

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

La COVID-19 daña a las células endoteliales de la placenta humana

Karina Galache · Tuesday, September 21st, 2021

Categorías: [Covid-19](#)

[A nuestro querido estudiante José Mario Ortega Olvera a quien perdimos en esta terrible epidemia de COVID-19](#)

A mediados de 2020, conforme la epidemia de COVID-19 se expandía por todo el mundo, comenzaron a aparecer reportes indicando que la infección por el virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad, no solo dañaba los pulmones sino que podía ejercer daño sistémico, es decir, en todo el organismo. Así, se vio que la entrada del virus a las células dependía de la unión de trómeros de la proteína S o de espiga en la superficie del virus, con el receptor ACE-2 presente en la membrana de las células blanco. También, se reveló la importancia de la presencia en la célula huésped, de ciertas enzimas llamadas proteasas que cortan proteínas, como la TMPRSS2, para que el virus infecte a las células.

Tanto el receptor ACE-2 como la proteasa TMPRSS2 son abundantes en los pulmones, pero también en muchos otros tejidos del cuerpo, incluyendo a los epitelios. Éstos son capas de células que recubren a todas las cavidades y ductos del organismo, incluyendo a los vasos sanguíneos o linfáticos donde reciben el nombre de endotelios y se caracterizan por estar en contacto directo con la sangre o la linfa. El virus SARS-CoV-2 infecta a vasos humanos en cultivo y se ha detectado en las células endoteliales del pulmón, cerebro, riñón y piel. En los dedos de los pies causa unas lesiones semejantes a los sabañones provocados por el frío.

Estos antecedentes sirvieron como base para que nos preguntáramos si la COVID-19 daña al endotelio de la placenta humana. El interés por este tejido surgió porque en la epidemia de 2002-2003 de SARS-CoV en China, se reportó un aumento de abortos espontáneos en el primer trimestre del embarazo y de partos prematuros, y ahora con la pandemia de COVID-19 era indispensable averiguar si las mujeres embarazadas constituían un grupo de alto riesgo.

Armamos nuestra investigación en colaboración con el Instituto Nacional de Perinatología (InPer), donde la Dra. Guadalupe Estrada, jefa de investigación, organizó un equipo interdisciplinario de médicos e investigadores que estudió desde varios ángulos a un grupo de mujeres embarazadas con COVID-19 que no presentaban otras enfermedades como la preeclampsia o la diabetes que se sabe

dañan al endotelio placentario.

En la placenta humana analizamos dos zonas: la que invade y se ancla al útero que se denomina decidua, y la que forma ramificaciones o vellosidades coriónicas que se bañan por la sangre materna que inunda el espacio intervelloso (Fig. 1). El intercambio de nutrientes y gases entre la madre y el feto ocurre en la placenta entre la sangre materna del espacio intervelloso y las vellosidades coriónicas. En éstas, las sustancias pasan a través de dos capas epiteliales que rodean a las vellosidades conocidas como sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto, y en el interior de las vellosidades o parénquima se encuentran los vasos fetales que nutren al feto desde la placenta. Los vasos de la placenta son esenciales para que haya una buena irrigación sanguínea al feto. Cuando esta irrigación se restringe en la decidua se habla de malperfusión placentaria materna y cuando esto ocurre en el parénquima de los vellos coriónicos se denomina malperfusión placentaria fetal.



Fig. 1 Esquema de los cambios encontrados en las placentas de mujeres con COVID-19 severo. Se analizaron dos regiones de la placenta: la decidua que corresponde a la parte materna, y las vellosidades coriónicas a la porción fetal. Se observan las columnas de anclaje con las que la placenta se aferra al útero y de donde salen las células del citotrofoblasto que transforman al endometrio en decidua e invaden a las arterias espirales del útero. También, se ilustran las vellosidades coriónicas donde se hace el intercambio de nutrientes entre la sangre materna que baña el espacio intervelloso y la capa del sincitiotrofoblasto. En COVID-19 severo, las células endoteliales de los vasos de la decidua y las vellosidades coriónicas se vuelven permeables, ya que no expresan a las proteínas VE-cadherina y claudina-5 que median la adhesión célula-célula, y en cambio sobre-expresan al factor Von Willebrand, que promueve la formación de trombos. La inflamación del tejido se hace evidente por la abundancia de macrófagos fetales, conocidos como células de Hofbauer. La línea punteada de la imagen superior marca el área que se amplifica en los paneles inferiores.

