



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Curso 2021-22

TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE MEDICINA. GRADO EN MEDICINA

Plexos coroideos: En la salud y en la enfermedad

The choroid plexus: In health and disease

AUTORA:

Laura Iglesias Criado

TUTOR:

Juan Luis Blázquez Arroyo

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1 Qué son los plexos coroideos y qué función cumplen en el sistema nervioso.....	6
2.2 Estructura de los plexos coroideos.....	7
2.2.1 Desarrollo, morfología y función de los plexos coroideos.....	7
2.2.2 Estructura celular de los plexos coroideos.....	9
2.3 Justificación.....	9
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAL Y MÉTODO	11
5. RESULTADOS	12
5.1 Producción de LCR.....	12
5.2 Secreción de factores de crecimiento.....	13
5.3 Funciones de barrera de los plexos coroideos.....	14
5.4 Alteraciones de los plexos coroideos en enfermedades del SNC.....	16
5.4.1 Los plexos coroideos y el envejecimiento.....	16
5.4.2 Los plexos coroideos y la enfermedad de Alzheimer.....	17
5.4.3 Los plexos coroideos en los trastornos neuropsiquiátricos.....	18
5.4.3.1 Autismo.....	19
5.4.3.2 Esquizofrenia.....	19
5.4.3.3 Depresión.....	20
5.4.3.4 Estrés.....	21
5.4.3.5 Sueño y trastornos del sueño.....	21
5.5 Desregulación de los plexos coroideos en casos graves de COVID-19.....	22
6. DISCUSIÓN	24
7. CONCLUSIONES	25
8. BIBLIOGRAFÍA	26
9. ANEXO	28
9.1 Vascularización: arterias y venas de los plexos coroideos. Inervación.....	28

RESUMEN

Los plexos coroideos (PC) son estructuras epiteliales muy vascularizadas localizadas en los ventrículos cerebrales. Los PC producen y secretan el líquido cefalorraquídeo (LCR) que es esencial en la homeostasis del sistema nervioso central. Dicha secreción está a cargo de una variedad de transportadores expresados en las membranas de dichos plexos donde median el movimiento neto de Na^+ , HCO_3^- y Cl^- de la sangre al LCR creando un gradiente para el movimiento del agua. Los PC forman la barrera sangre-LCR que, junto con la barrera hematoencefálica, regulan el microambiente neural y protegen a las células del sistema nervioso para una función en condiciones idóneas. La morfología de los PC cambia en el envejecimiento y en ciertas patologías, lo que se asocia con una alteración de la secreción de LCR y de la función de la barrera sangre-LCR por modificaciones en la capa endimaria, creando edema y llegada de células inflamatorias en el parénquima, así como entrada de patógenos (virus, bacterias, hongos y parásitos), lo que puede producir inflamación, meningitis y meningoencefalitis. Entre dichas patologías cabe destacar la enfermedad de Alzheimer en la que la eliminación de beta- amiloide del cerebro es una actividad coordinada por ambas barreras cerebrales, y cualquier alteración en la expresión de los transportadores de beta-amiloide podría afectar al envejecimiento del cerebro, lo que derivaría en una mayor progresión de la enfermedad de Alzheimer. También hemos revisado otras patologías en las que puede influir la alteración de la secreción de LCR, como son el estrés, la depresión, la esquizofrenia o los trastornos del sueño.

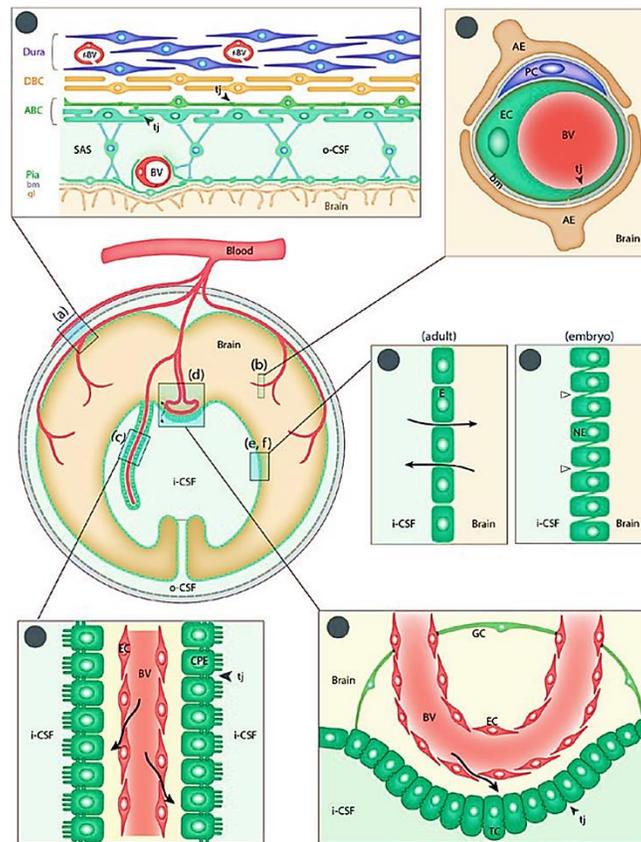
ABSTRACT

Choroid plexuses (CPs) are highly vascularized epithelial structures located in the cerebral ventricles. They produce and secrete cerebrospinal fluid (CSF), which is essential for central nervous system homeostasis. This secretion is carried out by a variety of transporters expressed in the membranes of these plexuses where they mediate the net movement of Na⁺, HCO₃⁻ and Cl⁻ from blood to CSF creating a gradient for water movement. The CPs form the blood-CSF barrier which, together with the blood-brain barrier, regulate the neural microenvironment and protect the cells of the nervous system for optimal function. The morphology of the PC changes in aging and in certain pathologies, which is associated with altered CSF secretion and blood-CSF barrier dysfunction due to changes in the ependymal layer, creating edema and influx of inflammatory cells into the parenchyma, as well as entry of pathogens (viruses, bacteria, fungi and parasites), which can lead to inflammation, meningitis and meningoencephalitis. Among these pathologies, it is worth mentioning Alzheimer's disease in which the elimination of beta-amyloid from the brain is a coordinated activity by both brain barriers, and any alteration in the expression of beta-amyloid transporters could affect brain aging, leading to further progression of Alzheimer's disease. We have also reviewed other pathologies that may be influenced by altered CSF secretion, such as stress, depression, schizophrenia or sleep disorders.

2. Introducción

2.1 Qué son los plexos coroideos y qué función cumplen en el sistema nervioso

El Sistema Nervioso Central (SNC) en general y el cerebro en particular están protegidos de las sustancias presentes en la circulación general. Las barreras del sistema nervioso son esenciales para el normal desarrollo de las funciones cerebrales pues excluyen las sustancias tóxicas y protegen a las neuronas de los neurotransmisores circulantes, como la noradrenalina y el glutamato, cuyos niveles en sangre pueden aumentar mucho después de una comida o en respuesta al estrés. Las barreras más conocidas y estudiadas son la propia barrera hematoencefálica (BHE) situada en los vasos sanguíneos cerebrales (1b) y la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (LCR) (1c), localizada en los **plexos coroideos (PC)** [1, 2; fig 1].



