



ACCESSO APERTO

MODIFICATO DA

Donato Zipeto,
Università di Verona, Italia

RIVEDUTO DA

Gaurav Datta,
Università del Dakota del Nord, Stati Uniti
Paresh Kulkarni,
Università indù di Banaras, India

* CORRISPONDENZA

Enrique Roberto Argañaraz
✉ enrique@unb.br

RICEVUTO 17 agosto 2024

ACCETTATO 29 novembre 2024

PUBBLICATO 18 dicembre 2024

CITAZIONE

Menezes F, Palmeira JdF, Oliveira JdS, Argañaraz GA, Soares CRJ, Nóbrega OT, Ribeiro BM e Argañaraz ER (2024) Svelare l'effetto a lungo termine della proteina spike SARS-CoV-2 sul neuro-PASC. *Front. Cell. Neurosci.* 18:1481963. doi: 10.3389/fncel.2024.1481963

COPYRIGHT

© 2024 Menezes, Palmeira, Oliveira, Argañaraz, Soares, Nóbrega, Ribeiro e Argañaraz. Questo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini della [Licenza Creative Commons Attribuzione \(CC BY\)](#). L'uso, la distribuzione o la riproduzione in altri forum è consentito, a condizione che vengano citati gli autori originali e i titolari del copyright e che venga citata la pubblicazione originale su questa rivista, in conformità con la prassi accademica accettata. Non è consentito alcun uso, distribuzione o riproduzione che non sia conforme a questi termini.

Svelare l'effetto a lungo termine della proteina spike del SARS-CoV-2 sul neuro-PASC

Filipe Menezes¹, Luglio da Fonseca Palmeira²,
Giuliana dos Santos Oliveira², Gustavo Adolfo Argañaraz²,
Carlos Roberto Jorge Soares¹, Otávio Toledo Nóbrega³,
Bergmann Morais Ribeiro⁴ ed Enrique Roberto Argañaraz^{2*}

¹Centro di biotecnologia, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN/SP, San Paolo, Brasile,² Laboratorio di Neurovirologia Molecolare, Facoltà di Scienze della Salute, Università di Brasilia, Brasilia, Brasile,³ Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Università di Brasilia, Brasilia, Brasile,⁴ Laboratorio di Baculovirus, Dipartimento di Biologia Cellulare, Università di Brasilia, Brasilia, Brasile

La persistenza o l'insorgenza di sintomi a lungo termine dopo la risoluzione dell'infezione primaria da SARS-CoV-2 è definita COVID lungo o sequele post-acute di COVID-19 (PASC). Il PASC colpisce principalmente i sistemi cardiovascolare, neurologico, respiratorio, gastrointestinale, riproduttivo e immunitario. Tra questi, il sistema nervoso centrale (SNC) è significativamente colpito, causando uno spettro di sintomi, tra cui affaticamento, cefalea, annebbiamento mentale, deterioramento cognitivo, anosmia, ipogeusia, sintomi neuropsichiatrici e neuropatia periferica (neuro-PASC). Tuttavia, i fattori di rischio e i meccanismi patogenetici responsabili del neuro-PASC rimangono poco chiari. Questa revisione di ipotesi discute le principali ipotesi riguardanti i meccanismi patofisiologici coinvolti nel COVID/PASC lungo, concentrandosi sul neuro-PASC. Proponiamo la disfunzione vascolare mediata dall'attivazione di astrociti e periciti seguita dalla rottura della barriera ematoencefalica (BBB) come meccanismo patofisiologico alla base delle manifestazioni neurologiche. Inoltre, forniamo approfondimenti sul ruolo della proteina spike nell'interfaccia emato-encefalica. Infine, esploriamo i potenziali meccanismi patogenetici innescati dall'interazione tra la proteina spike e i recettori cellulari a livello endoteliale e tissutale cerebrale.

