

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INFECCIONES VIRALES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:  
ACTUALIZACIÓN EN LA INMUNOLOGÍA ANTI-VIRAL EN EL SISTEMA  
NERVIOSO CENTRAL Y EVASIÓN INMUNE VIRAL**

**Trabajo Final de Investigación Aplicada a consideración de la Comisión de  
Especialidades en Microbiología para optar por el título de Especialista en  
Inmunología Clínica**

**LUIS MIGUEL ULLOA BERMÚDEZ**

**B06389**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2022**



**SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA**

**ACTA-79-2022**

**Acta presentación de Requisito Final de Graduación Trabajo de Investigación**

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el miércoles 12 de octubre de 2022 con el objeto de recibir el informe oral del estudiante **Luis Miguel Ulloa Bermúdez** carné # **B06389**, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de **Especialista en Inmunología Clínica**. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: Daniela Jaikel Víquez, MSc., quien preside y lectora, Eugenia Corrales Aguilar, PhD. tutora y David Loría Masís, PhD., lector.

**ARTICULO 1**

Quien preside solicita al postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: **“Infecciones virales en el Sistema Nervioso Central: Actualización en la inmunología anti-viral en el Sistema Nervioso Central y evasión inmune viral”**

**ARTICULO 2**

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan al postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

**ARTICULO 3**

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado  Reprobado

**ARTICULO 4**

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y el Postulante, a las \_\_\_\_ horas.

Nombre	Firma	No. Cédula
<u>Daniela Jaikel Víquez, MSc.</u> Quien preside	_____	<u>1-1183-0673</u>
<u>Eugenia Corrales Aguilar, PhD.</u>	_____	<u>1-0995-0701</u>
<u>David Loría Masís, PhD.</u>	_____	<u>1-0952-0967</u>
<u>Luis Miguel Ulloa Bermúdez</u> Estudiante	_____	<u>1-1457-0300</u>

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nota: Solamente firmarán el acta los responsables de la actividad descrita

**Si el trabajo es merecedor de mención de honor anotar en observaciones**

## Índice general

Índice general.....	iv
Resumen.....	vi
Abstract.....	viii
Índice de cuadros y figuras .....	x
Índice de abreviaturas .....	xi
Justificación .....	1
Problema de investigación .....	2
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos .....	3
Metodología .....	4
Antecedentes .....	6
Generalidades del sistema nervioso .....	6
Composición celular del SNC.....	9
Generalidades de la respuesta inmune .....	10
Respuesta antiviral.....	12
Generalidades de la respuesta inmune en el SNC .....	12
Entrada al tejido y evasión viral de la respuesta inmune en SNC.....	13
Enfermedades del SNC producidas por patógenos.....	14
Encefalitis.....	15
Meningitis .....	15
Meningoencefalitis.....	16
Otras patologías.....	17
Epidemiología de las infecciones del SNC.....	17
Desarrollo.....	20
I. Inmunología del SNC.....	20
Inmunidad innata.....	20

Respuesta inmune adaptativa .....	24
II. Mecanismos virales de entrada al SNC y evasión viral .....	26
Virus de la Coriomeningitis Linfocítica.....	26
Reovirus .....	27
Poliomavirus .....	27
Arbovirus .....	28
Enterovirus .....	30
Herpesvirus .....	31
III. Respuesta inmune y patología.....	33
Respuesta inmune innata.....	33
Receptores del sistema inmune innato .....	33
Respuesta de quimiocinas hacia la infección viral.....	34
Respuesta inflamatoria.....	35
Respuesta de interferón.....	35
Respuesta inmune adaptativa .....	37
Respuesta de anticuerpos .....	37
Respuesta de linfocitos T .....	37
Respuesta de IL-10.....	39
Factores genéticos asociados con la respuesta inmune antiviral.....	40
Conclusiones .....	42
Referencias.....	43

## Resumen

Las infecciones en el SNC tienen una gran importancia porque generan una alta mortalidad, además de provocar secuelas importantes en las personas que sobreviven. Muchos agentes virales pueden provocar patologías en el SNC, entre ellos el HSV-1, Zika, EV-71 y diversos virus causantes de encefalitis.

En esta revisión se estudian los últimos avances en el conocimiento de la respuesta inmune en el SNC, orientados específicamente hacia la respuesta inmune antiviral que busca proteger al SNC de infecciones virales. Se revisan también los principales mecanismos empleados por los virus para poder entrar al SNC y evadir la respuesta antiviral. Estos elementos están directamente asociados con el daño en el SNC y la aparición de las patologías que se han observado en él.

En el SNC existe un componente inmune importante compuesto por elementos como la BHE, la respuesta celular y la secreción de moléculas antimicrobianas. Muchos de los componentes celulares, como los astrocitos y las células de la microglía, son importantes no solo en la respuesta inmune, sino que también contribuyen al desarrollo correcto del SNC.

La respuesta inmune antiviral tiene una gran importancia en la defensa contra las infecciones virales en el SNC. Esto se evidencia en muchos de los trabajos revisados, donde se destaca la necesidad de una respuesta inmune adecuada, en la cual la falla en alguno de sus componentes puede llevar a dificultades en el control de los patógenos y contribuir también al daño en el tejido producto de una reacción inmune exacerbada.

Los agentes virales, por su parte, cuentan con mecanismos para poder evadirla respuesta inmune y causar infecciones en el SNC. Entre estos se encuentran diversos mecanismos que les permiten transportarse hacia el SNC, suprimir la acción de moléculas antimicrobianas y promover la permeabilidad de la BHE.

Entre las conclusiones de este trabajo destaca la presencia de una respuesta inmune importante en el sistema nervioso central (SNC) para la protección de este órgano ante infecciones virales. Los agentes virales, por su parte, cuentan con mecanismo que les permiten entrar al SNC y evadir la respuesta inmune. Ante la infección la respuesta inmune antiviral es eficiente, pero puede contribuir al desarrollo de patología mediante una protección deficiente o una respuesta exacerbada.

## Abstract

Infections in Central Nervous System (CNS) have a great magnitude because they have a high mortality, besides generating important sequel in survivors. Many viral agents may cause pathology in CNS, among them HSV-1, Zika, EV-71 and various encephalitis causing virus.

This review studies the latest advances in the knowledge of the immune response in CNS, oriented specifically towards the immune antiviral response that pursues to protect the CNS from viral infections. The main mechanisms used by virus to enter the CNS and evade the antiviral response are also reviewed. These elements are directly associated with CNS damage and the occurrence of pathologies.

The CNS has an important immune component made up from elements like the Blood-Brain Barrier (BBB), the cellular response and antimicrobial molecules secretion. Many of these cellular components, among them the astrocytes and microglia cells, are important in the immune response and the correct CNS development.

The immune antiviral response is very important in the defense against viral CNS infections. In the reviewed works the need for an immune appropriate response is highlighted. A flaw in any of these components can cause difficulty in pathogen control and contribute towards tissue damage product of an exacerbated immune response.

Moreover, viral agents possess mechanisms to evade the immune response and cause CNS infections. Among these are mechanisms that allow the to move towards CNS, suppress antimicrobial molecules and promote BBB permeability.

Among the conclusions in this review, it is highlighted the presence of an important immune response in CNS. This immune response protects the CNS from viral infections. Viral agents



possess mechanisms to access CNS and evade immune response. The immune antiviral response is efficient in infection control, although it may contribute to pathology development through an inadequate protection or an exacerbated response.

Índice de cuadros y figuras

1. Figura 1. Estructura anatómica de las meninges. Tomada de Manual MSD Merck 2019, descargada el 04/05/2021.....7

2. Figura 2. Composición y estructura de la BHE. Tomada de Gupta, Dhanda, Sandhir, 2019. ....8

### Índice de abreviaturas

ADEM	Encefalomiелitis aguda diseminada
BAM	Macrófagos asociados a los bordes
BBB	Blood-Brain Barrier
CNS	Central Nervous System
GBD	Global Burden of Diseases and Risk Factors
GBS	Síndrome de Guillain-Barré
HSV-1	Virus Herpes Simplex tipo 1
HSV-2	Virus Herpes Simplex tipo 2
IFNAR	Receptor de interferón tipo I
LCMV	Virus de la coriomeningitis linfocítica
NK	Células NK (Natural Killer)
SNC	Sistema Nervioso Central
TLR	Receptor tipo Toll
TNF	Factor de necrosis tumoral
VZV	Virus Varicela-Zoster
WT	Cepa silvestre





UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Luis Miguel Ulloa Bermúdez, con cédula de identidad 114570300, en mi

condición de autor del TFG titulado Infecciones virales en el Sistema Nervioso Central: Actualización en la inmunología anti-viral en el Sistema Nervioso Central y evasión inmune viral

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Justificación

Las infecciones en el SNC son de gran importancia, ya que presentan una alta mortalidad, además de secuelas a largo plazo en los supervivientes (Rice, 2017). Los cuadros más observados corresponden a las encefalitis y meningitis. La cantidad de organismos involucrados en este tipo de cuadros es muy numerosa y pueden formar parte de grupos tan distintos como las bacterias, hongos, protozoarios y virus. Los agentes virales son una causa frecuente de meningitis y encefalitis. Entre los principales grupos involucrados se encuentran los Enterovirus, los Arbovirus y la familia de los Herpesvirus (Hasbun et al, 2017).

Es por esta razón que el conocimiento de los mecanismos de la respuesta inmune en el SNC es importante, ya que permite comprender de mejor manera la patología observada en este tipo de cuadros. Esto puede ayudar en la mejora de los métodos diagnósticos, así como en el tratamiento. De la misma manera, el conocimiento de los mecanismos de evasión inmune empleados por los distintos virus puede ayudar a tener una mejor comprensión de la patología relacionada con la respuesta inmune en el SNC.

El presente estudio investiga cuáles son los últimos hallazgos en los temas de respuesta inmune antiviral en el SNC, así como la evasión inmune por parte de los virus que pueden provocar infecciones en este sistema. El estudio de estos temas es muy importante para poder comprender correctamente la inmunopatología de cuadros como la meningitis y encefalitis, lo cual puede a su vez contribuir en la mejora en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades en estudios posteriores.

### Problema de investigación

En el siguiente estudio se busca responder cuáles son los últimos avances en el conocimiento de la respuesta inmune localizada a nivel de SNC. De igual forma, se busca saber cuáles son los mecanismos empleados por los agentes virales para acceder al SNC y evadir la respuesta inmune, así como la influencia de estos mecanismos en la inmunopatología de las encefalitis y meningitis de origen viral.

### Objetivo general

Conocer los últimos descubrimientos sobre la inmunología antiviral en el SNC y los mecanismos de evasión viral con el fin de estudiar su influencia en la inmunopatogénesis de la encefalitis y meningitis mediante la investigación de las publicaciones más recientes sobre el tema.

### Objetivos específicos

1. Describir los principales mecanismos de la respuesta inmunológica en el SNC mediante la revisión de la bibliografía reciente con el fin de introducir su importancia en la defensa del SNC.
2. Estudiar los mecanismos de entrada al SNC y evasión inmune presentes en patógenos virales que afectan al SNC mediante la revisión de la literatura reciente con el fin de resaltar su importancia en el desarrollo de patología en el SNC.
3. Discutir los principales mecanismos de la respuesta inmune antiviral presentes en el SNC mediante la revisión de la literatura reciente con el fin de definir su papel en la defensa del SNC y su contribución en el desarrollo de patología.



## Metodología

Para el presente estudio se realizó una revisión sistemática que buscó conocer el “estado del arte” con respecto a los últimos avances en la investigación de la respuesta inmune antiviral en el SNC, así como los mecanismos de infección y evasión viral en este. Los estudios que fueron escogidos detallan mecanismos importantes en la respuesta inmune del SNC, así como la respuesta inmune antiviral y los mecanismos patogénicos presentes en algunos grupos virales seleccionados por su importancia en la patología del SNC. Para el manejo de la información se estudiaron los artículos seleccionados mediante los criterios descritos a continuación de forma que se alcanzara la comprensión de estos y se extrajeron las conclusiones más importantes.