Barreras encefálicas: a) barrera meníngea; b) barrera hematoencefálica; c) **barrera sangre-LCR**; d) órganos circumventriculares; e) barrera ependimaria. Tomado de [1].

Los plexos coroideos (PC) son una compleja red de capilares de endotelio fenestrado revestidos por células ependimarias especializadas que se localizan en los ventrículos cerebrales (fig. 2). Entre sus funciones, la más conocida es producir LCR a partir del plasma sanguíneo por parte de las células ependimarias que recubren dicha red capilar en los ventrículos del cerebro. Como ya hemos apuntado, los PC también sirven de barrera que separa la sangre del LCR, lo que se conoce como la barrera sangre-LCR. Además de estas funciones vitales, los PC secretan varios factores de crecimiento que mantienen la reserva de células madre en la zona subventricular. Estas funciones no sólo son necesarias para el buen desarrollo y funcionamiento del cerebro, sino que también son esenciales para protegerlo de microorganismos y toxinas dañinas [2, 3, 4, 6].

2.2 Estructura de los PC

2.2.1 Desarrollo, morfología y función de los PC.

El desarrollo de los PC se inicia después del cierre del tubo neural en la cuarta semana de gestación en humanos. Existe un plexo en cada uno de los ventrículos (lateral, tercero y cuarto), siendo el de este último el primero en aparecer a partir de una invaginación de la placa del techo dorsal en la línea media del tubo neural. Durante el desarrollo embrionario, el epitelio de los PC, así como el área superficial de la membrana plasmática sufren cambios estructurales. El gran aumento de la superficie de la membrana conlleva la especialización de este epitelio para convertirse en uno secretor activo. En el momento del nacimiento los PC son plenamente funcionantes [4, 5, 6].

El LCR es sintetizado y secretado en los PC siendo primordial en el metabolismo y la homeostasis del SNC. El LCR secretado por los PC en los ventrículos laterales fluye a través del foramen de Monroe hasta el tercer ventrículo, donde se mezcla con el LCR producido por el PC situado en este ventrículo. Desde el tercer ventrículo, el LCR fluye hacia el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio y se mezcla con el LCR secretado por el PC ubicado aquí (Fig 2). Desde el cuarto ventrículo, el LCR fluye finalmente a través del foramen de Magendie o Luschka hasta la cisterna magna del espacio subaracnoideo que cubre las superficies exteriores del cerebro y la médula espinal [2, 4].

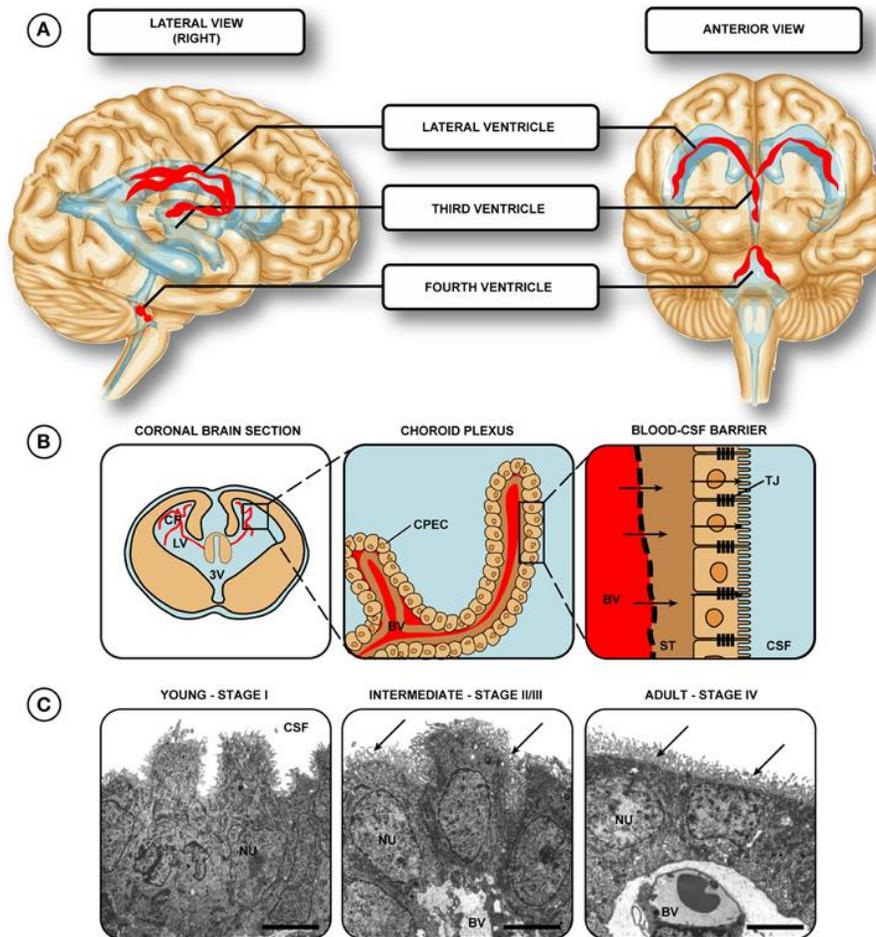


Figura 2. Localización de los plexos coroideos en el cerebro humano. Tomado de [5].

Las vías de retorno del LCR al sistema venoso todavía son objeto de debate. Clásicamente, el LCR se reabsorbe directamente a través de las granulaciones aracnoideas de los senos venosos de la duramadre del cerebro (sobre todo el seno longitudinal superior). Las vías alternativas para retorno del LCR a la circulación sistémica son: **1)** a través de los vasos linfáticos meníngicos que recubren la duramadre; **2)** a lo largo de los nervios craneales (por ejemplo, el nervio olfatorio) o a lo largo de los nervios espinales. También se ha sugerido que **3)** el LCR fluye a lo largo del espacio perivascular que rodea las arterias y venas que entran en el cerebro desde la superficie de la corteza (espacio de Virchow-Robin). Se plantea que los solutos y el agua entran en el tejido cerebral por el lado arterial mediante un flujo convectivo provocado por el movimiento pulsátil de la sangre y regresan al lado venoso, creando así lo que se conoce como la vía "*glinfática*" o un medio para limpiar el cerebro de productos de desecho [4, 11].

2.2.2 Estructura celular de los PC

Se diferencian dos formas morfológicas en los PC: la primera una lámina con forma de lengua situada en los ventrículos lateral y tercero y la otra como vellosidades complejas con forma de árbol, representada en el cuarto ventrículo. En ambas, la capa delgada de tejido conjuntivo con capilares y nervios está cubierta por una monocapa continua de células epiteliales cuboideas [6, 7, 10].

