



## 384 - CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO INFLAMATORIO Y DINÁMICA MITOCONDRIAL EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA EN RELACIÓN A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

*Paloma Carrillo Fernández, Almudena López Sampalo, Víctor Antonio Vargas Candela, Lidia Cobos Palacios, Jaime Sanz Cánovas, Halbert Hernández Negrín, María Rosa Bernal López y Ricardo Gómez Huelgas*

*Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga.*

### Resumen

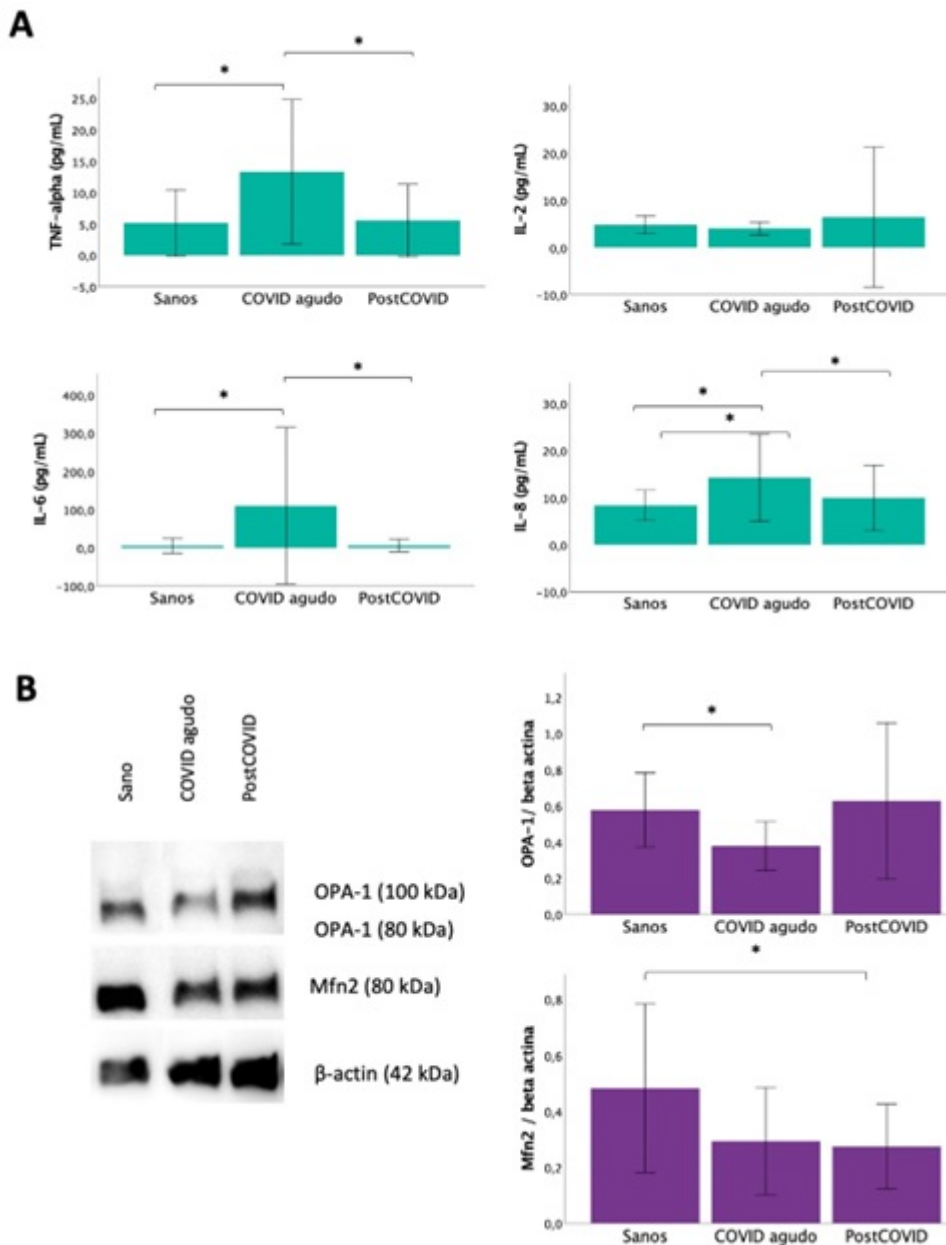
**Objetivos:** Para comprender mejor el desarrollo de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 y su relación con la respuesta inflamatoria y la maquinaria mitocondrial, en este trabajo nos planteamos: 1) estudiar el proceso inflamatorio (IL2, IL6, IL8 y TNF-alfa) en sangre, y 2) analizar las principales proteínas implicadas en la fusión mitocondrial, OPA1 y mitofusina 2 (Mfn2), en una primera aproximación al efecto de la COVID-19 en la dinámica mitocondrial.