La búsqueda de los artículos de investigación se realizó a través de la base de datos de PubMed/Medline y SCIELO. Para el presente estudio se utilizaron artículos tanto en inglés como español. Se utilizaron palabras clave como: meningitis, encefalitis, Herpes virus, Arbovirus, Enterovirus, Alfavirus, evasión inmune, mecanismos inmunológicos, SNC, entre otras. Las palabras claves fueron ingresadas tanto en inglés como en español, para poder ampliar de esta manera la cantidad de artículos potencialmente útiles para la investigación.

La población y la muestra estudiadas se resume así:

**Población:** Artículos de investigación que abordaran los mecanismos inmunológicos presentes en el SNC, así como los mecanismos inmunopatológicos en las infecciones del SNC por agentes virales.

**Muestra:** Artículos de investigación publicados entre enero del 2015 y diciembre del 2020 que abordaron los mecanismos inmunológicos presentes en el SNC, así como los

mecanismos inmunopatológicos en las infecciones del SNC por agentes virales. El periodo delimitado en este trabajo se estableció con el fin de obtener investigaciones recientes sobre el problema de investigación.

### **Criterios de inclusión**

- Artículos de investigación publicados entre enero del 2015 y diciembre del 2020.
- Artículos de investigación que estudiaran los mecanismos inmunológicos presentes en el SNC
- Artículos de investigación sobre inmunopatología de meningitis y encefalitis generada por infección con virus de la familia de los Herpesvirus y/o Enterovirus y/o Arbovirus y/o Adenovirus, entre otros agentes virales

### **Criterios de exclusión**

- Artículos de revisión o capítulos de libros.
- Artículos de investigación sobre meningitis o encefalitis que no incluyeran agentes virales. Por ejemplo, artículos enfocados en meningitis de origen bacteriano exclusivamente
- .

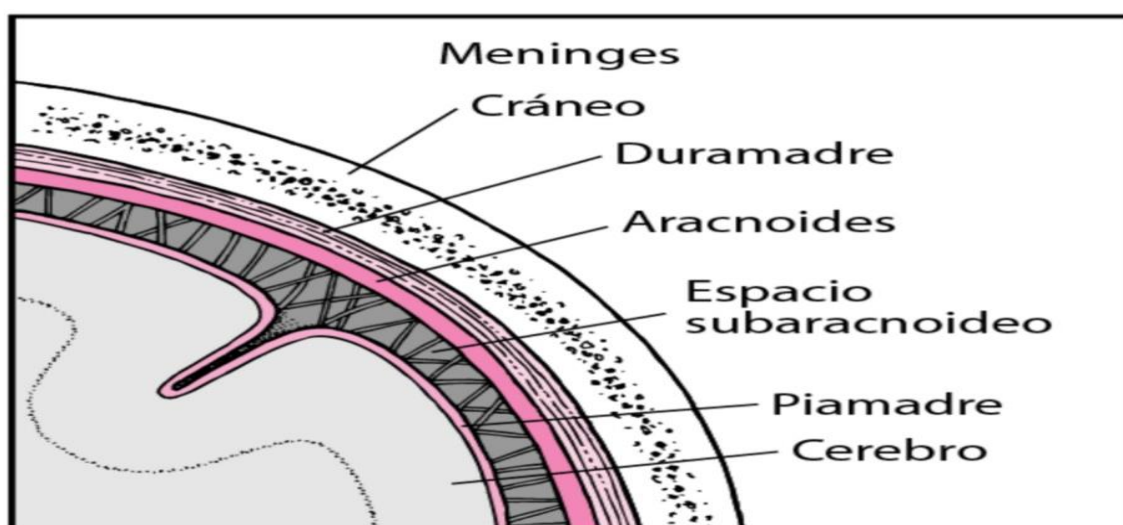
## Antecedentes

### **Generalidades del sistema nervioso**

El sistema nervioso es un tejido sumamente complejo que participa en múltiples funciones fisiológicas esenciales. Algunas de estas funciones incluyen el movimiento, la percepción sensorial, el lenguaje, así como la regulación de los distintos órganos (Boron, 2017). De esta forma, el sistema nervioso permite a los organismos reconocer cambios que ocurren en su entorno interno o externo y responder de manera rápida y adecuada (Ross & Pawlina, 2015). Desde un punto de vista anatómico, el SNC se divide en SNC (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP). El SNC incluye al encéfalo y la médula espinal, mientras que el sistema nervioso periférico está constituido por nervios que transmiten información desde diferentes tejidos del cuerpo hacia el SNC, así como las repuestas desde el SNC hacia los tejidos (Boron & Boulpaep, 2017).

El SNC cuenta con diversos mecanismos de protección, los cuales incluyen a la columna vertebral, el cráneo, la BHE y las meninges. Las meninges rodean al SNC (Figura 1) y su función consiste en proteger el encéfalo y la médula espinal. Las meninges están constituidas por tres membranas de tejido conjuntivo. La duramadre es la capa más externa y está en contacto directo con el cráneo. Debajo de la duramadre se encuentra la aracnoides. La piamadre, por su parte, se encuentra en contacto directo con el encéfalo y la médula espinal (Papadopoulos, Herz & Kipnis, 2019). Dentro del SNC se encuentran presentes dos compartimientos de fluido extracelular: el líquido cefalorraquídeo y el fluido intersticial. El líquido cefalorraquídeo se encuentra contenido en el espacio subaracnoideo, el cual separa a la capa aracnoides y la piamadre. La perfusión directa del parénquima cerebral es dada a su vez por el fluido intersticial. Entre las funciones de estos dos fluidos se encuentra el

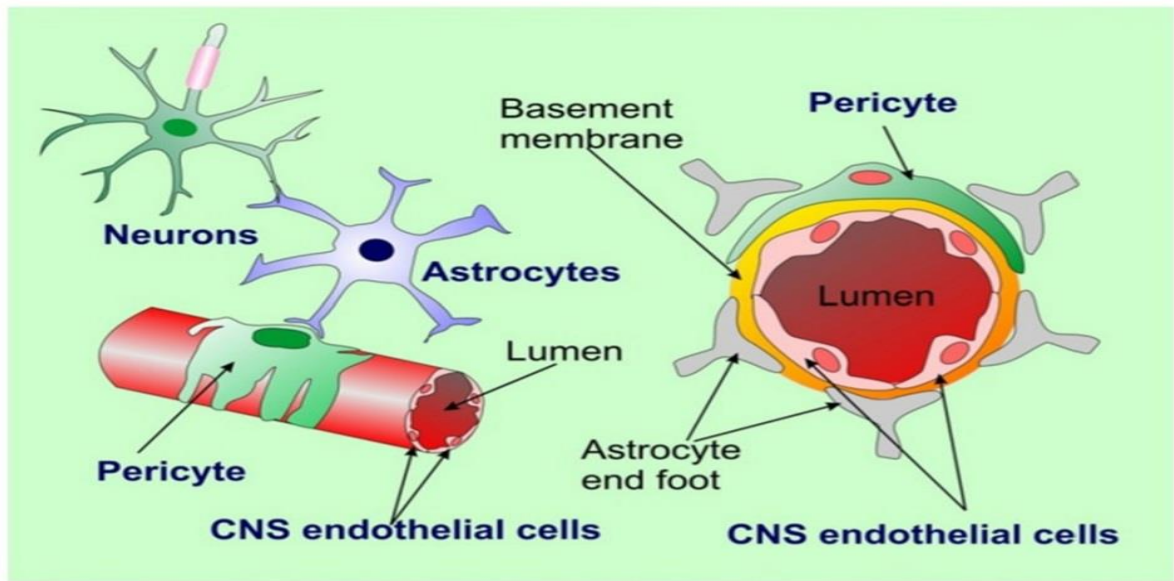
transporte de nutrientes, el drenado de materiales de desecho, además de proveer un sitio para la presentación de antígenos (Papadopoulos et al, 2019).



1. Figura 1. Estructura anatómica de las meninges. Se detallan las distintas capas que componen las meninges, las cuales rodean al cerebro y la médula espinal. Se destaca además la importancia de las meninges en la protección de estos órganos. Tomada de Manual MSD Merck 2019, descargada el 04/05/2021.

La BHE (BHE) es una estructura muy importante para mantener una función y regulación adecuada en el SNC. La función de esta barrera consiste en restringir de manera selectiva la entrada de moléculas desde la sangre hacia el SNC. La composición de la BHE se detalla en la figura 2. La BHE se encuentra en la porción intraluminal de los capilares. Está formada por células epiteliales especializadas unidas a través de uniones estrechas. Estas células epiteliales, en conjunto con otros componentes celulares como los astrocitos y pericitos, así como la interacción como la matriz extracelular y la lámina basal, contribuyen a crear un microambiente que protege al SNC de fluctuaciones bruscas en la composición del plasma

(Gupta, Dhanda & Sandhir, 2019). Las moléculas pequeñas que son necesarias para la función adecuada de las neuronas pueden desplazarse libremente a través de la BHE. Entre estas últimas moléculas se encuentra el  $O_2$ ,  $CO_2$ , así como moléculas liposolubles, glucosa, aminoácidos, vitaminas. Estas moléculas son transportadas mediante transporte activa después de que atraviesan la pared capilar. De esta manera, provee un mecanismo adicional de regulación para el acceso de moléculas al SNC (Mastorakos & McGavern, 2019).



2 Figura 2. Composición y estructura de la BHE. La BHE se encuentra formada por las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos del SNC. De manera conjunta con otras células como los pericitos y astrocitos protegen al SNC de variaciones abruptas en la composición del plasma. Tomada de Gupta et al, 2019.

## **Composición celular del SNC**

Desde el punto de vista estructural, la unidad funcional del sistema nervioso es la neurona. La función de la neurona consiste en recibir estímulos desde diferentes partes del cuerpo y a su vez conducir impulsos eléctricos hacia dichas regiones. Anatómicamente la neurona se divide en tres partes. El soma incluye al núcleo de la célula y las organelas necesarias para su supervivencia. Además del soma, las neuronas poseen evaginaciones que se extienden a partir del soma. Las dendritas son evaginaciones cortas que permiten la comunicación mediante impulsos eléctricos con otras neuronas. Los axones, por su parte, son prolongaciones cortas que permiten la comunicación con otras células mediante la liberación de neurotransmisores en la unión sináptica. La comunicación mediante los axones puede darse con otras neuronas o con células efectoras, por ejemplo, células musculares (Ross & Pawlina, 2015).

Además de la neurona, en el SNC se encuentran presentes otras células que realizan distintas funciones de soporte. Entre ellas se encuentran cuatro tipos celulares, que son conocidos en conjunto como glía central (Ross & Pawlina, 2015):

- **Astrocitos:** Poseen funciones en el transporte de metabolitos y desechos desde las neuronas y hacia ellas. También contribuyen a mantener las uniones estrechas en los capilares que componen la BHE.
- **Oligodendrocitos:** Producen la vaina de mielina en el SNC.
- **Microglía:** Forman parte del sistema fagocítico mononuclear, se originan a través de progenitores de granulocitos/monocitos. Se encuentran en baja concentración en el SNC, pero pueden proliferar rápidamente y migrar hacia regiones lesionadas.
- **Ependimocitos:** constituyen el revestimiento epitelial de las cavidades del SNC

## **Generalidades de la respuesta inmune**

Para poder comprender de mejor manera el presente trabajo es necesario definir algunos de los conceptos más importantes sobre la respuesta inmune en humanos. La respuesta inmune es definida como la reacción hacia moléculas o microorganismos que son reconocidas como no propias o presentan alguna anormalidad. Se debe destacar que esta respuesta puede generar consecuencias tanto fisiológicas como patológicas. Esta respuesta es coordinada y abarca una amplia cantidad de moléculas y células (Abbas, 2021).