Estas células muestran especializaciones en la membrana plasmática luminal, y presentan contacto con células epiteliales vecinas en los lados laterales, así como con la membrana basal. Contienen un borde en cepillo luminal conectado con una red terminal densa debajo, cuyo fin es la extensión del área de superficie para provocar el transporte no vesicular de solutos. A su vez, se observa un gran sistema de protuberancias, que se conoce como laberinto basal [6, 7, 10].

2.3 Justificación

En los últimos años se han obtenido pruebas de que los PC, además de su reconocida función productora de LCR, tienen un importante papel en la homeostasis del SNC manteniendo la barrera protectora sangre-LCR. También sabemos que secretan factores de crecimiento neuroprotectores y que participan en la regulación neuroinmune controlando el tráfico de células inmunitarias entre la sangre y el LCR. Por todo ello nos ha parecido de gran interés científico y médico actualizar los conocimientos acerca de la estructura/función de estos PC y, más aún, revisar el posible papel que su disfunción puede tener en procesos como el envejecimiento y en distintas patologías neurológicas y mentales.

3. Objetivos

El objetivo principal de este TFG es profundizar en el estudio de la organización de los PC, de su papel en el funcionamiento normal del SNC, así como de la posible repercusión de sus alteraciones en los procesos de envejecimiento y en determinadas patologías del SNC (enfermedad de Alzheimer y trastornos neuropsiquiátricos: autismo, esquizofrenia, depresión, estrés y trastornos del sueño).

Los objetivos concretos son:

- Actualizar los conocimientos sobre el papel fisiológico de los PC
- Revisar la repercusión de las alteraciones de los PC en enfermedades del SNC como el Alzheimer.
- Analizar la influencia de la desregulación de los PC en otras patologías, incluyendo los casos graves de COVID-19

4. Material y método

Para el presente trabajo hemos realizado una búsqueda inicial en la base de Google Académico con los términos: [“choroid plexus” AND disease], entre 2018 y la actualidad, que detectó 17.900 referencias, lo que hacía su revisión prácticamente imposible. Una segunda búsqueda, en la misma base y ventana temporal, utilizó los términos: [“choroid plexus” AND “health and disease”], localizando 4.220 referencias, que se reducían a 1.780 si la búsqueda se limitaba a los trabajos de revisión. Aunque no hemos revisado todos los elementos de esta búsqueda, un vistazo sobre las primeras páginas de los resultados nos permitió localizar el libro de Damkier y Praetorius de 2020 (ver referencia 4 de la bibliografía).

La verdadera revisión fue realizada en PubMed con descriptores similares a los utilizados en Google Académico. Para localizar los trabajos referidos al papel fisiológico de los plexos coroideos los términos fueron: [“choroid plexus” AND “structure and function”], que detectó 335 referencias; para las publicaciones que trataban el papel de los plexos en la patología, los términos fueron: [“choroid plexus” AND disease] con 1.239 referencias, y [“choroid plexus” AND “health and disease”] con 306 referencias. En todos los casos la ventana temporal fue de 2018 a 2022.

Seleccionamos las búsquedas que ofrecieron 306 y 335 referencias, revisamos los títulos y los resúmenes para excluir aquellas que trataban del tema exclusivamente en animales, así como los trabajos que no permitían el acceso al texto completo. Finalmente hemos añadido algún artículo anterior a 2018 por considerar que era una publicación esencial (como el clásico texto de Kandel), fundacional de alguna línea nueva o que representaba una aportación relevante. De esta manera, eliminando las redundancias evidentes (repeticiones, mismos autores y/o títulos), nos quedamos con los artículos citados en el apartado de Bibliografía (21 citas).

5. Resultados

En primer lugar, vamos a revisar las funciones de los PC en condiciones normales; más adelante trataremos las repercusiones que la pérdida de alguna de estas funciones puede tener en distintas enfermedades del SNC.

5.1 Producción de LCR

Una de las funciones principales de los PC es producir y secretar LCR. Todo el SNC humano puede contener 150 ml de LCR, sin embargo, la cantidad que forman los plexos en 24 horas es de 500 a 600 ml, lo que implica que el LCR se renueva al menos 3 o 4 veces al día. La síntesis de LCR comienza con la filtración de plasma en los capilares de endotelio fenestrado. El transporte de Na^+ , Cl^- y HCO_3^- de la sangre a los ventrículos del cerebro está implicado en la secreción de LCR. El ion Na^+ es el de mayor relevancia, puesto que no se produce la secreción de LCR sin él. La expulsión de Na^+ depende principalmente de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, que utiliza la molécula de ATP para la expulsión de 3 iones de Na^+ a cambio de 2 iones de K^+ . Esto genera un gradiente electroquímico para el transporte activo de muchas moléculas implicadas en la secreción de LCR [6, 7, 10, 11].

Otra molécula importante en esta función es HCO_3^- , siendo necesaria para el funcionamiento de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ permitiendo la absorción de Cl^- . Además, el transporte transcelular de estos iones genera un gradiente osmótico fundamental para la secreción de agua. Las concentraciones de estos iones están reguladas, aunque cambie la concentración plasmática.

El LCR elimina los catabolitos generados en el metabolismo cerebral y es una ruta de comunicación dentro del SNC puesto que transporta hormonas, factores de crecimiento y transmisores entre diferentes partes del cerebro. Asimismo, es una ruta adicional a la BHE para el transporte y reservorio de hierro cerebral, pues presenta receptores de transferrina, así como altos niveles de proteínas de transporte de hierro, como la ferritina [6, 7, 10, 11].

5.2 Secreción de factores de crecimiento

Como se ha mencionado anteriormente, los PC intervienen en la producción de factores de crecimiento y algunos polipéptidos. Son primordiales en la señalización hormonal porque expresan receptores para muchas hormonas, como la del crecimiento o la prolactina. Estos factores están implicados en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras neurales en la zona subventricular [3, 12].

Dichos factores contribuyen a la restauración del tejido cerebral lesionado, la pared ventricular y el propio PC. Entre ellos se encuentran el factor de crecimiento insulínico tipo II (IGF II), factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2), y TGF a y b. También producen IGF-I especialmente en el periodo posnatal, cuando tiene lugar la diferenciación de oligodendrocitos y la mielinización, disminuyendo con posterioridad. Se sabe que el IGF-1 producido por los PC previene la apoptosis neuronal durante el desarrollo del cerebro. La IGF-II estimula la proliferación y la autorrenovación de las células madre neurales en la zona subventricular, siendo fundamental en el crecimiento embrionario con especial importancia en la regulación de la plasticidad funcional en el cerebro adulto. Además, IGF-II regula el crecimiento epitelial de los PC de forma autocrina uniéndose a sus receptores expresados en dicho epitelio [3, 12].