PAROLE CHIAVE

neuro-PASC, fisiopatologia, proteina spike del SARS-CoV-2, barriera ematoencefalica, recettori del SARS-CoV-2

1 Introduzione

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), responsabile della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), ha causato oltre 0,7 miliardi di infezioni e quasi 7 milioni di decessi (OMS, 2023). La rapida diffusione del virus prima dell'insorgenza dei sintomi, combinata con complicazioni cliniche acute come grave infiammazione e coagulazione intravascolare disseminata, insieme all'emergenza accelerata di varianti preoccupanti (VOC) associate all'evoluzione virale intra-ospite, sono stati i principali fattori che hanno contribuito agli elevati tassi di morbidità e mortalità (Chaguza e altri, 2022). Nonostante il successo degli sforzi di vaccinazione nel ridurre la mortalità e i tassi di trasmissione negli ultimi 3 anni, il 10-40% dei pazienti convalescenti ha manifestato una sindrome COVID lunga o sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2 (PASC) (Zheng et al., 2022). Inoltre, un sottoinsieme significativo di pazienti COVID a lungo termine, fino al 40%, ha sviluppato sintomi neurologici e psichiatrici (Taquet e altri, 2021). L'emergere

Il COVID/PASC lungo, insieme ai VOC e al crescente numero di infezioni globali, evidenzia l'urgente necessità di comprendere i meccanismi alla base del COVID/PASC lungo. In questo contesto, questa ipotesi di revisione si concentra sull'esplorazione dei meccanismi alla base del neuro-PASC, principalmente correlati alla proteina spike (S) del SARS-CoV-2.

2 Sequele post-acute del COVID-19 (PASC): una nuova malattia?

La pandemia di COVID-19 si è evoluta in un significativo problema di salute pubblica, manifestandosi come COVID lungo o PASC. L'OMS definisce PASC o COVID lungo come una nuova entità clinica caratterizzata dalla persistenza dei sintomi per almeno 3 mesi dopo l'infezione virale iniziale, della durata di almeno 2 mesi e non spiegata da una diagnosi alternativa (Al-Aly e altri, 2021;OMS, 2021;Soriano e altri, 2022). Si stima che il COVID/PASC lungo colpisca almeno il 10% di tutti i pazienti infetti, pari a circa 65 milioni di individui in tutto il mondo, con casi in aumento ogni giorno (Tran e altri, 2022;Davis e altri, 2023). L'incidenza di Long-COVID/PASC varia dal 50 al 70% rispettivamente nei pazienti ospedalizzati e non ospedalizzati, per 2 anni dopo l'infezione acuta (Fernandez-de-Las-Penas et al., 2022b;Bull-Otterson e altri, 2022), e circa il 10-12% nei pazienti vaccinati (Ayoubkhani e altri, 2022). I sintomi possono persistere fino a 2 o 3 anni e possono variare nel tempo (Sudre e altri, 2021;Davis e altri, 2023). Recenti risultati suggeriscono che la durata del COVID lungo si sta estendendo. In uno studio condotto su 135.161 pazienti infetti, seguiti per 3 anni, è stata osservata una diminuzione nel tempo del numero di pazienti infetti, del rischio di mortalità e del PASC (Cai e altri, 2024). Mentre il rischio di morte diminuisce dopo 1 anno nei pazienti non ospedalizzati, persiste oltre 3 anni nei pazienti ospedalizzati, insieme a un rischio aumentato di sviluppare PASC.

La PASC è caratterizzata da una varietà di sintomi di lunga durata, i più comuni dei quali sono mancanza di respiro, mal di testa, affaticamento, disfunzione cognitiva (deficit di memoria e mancanza di concentrazione), ansia, mialgia, dolori articolari, disfunzione dell'olfatto e del gusto, tosse, insonnia, rinorrea (Lopez-Leon e altri, 2021). Inoltre, sono state segnalate manifestazioni neurologiche e neurodegenerative in pazienti senza una storia clinica pregressa, tra cui encefalopatia, ictus, convulsioni, encefalite e sindrome di Guillain-Barré. È importante sottolineare che sono stati documentati più di 50 sintomi (Soriano e altri, 2022). È importante notare che i tipi e la gravità dei sintomi del COVID-19 possono dipendere dalla variante SARS-CoV-2 dell'infezione (Bouazid e altri, 2022;Whitaker e altri, 2022). Pertanto, la grande variabilità nei sintomi e nella gravità, nonché nella durata, ha portato a classificare la PASC in diversi tipi (Fernandez-de-Las-Penas et al., 2021). Tuttavia, è stato dimostrato che la variante di Wuhan induce un numero maggiore di sintomi rispetto alle varianti Alpha o Delta (Fernandez-de-Las-Penas et al., 2022a).