Somos expertos en las proteínas que en epitelios y endotelios establecen el contacto entre las células vecinas y evitan que el contenido de las cavidades o ductos se fugue por el espacio entre las células adyacentes, por lo que conocemos como la ruta paracelular. Estas proteínas forman lo que se conoce como complejo de unión apical (CUA) que se ubica en el límite entre la membrana apical en contacto con el contenido de las cavidades y ductos, y la membrana basolateral en contacto con el interior del organismo. El CUA está constituido por dos estructuras de adhesión contiguas, la superior llamada unión estrecha (UE) y la inferior denominada unión adherente (UA). Las UA inician el contacto célula-célula y acercan entre sí a las membranas de las células vecinas. Las UE obliteran el espacio paracelular y regulan el tránsito de iones y moléculas por la ruta paracelular.

En las placentas de las mujeres con COVID-19 analizamos la expresión de la cadherina vascular-endotelial (VE-cadherina) de la UA y la claudina-5 de la UE. Ambas proteínas son esenciales para que las células endoteliales se asocien entre sí, se sellen y mantengan a la sangre en el lumen de los vasos sin que ésta se fugue al tejido circundante. Las observaciones se hicieron por microscopía confocal en cortes de placenta embebidos en parafina, para que el material ya no fuera infeccioso. Empleamos primero anticuerpos específicos para VE-cadherina y claudin-5 y después añadimos otros anticuerpos que se unen a los primeros y vienen acoplados a un marcador que fluoresce. De esta manera la cantidad de fluorescencia que emite el tejido corresponde a la cantidad de VE-cadherina y claudin-5 presente en el mismo.

Mediante este análisis de inmunofluorescencia encontramos que la expresión de VE-cadherina y

claudin-5 prácticamente desaparece en el endotelio de la decidua y de las vellosidades coriónicas de las placentas de mujeres con COVID-19 severo en comparación con las placentas control de mujeres sanas. Así mismo, vimos que el daño corresponde con la gravedad de la enfermedad, pues en las placentas de mujeres con COVID-19 moderado no observamos efecto alguno. Estos resultados indican que la COVID-19 genera en la placenta humana malperfusión fetal y materna.

Por otra parte, el equipo del InPer hizo el estudio histológico de las placentas y analizó por inmunofluorescencia la expresión del factor Von Willebrand (vWf). Este factor media la interacción entre las plaquetas y entre éstas y las células endoteliales. El vWf se secreta de las células epiteliales en respuesta a diversos estímulos, incluyendo la presencia de citocinas inflamatorias. El vWf forma multímeros ultra largos que capturan a las plaquetas en los sitios de daño endotelial, pero en circunstancias normales estos multímeros se cortan por la proteasa ADAMTS13 en unidades más pequeñas que forman menos trombos. En enfermedades trombóticas como la sepsis, la púrpura o la coagulación intravascular diseminada se produce un exceso de vWf y una deficiencia de ADAMTS13, y en la COVID-19 severa se ha observado un incremento en plasma de vWf con una actividad normal o disminuida de ADAMTS13.