Otros factores, como VEGF mantienen la vascularización de dichos plexos y es fundamental en la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Asimismo, TGF-b ayuda a reparar el tejido lesionado, ya que regula la homeostasis del calcio y aumenta la expresión de Bcl2. Tanto FGF2, como TGF-b protegen el prosencéfalo contra las agresiones isquémicas e hipóxicas.

El FGF2 secretado por los PC genera un efecto directo sobre el equilibrio de fluidos cerebrales y sobre la formación del LCR. Este actúa de forma autocrina y produce la liberación de vasopresina del epitelio coroideo. Tanto el FGF2 como la vasopresina, después de una deshidratación crónica se regulan al alza, Todo esto lleva a pensar que la vasopresina liberada, al regular el transporte de iones en los PC, reduciría la formación de LCR. Un ejemplo es la enfermedad de Alzheimer, donde existe mayor concentración de FGF2 y una reducción en la formación de LCR [3,12, 21].

Además, en los PC se producen otros polipéptidos, como son la vasopresina, angiotensina II

o la transtirretina, con funciones autocrinas o paracrinas. La transtirretina tiene la capacidad de unirse al b-Amiloide, inhibir su toxicidad y prevenir su depósito en el cerebro. La vasopresina, aparte de regular la formación de LCR al reducir el flujo sanguíneo, es fundamental en la regulación de la resistencia vascular en los vasos cerebrales, así como en la homeostasis del agua en el cerebro. Niveles elevados de vasopresina en condiciones como lesión cerebral traumática, ACV e isquemia agravan la lesión al provocar edema cerebral. Sin embargo, la administración del antagonista del receptor de vasopresina V1 disminuye dicho edema, así como la posterior disrupción de la BHE. Esta también interviene en la capacidad inhibitoria de la angiotensina II, puesto que regula el cotransportador $Na^+-K^+-2Cl^-$ y reduce la salida de Cl^- manteniendo el volumen de las células epiteliales coroideas [6,7].

5.3 Funciones de barrera de los PC

La barrera sangre-LCR complementa a la BHE; sin la primera, la segunda no tendría sentido. Ambas poseen una característica estructural crítica, a saber, la presencia de uniones estrechas entre las células adyacentes que forman la interfaz. Estas uniones son responsables no sólo de la función de barrera física entre la sangre y el SNC, sino que también son esenciales para las propiedades de transporte celular de las células que forman las interfaces. Sin una restricción de la difusión entre las células de estas interfaces, cualquier función de transporte celular a través de las barreras sería ineficaz. Existe una importante diferencia morfológica en el emplazamiento de las uniones estrechas en estas dos interfaces. En la BHE, las uniones estrechas se encuentran entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, mientras que en los PC se sitúan entre las células epiteliales adyacentes, pues los vasos sanguíneos del estroma del plexo son fenestrados y no dificultan el movimiento de las moléculas desde la sangre hacia el espacio extracelular de los plexos. Se sabe que el epéndimo en los animales adultos no realiza funciones de barrera, de manera que no hay restricciones a la circulación de sustancias entre el LCR y el parénquima cerebral [1, 2, 6].

La barrera sangre-LCR contribuye a proteger el SNC de las moléculas inflamatorias, patógenos y toxinas que puede contener el torrente sanguíneo. Las uniones estrechas y las

adherentes son primordiales para la formación de las barreras y sus funciones. En las uniones estrechas se expresan moléculas como la ocludina, zónula ocludens 1-3 y proteínas de la familia de las claudinas, como son la 1 y la 3. Junto con estas uniones estrechas, que impiden la difusión paracelular de varias moléculas, están las uniones adherentes que mantienen la unión física entre las células. Estas últimas se encuentran más próximas de la membrana basal y un ejemplo de ellas son el complejo nectina-afadina (Fig. 3).

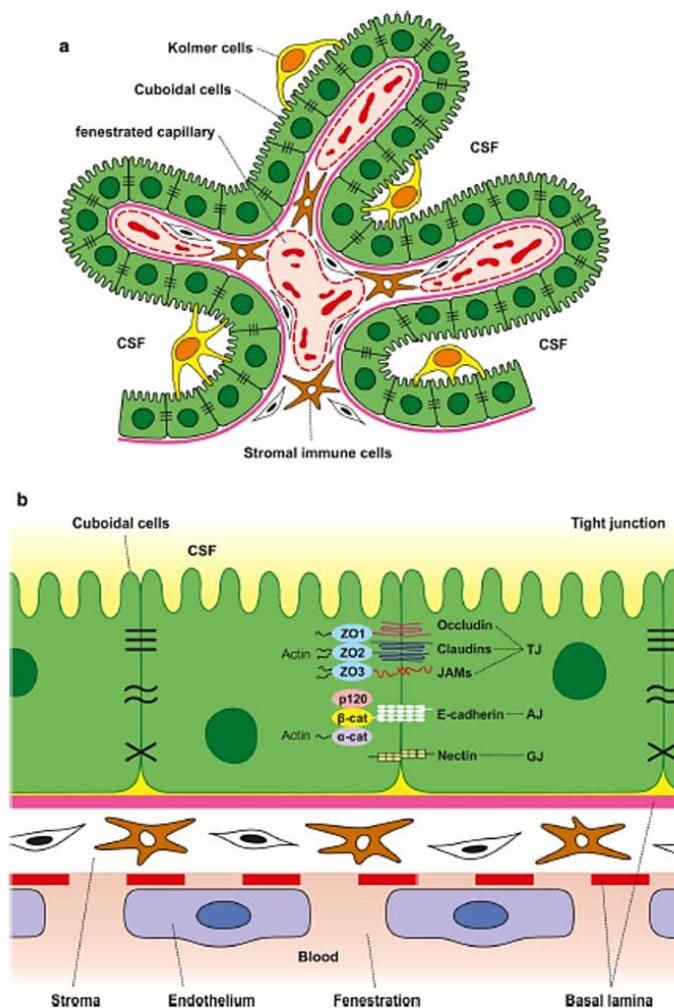


Figura 3. Complejos de unión en la barrera sangre-LCR. Tomado de [21].

Se conoce que la barrera sangre-LCR impide el paso de moléculas circulante, sin embargo, presenta fugas en comparación a la BHE, como es el caso del lantano, que en la BHE no es posible que pase, mientras que la barrera sangre-LCR sí. La diferencia entre la permeabilidad se debe a la expresión de los diferentes tipos de claudina en las células endoteliales del

cerebro y en las células epiteliales de los plexos. Con esto podemos concluir que el SNC contiene señales intrínsecas con las que maneja la permeabilidad de la barrera según lo requiera. Sin embargo, dicha permeabilidad también se altera en situaciones que son perjudiciales para el SNC [21].

