

Charla relámpago sobre la investigación de [COVID Centro de Información de COVID \(CIC\)](#)

Transcripción de una presentación de Gregory Bix (Universidad de Tulane) 10 de octubre del 2023.



Título: [Neuroinflamación mediada por SARS-CoV-2 y el impacto de COVID-19 en los trastornos neurológicos](#)

Publicación de los NIH: [SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders](#)

[Grabación de YouTube con diapositivas](#)

[Información de seminario web CIC Otoño 2023](#)

Transcripción editada: Karem Coca

---

### Transcripción

Hoja 1

Gracias Lauren, realmente aprecio eso.

Hoja 2

Muy bien, bueno, hoy voy a hablarles sobre un trabajo que he estado haciendo en los últimos años desde que comenzó la pandemia. Estaba viendo nuevas interacciones que el virus tiene con los receptores que hemos identificado en el cuerpo y luego cómo podemos atacar terapéuticamente eso y el impacto que eso tiene en el cerebro.

Hoja 3

Nuestro trabajo se centra en la proteína spike. No estoy seguro de si se puede ver mi puntero como lo nuevo? Bueno, excelente. Así que nuestro trabajo se centra realmente en la proteína del punto que el virus utiliza para atar a los receptores superficiales de la célula e invada en última instancia las células.

Hoja 4

Identificamos bastante temprano en la pandemia - nosotros y otros - que la secuencia de aminoácidos de la proteína del punto contenía una estructura particular de tres aminoácidos llamada RGD. Este es un motivo de unión particular en las estructuras de proteínas que reconoce una clase particular de receptores de superficie celular llamados integrinas. Lo que era

particularmente interesante sobre esto es doble: uno, que el SARS-CoV-2 era relativamente único entre otros coronavirus que se ven en la pantalla en que tenía este motivo vinculante y otros no. Se especuló bastante temprano en la pandemia, a principios de 2020, que la presencia de este dominio de unión a la integrina en las proteínas de coronavirus podría transmitir parte de la virulencia que el virus ha desatado sobre todos nosotros.

#### Hoja 5

Dicho esto, nosotros y otros miramos lo que estaba sucediendo a esta proteína particular del punto como las varias variantes emergieron en el par de años pasado. Por supuesto, con cada mutación en la proteína de la espiga y mutaciones este motivo de unión de la integrina, este RGD, que ya era bastante prominente expresado en la punta de la lanza, por así decirlo, era aún más prominente con varias mutaciones. Aquí estás viendo la variante del Reino Unido, pero las variantes posteriores han confirmado esto. Así que hay un dominio de unión receptor específico en la punta de la proteína de la espiga de coronavirus que transmite una capacidad única para unirse a esta clase de receptores conocidos como integrina.

#### Hoja 6

Muy bien, las integrinas, muy básicamente, están compuestas de dos subunidades: un alfa y un beta. Se unen a algo llamado matriz extracelular. La matriz extracelular es esencialmente el pegamento que ayuda a mantener las células juntas. Forma membranas de base. Cada célula en el cuerpo expresa integrinas de diferentes complementos. Estas subunidades se conocen como alfa y beta, dependiendo de qué enlaces alfa a qué beta o asociados con qué beta se obtienen receptores que tienen diferentes afinidades para diferentes componentes de la matriz extracelular.

#### Hoja 7

Estábamos particularmente interesados en algunos que se expresan en el cerebro. Este esquema esencialmente muestra subunidades de integrina que ayudan a formar lo que se llama la barrera hematoencefálica. Volveré a esto en un rato, pero esencialmente hay una barrera que aísla la sangre y los compartimentos vasculares del cerebro y el parénquima del cerebro. Esto está estrictamente regulado y los virus y otros agentes infecciosos pueden afectar la barrera hematoencefálica. Como resultado puede haber infección en el cerebro o hinchazón, inflamación ese tipo de cosas. Estas integrinas a las que me refería ayudan a regular la rigidez de esta barrera hematoencefálica, que se volverá muy importante en un minuto.

#### Hoja 8

Luego, hemos pasado mucho tiempo en mi laboratorio mirando moduladores específicos o inhibidores de la integrina y uno del que voy a hablar un poco. Esto es algo llamado ATN-161. Este es un péptido que puede unirse a integrinas como alfa 5 beta 1, que desde entonces hemos identificado como un receptor COVID y hemos hecho mucho trabajo para ver si este péptido inhibidor podría tener realmente eficacia terapéutica contra coronavirus.