2.1 Neuro-PASC

Le manifestazioni neurologiche sono tra le principali manifestazioni del COVID lungo (Ding e Zhao, 2023). Uno studio condotto su 226 pazienti sopravvissuti alla polmonite da COVID-19 li ha valutati tra 1 e 3 mesi dopo la dimissione (Mazza e altri, 2021). Ha scoperto che il 78% dei pazienti presentava disabilità in almeno un dominio cognitivo, il 50-57% presentava una compromissione della coordinazione psicomotoria e il 20-70% presentava disabilità cognitive

deficit cognitivi durante la fase acuta del COVID-19. In un recente studio trasversale su 57 pazienti ospedalizzati, oltre l'80% ha mostrato un significativo deterioramento cognitivo, in particolare nell'attenzione e nelle funzioni esecutive (Jaywant e altri, 2021). Un altro studio ha seguito 18 pazienti con COVID-19 da lieve a moderato e ha riscontrato problemi simili (Ritchie e Chan, 2021). Uno studio diverso che ha seguito 13.001 individui ha riscontrato tassi significativamente più elevati di problemi di memoria 8 mesi dopo l'infezione (Garrigues e altri, 2020). In uno studio di coorte, sintomi quali anosmia, ageusia, perdita di memoria e mal di testa persistevano per oltre 60 giorni, con deficit di memoria che continuavano fino al terzo mese dopo l'infezione (Han e altri, 2022). I meccanismi proposti che contribuiscono al deterioramento cognitivo a lungo termine includono la rottura vascolare della barriera emato-encefalica (BBB), la neuroinfiammazione, la disfunzione sinaptica, il rilascio alterato dei neurotrasmettitori e la perdita neuronale (Shabani e altri, 2023).

3 Comprensione della fisiopatologia del neuro-PASC

Sebbene la PASC sia una malattia multiorgano, le sequele neurologiche post-acute sono diffuse e hanno un impatto significativo sulla qualità della vita, rendendo il sistema nervoso centrale un obiettivo importante per la ricerca (Moghimi e altri, 2021). I meccanismi patogenetici responsabili della PASC, in particolare della neuro-PASC, rimangono in gran parte sconosciuti. Domande chiave includono se determinati meccanismi siano responsabili di determinati sintomi e se molteplici meccanismi possano agire contemporaneamente per produrre la PASC. I principali meccanismi alla base della PASC possono includere sia effetti diretti dovuti all'infezione cerebrale virale, sia la persistenza di componenti virali (Liotti e altri, 2021;Chen e altri, 2023), nonché effetti indiretti derivanti da meccanismi secondari. Questi meccanismi secondari possono includere: (i) compromissione della vascolarizzazione cerebrale (VanElzakker e altri, 2024); (ii) Disregolazione immunitaria, che può portare a infiammazione, ipossia, attivazione del complemento, tromboinfiammazione, autoimmunità, riattivazione di virus neurotrofici e disregolazione ormonale (Pretorius e altri, 2021;Adingupu e altri, 2023). L'espressione diffusa del principale recettore del SARS-CoV-2, la molecola dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), sia nelle cellule neurali che in quelle endoteliali (EC), rende il SNC suscettibile all'infezione da SARS-CoV-2 (Baig e altri, 2020). Sebbene diversi studi basati sull'autopsia abbiano descritto alterazioni neurologiche in varie regioni del cervello, la prova della replicazione virale o della sua presenza nel cervello o nel liquido cerebrospinale (CSF) è infrequente (Pattanaik e altri, 2023). Questi risultati sollevano interrogativi sul fatto che la limitata rilevazione virale sia dovuta alla bassa sensibilità dei metodi di rilevamento o alla tempistica del campionamento, e se la presenza di RNA virale rilevato indichi una replicazione virale persistente. In questo contesto, meccanismi indipendenti dall'infezione e dalla replicazione virale potrebbero svolgere un ruolo di primo piano negli effetti neuro-PASC (Hellmuth e altri, 2021). Inoltre, la persistenza della proteina SARS-CoV-2/S nel cervello e la sua interazione con i recettori cellulari a livello endoteliale e tissutale possono avere un ruolo rilevante nella neuro-PASC (Montezano e altri, 2023).