La respuesta inmune se divide en dos tipos de respuestas que actúan de manera coordinada entre sí. La inmunidad innata se refiere a mecanismos que están presentes de forma natural antes de una infección y que son capaces de reaccionar de manera rápida ante la presencia de un microorganismo. La respuesta innata presenta siempre una misma magnitud independientemente de la exposición repetida a un patógeno. Está constituida por barrera que evitan la entrada de los microorganismos como la piel y las mucosas, proteínas secretadas como el complemento y moléculas antimicrobianas, así como distintos tipos de células. Son muy importantes las células fagocíticas, como los macrófagos y neutrófilos, así como algunos fagocitos residentes en tejidos específicos; las células NK (Natural Killer) que son muy importantes en la respuesta antiviral y las células dendríticas, las cuales actúan como un puente importante para el inicio de la respuesta adaptativa mediante la presentación de antígenos (Murphy & Weaver, 2016).

La respuesta innata reconoce moléculas compartidas por grandes grupos de microorganismos o moléculas producidas por células que tienen algún tipo de daño. La respuesta adaptativa, por su parte, es capaz de reconocer una gran diversidad de antígenos, los cuales le permiten responder con mecanismos específicos ante una gran cantidad de microorganismos y reconocer diferencias sutiles entre ellos. La respuesta adaptativa requiere de una mayor

cantidad de tiempo para iniciar su respuesta, a diferencia de la respuesta innata que puede actuar de manera casi inmediata o en cuestión de horas. La respuesta adaptativa se caracteriza también por tener memoria inmunológica, concepto que se refiere al incremento en la magnitud de la respuesta ante un determinado patógeno en exposiciones posteriores. La respuesta adaptativa está constituida por los anticuerpos y los distintos tipos de linfocitos (Abbas, 2021).

Un concepto muy importante en la respuesta inmune es el de inflamación, el cual se refiere a la acumulación de células del sistema inmune, moléculas antimicrobianas derivadas de la sangre en sitios de tejido extravascular donde ha ocurrido una lesión o hay una infección. La función de la respuesta inflamatoria es reclutar células de la inmunidad innata hacia un sitio en donde ocurre un daño con el fin de que pueda iniciarse la respuesta inmune, así como mediar contribuir con el proceso de reparación del tejido una vez que sea eliminado el estímulo. Debe destacarse que según la intensidad y la duración de la respuesta de inflamación el tejido puede verse afectado como consecuencia de los mecanismos efectores empleados por los leucocitos, lo cual es muy importante en el proceso inmunopatológico de muchas enfermedades (Murphy & Weaver, 2016).

En la respuesta inmune están involucradas también muchas moléculas de origen proteico con diferentes estructuras y funciones. Estas moléculas reciben el nombre de citoquinas y contribuyen a regular y coordinar muchas de las funciones en la inmunidad innata y adaptativa. Las citoquinas son secretadas por distintas células del sistema inmune, así como algunos otros tipos de células presentes en los tejidos, por ejemplo, las células epiteliales. Sus funciones son muy diversas, pero se pueden resumir en promover el desarrollo y diferenciación de las células del sistema inmune, inducir los mecanismos efectores de las



células inmunes y estimular la migración de células inmunes hacia el tejido cuando sea necesario (Abbas, 2021).

### **Respuesta antiviral**

La respuesta antiviral es muy importante en la inhibición de la replicación viral. La respuesta inicia cuando una célula infectada por un virus reconoce alguna estructura viral mediante receptores de reconocimiento de patrones, los cuales pueden estar localizados a nivel intracelular o extracelular. Este reconocimiento genera mediante distintas vías de señalización la expresión y liberación de una familia de citoquinas conocidas como interferones tipo I, las cuales median la respuesta antiviral innata temprana. Entre las funciones de estos interferones se encuentra la estimulación del estado antiviral en las células cercanas. Este estado bloquea la transcripción del material genético viral y la producción de proteínas virales. Otras funciones incluyen una mejora en la actividad citotóxica de las células NK y los linfocitos T citotóxicos, así como promover mecanismos que aumenten la capacidad presentadora de antígenos y, por lo tanto, permitan la inducción de la respuesta inmune adaptativa (Abbas, 2021).

### **Generalidades de la respuesta inmune en el SNC**

La microglía es el único tipo de célula inmune residente en el parénquima cerebral. Constituye una población de células del sistema inmune innata capaces de renovarse sin necesidad de mecanismos hematopoyéticos. Estas células constituyen macrófagos residentes en el SNC. Entre sus distintas funciones se encuentra el monitoreo del microentorno alrededor de las neuronas, presentación de antígenos a linfocitos T, reparación y remodelado del tejido. Estas células contribuyen también para evitar una respuesta inmune excesiva en el

SNC que pueda generar daño en el tejido mediante la inducción de la apoptosis de linfocitos T (Negi & Das, 2017).

Algunas poblaciones de células dendríticas pueden encontrarse en las meninges y en barreras que interactúan con el líquido cefalorraquídeo. La ubicación de las células dendríticas permite la vigilancia a nivel de la BHE. Las capas de las meninges permiten un control del paso de moléculas hacia el tejido nervioso, donde se promueve el ingreso de nutrientes como la glucosa y aminoácidos. La entrada de células inmunes periféricas al parénquima cerebral también es reducida por estas barreras en estado de reposo, aunque puede haber un aumento en la expresión de moléculas de adhesión durante procesos inflamatorios (Ross & Pawlina, 2015).

El SNC ha sido considerado tradicionalmente un sitio inmunoprivilegado. Este término se refiere a los órganos en los cuales la implantación de un injerto no genera una respuesta inmune que conduzca al rechazo tisular. Este concepto se ha adoptado mediante observaciones históricas donde se ha observado la ausencia de una respuesta inmune innata fuerte, así como la infiltración de células mieloides. Esta falta de respuesta se ha asociado con el secuestro de antígenos en la BHE, además de la ausencia de vasos linfáticos convencionales en el SNC. Sin embargo, recientemente se ha observado que la anatomía del SNC es muy importante en la generación de la respuesta inmune, ya que la presencia de distintos compartimentos anatómicos permite una diferencia funcional en la comunicación con el sistema inmune (Engelhardt, Vajkoczy & Weller, 2017).

### **Entrada al tejido y evasión viral de la respuesta inmune en SNC**

Debe destacarse que los virus poseen diversidad de mecanismos para poder acceder al SNC. Entre estos se encuentran la entrada a través de tejidos adyacentes infectados, donde los virus

pueden infectar por ejemplo una célula epitelial y posteriormente pasar a través de la célula y alcanzar el tejido nervioso. Otro mecanismo conocido es el de “caballo de Troya”, en el cual un leucocito infectado transporta el virus hacia el tejido blanco. Otros virus pueden infectar nervios periféricos y utilizar los mecanismos de transporte propios de los nervios para llegar hasta el SNC (Forrester, McMenamin & Dando, 2018).

También son importantes los múltiples mecanismos empleados por los virus con el fin de evadir la respuesta inmune. Estos mecanismos pueden actuar en múltiples etapas del ciclo viral. Algunos ejemplos de estos mecanismos incluyen la liberación de factores solubles libres que pueden unirse a moléculas del complemento y anticuerpos y evitar la neutralización de las partículas virales. Otro mecanismo consiste en la regulación negativa de la expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I (MHC I) para evitar la presentación de antígenos por parte de las células infectadas a los linfocitos (Chakraborty, Veeregowda, Deb & Naik, 2013). Estos representan algunos de los mecanismos involucrados en la evasión por parte de virus. En el presente trabajo se estudiarán más estos mecanismos, en particular en lo concerniente a la respuesta inmune en el SNC.

### **Enfermedades del SNC producidas por patógenos**

Las infecciones pueden ocurrir en distintos sitios anatómicos del SNC. Para que ocurran estas infecciones es necesario que se presenten ciertos factores que se discutirán en secciones posteriores. Entre estos factores destacan los mecanismos empleados por el patógeno involucrado para acceder al SNC, el tropismo particular de cada virus, la capacidad de invadir el SNC y de generar una infección en células del SNC. Estas infecciones pueden ocurrir

mediante diseminación vía hematogena, diseminación desde una infección cercana o a través de la migración por nervios periféricos (Gutierrez & Emmanuel, 2018).

### Encefalitis

La encefalitis es una enfermedad neurológica rápidamente progresiva asociada con un proceso inflamatorio que afecta al SNC (Seilhean, 2019). Se define como la inflamación del parénquima cerebral originada por infección o autoinmunidad, que resulta en disfunción neurológica (Rice, 2017). Se sospecha una encefalitis cuando hay presentes signos de disfunción neurológica como dolor de cabeza, disminución en la consciencia, cambios de conducta, entre otros que se presentan de manera aguda en las primeras 24 a 72 horas post-infección. Puede haber manifestaciones sistémicas como fiebre, linfadenopatía, rash, artralgia (Costa & Sato, 2020).

El agente más reportado como causante de encefalitis es el virus Herpes Simplex, seguido por el virus Varicela-Zoster (VZV). Otras causas no virales de encefalitis pueden incluir infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes*, así como la encefalitis de origen autoinmune (Seilhean, 2019). Las encefalitis virales presentan una alta mortalidad, además de secuelas a largo plazo en los supervivientes y pueden originarse a través de una infección primaria o por la reactivación latente (Rice, 2017).

### Meningitis

Ocurren cuando los organismos patógenos invaden el espacio subaracnoideo, lo cual genera una respuesta inmune. Este proceso puede llevar a la liberación de citoquinas, lo cual genera como consecuencia daño localizado en el tejido. Puede darse un aumento en la permeabilidad tisular y la disrupción de la BHE (Giovane & Lavender, 2018).

Entre los síntomas comunes en los casos de meningitis se pueden encontrar náusea, vómito dolor de cabeza, fotofobia y confusión. Se debe mencionar que si no son tratadas a tiempo, tanto la meningitis como la encefalitis pueden generar secuelas a largo plazo, como epilepsia, problemas cognitivos y eventualmente la muerte. (Giovane & Lavender, 2018).

La meningitis bacteriana se manifiesta con un progreso rápido y puede complicarse a cuadros graves. Entre los agentes bacterianos más comunes en el origen de este cuadro se encuentran *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Este último es el agente más común en meningitis bacteriana. La meningitis de origen viral, por su parte, es mucho más común que la meningitis de origen bacteriano, pero presenta manifestaciones menos severas. Las meningitis virales son la principal causa de meningitis aséptica comunitaria. Entre los agentes virales más comunes se encuentran los Enterovirus. Se ha asociado también con el virus Herpes simplex, infecciones por VIH. Pueden presentarse también cuadros por hongos como *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp y *Candida*; así como cuadros de meningitis grave por amebas de vida libre, de la cual el agente más importante es *Naegleria fowleri* (Zueter & Zaiter, 2015).

### Meningoencefalitis

Es un cuadro mixto de enfermedad del SNC, la cual es definida como una inflamación de las meninges que producto de una infección que afecta también al parénquima cerebral. Se presenta de manera aguda con signos como dureza en el cuello e inflamación cerebral, estado mental alterado. El virus del Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) es el agente viral más común responsable de meningoencefalitis en adultos inmunocompetentes, mientras que tanto el HSV-1 como el Herpes simplex tipo 2 (HSV-2) pueden generar enfermedad en neonatos. Otros Herpesvirus como el virus de la Varicela-Zoster (VZV) y el virus Epstein-Barr (EBV) pueden generar también este cuadro. Son importantes también algunos Arbovirus, como el

virus del Nilo occidental (WNV) y el virus de la encefalitis equina oriental (EEEV). También se han observado otros virus como el virus Coxsackie y el Enterovirus 71 (Suryadevara, 2019).