#### Hoja 9

Este es un resumen de un par de años de trabajo, pero basta con decir, aquí estás viendo la proteína de pico del virus. Interactúa con receptores conocidos. ACE-2 es uno que usted ha oído probablemente y integrinas asociadas. Esta interacción facilita que el virus se incorpore a una célula y luego todas las cosas malas que suceden como resultado de esa invasión post-celular.

#### Hoja 10

Hemos hecho un montón de trabajo para demostrar, esencialmente, que si uno toma solo la proteína spike y lo pone en las células y el cultivo - en este caso, estas son células endoteliales del cerebro, nos fijamos en una serie de indicadores diferentes de la integridad de la barrera hematoencefálica. Vemos que la proteína del punto por sí mismo puede cambiar realmente los patrones de la expresión de estas proteínas asociadas a la barrera del cerebro de la sangre. Los reduce, lo que es una pista (y desde validado por otros) de que el virus puede afectar las barreras vasculares.

#### Hoja 11

Hicimos mucho trabajo temprano en la pandemia esencialmente para demostrar que estas proteínas de la espiga pueden atar a integrinas y que podríamos bloquear esta interacción co-incubando con este péptido que mencioné antes - ATN-161. Este es un estudio que se hizo bastante temprano en COVID-19.

#### Hoja 12

Hemos demostrado, creo que igualmente importante, que si añadimos células - el virus, más bien, virus vivo - a las células, podríamos bloquear gran parte de la replicación viral mediante la adición de este inhibidor a alfa 5 beta 1 Integrinas. Eso lo muestra el gráfico.

#### Hoja 13

Y aquí, están mirando las células que fueron co-incubadas con el virus. Todas estas pequeñas bolas redondas o placas son células que son impactadas por el virus. Cuando lo tratamos con nuestro péptido de ATN, podemos suprimir en gran parte estas formaciones redondas de la célula, que es sinónimo de la réplica viral.

#### Hoja 14

En los modelos animales - hay un número de modelos animales diferentes para ver COVID-19 - mi laboratorio ha aprovechado una serie de modelos animales diferentes a medida que están disponibles. En un modelo particular, puede hacer que un ratón de laboratorio normal exprese la forma humana de ACE-2, que es un receptor conocido para el virus. En ese momento, esta era la única manera de hacer un ratón de laboratorio estándar susceptible a la infección. Si inoculamos

a estos ratones con coronavirus y luego los tratamos con ATN-161, podríamos suprimir significativamente la carga viral en los animales.

#### Hoja 15

En un modelo diferente donde en lugar de hacer que los ratones expresen ACE-2 humano con el virus, podríamos utilizar realmente un ratón transgénico, algo llamado K-18, que expresó ACE-2 humano por todas partes - del mismo modo, si infectamos a esos ratones, podríamos bloquear la infección agregando - mediante el tratamiento con ATN-161.

#### Hoja 16

Pero una mejor herramienta que surgió en el último año es una versión del coronavirus que fue más adaptativa. Este fue un SARS-CoV-2 que fue pasado en ratones de laboratorio estándar, puesto en un ratón. Permitted infectar, sacado del ratón, pasado a un animal diferente, etc., etc. Después de diez pasajes, el virus podría infectar ratones salvajes. Esto realmente facilita la investigación de coronavirus en laboratorios porque ahora se puede trabajar con ratones estándar a los que la mayoría de los laboratorios tienen acceso.

#### Hoja 17

Así que aprovechamos eso e hicimos varios estudios y cuando infectamos ratones, solo esperamos dos o tres días y empezamos a buscar marcadores en el cerebro. Observamos que esas mismas proteínas de unión tipo - estas son proteínas que estabilizan, facilitan la tirantez de la barrera hematoencefálica. Aquí, usted está mirando Claudin-5 es uno - vemos una reducción significativa en los niveles de esta proteína. De nuevo, eso es importante para la estabilidad de la barrera hematoencefálica. También observamos un aumento significativo de células inflamatorias y astrocitos en el cerebro con infección por coronavirus. Ahora, debo señalar - el virus se pone en los pulmones, así que estamos buscando en el cerebro tres días después. Esto es en la ausencia de virus realmente entrar en el cerebro. Estamos viendo cambios en el cerebro que indican interrupción de la barrera hematoencefálica y neuroinflamación tres días después de la infección.