Algunos ejemplos de interrupción de la membrana sangre-LCR son, en el caso de la encefalitis autoinmune experimental, donde se alteraron proteínas como ocludina, zónula ocludens-1, claudina-1, 2 y 11 o en pacientes con esclerosis múltiple se perdió claudina-3 [11,14,15,16].

5.4. Alteraciones de los PC en enfermedades del SNC.

La morfología de los PC cambia en determinadas patologías y se asocia con una alteración de la secreción de LCR.

5.4.1 Los PC y el envejecimiento

A pesar de sus importantes funciones, los PC son muy susceptibles a cambios en muchas enfermedades e incluso en el envejecimiento normal, dando lugar a grandes alteraciones en sus funciones. En el envejecimiento, los PC sufren cambios tales como que las células epiteliales se atrofian y la membrana basal se engruesa. También existe una acumulación de lipofuscina, así como de otras proteínas de inclusión, como son las inclusiones en anillos de Biondi. Asimismo, se ha observado calcificación de los PC y formación de los cuerpos de psammoma, que son calcificaciones distróficas, que tienen lugar en el estroma del plexo. Las funciones secretoras y reguladoras de los PC también se ven alteradas según disminuye la expresión de proteínas y enzimas asociadas con la energía. Además de los cambios morfológicos, el aumento del estrés oxidativo también puede generar daño. Se sabe que se reduce la expresión de proteínas involucradas en la secreción de LCR. Esta reducción en la producción de LCR afectaría el aporte de muchas sustancias al cerebro, como son el IGF-II, transtirretina o transferrina entre otras. La eliminación de compuestos tóxicos por el LCR también se vería afectada en el envejecimiento, puesto que la circulación de aquél se vería alterada, repercutiendo así en el funcionamiento de las neuronas [8, 17].

5.4.2 Los PC y la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación extracelular de placas de beta-amiloide y la presencia de ovillos neurofibrilares en las neuronas y a lo largo de los vasos sanguíneos, que tiene lugar cuando se produce un desequilibrio entre la producción y la eliminación de beta-amiloide. La acumulación de estas placas genera estrés oxidativo y la expresión alterada de proteínas responsables del transporte de estas a través de la BHE, como es el caso de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP), o el receptor para productos finales de glucosilación avanzada (RAGE). También se observa que los niveles de megalina se reducen, sugiriendo un deterioro en la eliminación de beta-amiloide. Sin embargo, en los PC de ratas envejecidas, se vio que mientras que las proteínas de eflujo como es LRP2 disminuían, la expresión de LRP1 y ABCB1 aumentaban y la RAGE se mantuvo sin ninguna alteración. Esto genera contraste con lo que ocurre con la BHE, donde las proteínas encargadas de eliminar la beta-amiloide están disminuidas, mientras que las de entrada como la RAGE están aumentadas. Todo esto lleva a pensar que la eliminación de beta-amiloide del cerebro es una actividad coordinada de ambas barreras cerebrales, y cualquier alteración en la expresión de los transportadores de beta-amiloide podría afectar al envejecimiento del cerebro, lo que derivaría en una progresión del Alzheimer. Además, existen otras moléculas que son relevantes para la eliminación de beta-amiloide como son la transtirretina, la clusterina y el IGF-1 producidas en el LCR [6, 7, 12,17,18].

La transtirretina se une al beta-amiloide y mutaciones en su gen aceleran el depósito de beta-amiloide, lo que sugiere el gran papel de ésta en su eliminación. En el Alzheimer existe una gran reducción de transtirretina en el LCR, lo que muestra la falta de disponibilidad de la molécula para unirse y eliminar beta-amiloide. Al igual que la transtirretina, se encuentra la clusterina, donde una mutación en el gen de esta podría influir en la salida de beta-amiloide. De hecho, el polimorfismo de un solo nucleótido en el gen de la clusterina, se ha asociado con el Alzheimer [6, 12, 18].

Asimismo, el aclaramiento de beta-amiloide se ve afectado por IGF-I, puesto que reduce la carga de beta-amiloide al aumentar su flujo de salida por medio de los PC a través de la megalina. Todo esto sugiere que los PC tienen un papel primordial en la eliminación de beta-amiloide. La disfunción de dichos plexos por el envejecimiento junto a la consiguiente

reducción de LCR, factores de crecimiento y secreción de péptidos lleva a la disminución del aclaramiento de beta-amiloide, lo que a su vez podría favorecer la progresión del Alzheimer [6, 7, 12,17,18].

5.4.3. Los PC en los trastornos neuropsiquiátricos

En la fisiopatología de la depresión, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y estrés, así como en el autismo o el insomnio existe una inflamación crónica y una desregulación inmunitaria. Se han observado niveles anormales de marcadores inflamatorios en la periferia y el cerebro de personas con dichos trastornos. Se cree que dicha inflamación influye en la actividad cerebral y el comportamiento al cambiar los circuitos, la actividad neuroendocrina, el metabolismo y la actividad de los neurotransmisores y la neurogénesis, siendo esta última fundamental en la patogénesis de la esquizofrenia y el autismo. Además, numerosas funciones inmunológicas, secretoras y sensoriales de los PC están implicadas en estos trastornos [6, 7].