3.1 Neuro-PASC: una malattia dell'interfaccia emato-encefalica?

Le regioni all'interfaccia tra il sangue e il cervello sono composte principalmente dalla barriera ematoencefalica, dal plesso corioideo e dal circonventricolare

organi (CVO) (Miyata, 2022). Data la sua struttura unica, la BBB presenta una permeabilità altamente selettiva, limitando il passaggio di sostanze e agenti patogeni come SARS-CoV-2 dal sangue al parenchima cerebrale, svolgendo inoltre un ruolo fondamentale nell'omeostasi del SNC (Wu e altri, 2023). Si propone che la disfunzione della BBB non solo derivi da, ma contribuisca anche causalmente alla patogenesi di disturbi neurologici come il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla e la neuro-PASC (Xiao e altri, 2020; Finsterer e altri, 2022). Il danno mediato da spike ai vasi che formano la barriera emato-encefalica e le risposte immunitarie potenziate sono stati identificati come le principali cause dei sintomi neurologici cronici nella PASC (Suprewicz e altri, 2023).

Il deterioramento cognitivo è uno dei sintomi più frequenti della PASC. La disfunzione della barriera ematoencefalica (BEE) può portare a ipoperfusione cerebrale, ipometabolismo e deterioramento cognitivo nei soggetti con PASC. Diversi studi recenti che utilizzano tecniche avanzate di neuroimaging e di elaborazione dati hanno riportato ipometabolismo in varie regioni cerebrali in pazienti con PASC che presentano sintomi funzionali persistenti, inclusi deficit cognitivi (Hosp et al., 2021). È stato recentemente dimostrato che la rottura della barriera emato-encefalica e l'infiammazione sistemica sostenuta sono evidenti nei pazienti con deterioramento cognitivo positivo per PASC, comunemente noto come "nebbia cerebrale" (Alquisiras-Burgos et al., 2021; Greene e altri, 2024). Utilizzando un disegno longitudinale e indagando i percorsi meccanicistici associati allo sviluppo di deterioramento cognitivo negli individui PASC, è stata suggerita un'associazione con la perdita di integrità della sostanza bianca, potenzialmente mediata dalla compromissione della BBB e dall'eccitotossicità glutamatergica associata (Chaganti e altri, 2024). Le CVO, strutture neurali attorno al terzo e al quarto ventricolo, ospitano vasi simili al plesso coroideo, privi di barriera ematoencefalica. Ciò consente loro di percepire le molecole stimolatorie nel flusso sanguigno, ma aumenta anche la loro suscettibilità all'esposizione a patogeni (Jeong e altri, 2021). Tuttavia, gli attacchi ai CVO da parte di patogeni sono raramente descritti. Ad esempio, i tripanosomi presenti nel plesso coroideo possono entrare nei ventricoli e avviare un'infiltrazione accelerata di cellule T e parassiti nelle aree periventricolari, penetrando infine nel parenchima cerebrale dall'eminenza mediana (un CVO situato alla base del terzo ventricolo) fino al confine con i nuclei arcuati ipotalamici protetti dalla barriera ematoencefalica. Questo processo fornisce una via per l'infiltrazione dei patogeni nelle regioni cerebrali connesse al ritmo circadiano e alle reti di regolazione sonno-veglia, a cui sono connessi anche altri CVO (Bentivoglio e altri, 2018). Le significative interruzioni cellulari nei pazienti COVID-19 indicano che le cellule barriera del plesso coroideo rilevano e trasmettono l'infiammazione periferica al cervello, con le cellule T periferiche che si infiltrano nel parenchima (Yang e altri, 2021).