#### Otras patologías

Pueden presentarse otras patologías consecuencia de una infección viral como la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM). Este cuadro consiste en una enfermedad inflamatoria desmielinizante de origen autoinmune que puede desencadenarse de forma secundaria a una infección viral (Vasquez P, Reccius A, Diaz M, Sáez L et al, 2006). Otro cuadro es el síndrome de Guillain-Barré (GBS), cuadro asociado con la mayor cantidad de casos de parálisis flácida a nivel mundial de origen autoinmune, que puede aparecer de forma secundaria a infección por agentes virales como EBV, VZV, Zika, entre otros (Yuki N & Hartung H, 2012)

#### **Epidemiología de las infecciones del SNC**

En un análisis sistemático global realizado por la GBD (Global Burden of Diseases and Risk Factors) entre los años 1990-2016 se observó un aumento en la incidencia de casos de meningitis anuales, los cuales sumaron 2.82 millones en el año 2016. La cantidad de muertes en ese mismo año se estimaron en 318400 (Zunt, Kassenbaum, Blake et al, 2018). En este estudio se observó una mayor incidencia de casos de meningitis no bacteriana, sin embargo, la meningitis bacteriana continúa generando la mayor tasa de mortalidad. En este último grupo es muy importante la meningitis por *Neisseria meningitidis*, la cual presentó la mayor mortalidad; así como la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* es la responsable de la mayor cantidad de secuelas posteriores a la infección (Zunt et al, 2018).

En un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos durante los años 2011-2014, se identificaron 26429 pacientes con meningitis o encefalitis. Estos pacientes se localizaron mediante la búsqueda en una base de datos estadounidense que contiene información sobre el diagnóstico de entrada y descarga de paciente en alrededor de 700 hospitales del país. En el 51.6% de estos casos, equivalente a 13463 personas, se detectó a Enterovirus como el agente causal, los virus de la familia de los Herpes fueron detectados en 1827 casos y Arbovirus se asociaron con 269 casos. Otros virus, como Adenovirus, se asociaron con 185 casos. Los agentes bacterianos, por su parte, constituyeron 3692 casos en total (Hasbun et al, 2017). La incidencia de meningitis viral en niños es importante. En un estudio finlandés se reportaron 219 casos por cada 100.000 niños menores a un año de edad (Rice, 2017). Estos datos permiten observar la importancia de los agentes virales en la aparición de cuadros de meningitis y encefalitis.

Con respecto a la encefalitis se reportan una menor cantidad de casos, en el Reino Unido se estiman unos 700 casos al año, mientras que en Estados Unidos la incidencia es cercana a los 20.000 casos por año, asociados principalmente al virus del Nilo occidental y el virus de la Encefalitis de St. Louis. El agente causal más importante de encefalitis viral es el virus Herpes Simplex 1, particularmente en países desarrollados. La incidencia es poco común, aproximadamente 1 caso por cada 250.000-500.000 personas anualmente (Rice, 2017).

En Ecuador se realizó un estudio sobre encefalitis por Enterovirus durante el año 2016 en un hospital de Quito. En este estudio se hospitalizaron 3261 niños, de los cuales 35 tuvieron un diagnóstico confirmado de encefalitis viral. Se identificó a los Enterovirus en 17 de estos casos. En este estudio se destaca la poca cantidad de estudios en Latinoamérica sobre encefalitis, lo cual dificulta la comparación adecuada de los resultados obtenidos (Fierro, Nájera, Cáceres, Acebo & Espinosa, 2018).

En un estudio realizado en el Hospital San Juan de Dios, se trabajó con 134 pacientes en el periodo de julio del 2018 a junio del 2019. La identificación etiológica de los organismos en los pacientes sospechosos por meningitis se realizó mediante pruebas moleculares. El principal patógeno bacteriano encontrado fue *Neisseria meningitidis*, el cual fue el agente identificado en 4 de los 44 casos positivos por meningitis. Entre los agentes virales el más común fue Adenovirus, detectado en 10 de los pacientes afectados, seguido por virus de la familia Herpesvirus, que en conjunto representaron 21 de los casos positivos. Entre los Herpesvirus el agente más común fue el virus Herpes Simplex 2 (Conejo, 2020).

En Costa Rica se realizó un estudio sobre encefalitis con niños internados en el Hospital Nacional de Niños. En este estudio se presentó una incidencia de 40 casos de encefalitis en el periodo de marzo-octubre del año 2017. La edad promedio de los niños afectados fue de 5 años, con una estancia hospitalaria de alrededor de 14 días. Se identificaron 8 casos de origen bacteriano, de los cuales *Streptococcus pneumoniae* fue el patógeno más frecuente. Los agentes virales tuvieron la mayor prevalencia, en total 11 de los 21 casos con causa identificada. Los principales agentes virales encontrados en este estudio fueron Adenovirus y Enterovirus. Se identificó también al virus de Epstein-Barr y al virus del herpes humano 6 (HHV-6) como agentes implicados en tres de los casos (Sevilla Acosta, 2018).



## Desarrollo

### I. Inmunología del SNC

En esta sección se introducen algunos de los mecanismos y células del sistema presentes en el sistema central, correspondientes tanto a la inmunidad innata como adaptativa. Estos ejemplifican algunas características presentes en el estado basal del SNC, de modo que en secciones posteriores pueda estudiarse su papel en la respuesta antiviral, así como en el proceso de patogénesis asociado a infecciones virales. Es importante aclarar que la mayor parte de las investigaciones que se mencionan en este trabajo han sido realizadas en modelos de laboratorio, principalmente en ratones. En algunos casos se cuenta con investigaciones clínicas realizadas en seres humanos, las cuales se especificarán para poder tener una comprensión clara.

#### Inmunidad innata

*Como se mencionó en los antecedentes, en la respuesta inmune innata existen moléculas antimicrobianas, que están presentes en distintos tejidos y contribuyen con la protección de estos ante organismos patógenos. Se presentan a continuación algunos ejemplos de estas moléculas en el SNC.* En el SNC destacan las catelicidinas, las cuales tienen funciones en la regulación de la respuesta inflamatoria, la modulación de la diferenciación de los linfocitos T hacia un fenotipo Th1 y la inhibición de algunos agentes virales, entre ellos el Zika, que puede infectar el SNC en humanos. La inhibición del virus ocurre mediante la inactivación directa del virus y la activación de la vía del interferón tipo I (Burucúa, Perez, Odeon, Cobo, Quintana, Marin et al, 2020).

Las catelicidinas se han observado en distintos animales, además del ser humano. En el caso de los bovinos existe BMAP28 (Peptido antimicrobiano mielóide bovino 28), el cual actúa

como un factor protector contra el virus herpes bovino tipo 1 y 5. BMAP28 incrementa su expresión durante infecciones del SNC y contribuye con distintos procesos de la respuesta inmune, como la modulación en la expresión de receptores tipo Toll (TLR) (Burucúa et al, 2020). En este trabajo se observó la regulación diferencial en la expresión de péptidos antimicrobianos en la infección con distintos virus herpes bovinos. El papel que estos péptidos pueden tener en el control de la inflamación en el SNC es un tema por desarrollar.

***La respuesta inmune innata en el SNC cuenta también con la participación de distintos tipos celulares, que contribuyen en procesos desde la eliminación directa de microorganismos patógenos hasta la producción de moléculas que dirigen las etapas posteriores de la respuesta inmune.*** Los fagocitos, entre ellos los macrófagos, realizan un papel importante como centinelas de la respuesta inmune innata en el SNC. Se han observado macrófagos adyacentes a los vasos sanguíneos presentes en la dura madre, que presentaban procesos activos y realizaban un monitoreo constante de su entorno de forma similar a las células de la microglía. (Rua, Silva, Swafford et al, 2019). Otra población de macrófagos, los cuales se encuentran asociados a los bordes (BAM), se han encontrado en distintas áreas del SNC. Estas células no forman parte de la microglía y son similares a los macrófagos, pero cuentan con características heterogéneas como la expresión diferencial de CD38 y MHC II. (Mrdjen, Pavlovic, Hartmann et al, 2018).

Con respecto al reclutamiento de monocitos y macrófagos en situaciones de infección no hay un consenso entre investigaciones. En algunos estudios se ha observado la infiltración en el SNC por parte de monocitos inflamatorios, los cuales pueden actuar como fagocitos. Se han encontrado también macrófagos perivasculares, limitados a los vasos (Konishi, Okamoto, Hara et al, 2020). En otro estudio se observó que durante el transcurso de la infección hubo reclutamiento de monocitos en las meninges. Estos monocitos procedentes de los vasos

sanguíneos meningeales se diferenciaron en macrófagos meningeales, proceso en el cual es importante el desarrollo de la respuesta adaptativa, particularmente la expresión de IFN- $\gamma$ . (Rua et al, 2019).

Las células de la microglía son las primeras células en responder a infecciones virales o bacterianas en el cerebro (Erny, Hrabé, Jaitin et al, 2015). También son importantes en el desarrollo y la homeostasis cerebral. Para el desarrollo de estas funciones es muy importante un factor de transcripción denominado MAFB. La inactivación de este factor de transcripción ocasiona un aumento en genes asociados con la vía del Interferon-STAT, con consecuencias en la patogénesis del SNC. Las células de la microglía expresan programas de expresión que correlacionan con las fases de desarrollo cerebral y a su vez mantienen en control las funciones inmunes innatas que podrían generar daño colateral (Matcovich-Natan, Winter, Giladi et al, 2016).

Otra función importante de la microglía es contribuir al desarrollo adecuado del SNC, específicamente mediante la regulación del desarrollo de las vainas de mielina. En estudios con líneas transgénicas del pez cebra se ha encontrado que la microglía puede engullir vainas de mielina completas. Este proceso de fagocitosis es específico hacia las bandas de mielina, se observó escasa fagocitosis de los somas de oligodendrocitos. Al eliminar la microglía de las larvas de pez cebra, se observó que no hubo un cambio en la distribución ni el número de los oligodendrocitos, pero estos oligodendrocitos tenían mayor cantidad de vainas de mielina con longitudes más cortas. De esta forma, los datos indican que la microglía cumple con una función de “podado” de las vainas de mielina, que corrige y refina el proceso inicial de mielinización de los oligodendrocitos (Hughes & Appel, 2020).

Por último, los astrocitos cumplen también con un papel fagocítico en el SNC. En un estudio se analizó la respuesta de los astrocitos luego de la administración de toxina diftérica en

ratones. Dos días posterior a la administración de la toxina diftérica se observaron astrocitos con morfología hipertrófica sugerente de activación. Los procesos de estos astrocitos rodeaban los desechos y permitieron la fagocitosis de estos en ausencia de microglía funcional. Estos astrocitos presentaban un perfil de expresión genética proinflamatorio, con un aumento de expresión de genes asociados a las vías de señalización del Factor de necrosis tumoral (TNF) y  $\text{NF}\kappa\text{-B}$ . En este estudio se confirmó también la importancia de las células de la microglía como fagocitos primarios en el SNC mediante procesos microgliales que engloban los materiales de desecho. Los astrocitos, por su parte, actúan como un mecanismo de fagocitosis secundario que cobra mayor importancia en condiciones donde hay ausencia de microglía (Konishi et al, 2020).