#### Hoja 18

Este es solo otro ejemplo - estamos viendo una mancha de células microgliales, que son las células inmunes residentes del cerebro. Hay un aumento significativo en la inmunoreactividad de la microglía tres días después de la infección por coronavirus en ratones estándar.

#### Hoja 19

Este es otro esquema donde infectamos ratones, ratones de laboratorio estándar, con MA10 y luego también tratamos con ese ATN-161.

#### Hoja 20

Muy bien, vimos efectos en varios marcadores de inflamación. Esto es interleucina-6, citoquinas proinflamatorias en el cerebro. Vimos que el ATN-161 podría reducir significativamente la citoquina proinflamatoria en el cerebro. Vimos efectos similares en el bloqueo de la reducción de la claudina-5, que se obtiene como un marcador de la integridad de la barrera hematoencefálica.

#### Hoja 21

Muy brevemente, creo que todos en esta llamada están familiarizados con COVID largo, así que no voy a demorar esta diapositiva.

#### Hoja 22

Pero baste decir que uno de los cambios que se han observado en la COVID clínica larga es una reducción del flujo sanguíneo al cerebro.

#### Hoja 23

Hay un número de diferentes razones por las que esto puede ocurrir, pero decidimos modelar esto en los ratones de laboratorio estándar poniendo bobinas en las arterias carótidas - estos son los principales vasos sanguíneos que alimentan la sangre al cerebro - y si se restringe, pero no eliminar el flujo sanguíneo, típicamente lo que sucede en un ratón estándar es que después de un par de semanas hay una lesión de materia blanca en el cerebro. Después de aproximadamente un mes, estos animales comienzan a desarrollar deterioro cognitivo. Así que es una hipoperfusión crónica de sangre al cerebro que resulta en un deterioro cognitivo.

#### Hoja 24

Esta es la llamada demencia vascular. Hicimos varios estudios y esencialmente demostramos que si haces esto, espera aproximadamente una semana después de poner estas bobinas e infectar a los ratones, sus cerebros son mucho peores que si los infectas solos o si los pones solos. Este es un alfa 5 integrina que es un receptor que hemos identificado para coronavirus - los niveles en el cerebro van por el techo.

#### Hoja 25

Vimos cambios en la microglía. Vimos cambios bastante significativos en el GFAP, el marcador de astrocitos de nuevo en el cerebro.

#### Hojas 26 - 27

Me voy a adelantar. Esencialmente, si uno mira meses después de una infección en ratones de laboratorio, vemos claras indicaciones de neuroinflamación que son crónicas. Esto es 30 días después de la infección y vemos cambios alrededor de los vasos sanguíneos en el cerebro que persisten. Este es un COVID experimental largo.

Hoja 28

Vemos una caída significativa de las neuronas en partes del cerebro donde no quieres que las neuronas desaparezcan. En este caso, el hipocampo que es importante para la consolidación de la nueva memoria en la memoria a largo plazo. Esto es 60 días después de la infección y en varios de los ratones vimos un significativo abandono de células neuronales.

Hoja 29

Esto solo muestra signos de inflamación, de nuevo, que eran crónicos dos meses después de la infección.

Hoja 30

Quiero dejarles con esta idea de que ahora estamos en la etapa donde podemos modelar bien la infección por coronavirus en ratones de laboratorio estándar. Desafortunadamente, en varios de estos animales, días a semanas o meses después de la infección, vemos cambios en el cerebro que empeoran cuando se superponen, reducen el flujo sanguíneo, cuando modelamos el deterioro cognitivo. Sin embargo, creemos que hay receptores particulares que hacen que el coronavirus sea particularmente virulento y que también podríamos modular, en este caso, con ATN-161, que también estamos estudiando como una posible terapia para la demencia. Creo que debido a que este receptor puede desempeñar un papel en la demencia y la integridad vascular en la infección por coronavirus, puede servir un doble propósito tanto en el tratamiento del virus como en el vascular [inaudible] asociado con él.

Hojas 31-32.

Con suerte, no he ido demasiado lejos. Voy a reconocer un equipo que ayudó a hacer la investigación.

Hojas 33-34

Y mis colaboradores. Supongo que esperaremos al final de sus preguntas. Muchas gracias por su atención.