Uno studio che ha utilizzato uno pseudovirus contenente la proteina S del SARS-CoV-2 ha dimostrato che la proteina spike danneggia l'epitelio del plesso coroideo, provocando una perdita attraverso questa barriera critica, che normalmente impedisce l'ingresso di agenti patogeni, cellule immunitarie e citochine nel liquido cerebrospinale e nel cervello (Pellegrini e altri, 2020). Dal liquido cerebrospinale che bagna i ventricoli e le meningi, la proteina S può accumularsi lungo l'asse cranio-meningi-cervello e potenzialmente avere implicazioni per complicazioni neurologiche a lungo termine, associate a vie metaboliche legate ai neutrofili e alla disregolazione delle proteine coinvolte nella segnalazione della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K)-AKT, nell'attivazione del complemento e nella coagulazione. Inoltre, la proteina S può viaggiare dai margini del SNC al parenchima cerebrale e influenzare direttamente il tessuto cerebrale. Un recente studio condotto da Rong e colleghi ha dimostrato che la proteina Spike rimane nell'asse cranio-meningi-cervello nei pazienti con COVID-19 molto tempo dopo la comparsa del virus.

È stato approvato. Livelli elevati di biomarcatori di neurodegenerazione sono stati inoltre rilevati nel liquido cerebrospinale (CSF) di pazienti con COVID lungo. In un modello animale, è stato dimostrato che la proteina Spike, in particolare la subunità S1, altera il proteoma nell'asse cranio-meningi-cervello e induce comportamenti simili all'ansia. Lo studio ha identificato un'espressione differenziale di proteine associate alla via di segnalazione dell'interleuchina (IL)-18, nonché alterazioni nelle proteine correlate alle vie di segnalazione MAPK e (PI3K)-AKT e proteine coinvolte nella formazione della trappola extracellulare dei neutrofili (NET). Inoltre, la subunità S1 di Spike ha portato a un aumento dell'attività della caspasi-3. Gli autori hanno proposto che la proteina Spike possa viaggiare dal midollo spinale cranico alle meningi e al parenchima cerebrale, contribuendo così alle complicanze a lungo termine (Rong e altri, 2024).

Le particelle virali di SARS-CoV-2 trasmesse attraverso il sangue possono anche penetrare nel cervello attraverso l'extravasazione attraverso i vasi fenestrati delle arterie venose, bypassando così la barriera ematoencefalica. Questa ipotesi è supportata dall'abbondanza di marcatori virali nell'eminenza mediana dell'ipotalamo nei pazienti COVID-19 post-mortem, tra cui edema e degenerazione neuronale (Pal, 2020; Sauve e altri, 2023). Inoltre, studi immunoistochimici hanno rilevato un'elevata espressione di ACE2 nei CVO strettamente collegati all'ipotalamo e all'ipotalamo (Ong e altri, 2022).

L'eminenza mediana è composta da cellule ependimogliai specializzate chiamate taniciti. La proteina spike è stata osservata a livelli estremamente elevati nei piedi terminali dei taniciti in un paziente deceduto per COVID-19 grave, suggerendo un'internalizzazione da parte dei piedi terminali dei taniciti a livello dei capillari fenestrati, ma anche un successivo trasferimento ad altri tipi di cellule (Ternier e altri, 2020). La permeazione della proteina S circolante attraverso l'eminenza mediana ai nuclei ipotalamici potrebbe promuovere la degenerazione neuronale in questa regione e compromettere la regolazione ormonale da parte del sistema nervoso centrale (Ong e altri, 2022).

