumab y sarilumab) se encuentran en fases 2/3 como terapia contra la COVID-19. Concomitantemente, la reducción de IL-6 con un antiinflamatorio no esteroideo ha dado resultados promisorios en la EA⁵¹.

Un reciente estudio retrospectivo señala que la infección por SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple⁵². Se han propuesto varios mecanismos responsables de este efecto, entre los que se detallan la invasión directa del SNC por el virus SARS-CoV-2⁵³ y la expresión de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-7, IL-17, factor de necrosis tumoral α o interferón γ ⁵⁴. La expresión descontrolada de estos factores induciría la rotura de la BHE, lo cual facilitaría la migración de monocitos, macrófagos y células T CD4 y CD8 positivas al SNC⁵⁵. Por otro lado, se ha reportado que el virus SARS-CoV-2 podría ser responsable de iniciar el proceso de desmielinización en personas que no tenían síntomas asociados a ningún desorden neurológico⁵⁵.

Por último, varios autores hipotetizan que la propagación del SARS-CoV-2 en la sociedad llevaría a una mayor proporción de pacientes con predisposición a desarrollar tanto EP como otras enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, el seguimiento de cohortes grandes de pacientes afectados por COVID-19 colaboraría en la detección de las manifestaciones de la EP⁵⁶⁻⁵⁹.

Conclusión

Existe evidencia tanto clínica como preclínica que afirma que las inflamaciones periféricas exacerbaban el daño tisular en

el SNC en las enfermedades neurodegenerativas, fenómeno que estamos observando con la COVID-19. Esto trae aparejado un peor pronóstico de la enfermedad en cuestión. Lo dicho anteriormente refuerza la importancia del estudio de los mecanismos subyacentes a este deterioro, en búsqueda de dianas terapéuticas que actúen sobre la evolución de estas enfermedades, y así mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, deberíamos preguntarnos: ¿deberían todas las enfermedades neurodegenerativas ser plausibles de tratamientos antiinflamatorios?

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larochelle C, Alvarez JI, Prat A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett.* 2011;585:3770-80.
2. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: A neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol.* 2004;500:399-411.
3. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* 2007;21:153-60.
4. Goehler LE, Erisir A, Gaykema RP. Neural-immune interface in the rat area postrema. *Neuroscience.* 2006;140:1415-34.
5. Fung A, Vizcaychipi M, Lloyd D, Wan Y, Ma D. Central nervous system inflammation in disease related conditions: Mechanistic prospects. *Brain Res.* 2012;1446:144-55.
6. Murta V, Ferrari CC. Influence of peripheral inflammation on the progression of multiple sclerosis: Evidence from the clinic and experimental animal models. *Mol Cell Neurosci.* 2013;53:6-13.
7. Ferrari CC, Tarelli R. Parkinson's disease and systemic inflammation. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:436813.
8. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: Implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun.* 2004;18:407-13.
9. Teeling JL, Cunningham C, Newman TA, Perry VH. The effect of non-steroidal anti-inflammatory agents on behavioural changes and cytokine production following systemic inflammation: Implications for a role of COX-1. *Brain Behav Immun.* 2010;24:409-19.
10. Dantzer R, Bluthé RM, Laye S, Bret-Dibat JL, Parnet P, Kelley KW. Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:586-90.
11. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:46-56.
12. Peters A, Sethares C. Aging and the myelinated fibers in prefrontal cortex and corpus callosum of the monkey. *J Comp Neurol.* 2002;442:277-91.
13. Peters A, Sethares C. Is there remyelination during aging of the primate central nervous system? *J Comp Neurol.* 2003;460:238-54.
14. Cunningham C, Wilcockson DC, Boche D, Perry VH. Comparison of inflammatory and acute-phase responses in the brain and peripheral organs of the ME7 model of prion disease. *J Virol.* 2005;79:5174-84.