Estos hallazgos ilustran la importancia de las células fagocíticas en la homeostasis del SNC. Es importante también su presencia en ciertas secciones que actúan como barrera ante las infecciones, como la duramadre. En estas áreas los macrófagos pueden permanecer y responder a la infección viral. Esta respuesta antiviral puede influir en el tipo de respuesta que puede alterar la forma en que estos mismos macrófagos respondan a infecciones posteriores (Rua et al, 2019). Aunque se conoce mucho más sobre la función de la microglía que sobre los astrocitos y las células de la microglía son consideradas las células fagocíticas primarias en el cerebro, los estudios analizados concluyen que los astrocitos pueden ser activados para el aclaramiento de restos celulares cuando se presenta disfunción de la microglía (Konishi et al, 2020).

Algunos subconjuntos de células dendríticas están presentes en el SNC. Estos subconjuntos incluyen a las células dendríticas clásicas tipo 1 y 2, así como células dendríticas plasmacitoides. Las células dendríticas se encontraron en la pia madre, dura madre y el plexo coroideo, pero no se encontraron en el espacio perivascular. Esto sugiere que estos

compartimientos pueden funcionar como sitios de entradas para linfocitos T dependientes de MHC. (Mrdjen et al, 2018). La presencia de BAM y las células dendríticas en el SNC pueden tener un papel tanto en el muestreo por antígenos en el SNC como en la migración hacia los nódulos cervicales. De esta forma puede darse la presentación de antígenos presentes en el SNC a los linfocitos, e iniciar de esta manera la respuesta inmune adaptativa.

#### Respuesta inmune adaptativa

***La respuesta inmune adaptativa, que incluye a los linfocitos B y T, contribuye a un mejor control de algunos microorganismos en el SNC, así como a dirigir la respuesta inmune de manera más efectiva según los microorganismos implicados.*** La interacción entre los astrocitos y los linfocitos B es muy importante para el desarrollo de una respuesta inmune adecuada. La supervivencia de linfocitos B cocultivados con astrocitos fue mejor que la de aquellos linfocitos B cultivados en aislamiento. Esta mejora fue similar independientemente de que los astrocitos hayan sido activados previamente con IFN $\gamma$  e IL1 $\beta$  o no. Los linfocitos cultivados con astrocitos preactivados mostraron una mayor expresión de CD86. Los linfocitos B preexposados a astrocitos activados mostraron una mayor capacidad de inducir la respuesta de proliferación de linfocitos T y su capacidad de secretar IFN $\gamma$ . Los linfocitos B también presentaron una mayor supervivencia (Touil, Kobert, Lebourrier et al, 2018). De esta forma los linfocitos B pueden persistir en el SNC y continuar con la producción de anticuerpos, lo cual puede ser muy útil para el control de infecciones, pero también puede contribuir con el daño tisular asociado con inflamación en muchas patologías del SNC.

Con respecto a los linfocitos T se ha observado la presencia de linfocitos T de memoria en el SNC. En un estudio se encontró que posterior a la infección de ratones con un virus que no presenta tropismo hacia SNC pueden encontrarse linfocitos T CD8 $^{+}$  de memoria específicos en el SNC. Por lo tanto, estos linfocitos son estimulados de manera periférica sin necesidad

de que ocurra propiamente una infección en el SNC. El fenotipo de estos linfocitos es el de linfocitos T de memoria residentes. Este hallazgo es de interés, ya que los linfocitos T residentes de memoria se han descrito principalmente en el sitio donde ocurrió la infección inicial. Estas células presentaban también un fenotipo con capacidad incrementada de producción de citoquinas. Algunas citoquinas con expresión incrementada incluían TNF, IL-2, IFN- $\gamma$ . En general estas células controlan infecciones secundarias mediante la eliminación de células infectadas, la inducción del estado antiviral en el tejido re infectado y el reclutamiento de otras células inmunes al sitio de infección (Urban, Jensen, Shan et al, 2020).

## II. Mecanismos virales de entrada al SNC y evasión viral

En esta sección se ilustran los principales mediante los cuales algunos agentes virales pueden entrar al SNC y causar una infección mediante la revisión de estudios sobre estos. Se estudian también algunos de los mecanismos de evasión virales más comunes que se asocian con la infección en este órgano. Los virus estudiados en esta sección presentan una importante patología en SNC o pueden afectarlo posteriormente a infecciones en otras regiones del cuerpo.

### Virus de la Coriomeningitis Linfocítica

***Este virus es capaz de infectar directamente las células del sistema inmune.*** En un estudio se infectaron ratones con el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) mediante inyección intracraneal. Cuatro días post-infección se observó que cerca de un tercio de los macrófagos en las meninges estaban infectados. Esto se acompañó por un aumento en la expresión de citoquinas antivirales en las meninges desde el segundo día de la infección. Los macrófagos infectados presentaban una regulación positiva de marcadores de activación como el MHC I, CD80, CCR5, entre otros genes correspondientes a las vías de TNF e IFN. Un hallazgo importante es que gran cantidad de los macrófagos infectados presentaron muerte celular por apoptosis. La población de macrófagos recuperó sus niveles normales luego del aclaramiento de la infección, aunque se observó en estos ratones una inhabilidad para responder de manera adecuada ante un nuevo reto microbiológico. Estos macrófagos presentaban también una disminución en la capacidad de regular su respuesta proinflamatoria en presencia de acetilcolina (Rua et al, 2019). La infección por parte de este virus se expandió rápidamente entre los macrófagos del SNC, lo que generó la muerte de estas y una fuerte reacción inmune que se asocia con la meningitis producida por el virus.

## Reovirus

***La infección por Reovirus ocurre mediante la diseminación al SNC mediante transporte axonal retrogrado al SNC.*** El transporte ocurre mediante las neuronas ganglionales dorsales presentes en el sistema nervioso periférico. Este transporte es posiblemente dependiente de los microtúbulos y es mediado por la dineína. Algunas cepas de Reovirus presentan diferencias en su capacidad de transportarse entre las neuronas ganglionares y las neuronas corticales, las cuales se asocian con diferencias en la capacidad infectiva. Se observó también que el mecanismo más sugestivo para la entrada del Reovirus a las neuronas es mediante macropinocitosis. Otros mecanismos endocíticos podrían estar presentes, pero al menos en este estudio la macropinocitosis fue el más importante. Esto último coincide con lo observado en otros virus como herpes simplex, que utilizan diversos mecanismos de entrada a las células (Aravamudhan P, Raghunathan K, Konopka-Anstadt J, Pathak A et al, 2020). Aunque este fue el principal mecanismo observado para la entrada de Reovirus en los estudios analizados, es posible que, de manera similar a otros virus, Reovirus pueda ingresar a la célula mediante mecanismos de endocitosis secundarios. La expresión de los receptores necesarios para la unión del virus se convierte de esta manera en un factor limitante para la infección viral y puede explicar los diferentes patrones de infección según tipo celular y edad que presentan algunos virus (Lathe R & Haas J, 2017).

## Poliomavirus

***El virus del Polioma JC puede diseminarse hacia el SNC de personas inmunocomprometidas o con tratamiento inmunomodulador y generar una leucoencefalopatía multifocal progresiva.*** Las partículas virales de JC pueden asociarse a vesículas extracelulares y a través de estas infectar a las células blanco, lo cual permite la infección independiente de la presencia de receptores celulares (Morris-Love J, Gee G, O'Hara B, Assetta B et al, 2019). La asociación de las partículas virales con las vesículas



extracelulares permite la evasión de la respuesta neutralizadora mediante anticuerpos y complemento. De esta manera el virus es capaz de evadir la respuesta inmune inhibidora, así como puede entrar a sus células blanco sin que sea necesario la presencia del receptor viral.

#### Arbovirus

***Algunos virus, como el virus del Zika, presentan modificaciones en sus proteínas de envoltura que condicionan su capacidad de tropismo por ciertas células, entre ellas células del SNC.*** El virus del Zika presenta ubiquitinación en sus proteínas de envoltura, específicamente en el residuo K38, modificación que comparte con otros Flavivirus como el virus Western Nile y el dengue. Las cepas del virus Zika modificadas con ausencia de ubiquitinación en su envoltura tenían un tropismo limitado, y, por tanto, menos capacidad infecciosa. Zika utiliza la proteína TRIM7 del hospedero para la ubiquitinación de la envoltura. Esta proteína forma parte de una familia de ligasas presentes en mamíferos (Giraldo M, Xia H, Aguilera-Aguirre L, Hage A et al, 2020). Este proceso de ubiquitinación es necesario para permitir el tropismo del virus hacia ciertos órganos como el cerebro. La ubiquitinación del residuo K38 es responsable para una unión eficiente y entrada de la partícula viral en algunas células como los astrocitos.

***El aumento en la permeabilidad de la BHE es un mecanismo importante en el desarrollo de patología en SNC, así como una forma de entrada al SNC para algunos virus.*** La infección de ratones con el virus de la encefalitis equina venezolana y el virus de la encefalitis occidental se asocia con un aumento en la permeabilidad de la BHE cuyo pico coincidía en el tiempo con los picos en carga viral. Se debe destacar que el aumento en la permeabilidad ocurre después de la infección del SNC, la invasión inicial se da en presencia de una BHE intacta. Ambos virus podrían entrar al SNC mediante vía hematológica. Luego de entrar al SNC pueden infectar y replicarse en células residentes como neuronas. Esto se observó

mediante la presencia de múltiples focos de infección en el cerebro. Los virus podrían replicarse en algunas células importantes del SNC, como los astrocitos, pericitos y células endoteliales de la médula ósea. La invasión puede darse también mediante transporte retrogrado a partir de nervios periféricos (Salimi H, Cain M, Jiang X, Roth R et al, 2020).

En otro estudio con el virus de la encefalitis equina occidental y el virus de la encefalitis venezolana en ratones, se detectaron otros posibles puntos de entrada al SNC. Entre estos destaca el hipotálamo, los ratones con infección en este órgano mostraron evidencia de meningoencefalitis. En las regiones vasculares de estos órganos se observaron monocitos, linfocitos y pocos neutrófilos, así como evidencia de apoptosis y edema. Las principales células blanco para la infección fueron las neuronas. Las células de la microglía también presentaban infección, pero a menor grado (Phillips A, Rico B, Stauff C, Hammond S et al, 2016).

La alteración en la permeabilidad de la BHE permite la infiltración de células inmunes y proteínas plasmáticas hacia el cerebro, teniendo como consecuencia alteraciones en la función neurológica. En un estudio con cultivos celulares de células endoteliales cerebrales y astrocitos de ratón infectados con una cepa de dengue del serotipo 4 y una cepa neuroadaptada (D4MB-6), se observó que los astrocitos fueron refractarios a la infección, mientras que las células endoteliales cerebrales fueron susceptibles a la infección con ambas variantes. La infección de estas células afectó la permeabilidad de la monocapa en forma irreversible. En el estudio se encontró también que en las etapas tempranas de la infección por dengue a las células endoteliales se producían cambios en la función de barrera de estas células, lo cual permitía el transporte paracelular o transcelular de las partículas virales. Este último hallazgo contrasta con lo que se ha observado en la infección por WNV, donde la

alteración de la BHE ocurre como consecuencia de la respuesta inmune y la infiltración celular (Velandia-Romero, Calderon Pelaez & Castellanos, 2016).

En otro estudio se inocularon ratones C57BL/6 con la cepa P3 del virus de la encefalitis japonesa (JEV) se encontró que la entrada hacia el SNC del virus se dio de forma previa a la disrupción en la BHE. El aumento en la permeabilidad de la barrera posterior a la entrada en el SNC tuvo correlación con la severidad de la infección. En el SNC el principal blanco de la infección fueron las neuronas. Se observó también la activación de astrocitos, células de la microglía y posiblemente infiltrados de macrófagos periféricos que contribuyeron al daño neuronal. El aumento en la permeabilidad de la BHE se asoció con la reducción general de las uniones estrechas, así como un aumento en la expresión de moléculas de adhesión necesarias para la adhesión y el tráfico de leucocitos a través de la barrera. La disminución en las uniones estrechas podría ser debida a la sobreexpresión de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias en el cerebro. La infección por el virus de la encefalitis japonesa se asocia con neuroinflamación. De esta manera, en la infección por este virus la pérdida de la integridad en la BHE se debe principalmente a la respuesta inflamatoria inmune, mientras que la infección propiamente por parte del virus no induce los cambios de la BHE (Li F, Wang Y, Yu L, Cao S et al, 2015).