En los vasos de la decidua y las vellosidades coriónicas de las placentas de mujeres con COVID-19 se observó en comparación con las placentas control, un incremento en la expresión de vWf, siendo este aumento más notorio en aquellas con COVID-19 severo. De igual forma, el análisis histológico de las placentas reveló daño en los vasos de la decidua y las vellosidades coriónicas, caracterizado por trombosis, infartos, remodelación de la pared vascular, necrosis y la presencia de vellosidades sin vasos. Además, el estado inflamatorio de las placentas se confirmó al observar un incremento significativo en el número de macrófagos fetales, un tipo de glóbulos blancos, también conocidos como células de Hofbauer, que estimulan la acción de otras células del sistema inmune, en el parénquima de los vellos coriónicos (Fig. 1).

En conjunto, los resultados obtenidos indican que las placentas de mujeres con COVID-19 severo presentan un endotelio dañado, permeable y en estado trombótico. Estas observaciones contribuyen a explicar el aumento en el mundo del número de cesáreas, nacimientos prematuros y de niños muertos, en las mujeres infectadas con COVID-19 en comparación con la población general [1-4]. También es importante destacar que en el 2020 la COVID-19 fue la primera causa de muerte materna en México (<https://gatopardo.com/reportajes/los-bebes-en-la-pandemia-la-covid-19-en-el-hospital-de-perinatologia-inper/>). Creemos que este trabajo sirve para alertar con bases científicas a las autoridades de salud de nuestro país sobre el riesgo que representa para la mujer embarazada la COVID-19 y para promover que esta población reciba lo más pronto posible la vacuna anti-COVID-19.

Este trabajo se publicó en la revista *Cells* [5] y algunos de los resultados constituyeron la tesis de maestría de Sara Vega Torreblanca del Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Cinvestav.

Referencias

[1] R. Matar, L. Alrahmani, N. Monzer, L.G. Debiane, E. Berbari, J. Fares, F. Fitzpatrick, M.H. Murad, Clinical Presentation and Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clin Infect Dis* 72(3) (2021) 521-533.

- [2] B. Chmielewska, I. Barratt, R. Townsend, E. Kalafat, J. van der Meulen, I. Gurol-Urganci, P. O'Brien, E. Morris, T. Draycott, S. Thangaratinam, K. Le Doare, S. Ladhani, P. von Dadelszen, L. Magee, A. Khalil, Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Glob Health* 9(6) (2021) e759-e772.
- [3] A. Khalil, E. Kalafat, C. Benlioglu, P. O'Brien, E. Morris, T. Draycott, S. Thangaratinam, K. Le Doare, P. Heath, S. Ladhani, P. von Dadelszen, L.A. Magee, SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes, *EClinicalMedicine* 25 (2020) 100446.
- [4] J. Allotey, E. Stallings, M. Bonet, M. Yap, S. Chatterjee, T. Kew, L. Debenham, A.C. Llavall, A. Dixit, D. Zhou, R. Balaji, S.I. Lee, X. Qiu, M. Yuan, D. Coomar, J. Sheikh, H. Lawson, K. Ansari, M. van Wely, E. van Leeuwen, E. Kostova, H. Kunst, A. Khalil, S. Tiberi, V. Brizuela, N. Broutet, E. Kara, C.R. Kim, A. Thorson, O.T. Oladapo, L. Mofenson, J. Zamora, S. Thangaratinam, C.O.V.L.S.R.C. for Preg, Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis, *BMJ* 370 (2020) m3320.
- [5] A. Flores-Pliego, J. Miranda, S. Vega-Torreblanca, Y. Valdespino-Vazquez, C. Helguera-Repetto, A. Espejel-Nunez, H. Borboa-Olivares, Y.S.S. Espino, P. Mateu-Rogell, M. Leon-Juarez, V. Ramirez-Santes, A. Cardona-Perez, I. Villegas-Mota, J. Torres-Torres, A. Juarez-Reyes, T. Rizo-Pica, R.O. Gonzalez, L. Gonzalez-Mariscal, G. Estrada-Gutierrez, Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19, *Cells* 10(2) (2021).

This entry was posted on Tuesday, September 21st, 2021 at 8:40 am and is filed under [Covid-19](#). You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.