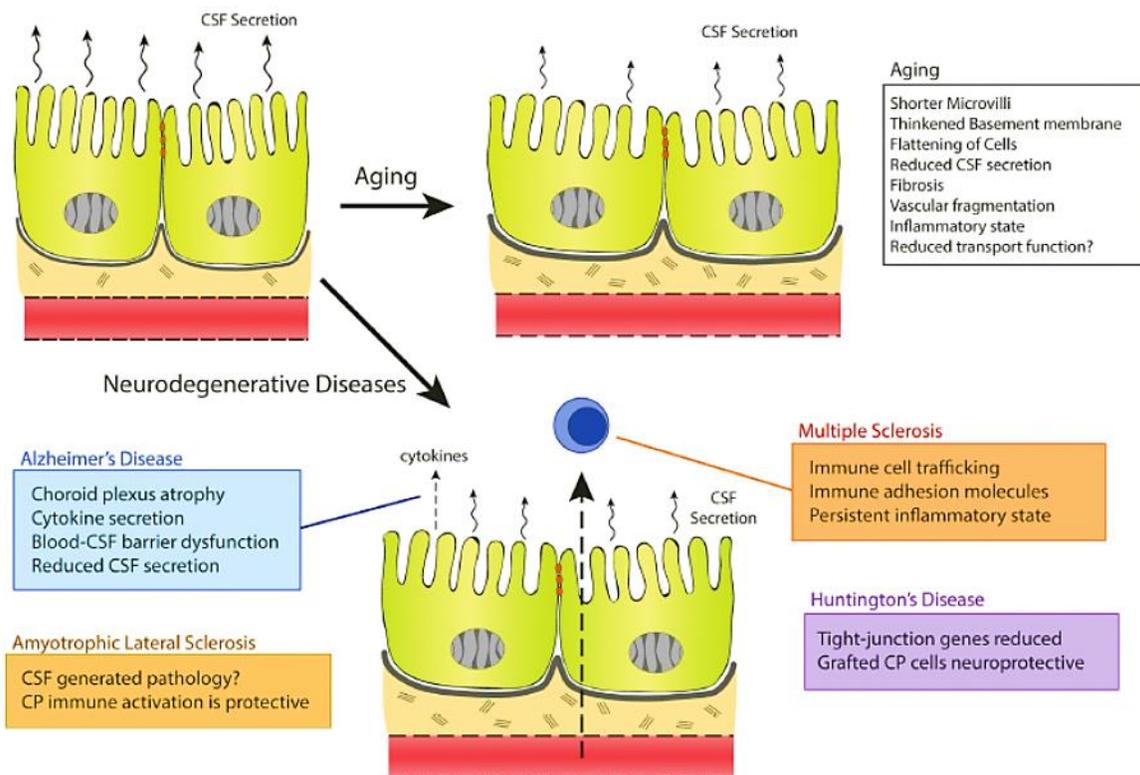


Figura 4.- Esquema resumen de los cambios estructurales y funcionales de los CP en envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas. Tomado de [6].

5.4.3.1. Autismo

El autismo es un trastorno que resulta de alteraciones neuronales que ocurren durante el desarrollo y en la vida posnatal, lo que genera una ventana de oportunidad para la intervención terapéutica temprana en la vida.

Tanto la inflamación periférica como la neuroinflamación se encuentran en el autismo, puesto que presentan niveles elevados de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en el suero y el LCR. Además, se demostró una respuesta autoinmune mediante niveles aumentados de autoanticuerpos séricos contra antígenos derivados del cerebro.

Los factores IGF-I y II están disminuidos en el LCR de estos pacientes, sugiriendo su participación en la patogenia del autismo. El IGF-I tiene efectos tróficos en la proliferación y diferenciación de las células del SNC, estando relacionado con la supervivencia de las células de Purkinje que están afectadas en el autismo. Además, las citocinas proinflamatorias periféricas, que aumentan en el autismo, pueden inhibir los niveles séricos de IGF I. Asimismo, se cree que el principal sitio de entrada del IGF I sistémico al SNC son los PC y no la BHE. Con esto, concluimos que el IGF-I es una posible diana terapéutica y se considera un biomarcador para identificar a estos pacientes y comprobar su respuesta al tratamiento [18, 19].

5.4.3.2 Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno desencadenado por factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos acompañado de comorbilidades como ansiedad y depresión. El agrandamiento de los ventrículos cerebrales, presente en el inicio de la enfermedad, es la característica morfológica más constante. Esto podría estar relacionado con la disfunción de la secreción de LCR en los PC porque AQP1 y AQP4 se expresan abundantemente en estos, y AQP1 se encuentra dentro de los loci genéticos que están implicados en la esquizofrenia. Se sabe que la presencia de calcificaciones en los plexos antes de los 25 años es alta, debiéndose a un metabolismo alterado de estos, estando asociado el tamaño de dichas calcificaciones con las alucinaciones, pero no con otros síntomas positivos. Además de los factores genéticos y neurodegenerativos, la inflamación también está implicada. La teoría de los macrófagos/células T de la esquizofrenia establece que los macrófagos activados

crónicamente y las células T producen citoquinas y compuestos inflamatorios que afectan al desarrollo del cerebro permitiendo que los factores genéticos y ambientales faciliten la aparición de los síntomas de la esquizofrenia [18, 19].

En el LCR de personas esquizofrénicas existe un aumento de células inflamatorias, así como niveles elevados de anticuerpos IgG, produciendo disfunción moderada de las barreras cerebrales en algunos pacientes. Las células ICAM1 también se encuentran aumentadas, sugiriendo que estas células inmunitarias se encuentran en un estado activado que facilita su trans migración al cerebro. Además, se observó acumulación de monocitos y macrófagos en el LCR de pacientes esquizofrénicos durante la psicosis aguda. Igualmente, se sabe que en ciertos tipos de esquizofrenia el deterioro de las barreras cerebrales y la infiltración de células T y B contribuyen a la fisiopatología, mientras que otros es la activación de la microglía [19].

5.4.3.3 Depresión

La depresión es un síndrome heterogéneo grave, donde los factores ambientales, los acontecimientos vitales estresantes y los desafíos inmunológicos, son primordiales. Las deficiencias de neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica son sus principales causas, pero los mecanismos inmunoendocrinos también están involucrados. Por ejemplo, el tratamiento con IFNa en pacientes con hepatitis C o cáncer induce y agrava síntomas depresivos que no necesariamente desaparecen cuando finaliza el tratamiento. Asimismo, los niveles de mediadores proinflamatorios, como el TNFa, aumentan en la circulación de pacientes deprimidos. Además, la teoría de los macrófagos, aplicable a la esquizofrenia, destaca la importancia de la hiperactividad de estos y la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias en la etiopatogenia. Estos mediadores proinflamatorios pueden alterar los sistemas de neurotransmisores, produciendo síntomas depresivos [19].

Además, la mayoría de los fármacos antidepresivos, que altera la expresión de genes y proteínas en los PC y afecta tanto a los macrófagos periféricos como a los cerebrales, se dirigen a la neurotransmisión de monoaminas o serotonina, pero también tienen efectos antiinflamatorios o inmunosupresores. Se evidenciaron alteraciones de las hormonas tiroideas que podían relacionarse con comportamientos suicidas, mostrándose niveles bajos de TTR en el LCR en pacientes depresivos, pudiendo ser dicho TTR un posible objetivo

terapéutico. La unión de los receptores de serotonina 2C (5-HT_{2C}), que se expresan sobre todo en los PC, con agonistas de la serotonina aumenta los niveles de TTR. Por lo tanto, la función serotoninérgica baja conduce a una activación inadecuada del receptor 5-HT_{2c} en los PC, lo que da como resultado una menor producción de TTR por parte de los plexos en el LCR y un desequilibrio en la hormona tiroidea. Además de esta hipofunción de serotonina, los niveles bajos de TTR en el LCR pueden deberse a factores relacionados con la depresión que afectan a la producción, el metabolismo y eliminación de TTR [19].

5.4.3.4. Estrés

Todo estrés activa al sistema inmunitario innato y conduce a una neuroinflamación, asociándose con morbilidad y mortalidad tempranas. El estrés leve es “protector”, mejorando la resistencia a este, mientras que el severo y crónico causa trastorno de estrés postraumático o depresión pudiendo alterar de forma permanente regiones del cerebro.