#### Enterovirus

***Los Enterovirus, principalmente el Poliovirus, pueden desplazarse al SNC mediante transporte retrogrado axonal.*** En el caso del Poliovirus se ha visto que el transporte hasta el SNC es ineficiente, principalmente en presencia de tejido muscular intacto. El daño al tejido muscular incrementa la capacidad de transporte de este virus al promover el transporte retrogrado axonal. La deficiencia en la respuesta de interferón afecta también la capacidad infectiva del Poliovirus. En presencia de esta deficiencia se ha encontrado un mayor título

viral, así como una mayor diversidad en la población viral. (Luethy, L; Erickson, A; Jesudhasan, P; et al, 2015).

### Herpesvirus

Para la entrada del virus Herpes simplex 1 al SNC es necesaria la presencia de receptores para las glicoproteínas B y D virales. Regiones del SNC como el hipocampo y el plexo coroideo presentan una alta expresión de receptores para ambas glicoproteínas. La expresión de receptores puede presentarse también áreas como el nervio trigémino, lo cual tiene importancia al ser este un lugar de latencia para el virus. La expresión de estos receptores varía de acuerdo con la edad del individuo en el caso de los humanos, con una expresión disminuida durante la vida gestacional. Este hallazgo podría contribuir a explicar porque los fetos humanos no tienden a presentar infecciones por Herpes simplex durante la gestación (Lathe R & Haas J, 2017).

***Los Herpesvirus pueden disminuir e incluso suprimir la expresión de citoquinas y moléculas antimicrobianas a nivel cerebral.*** En estudios con bovinos se ha observado la capacidad del virus herpes bovino para modular la expresión de catelicidinas como BMAP28. El virus herpes bovino tipo 5 puede suprimir la expresión de BMAP28 en algunas áreas cerebrales durante la infección aguda. Esta disminución en la expresión fue aún más pronunciada durante el periodo de latencia y la posterior reactivación viral. En la infección de bovinos con el virus del Herpes bovino se observó un aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  y el IFN- $\beta$  durante la reactivación. El aumento en estas citoquinas corresponde a niveles de sobreexpresión y se relaciona con el control y aclaramiento rápido de la infección, así como al tipo de lesiones observadas producto de la respuesta inflamatoria. Durante la latencia y la reactivación se presentó una disminución generalizada en la expresión de ambas catelicidinas. Esta disminución se observó en distintas

regiones del SNC. (Burucúa et al, 2020). Las diferencias en las tasas de replicación pueden de esta forma actuar como un mecanismo de evasión inmune en el caso de virus de replicación lenta, pero también puede modular la expresión de moléculas como catelicidinas.

### **III. Respuesta inmune y patología**

En esta última sección se identifican algunos de los principales mecanismos de la respuesta inmune antiviral tanto innato como adaptativa en el SNC, así como el impacto que puede tener la deficiencia o la sobreestimulación de algunos de estos componentes en el desarrollo de la patología observada en infecciones virales en este órgano.

#### Respuesta inmune innata

*Se han observado diferencias en la respuesta inmune antiviral en el SNC. Estas diferencias pueden presentarse incluso entre cepas de un mismo virus.* Esto ocurre en el caso de la respuesta inmune innata en ratones ante la infección del virus de la encefalitis equina venezolana. Este virus tiene una presentación bifásica con una infección inicial de tejidos linfoides seguida por replicación en el SNC. La segunda fase depende de la presencia de un título alto del virus en circulación e infecta a las neuronas y células de la glía. La cepa V3000 es neurovirulenta, invasiva e infecciosa similar a la cepa silvestre (WT), mientras que la cepa V3034 es también neuroinvasiva pero con una mutación que disminuye su letalidad. Las características de la infección en el cerebro son similares en ambas cepas, siendo la principal diferencia el grado de extensión e intensidad de la respuesta, siendo esta menor en la cepa V3034. En el caso de la infección en cerebro por V3000 se observó la presencia de inflamación perivascular y parenquimal progresiva. Esta respuesta fue más pronunciada y diseminada en la cepa V3000 que en la cepa V3034 (Gupta P, Sharma, A, Han J, Bhomia M et al, 2017).

#### Receptores del sistema inmune innato

*Para el desarrollo de una respuesta inmune adecuada es muy importante la presencia de receptores que permitan el reconocimiento de organismos patógenos e inician con los mecanismos de respuesta celular. En el sistema inmune innato son particularmente*

***importantes los receptores tipo Toll, como se estudiará en esta sección.*** En un estudio se infectaron 3 poblaciones de ratones WT, los cuales no tenían expresión de TLR2, TLR9 y TLR2/TLR9 (doble knockout), respectivamente, con una cepa del virus Herpes Simplex 1. Los ratones doble knockout tuvieron la mayor tasa de mortalidad, seguidos por los ratones con ausencia de TLR9, TLR2 y por último los WT. Para todos los ratones la mortalidad se asoció también con la dosis infecciosa del virus. Ambos receptores son importantes para la resistencia a la infección en mucosas con HSV-1. Los ratones TLR2/9 y TLR9 presentan cargas virales en SNC hasta 10000 veces más elevadas que los WT. De esta forma, los resultados indican que estos receptores son importantes para restringir el acceso del virus al SNC (Uyangaa, Young, Mayadev et al, 2018).

#### Respuesta de quimiocinas hacia la infección viral

***La expresión de quimiocinas en el SNC contribuye con el proceso de infiltración de células inmunes, así como la respuesta adecuada de estas células ante la infección.*** En uno de los estudios se observó una alta expresión de quimiocinas, por ejemplo, CxCL13, CCL19 y CCL21, en el SNC de ratones infectados con el virus de la hepatitis del ratón. El patrón de expresión de estas quimiocinas en el SNC se asoció con la infiltración de células inflamatorias. La expresión de CCL21 en las células estromales era más alta en la cercanía de células infectadas por el virus. Las células estromales presentaban también un aumento en la expresión del MHC I y moléculas de adhesión como ICAM-1. La expresión de CCR7/CCR7 ligando, por su parte, puede tener gran importancia en el control de los virus en SNC. En ratones deficientes por CCR7 se observó una reducción marcada en la concentración y función de linfocitos T CD8+, así como reducción en la función de los linfocitos T CD4+. Un hallazgo muy importante en estos ratones fue la casi completa ausencia de IFN- $\gamma$  (Cupovic, Onder, Gil-Cruz et al, 2016).

### Respuesta inflamatoria

***La respuesta inflamatoria en el SNC participa en el proceso de control y eliminación de patógenos virales, aunque puede contribuir en ocasiones a la aparición de cuadros patológicos como meningitis.*** En el caso de microcefalia fatal asociada a infección por Zika se encontraron hallazgos histológicos sugerentes de una meningitis viral. Estos incluían congestión vascular con infiltrados inflamatorios compuestos principalmente por macrófagos y linfocitos, además de la muerte celular por apoptosis de las neuronas afectadas. El infiltrado celular estaba constituido por células presentadoras de antígenos, astrocitos, células NK, macrófagos M1/M2, células de la microglía, linfocitos T (CD4+, CD8+, FOXP3+). La expresión de CD163 (Macrófagos M2) se incrementó en los casos que presentaban síntomas de meningoencefalitis. (Azevedo, de Sousa, Araujo et al, 2018)

### Respuesta de interferón

***La respuesta inmune mediada por interferón contribuye al control eficiente de la replicación viral en el SNC, también influye en la capacidad que poseen algunos para infectar el SNC.*** La respuesta de interferón tipo I contra los flavivirus es mediada en gran parte por la activación de RLR (Rig-I-like receptors) en el citosol, que generan señalización hacia el adaptador MAVS. Se estudio la respuesta a la infección en ratones MAVS <sup>-/-</sup> y ratones *Unc93b1* 3D (mutación que previene el tránsito de TLR3, 7 y 9 hacia el endosoma). En los ratones con la mutación *Unc93b1* 3D no se observó diferencia con respecto a los ratones WT. En los ratones MAVS <sup>-/-</sup> hubo una replicación 100 veces más alta a los 3 días posteriores a la infección (dpi) seguida por el control de la replicación a los 7 dpi. La infección en estos últimos ratones fue similar a la infección aguda en humanos, sin embargo, estos ratones no desarrollaron signos neurológicos y tampoco se encontró ARN viral en cerebro o bazo. Esto sugiere que la infección fue controlada por mecanismos diferentes a MAVS y los linfocitos T. Otro hallazgo en estos ratones fue una alta cantidad de anticuerpos



independientes de la depleción de linfocitos T (Winkler C, Myers L, Woods A, Messer R, Carmody A et al, 2017).

La ausencia de una respuesta de interferón tipo I adecuada influye también en el desarrollo de la infección. En los ratones deficientes de interferón que además tenían el fenotipo RAG1<sup>-/-</sup> hubo gran pérdida de peso y se alcanzaron los criterios para eutanasia a los 17 dpi. Estos ratones tenían un incremento de 5 log en ARN viral en bazo, así como altos niveles de ARN viral en ganglios linfáticos y cerebro. En estos ratones se encontró el virus en el hipocampo y a corteza cerebral, con infección de neuronas. La microglía no fue infectada productivamente, sin embargo, estas células y los astrocitos presentaban características morfológicas de activación. Esto indica que la infección en estos ratones se asocia con infección y apoptosis de las neuronas, así como activación de células gliales (Winkler et al, 2017).

La deficiencia en las vías del Interferón también es determinante para la capacidad de algunos virus de infectar el SNC, entre ellos el Zika y el virus del oeste del Nilo. Uno de los estudios analizó el impacto de la señalización por el receptor de interferón tipo I (IFNAR) en la patogénesis de la encefalitis por el virus del oeste del Nilo. Se ha observado que las neuronas son el principal blanco de este virus, las células gliales no se han documentado in vivo. Sí se ha visto activación de los astrocitos y gliosis. Los ratones con una delección global de IFNAR murieron rápidamente debido a una sepsis inducida por el virus. Estos ratones presentaban una expresión baja de IFNAR en los astrocitos de la corteza cerebral y el cerebelo. La mutación empleada en este estudio afectó principalmente la expresión de IFNAR en los astrocitos (Daniels B, Jujavarapu H, Durrant D, Williams J et al, 2017). La señalización mediante la vía del interferón restringe de manera diferencial la infección por el Poliomavirus JC en el SNC. Los ratones con ausencia de señalización en esta vía presentaron, además de

una mayor mortalidad, una mayor susceptibilidad a la infección por parte de distintos tipos de células a nivel cerebral. El principal mecanismo de defensa de la vía del interferón corresponde en este caso al bloqueo de la replicación activa del virus en las células endoteliales de la médula ósea (Morris-Love et al, 2019).

#### Respuesta inmune adaptativa

##### Respuesta de anticuerpos

***La inhabilidad de generar una respuesta de linfocitos B adecuada, y, por tanto, una correcta secreción de anticuerpos es también un factor importante en el control de las infecciones virales.*** Se ha observado una respuesta disminuida de células secretoras de anticuerpos específicas para coronavirus murino cepa JHM tan temprano como el día 7 post-infección, consistente con un fallo en la activación temprana. Las células secretoras aparecen en SNC después del día 14 de infección. Las concentraciones de células secretoras específicas fueron similares en el día 14 en ratones WT (Atkinson & Bergmann, 2017).