3.1.1 Ipotesi della proteina Spike e della disfunzione dell'interfaccia sangue-cervello

Alcuni ricercatori suggeriscono che la capacità del SARS-CoV-2 di infettare il cervello umano attraverso l'espressione di ACE2, insieme all'infezione virale prolungata e agli effetti diretti della proteina spike sul tessuto neurale, potrebbero essere collegati a conseguenze neurologiche a lungo termine (Datta e altri, 2021; Ding e Zhao, 2023). Tuttavia, la questione se SARS-CoV-2 infetti direttamente i neuroni rimane dibattuta (Salomon e altri, 2020), e vi sono prove limitate o assenti di replicazione virale attiva nel cervello degli individui con sequele post-acute di SARS-CoV-2 (PASC) (van den Bosch e altri, 2022). In questo contesto, proponiamo che la proteina spike influenzi direttamente il tessuto neurale e possa, almeno in parte, contribuire ai meccanismi neuropatogeni osservati nel NeuroPASC, soprattutto nelle aree con elevata espressione di ACE2. Come discusso più avanti, i recettori virali sono espressi in modo più abbondante nelle cellule che formano l'interfaccia ematoencefalica rispetto ai neuroni stessi (Lukiw e altri, 2022; Ong e altri, 2022; Potokar e altri, 2023). Gli individui PASC-positivi mostrano spesso livelli persistenti o elevati di proteina spike circolante fino a un anno o più dopo l'infezione acuta (Craddock e altri, 2023; Schultheiß e altri, 2023; Swank e altri, 2023). Ciò suggerisce che la proteina spike potrebbe essere immagazzinata in riserve cellulari, rilasciata nel flusso sanguigno e successivamente assorbita da altre regioni, causando potenzialmente complicazioni attraverso danni endoteliali (Cao e altri, 2023). Questo meccanismo potrebbe spiegare la rottura della barriera ematoencefalica e l'infiammazione sistemica in corso osservata nei pazienti con disfunzione cognitiva. Oltre alla barriera ematoencefalica,

La barriera emato-cerebrospinale (BCSFB), che comprende strutture come il plesso coroideo e gli organi circumventricolari (CVO) come l'eminenza mediana dell'ipotalamo, può anche subire danni persistenti a causa della proteina spike (Pellegrini e altri, 2020; Ong e altri, 2022). Il danno a queste aree è strettamente associato ai sintomi del NeuroPASC. In sintesi, ipotizziamo che il danno causato dalla proteina spike circolante, combinato con l'elevata permeabilità in alcuni tessuti e l'elevata espressione di ACE2, porti a interazioni sostenute con altri recettori virali o corecettori nelle cellule dell'interfaccia emato-encefalica, come periciti e astrociti della barriera emato-encefalica, cellule epiteliali del plesso coroideo, taniciti e neuroni ipotalamici. Queste interazioni potrebbero spiegare molti dei sintomi primari osservati nel NeuroPASC (Figura 1).

3.2 Disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi e sintomi NeuroPASC

La proteina ACE2 è altamente espressa nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVH). Il PVH è un centro cerebrale responsivo allo stress, che controlla i neuroni simpatici pregangliari e funge da fonte di ormone di rilascio della corticotropina, che induce

secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) dall'ipofisi anteriore (Alzahrani e altri, 2021). È stato riportato che la risposta adrenocorticale è compromessa nei pazienti con infezione acuta da COVID-19, con un'ampia percentuale di pazienti con livelli plasmatici di cortisolo e ACTH compatibili con insufficienza surrenalica centrale (Alzahrani e altri, 2021). Si propone che la funzione di ACE2 nelle CVO nel PVH potrebbe essere ridotta dal legame con la proteina S, con conseguente aumento dell'attività del PVH pre-simpatico/neuroendocrino e influenzando l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Pertanto, la funzione dei neuroni ACE2-positivi nel PVH potrebbe essere influenzata dalla proteina spike di SARS-CoV-2, interferendo con la modulazione della funzione di Ang II e riducendo la modulazione di stress/ansia nei pazienti COVID-19 (Ong e altri, 2022).