Existen hipótesis sobre el epitelio de los PC y las células T CD4⁺ que se encuentran en el estroma en el contexto del estrés mental. Se planteó que las experiencias estresantes mejoran la circulación de linfocitos hacia los bordes del SNC para restaurar la homeostasis durante dicho estrés. La acumulación de células T inducida por estrés potenciada por la inmunización en los PC se acompañó de un aumento de la expresión de ICAM1 en el epitelio de los plexos y un restablecimiento de los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro en el hipocampo. Dicha restauración podría ser la causa de la mejor capacidad de afrontamiento contra los factores estresantes. Por lo tanto, la inmunomodulación en los PC, como por ejemplo mediante la inmunización activa, podría mejorar la capacidad de afrontamiento contra los factores estresantes [19].

5.4.3.5 Sueño y trastornos del sueño

Los trastornos del sueño, particularmente el insomnio, pueden predisponer un trastorno psiquiátrico o exacerbarlo. Su tratamiento actual es terapia cognitiva conductual más terapia farmacológica, pero no se sabe si es eficaz. El sueño está controlado por las prostaglandinas D₂ y E₂. En el SNC, la PGD₂ induce el sueño, mientras que PGE₂ promueve tanto la vigilia, uniéndose al receptor EP1/EP₂, como el sueño, por medio de EP₄. Los receptores de PGD₂ dependen de los niveles de PGD₂ en el LCR y estimulan el sueño fisiológico, pero su

eliminación no se conoce bien. Tanto el transporte de PGD2 como el de PGE2 están mediados por el transportador de prostaglandinas y el transportador OAT3 [9,19].

Numerosas citocinas inflamatorias se asocian con el sueño y existen estímulos inflamatorios que reducen la localización del transportador de prostaglandinas en la BHE, así como en la barrera sangre-LCR lo que sugiere que la eliminación de PGD2 del LCR mediada por dicho transportador es menor en condiciones inflamatorias.

La inflamación también genera ciclooxigenasa 2, una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas, en la BHE y en los PC. Por lo tanto, la inflamación está indirectamente implicada en la redirección del equilibrio de PG y, también desempeñaría un papel en estos trastornos. En contraposición, los AINES inhiben el transporte de PGD2 mediado por OAT3, lo que promovería el sueño. En consecuencia, la inhibición relacionada con la inflamación del transporte de PGD2 mediado por PGT y OAT3 regula los niveles de PGD2 en el LCR, debiéndose tener en cuenta al desarrollar nuevos objetivos terapéuticos para el insomnio. Sin embargo, se debe tener cuidado ya que la PGE2 está implicada en la neuroinflamación y la eliminación de la PGE2 se produce a través de los mismos transportadores que la PGD2 [9,19].

5.5 Desregulación de los PC en casos graves de COVID-19 [20]

El SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, sin embargo, puede producir síntomas neurológicos, como encefalitis o un ACV. No se conocen los procesos celulares ni moleculares que se afectan en los cerebros de los pacientes con COVID-19, solo que estos síntomas son más frecuentes en hospitalizados y pueden persistir como un “COVID largo”, caracterizado por dificultad para concentrarse y fatiga.

Se observaron perturbaciones celulares que muestran que las células de la barrera de los PC detectan y transmiten la inflamación periférica al cerebro, así como que las células T periféricas infiltran el parénquima.

La señalización sináptica de las neuronas excitadoras de la capa superior, vinculadas a la función cognitiva, se afectan en el COVID-19. Dichas perturbaciones se unen a las

encontradas en los trastornos cerebrales crónicos y se encuentran en variantes genéticas asociadas con la cognición, la esquizofrenia y la depresión.

Son necesarios enfoques celulares y moleculares para entender los cambios neurológicos que contribuyen a los síntomas de los pacientes con COVID-19. La neuropatología puede deberse tanto a la neuroinvasión directa del virus como indirectamente de la infección periférica y su respuesta inmunitaria concomitante.

Se observó, que al igual que las células vasculares del cerebro, las células de la barrera corioidea expresan genes importantes para la entrada al cerebro del SARS-CoV-2. Se vio un aumento del gen de defensa antiviral IFITM3 a través de las células de barrera limitante de la coroides y la glía en pacientes con COVID-19, coincidiendo con una posible infección por SARS-CoV-2. Todo esto se confirmó por medio de técnicas que afirmaron inflamación de los PC, la cual después se transmite al parénquima cerebral.

Una parte de los genes de microglía y astrocitos identificados asociados con COVID-19 se superponen con aquellos asociados a enfermedades neurodegenerativas como son C1QC y CD14, que marcan la microglía asociada con el Alzheimer. Otros, son específicos del COVID-19, como RIPK1. Todo esto sugiere que la subpoblación microglial enriquecida en pacientes con COVID-19 representa un estado microglial diferente que comparte características con estados de células microgliales vistas anteriormente en enfermedades neurodegenerativas [20].

6. Discusión

La investigación en enfermedades neurodegenerativas siempre se ha centrado en las disfunciones neuronales, sin tener en cuenta el resto de las células y sistemas presentes en el cerebro. Por la escasez de éxito en el desarrollo de fármacos para curar o moderar la progresión de la enfermedad, se puso el interés en considerar a la neurona como algo más grande, en el que se encuentra la glía, los vasos cerebrales y LCR.

Todos los autores consultados concuerdan en que los PC secretan el LCR que, junto con las diferentes barreras cerebrales, mantienen la homeostasis cerebral. Dichos plexos son la puerta de entrada para la circulación de células inflamatorias en infecciones del SNC. Se sabe que el LCR es una ruta de comunicación en el SNC pues transporta hormonas y factores de crecimiento entre las diferentes partes del cerebro, así como, una ruta adicional para el transporte y reserva de hierro cerebral. Es primordial en la señalización hormonal ya que expresa numerosos receptores para muchas hormonas, como es el caso de la prolactina. En cuanto a los factores de crecimiento secretados por el LCR, están implicados en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras neurales. La producción de LCR disminuye en los trastornos neurodegenerativos y en el envejecimiento, comprometiendo las funciones neuronales, así como la integridad de la barrera sangre-LCR. Actualmente, no se conoce ninguna intervención terapéutica para luchar contra el envejecimiento de los PC, así como otras enfermedades y trastornos neurológicos, pero existen estudios en este sentido.

Existen estudios que brindan un marco molecular para entender lo observado de la enfermedad neurológica relacionada con el COVID-19. Estos han empezado esclarecer las perturbaciones e interacciones específicas del tipo de célula involucradas en ciertos trastornos del SNC. Se obtuvieron varios mecanismos neuropatológicos importantes en el COVID-19 grave, sin embargo, hay limitaciones, entre las que se encuentre la falta de tejido de alta calidad disponible para estudios moleculares [20].

Existe un precedente de infecciones virales agudas que causan inflamación y disfunción a

largo plazo que predisponen a las personas a enfermedades neurodegenerativas, aunque no a la escala de la pandemia de COVID-19. Será importante estudiar cómo los procesos moleculares mencionados contribuyen a los síntomas y déficits neurológicos de COVID-19 de los que somos conscientes ahora, y los que pueden surgir en los próximos años.