La ausencia de respuesta por anticuerpos dificulta el control de las infecciones en el SNC. Sin embargo, la presentación clínica es influida también por la respuesta de linfocitos T. En ratones deficientes continuó la persistencia del virus HM entre los días 14 y 28 de la infección, aunque la presentación clínica no empeoró. Esto indica una persistencia o reemergencia de la actividad antiviral de los linfocitos T, con su respectiva secreción de IFN- $\gamma$ . (Atkinson & Bergmann, 2017).

##### Respuesta de linfocitos T

***En algunos estudios se ha observado un predominio de la respuesta de linfocitos T. El perfil de linfocitos T activados contribuye al control de los agentes virales implicados y***

*puede variar de acuerdo con el tipo de microorganismo.* Esta respuesta en ocasiones se orienta hacia un perfil Th2, como se encontró en un estudio realizado con seres humanos. En este estudio se presentó una predominancia de marcadores Th2 junto con citoquinas proinflamatorias. La expresión de IL-4, IL-10, IL-33, iNOS y arginasa I se incrementó en casos donde la necrosis neuronal era intensa (Azevedo et al, 2018). El papel de IL-33 queda por elucidar, ya que esta citoquina es muy importante en el proceso de necroptosis. Otros perfiles de citoquinas están también presentes en un menor grado y pueden contribuir al proceso patológico neuronal.

La respuesta de los linfocitos T citotóxicos es importante en el control de la infección por algunos virus, entre ellos el virus del Zika. En un estudio se infectaron ratones wild-type (C57BL/6) adultos con el virus del Zika. No se detectó ARN viral en plasma, tejido cerebral o ganglios linfáticos, lo cual se relaciona con la habilidad de los ratones WT para aclarar la infección por este virus. El porcentaje de linfocitos T CD4+ y linfocitos T reguladores no cambió a lo largo del tiempo, aunque si hubo una proliferación de linfocitos T CD4+ que alcanzó su punto máximo 7 dpi en ausencia de virus detectable. Se observó también un aumento en la proliferación de linfocitos T citotóxicos, así como un incremento en la expresión de Granzima B a los 7 dpi. Se observó además una respuesta humoral de anticuerpos a pesar de la detección limitada del virus en estos ratones (Winkler et al, 2017).

En otro estudio se emplearon anticuerpos anti-CD4 y anti-CD8 para depletar las poblaciones de linfocitos T cooperadores y citotóxicos y evaluar la capacidad de respuesta de estos ratones ante la infección por el virus Zika. Los ratones de este grupo que fueron infectados con el virus del Zika mostraron una pérdida de peso significativa que rápidamente comenzó a revertir. En el caso de la infección con Zika de ratones Rag1 -/- que carecen de linfocitos B y T tampoco se observó pérdida de peso marcada o signos neurológicos. Estos hallazgos

sugieren que la respuesta inmune innata es suficiente para controlar la infección por Zika en ratones, incluso en la ausencia de respuesta inmune adaptativa (Winkler et al, 2017).

#### Respuesta de IL-10

***En algunos estudios de la respuesta inmune en el SNC se ha analizado la respuesta de la IL-10, principalmente en el control de la respuesta inmune para evitar una respuesta descontrolada que contribuya en el proceso patológico.*** En un estudio se analizó la respuesta de IL-10 durante la infección con el virus Sindbis, un Alfavirus prototípico muy diseminado, así como su efecto en la inmunopatogenesis de la encefalitis por alfavirus. Se utilizó una cepa recombinante del virus Sindbis (TE12), así como ratones C57BL/6, los cuales fueron infectados vía intranasal. Los niveles de expresión genética de IL -10 se incrementaron al día 3 de la infección, alcanzaron su valor más al día 10 y se mantuvieron por encima del nivel basa durante los 21 días posteriores a la infección. Los ratones con ausencia de IL -10 tuvieron una mayor mortalidad en comparación con los ratones silvestres (62.5%), mostraron signos de encefalitis en un periodo de tiempo más temprano (3 días post infección) y tuvieron una recuperación más lenta de la infección. El aclaramiento del virus infeccioso se retrasó en los ratones con deficiencia de IL-10. En estos ratones se detectó todavía virus infeccioso en los 7-10 días posteriores a la infección mientras que en los ratones silvestres la mayoría del virus se había aclarado a los 7 días (Martin N & Griffin D, 2018).

Desde el punto de vista de la respuesta inmune, la deficiencia de IL-10 en este estudio provocó un aumento general de linfocitos T CD4+, CD8+ en el SNC como respuesta a la infección. En general los cerebros de los ratones deficientes por IL-10 presentaron más linfocitos Th1 a los 7 días de la infección. Los niveles de IL-2 fueron similares en ambos grupos de ratones, pero se mantuvieron más altos en los ratones con deficiencia de IL-10 en periodos posteriores de la infección. Otro hallazgo importante correspondió al IFN- $\gamma$ , que

incrementó su expresión de manera más rápida en los ratones silvestres, pero se mantuvo por periodos más largos en los ratones con deficiencia de IL-10. Con respecto a la respuesta Th2 se observó que los ratones deficientes en IL-10 no incrementaron sus niveles de IL-4 en respuesta a la infección. De la misma forma se observó una disminución en la expresión cerebral de Gata3, un factor de transcripción importante para la diferenciación y activación de los linfocitos Th2. De manera similar, se observó que los números de células linfoides innatas tipo 2 en el cerebro de estos ratones fueron más bajas. La respuesta de anticuerpos fue retrasada en los ratones deficientes por IL-10. En este estudio no se observó una diferencia en la respuesta Th17 entre grupos de ratones, a diferencia de otros estudios donde se ha visto una producción aumentada de IL-17 y su asociación con una respuesta patogénica. En lo que respecta a linfocitos T reguladores, se observó que los ratones deficientes en IL-10 presentaban menores niveles de expresión de Foxp3, sí como niveles más bajos de estos linfocitos. Se encontraron también niveles bajos de linfocitos B reguladores en el cerebro de estos ratones, lo cual sugiere que IL-10 es importante para el desarrollo de poblaciones celulares regulatorias en el SNC, la respuesta de anticuerpos y el cambio de isotipo para el control de encefalitis por alfavirus (Martin N & Griffin D, 2018).

Factores genéticos asociados con la respuesta inmune antiviral

***Por último, se han estudiado algunos factores genéticos como mutaciones en microARN, los cuales influyen en la susceptibilidad hacia ciertos patógenos y la expresión de mecanismos de control inmune que evitan una respuesta inmune exacerbada.*** La mutación en SnoRNA31, un tipo de ARN pequeño nucleolar (snRNA), es importante en la susceptibilidad hacia el virus Herpes simplex. En un estudio se contó con 205 pacientes que desarrollaron encefalitis por Herpes Simplex 1. Se encontró un gen enriquecido en estos pacientes conocido como SNORA31, cuya única función conocida es dirigir la modificación de residuos de uridina en pseudouridina en el ARN ribosomal. En 4 de los pacientes se

encontraron variantes heterocigotas del gen, el cual se observó que presenta penetrancia incompleta y puede estar asociado con el origen de la encefalitis por Herpes. Los fibroblastos de estos pacientes estudiados eran altamente susceptibles a la infección por HSV-1, similar a personas con deficiencia de TLR3/STAT1. El fenotipo fue rescatado con el pretratamiento con interferón  $\alpha 2$  o $\beta$ , al igual que en los pacientes con deficiencia de TLR3. Esta susceptibilidad no se extiende a la capacidad de controlar el HSV-1 por parte de otras células. Virus como el de la varicela, sarampión, estomatitis vesicular y encefalomiocarditis se replicaron en niveles más altos en fibroblastos con SnoRNA31 mutado, similar a aquellos con deficiencia en TLR3/STAT1. Esto podría indicar que este gen actúa como un factor intrínseco antiviral contra virus neurotrópicos al menos en lo que se refiere a fibroblastos. Se desconoce si este fenotipo se limita a la encefalitis por Herpes simplex tipo 1 o es más amplio. De forma adicional, se encontró que en las neuronas corticales con delección en SNORNA31 las vías de señalización mediante TLR3 y IFNAR1/2 se mantuvieron intactas (Lafaille, Harschnitz, Seung et al, 2019).

Las células del hospedero son capaces de modular la regulación en la expresión de ciertos genes en respuesta a la infección viral. Este proceso lo realizan mediante la expresión de microARN (miRNA) que actúan a nivel postranscripcional. En un estudio que utilizó un modelo de encefalitis por Herpes simplex tipo 1 en ratones se observó un aumento en la expresión de algunos de estos miRNA. Entre ellos es de importancia miR-155, que en este estudio se encontró con mayor concentración en células con fenotipo microglial y en áreas cercanas a vasos sanguíneos y nódulos microgliales. miR-155 es importante en la estimulación de la respuesta proinflamatoria por parte de la microglía y el aumento en su expresión se asocia con inhibición de la progresión viral. En este estudio se encontró una alta expresión de la miR-155 en áreas con una alta infección por el HSV-1 (Majer, Caligiuri, Gale, Niu et al, 2017).

### Conclusiones

1. En el SNC existe una respuesta inmune importante tanto innata como adaptativa, compuesta por la barrera hematoencefálica, moléculas antimicrobianas como las catelicidinas y células como la microglía y los linfocitos. Estos componentes tienen gran importancia en la defensa ante microorganismos patógenos y el desarrollo adecuado del SNC.
2. Los agentes virales cuentan con múltiples mecanismos que les permiten transportarse hasta el SNC e infectar a sus células blanco, como el transporte retrógrado y la presencia de tropismo por células del SNC. Cuentan también con mecanismos que les permiten evadir la respuesta inmune antiviral como la supresión en la expresión de citoquinas, así como provocar un aumento en la permeabilidad de la BHE que facilite su ingreso al SNC.
3. La respuesta inmune antiviral en el SNC es muy eficiente en el control de las infecciones virales. La deficiencia en alguno de los componentes de esta respuesta, como la respuesta humoral por anticuerpos, o una respuesta inflamatoria exacerbada, pueden contribuir con la capacidad infecciosa de los agentes virales y generar daño en el SNC.

## Referencias

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2021). *Celular and molecular immunology*. Tenth Edition. *Elsevier*. Chapter 1: Properties and overview of immune responses & Chapter 4: Innate immunity. ISBN: 978-0-323-75748-5

Aravamudhan, P., Raghunathan, K., Konopka-Anstadt, J., Pathak, A., Sutherland, D. M., Carter, B. D., & Dermody, T. S. (2020). Reovirus uses macropinocytosis-mediated entry and fast axonal transport to infect neurons. In *PLoS Pathogens* (Vol. 16). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008380>

Atkinson, J. R., & Bergmann, C. C. (2017). Protective Humoral Immunity in the Central Nervous System Requires Peripheral CD19-Dependent Germinal Center Formation following Coronavirus Encephalomyelitis. *Journal of Virology*, 91(23). <https://doi.org/10.1128/jvi.01352-17>

Azevedo, R. S. S., De Sousa, J. R., Araujo, M. T. F., Martins Filho, A. J., De Alcantara, B. N., Araujo, F. M. C., ... Vasconcelos, P. F. C. (2018). In situ immune response and mechanisms of cell damage in central nervous system of fatal cases microcephaly by Zika virus. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17765-5>

Boron, Walter F.; Boulpaep, Emile L. (2017), *Fisiología médica*. 3ra. Edición, Elsevier España

Burucúa, M. M., Pérez, S. E., Odeón, A. C., Cobo, E. R., Quintana, S., & Marin, M. S. (2020). Cathelicidin bovine myeloid antimicrobial peptide (BMAP) 28 is involved in the



inflammatory response against alpha-herpesviruses in the bovine nervous system. *Molecular Immunology*, 122(March), 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.04.017>

Chakraborty S, Veeregowda BM, Naik C. (2013). An overview of the immune evasion strategies adopted by different viruses with special reference to classical swine fever virus. *IntechOpen*. Doi: 10.5772/55435.