Il danno all'ipotalamo causato dal COVID-19 può portare a disfunzioni nell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli (Ardestani Zadeh e Arab, 2021), potenzialmente influenzando sulla funzione testicolare (Selvaraj e altri, 2021). Inoltre, l'infezione dei neuroni che rilasciano l'ormone gonadotropina (GnRH), cruciali per la regolazione della riproduzione, o dei taniciti, la glia ipotalamica multifunzionale che interagisce con i terminali neuronali GnRH, potrebbe contribuire all'ipogonadismo ipogonadotropo (Sauve e altri, 2023). È stato dimostrato un legame causale tra la perdita di GnRH e i deficit cognitivi durante l'invecchiamento patologico, inclusa la sindrome di Down

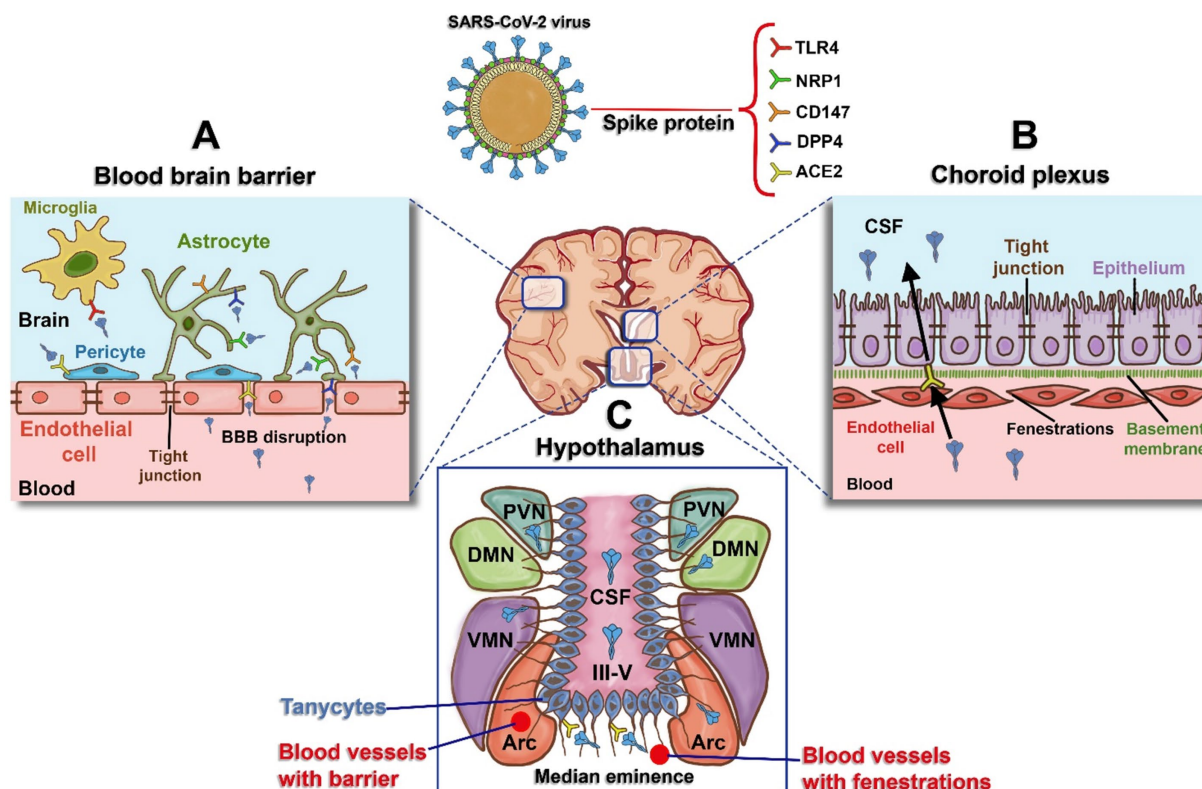


FIGURA 1

Rappresentazione schematica dell'interfaccia tra il sangue e le regioni cerebrali e dei recettori espressi per la proteina spike. (A) Barriera ematoencefalica (BBB): la BBB è formata da giunzioni strette nelle cellule endoteliali. La proteina spike induce danni a queste giunzioni strette, con conseguente rottura della BBB, aumento della permeabilità e accesso ai recettori presenti negli astrociti (dipeptidil peptidasi umana - DPP4, Neuropilina-1 - NRP1 e Cluster of Differentiation - CD147), nei periciti (Enzima di conversione dell'angiotensina 2 - ACE2) e nella microglia (Recettore Toll-like 4 - TLR4). (B) Plesso coroideo: tessuto specializzato situato nella parete del quarto ventricolo, composto da cellule endoteliali più permeabili di quelle della barriera ematoencefalica, con fenestrazioni. Ciò consente un movimento più facile per l'epitelio sul lato apicale, che esprime ACE2, e funge da potenziale via d'ingresso per la proteina spike nel liquido cerebrospinale (CSF). (C) Ipotalamo: i taniciti ipotalamici sono osservati attorno al terzo ventricolo (III-V), esprimendo ACE2 e trasferendo la proteina spike alle regioni del nucleo arcuato (ARC), del nucleo ventromediale (VMN), del nucleo dorsomediale (DMN) e del nucleo periventricolare (PVN). Figura creata con BioRender.com.

e il morbo di Alzheimer (Sunada e altri, 2022). I cambiamenti olfattivi e cognitivi che persistono in alcuni pazienti affetti da COVID-19, insieme all'ipogonadismo a lungo termine negli uomini infettati da SARS-CoV-2, assomigliano alle conseguenze della carenza di GnRH. Ciò suggerisce che la neuroinvasione del sistema GnRH possa essere alla base di alcuni sintomi post-COVID, portando potenzialmente a un declino cognitivo accelerato o