7. Conclusiones

1^a- Existen disfunciones en los plexos coroideos y en líquido cefalorraquídeo que anteceden a los síntomas neurológicos en enfermedades neurodegenerativas.

2^a- Los plexos coroideos y su barrera ejercen un papel relevante en la fisiopatología de la enfermedad Alzheimer.

3^a- Los cambios en la secreción y la dinámica del líquido cefalorraquídeo, la inflamación, el estrés oxidativo y la integridad y transporte de la barrera sangre-LCR alteran el aclaramiento del péptido β -amiloide, provocando su acumulación y exacerbando la patología.

4^a- Se deben realizar más estudios para comprobar de manera fehaciente si estas alteraciones en los plexos son causa o consecuencia de la neuroinflamación generalizada que ocurre en el cerebro con Alzheimer.

8. Bibliografía

- 1.- Saunders NR, Dziegielewska KM, Kjeld Møllgård K, Habgood MD. General Introduction to Barrier Mechanisms in the Central Nervous System. In *The Blood Brain Barrier and Inflammation*, pp. 1-22. 2017. Springer, Switzerland.
- 2.- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. The Blood–Brain Barrier, Choroid Plexus, and Cerebrospinal Fluid. In: *Principles of Neural Science*. (2013). Fifth Edition. McGraw-Hill Education.
- 3.- Javed K, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Choroid Plexus. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 30844183.
- 4.- Damkier H, Praetorius J. Structure of the mammalian choroid plexus. In: *Role of the Choroid Plexus in Health and Disease* (pp. 1-33). 2020, Springer, New York.
- 5.- Liddelow SA. Development of the choroid plexus and blood-CSF barrier. *Front. Neurosci.* 2015, 9: 32.
- 6.- Kratzer I, Ek J, Stolp H. The molecular anatomy and functions of the choroid plexus in healthy and diseased brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 2020, 1862.11, 183430.
- 7.- Ghersi-Egea JF, Strazielle N, Catala M, Silva-Vargas V, Doetsch F, Engelhardt B. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. *Acta Neuropathologica*, (2018). 135(3), 337-361.
- 8.- Van Cauwenberghe C, Gorlé N, Vandenbroucke RE. Roles of the choroid plexus in aging. (pp. 209-232). En: Praetorius J, Blazer-Yost B, Damkier H (Eds.). *Role of the Choroid Plexus in Health and Disease*. (2020), Springer US.
- 9.- Quintela T, Furtado A, Duarte AC, Gonçalves I, Myung J, Santos CR. The role of circadian rhythm in choroid plexus functions. *Prog Neurobiol*, (2021) 205, 102129.
- 10.- Spector R, Keep RF, Snodgrass SR, Smith QR, Johanson CEA balanced view of choroid plexus structure and function: focus on adult humans. *Experimental neurology*, (2015). 267,

78-86.

11.- MacAulay N, Keep RF, Zeuthen T. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus: a century of barrier research revisited. *Fluids and Barriers of the CNS* 19.1 (2022): 1-18.

12.- Kaur C, Rathnasamy G, Ling EA. The choroid plexus in healthy and diseased brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, (2016). 75(3), 198-213.

13.- Johansson PA. The choroid plexuses and their impact on developmental neurogenesis. *Frontiers in neuroscience*, (2014). 8, 340.

14.- Johanson CE, Stopa EG, McMillan PN. The blood–cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance. *The blood-brain and other neural barriers*, (2011). 101-131.

15.- Schwerk C, Tenenbaum T, Kim KS, Schrotten, H. The choroid plexus, a multi-role player during infectious diseases of the CNS. *Frontiers in cellular neuroscience*, (2015), 9, 80.

16.- Lun MP, Monuki ES, Lehtinen MK. Development and functions of the choroid plexus–cerebrospinal fluid system. *Nature Reviews Neuroscience*. (2015), 16(8), 445-457.

17.- Gião T, Teixeira T, Almeida MR, Cardoso I. Choroid Plexus in Alzheimer’s Disease—The Current State of Knowledge. *Biomedicines*, (2022). 10 (2), 224.

18.- Demeestere D, Libert C, Vandenbroucke RE. Therapeutic implications of the choroid plexus–cerebrospinal fluid interface in neuropsychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, (2015). 50, 1-13.

19.- Rubinow DR. Brain, behavior, and immunity: an interactive system. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (1990) (10), 79-82

20.- Yang AC, Kern F, Losada PM, Agam MR, Maat CA, Schmartz GP. et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature*, (2021). 595(7868), 565-571.

21.- Solár P, Zamani A, Kubíčková L. et al. Choroid plexus and the blood–cerebrospinal fluid barrier in disease. *Fluids Barriers CNS* (2020), 17, 35.

9. Anexo

9.1 Vascularización: arterias y venas de los PC. Inervación

El suministro de sangre arterial a los PC procede de la circulación cerebral anterior o posterior. La arteria coroidea anterior se origina en la carótida interna o en la arteria cerebral media. La arteria coroidea posterior se ramifica desde la arteria cerebral posterior, que forma parte de la circulación posterior (aporte de la arteria basilar). La arteria coroidea anterior suministra sólo al PC del ventrículo lateral, mientras que la arteria coroidea posterior suministra tanto al PC del ventrículo lateral como al del tercero. El PC del cuarto ventrículo recibe sangre de la circulación posterior a través de las arterias cerebelosas inferiores anterior y posterior que se ramifican de la arteria basilar y vertebral, respectivamente. Algunos estudios indican que los capilares forman una red en forma de malla alrededor de las arterias y las venas. Se propone que la red capilar libera sustancias vasoactivas que regulan el flujo sanguíneo en los PC actuando sobre los receptores de las células musculares lisas que rodean los vasos sanguíneos [2, 4].

El drenaje venoso de los PC es muy variable y está conectado por medio de numerosos vasos colaterales. En la mayoría de los casos, la sangre drena hacia la confluencia de los senos en la base posterior del cráneo a través de la vena cerebral interna, la gran vena de Galeno y el seno recto, o directamente a la confluencia por varias vías colaterales. La sangre también puede drenar a través del seno petroso superior al seno transversal. En todos los casos, la sangre del cerebro, así como la mayor parte del LCR, sale del cráneo a través de las venas yugulares internas [2, 4].

En los PC sanos no se han descritos vasos linfáticos, pero sí estructuras linfoides terciarias en presencia de enfermedad, como en el caso del lupus eritematoso sistémico. Las estructuras linfoides terciarias son estructuras linfoides ectópicas que aparecen durante la inflamación crónica y el cáncer en estructuras no linfoides [4].

En los PC se han descrito terminaciones nerviosas colinérgicas y simpáticas, así como progenitores neurales. La estimulación simpática reduce la producción de LCR [6].