Conejo Vargas, C (2015). Epidemiología de la meningitis diagnosticada por técnicas moleculares en los pacientes atendidos en el hospital san juan de dios en período de julio 2018 a junio 2019. *Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Posgrado en Psicología Clínica para optar al grado y título de Especialista en Psicología Clínica. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio , Costa Rica.* <https://hdl.handle.net/10669/81369>

Costa, B. K. da, & Sato, D. K. (2020). Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *Jornal de Pediatria*, 96, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.07.006>

Cupovic, J., Onder, L., Gil-Cruz, C., Weiler, E., Caviezel-Firner, S., Perez-Shibayama, C., ... Ludewig, B. (2016). Central Nervous System Stromal Cells Control Local CD8+ T Cell Responses during Virus-Induced Neuroinflammation. *Immunity*, 44(3), 622–633. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.12.022>

Daniels, B. P., Jujjavarapu, H., Durrant, D. M., Williams, J. L., Green, R. R., White, J. P., ... Klein, R. S. (2017). Regional astrocyte IFN signaling restricts pathogenesis during neurotropic viral infection. *Journal of Clinical Investigation*, 127(3), 843–856. <https://doi.org/10.1172/JCI88720>

Engelhardt, B., Vajkoczy, P., & Weller, R. O. (2017). The movers and shapers in immunoprivilege of the CNS. *Nature Immunology*, *18*(2), 123–131. <https://doi.org/10.1038/ni.3666>

Erny, D., De Angelis, A. L. H., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., ... Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 965–977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>

Fierro, M. J., Nájera, A., Cáceres, F., Acebo, J., & Espinosa, N. (2018). Encefalitis por enterovirus: análisis clínico y paraclínico en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel en Quito-Ecuador, de enero a diciembre de 2016. *Metro Cienc*, *26*(1), 12–15. Disponible en: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/36>

Forrester, J. V., McMenamin, P. G., & Dando, S. J. (2018). CNS infection and immune privilege. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 655–671. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0070-8>

Giovane, R. A., & Lavender, P. D. (2018). Central Nervous System Infections. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, *45*(3), 505–518. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.007>

Giraldo, M. I., Xia, H., Aguilera-Aguirre, L., Hage, A., van Tol, S., Shan, C., ... Rajsbaum, R. (2020). Envelope protein ubiquitination drives entry and pathogenesis of Zika virus. *Nature*, *585*(7825), 414–419. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2457-8>

Gupta, P., Sharma, A., Han, J., Yang, A., Bhomia, M., Knollmann-Ritschel, B., ... Maheshwari, R. K. (2017). Differential host gene responses from infection with

neurovirulent and partially-neurovirulent strains of Venezuelan equine encephalitis virus. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2355-3>

Gupta, S., Dhanda, S., & Sandhir, R. (2019). Anatomy and physiology of blood-brain barrier. In *Brain Targeted Drug Delivery System*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814001-7.00002-0>

Gutierrez, M., & Emmanuel, P. J. (2018). Expanding Molecular Diagnostics for Central Nervous System Infections. *Advances in Pediatrics*, 65(1), 209–227. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2018.04.005>

Hasbun, R., Rosenthal, N., Balada-Llasat, J. M., Chung, J., Duff, S., Bozzette, S., ... Ginocchio, C. C. (2017). Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clinical Infectious Diseases*, 65(3), 359–363. <https://doi.org/10.1093/cid/cix319>

Hughes, A. N., & Appel, B. (2020). Microglia phagocytose myelin sheaths to modify developmental myelination. *Nature Neuroscience*, 23(9), 1055–1066. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0654-2>

Konishi, H., Okamoto, T., Hara, Y., Komine, O., Tamada, H., Maeda, M., ... Kiyama, H. (2020). Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction. *The EMBO Journal*, 39(22), 1–18. <https://doi.org/10.15252/embj.2020104464>

Lafaille, F. G., Harschnitz, O., Lee, Y. S., Zhang, P., Hasek, M. L., Kerner, G., ... Zhang, S. Y. (2019). Human SNORA31 variations impair cortical neuron-intrinsic immunity to HSV-1 and underlie herpes simplex encephalitis. *Nature Medicine*, 25(12), 1873–1884. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0672-3>

Lathe, R., & Haas, J. G. (2017). Distribution of cellular HSV-1 receptor expression in human brain. *Journal of NeuroVirology*, 23(3), 376–384. <https://doi.org/10.1007/s13365-016-0504-x>

Li, F., Wang, Y., Yu, L., Cao, S., Wang, K., Yuan, J., ... Fu, Z. F. (2015). Viral Infection of the Central Nervous System and Neuroinflammation Precede Blood-Brain Barrier Disruption during Japanese Encephalitis Virus Infection. *Journal of Virology*, 89(10), 5602–5614. <https://doi.org/10.1128/jvi.00143-15>

Luethy, L. N., Erickson, A. K., Jesudhasan, P. R., Ikizler, M., Dermody, T. S., & Pfeiffer, J. K. (2016). Comparison of three neurotropic viruses reveals differences in viral dissemination to the central nervous system. *Virology*, 487, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.09.019>

Majer, A., Caligiuri, K. A., Gale, K. K., Niu, Y., Phillipson, C. S., Booth, T. F., & Booth, S. A. (2017). Induction of Multiple miR-200/182 Members in the Brains of Mice Are Associated with Acute Herpes Simplex Virus 1 Encephalitis. *PLoS ONE*, 12(1), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169081>

Martin, N. M., & Griffin, D. E. (2018). Interleukin-10 Modulation of Virus Clearance and Disease in Mice with Alphaviral Encephalomyelitis. *Journal of Virology*, 92(6). <https://doi.org/10.1128/jvi.01517-17>

Mastorakos, P., & McGavern, D. (2019). The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Science Immunology*, 4(37), 1–15. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav0492>

Matcovitch-Natan, O., Winter, D. R., Giladi, A., Aguilar, S. V., Spinrad, A., Sarrazin, S., ... Amit, I. (2016). Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science*, 353(6301). <https://doi.org/10.1126/science.aad8670>

Mrdjen, D., Pavlovic, A., Hartmann, F. J., Schreiner, B., Utz, S. G., Leung, B. P., ... Becher, B. (2018). High-Dimensional Single-Cell Mapping of Central Nervous System Immune Cells Reveals Distinct Myeloid Subsets in Health, Aging, and Disease. *Immunity*, 48(2), 380-395.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.011>

Morris-Love, J., Gee, G. V., O'Hara, B. A., Assetta, B., Atkinson, A. L., Dugan, A. S., Haley, S. A., Atwood, W. J. (2019). JC Polyomavirus uses extracellular vesicles to infect target cells. *mBio* 10:e00379-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.00379-19>

Murphy K, Weaver C. (2016) Janeway's Immunobiology. Ninth edition. Garland Science. Chapter 1: Basic concepts in immunology. ISBN: 978-0-8153-4505-3

Negi, N., & Das, B. K. (2018). CNS: Not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ. *International Reviews of Immunology*, 37(1), 57–68. <https://doi.org/10.1080/08830185.2017.1357719>

Papadopoulos, Z., Herz, J., & Kipnis, J. (2020). Meningeal Lymphatics: From Anatomy to Central Nervous System Immune Surveillance. *The Journal of Immunology*, 204(2), 286–293. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900838>

Phillips, A. T., Rico, A. B., Stauff, C. B., Hammond, S. L., Aboellail, T. A., Tjalkens, R. B., & Olson, K. E. (2016). Entry Sites of Venezuelan and Western Equine Encephalitis Viruses

in the Mouse Central Nervous System following Peripheral Infection. *Journal of Virology*, 90(12), 5785–5796. <https://doi.org/10.1128/jvi.03219-15>

Rice, P. (2017). Viral meningitis and encephalitis. *Medicine (United Kingdom)*, 45(11), 664–669. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.08.009>

Ross M.; Pawlina W. (2015) Ross. Histología: Texto y atlas. Correlación con biología molecular y celular. 7ma. Edición. Wolters Kluwer.

Rua, R., Lee, J. Y., Silva, A. B., Swafford, I. S., Maric, D., Johnson, K. R., & McGavern, D. B. (2019). Infection drives meningeal engraftment by inflammatory monocytes that impairs CNS immunity. *Nature Immunology*, 20(4), 407–419. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0344-y>

Salimi, H., Cain, M. D., Jiang, X., Roth, R. A., Beatty, W. L., Sun, C., Klimstra, W. B., Hou, J., Klein, R. S. (2020). Encephalitis Alphavirus exploit caveola-mediated transcytosis at the blood-brain barrier for central nervous system entry. *mBio* 11:e02731-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02731-19>

Seilhean, D. (2019). Infections of the central nervous system: Neuropathology. *Revue Neurologique*, 175(7–8), 431–435. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.006>

Sevilla Acosta, F. (2018). Aspectos Clínicos De Los Pacientes Con Encefalitis Aguda En Un Centro De Atención Terciaria En Costa Rica. Conferencia. XLI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), Girona, España, 14-16 Junio, 2018. DOI:10.13140/RG.2.2.34118.83521

Suryadevara, M. (2019). Meningoencephalitis. In: Domachowske J. (eds) Introduction to clinical infectious diseases. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-91080-2\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91080-2_25)

Touil, H., Kobert, A., Lebourrier, N., Rieger, A., Saikali, P., Lambert, C., ... Bar-Or, A. (2018). Human central nervous system astrocytes support survival and activation of B cells: Implications for MS pathogenesis. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1136-2>

Urban, S. L., Jensen, I. J., Shan, Q., Pewe, L. L., Xue, H. H., Badovinac, V. P., & Harty, J. T. (2020). Peripherally induced brain tissue-resident memory CD8+ T cells mediate protection against CNS infection. *Nature Immunology*, 21(8), 938–949. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0711-8>

Uyangaa, E., Choi, J. Y., Patil, A. M., Hossain, F. M. A., Park, S. O. K., Kim, B., ... Eo, S. K. (2018). Dual TLR2/9 recognition of herpes simplex virus infection is required for recruitment and activation of monocytes and NK cells and restriction of viral dissemination to the central nervous system. *Frontiers in Immunology*, 9(APR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00905>

Vasquez S, P, Reccius M, A., Diaz S, M., Sáez U, L., Orellana P, P., Valdés W, C., Diaz T, V. (2006) Encefalitis aguda diseminada de presentación atípica: utilidad de la biopsia estereotáctica para su diagnóstico. Caso clínico. *Revista médica de Chile*. 134 (7), 883-886. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000700012>

Velandia-Romero, M. L., Calderón-Peláez, M. A., & Castellanos, J. E. (2016). In vitro infection with dengue virus induces changes in the structure and function of the mouse brain endothelium. *PLoS ONE*, 11(6), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157786>

Winkler, C. W., Myers, L. M., Woods, T. A., Messer, R. J., Carmody, A. B., McNally, K. L., ... Peterson, K. E. (2017). Adaptive Immune Responses to Zika Virus Are Important for Controlling Virus Infection and Preventing Infection in Brain and Testes. *The Journal of Immunology*, 198(9), 3526–3535. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601949>

Yuki, N., Hartung, H. (2012) Guillain-Barré Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 366: 2294-304. DOI: 10.1056/NEJMra1114525.

Zueter, A. R. M., & Zaiter, A. (2015). Infectious Meningitis. *Clinical Microbiology Newsletter*, 37(6), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2015.02.004>

Zunt, J. R., Kassebaum, N. J., Blake, N., Glennie, L., Wright, C., Nichols, E., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(12), 1061–1082. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30387-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30387-9)