15. Vallieres N, Berard JL, David S, Lacroix S. Systemic injections of lipopolysaccharide accelerates myelin phagocytosis during Wallerian degeneration in the injured mouse spinal cord. *Glia*. 2006;53:103–13.
16. Penderis J, Shields SA, Franklin RJ. Impaired remyelination and depletion of oligodendrocyte progenitors does not occur following repeated episodes of focal demyelination in the rat central nervous system. *Brain*. 2003;126 Pt 6:1382–91.
17. Pott Godoy MC, Ferrari CC, Pitossi FJ. Nigral neurodegeneration triggered by striatal AdIL-1 administration can be exacerbated by systemic IL-1 expression. *J Neuroimmunol*. 2010;222:29–39.
18. Pott Godoy MC, Tarelli R, Ferrari CC, Sarchi MI, Pitossi FJ. Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131 Pt 7:1880–94.
19. Murta V, Farias MI, Pitossi FJ, Ferrari CC. Chronic systemic IL-1 β exacerbates central neuroinflammation independently of the blood-brain barrier integrity. *J Neuroimmunol*. 2015;278:30–43.
20. Silva BA, Leal MC, Farias MI, Avalos JC, Besada CH, Pitossi FJ, et al. A new focal model resembling features of cortical pathology of the progressive forms of multiple sclerosis: Influence of innate immunity. *Brain Behav Immun*. 2018;69:515–31.
21. Holden JM, Meyers-Manor JE, Overmier JB, Gahtan E, Sweeney W, Miller H. Lipopolysaccharide-induced immune activation impairs attention but has little effect on short-term working memory. *Behav Brain Res*. 2008;194:138–45.
22. Merrill JE, Benveniste EN. Cytokines in inflammatory brain lesions: Helpful and harmful. *Trends Neurosci*. 1996;19:331–8.
23. Campbell SJ, Meier U, Mardiguian S, Jiang Y, Littleton ET, Bristow A, et al. Sickness behaviour is induced by a peripheral CXCL1-chemokine also expressed in multiple sclerosis and EAE. *Brain Behav Immun*. 2010;24:738–46.
24. D'Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor- α signaling during peripheral organ inflammation. *J Neurosci*. 2009;29:2089–102.
25. Gautron L, Laye S. Neurobiology of inflammation-associated anorexia. *Front Neurosci*. 2010;3:59.
26. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:161–7.
27. Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: Underlying mechanisms. *Neuroscience*. 2009;158:1062–73.
28. Perry VH, Newman TA, Cunningham C. The impact of systemic infection on the progression of neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:103–12.
29. Gaykema RP, Chen CC, Goehler LE. Organization of immune-responsive medullary projections to the bed nucleus of the stria terminalis, central amygdala, and paraventricular nucleus of the hypothalamus: Evidence for parallel viscerosensory pathways in the rat brain. *Brain Res*. 2007;1130:130–45.
30. Gaykema RP, Goehler LE. Lipopolysaccharide challenge-induced suppression of Fos in hypothalamic orexin neurons: Their potential role in sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2009;23:926–30.
31. Ge X, Yang Z, Duan L, Rao Z. Evidence for involvement of the neural pathway containing the peripheral vagus nerve, medullary visceral zone and central amygdaloid nucleus in neuroimmunomodulation. *Brain Res*. 2001;914:149–58.
32. Gibb J, Hayley S, Gandhi R, Poulter MO, Anisman H. Synergistic and additive actions of a psychosocial stressor and endotoxin challenge: Circulating and brain cytokines, plasma corticosterone and behavioral changes in mice. *Brain Behav Immun*. 2008;22:573–89.
33. Giovambattista A, Chisari AN, Corro L, Gaillard RC, Spinedi E. Metabolic, neuroendocrine and immune functions in basal conditions and during the acute-phase response to endotoxin shock in undernourished rats. *Neuroimmunomodulation*. 2000;7:92–8.
34. Eldeeb MA, Hussain FS, Siddiqi ZA. COVID-19 infection may increase the risk of parkinsonism - Remember the Spanish flu? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:6–7.
35. Andersen O, Lygner PE, Bergstrom T, Andersson M, Vahlne A. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: A prospective seroepidemiological study. *J Neurol*. 1993;240:417–22.
36. Panitch HS. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S25–8.
37. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HF, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain*. 2002;125 Pt 5:952–60.
38. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: Integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17:231.
39. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 - The story so far. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:65–6.
40. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19:767–83.
41. Nath KA. The COVID-19 pandemic and Mayo Clinic proceedings. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:835–6.
42. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:250–6.
43. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
44. Matschke J, Lutgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schroder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: A post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19:919–29.
45. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140:1–6.
46. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34–9.
47. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020;94:809–10.
48. Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol*. 2020;19:804–5.
49. Faber I, Brandao PRP, Menegatti F, de Carvalho Bispo DD, Maluf FB, Cardoso F. Coronavirus disease 2019 and parkinsonism: A non-post-encephalitic case. *Mov Disord*. 2020;35:1721–2.
50. Mendez-Guerrero A, Laespada-Garcia MI, Gomez-Grande A, Ruiz-Ortiz M, Blanco-Palmero VA, Azcarate-Diaz FJ, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology*. 2020;95:e2109–18.
51. Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical cross-talk between COVID-19 and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2021;58:1017–23.
52. Barzegar M, Vaheb S, Mirmosayyeb O, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shaygannejad V. Can coronavirus disease 2019

- (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis? A retrospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:102947.
53. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Vieites Prado A, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021;218:e20202135.
54. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity*. 2020;52:910-41.
55. Dziedzic A, Saluk-Bijak J, Miller E, Niemcewicz M, Bijak M. The impact of SARS-CoV-2 infection on the development of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1804.
56. Dowd E, McKernan DP. Back to the future: Lessons from past viral infections and the link with Parkinson's disease. *Neuronal Signal*. 2021;5:NS20200051.
57. Schirinzi T, Landi D, Liguori C. COVID-19: Dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol*. 2021;268:1171-8.
58. Merello M, Bhatia KP, Obeso JA. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: Facts and fantasy. *Lancet Neurol*. 2021;20:94-5.
59. Brundin P, Nath A, Beckham JD. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? *Trends Neurosci*. 2020;43:931-3.