**Métodos:** Se han evaluado los posibles cambios en la presencia de biomarcadores inflamatorios y en la dinámica mitocondrial en tres grupos de pacientes de edad avanzada (> 65 años): 1) sujeto de edad avanzada sin comorbilidades y sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2 (sanos), 2) sujeto de edad avanzada con comorbilidades e infección aguda por SARS-CoV-2 (COVID agudo), y 3) sujeto de edad avanzada con comorbilidades y con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 (pos-COVID). La concentración sérica de citoquinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-6, IL-2 e IL-8) se han analizado mediante técnicas de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Para el estudio de la dinámica mitocondrial se ha realizado la detección de las proteínas OPA1 y Mfn2 mediante la técnica de western blot.

**Resultados:** La muestra de nuestro estudio está compuesta por un total de 114 participantes con una distribución homogénea por sexo (52,6% varones y 47,4% mujeres). La tabla recoge las características demográficas y antropométricas de las poblaciones. Se han observado cambios significativos en los biomarcadores inflamatorios entre los sujetos sanos y los sujetos con infección aguda para TNF-alfa, IL-6 e IL-8. No se aprecian cambios significativos para IL-2. Tres meses tras la infección, se restablecen los valores para dichas citoquinas (fig. 1A). Por su parte, se ha realizado una primera aproximación al análisis de las proteínas mitocondriales OPA1 y Mfn2 en la cual se aprecia un descenso en ambas proteínas durante la infección y que, tres meses después, los valores de OPA1 se restablecen mientras que los de Mfn2 permanecen bajos (fig. 1B).

	Sanos (n = 40)	Pos-COVID (n = 40)	COVID agudo (n = 34)
Edad, años, media [IC]	71,6 ± 5,2 [69,9-73,3]	76,1 ± 5,5 [74,2-77,8]	74,2 ± 9,5 [70,8-77,5]

Sexo masculino n (%)	20 (50)	22 (55)	18 (52,9)
Sexo, femenino n (%)	20 (50)	18 (45)	16 (47,1)
Índice de Barthel, media [IC]	98,7 ± 6,5 [96,7-100]	88,1 ± 22,7 [80,8-95,4]	93,9 ± 16,3 [88,2-99,6]
Índice de Charlson, media [IC]	3 ± 0,6 [2,8-3,2]	4,9 ± 2 [4,2-5,6]	4,2 ± 1,7 [3,5-4,8]
Peso (kg), median [IC]	83,5 ± 4 [72,8-90,1]	89,4 ± 18,3 [52,2-126]	81,5 ± 4 [72,8-90,1]
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media [IC]	32,8 ± 0,5 [31,6-33,9]	28,4 ± 0,5 [27,3-29,6]	30,4 ± 1,3 [27,4-33,3]
PC (cm), media [IC]	106,5 ± 1,36 [103,7-109,2]	96,3 ± 1,5 [93,2-99,4]	105,2 ± 5,6 [87,2-123-2]
iCC, media [IC]	0,96 ± 0,01 [0,93-0,99]	0,94 ± 0,01 [0,01-0,97]	1,01 ± 0,08 [0,7-1,2]
TAS [mmHg], media [IC]	138,5 ± 3,06 [132,3-144,7]	139,02 ± 2,9 [133-144,9]	129,35 ± 3,8 [121,5-137,1]
IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro cintura; iCC: índice cintura-cadera; TAS: tensión arterial sistólica.			



**Discusión:** Entre los factores asociados a un peor pronóstico de la COVID-19 destacan la edad avanzada y la presencia de comorbilidades, llevando a una enfermedad más severa y a una mayor mortalidad en estas poblaciones. Durante el envejecimiento, ocurren alteraciones en el sistema inmune conocidas como inmunosenescencia, además de producirse un deterioro mitocondrial. Existen evidencias de que el SARS-CoV-2 interacciona con las mitocondrias, produciendo disfunción mitocondrial y contribuyendo a una mayor inflamación. Todo esto contribuye a una mayor susceptibilidad a infecciones por patógenos y una menor respuesta a la vacunación en personas de edad avanzada. Nuestros resultados muestran una posible correlación entre el aumento de citoquinas proinflamatorias y la disminución de las proteínas de fusión mitocondrial OPA1 y Mfn2 en los sujetos que presentan una infección aguda por SARS-CoV-2. Tres meses tras la infección, se restablecen los valores tanto de los biomarcadores inflamatorios como de OPA1, mientras que Mfn2 permanece disminuido. Se requiere una mayor investigación para corroborar estos datos preliminares.

**Conclusiones:** La infección por SARS-CoV-2 produce un incremento de citoquinas proinflamatorias y cambios en la dinámica mitocondrial. Es por ello que una mejor comprensión de la relación entre SARS-CoV-2, la respuesta inflamatoria y la dinámica mitocondrial puede contribuir al desarrollo

nuevas estrategias diagnósticas y/o terapéuticas contra este y otros virus.

## **Bibliografía**

1. Li M, Yao D, Zeng X, *et al.* Age-related human T cell subset evolution and senescence. *Immun Ageing.* 2019;16:24.
2. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology.* 2008;23:64-74.
3. Ryback R, Eirin A. Mitochondria, a Missing Link in COVID-19 Heart Failure and Arrest? *Front Cardiovasc Med.* 2022;17;8:830024.
4. Prasun P. COVID-19: A Mitochondrial Perspective. *DNA Cell Biol.* 2021;40(6):713-9.