esacerbato (Sauve e altri, 2023). Inoltre, è stata riscontrata la morte dei neuroni GnRH nei cervelli post-mortem dei pazienti affetti da COVID-19, con conseguente riduzione significativa dell'espressione del GnRH. Anche gli epitelii olfattivi e vomeronasali umani fetali e i neuroni GnRH fetali (procedimento di questi epitelii) sembravano essere suscettibili alle infezioni (Sauve e altri, 2023).

La sindrome da stanchezza cronica (CFS) rimane un disturbo centrale e comune tra i pazienti post-COVID (Nalbandian e altri, 2023). La neuroinfiammazione cronica di basso grado indotta dal virus SARS-CoV-2 può spiegare la stanchezza cronica negli individui senza disfunzione cardiaca, polmonare o renale cronica (Mueller e altri, 2020). Inoltre, disfunzioni endocrine, come ipercortisolismo, ipotiroidismo o interruzione dell'asse HPA possono anche contribuire alla CFS (Bansal e altri, 2022). Uno studio su pazienti in fase di recupero da una precedente infezione da SARS-CoV ha rilevato che l'ipercortisolismo persisteva fino a 1 anno nella maggior parte dei pazienti, insieme a ipotiroidismo centrale e bassi livelli di deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) in alcuni pazienti, a supporto della carenza cronica di corticotropina (CRH). Gli autori hanno suggerito che la disfunzione ipotalamo-ipofisaria potrebbe derivare da ipofisite reversibile o da danno ipotalamico diretto (Leow e altri, 2005). In particolare, i gruppi di pazienti con CFS hanno mostrato un'attività dell'asse HPA attenuata, con una ridotta escrezione di cortisolo libero nelle 24 ore, una maggiore sensibilità all'ACTH e una risposta attenuata al CRH (Clauw e Chrousos, 1997). Pertanto, i pazienti con COVID prolungato che manifestano affaticamento inspiegabile, letargia, malessere, vertigini ortostatiche, anoressia e apatia, in particolare quelli con caratteristiche di ipotiroidismo che non rispondono all'idratazione e ai trattamenti tradizionali, devono essere valutati per la disfunzione dell'asse HPA (Bansal e altri, 2022).

I pazienti con COVID di lunga durata che manifestavano affaticamento generalizzato, depressione e punteggi di affaticamento erano positivamente correlati rispettivamente con i livelli sierici di cortisolo e tiroxina libera (FT4). Inoltre, i pazienti con affaticamento generalizzato mostravano livelli sierici di ormone della crescita (GH) più bassi e livelli più alti di FT4, mentre i pazienti con anosmia/disgeusia presentavano livelli sierici di cortisolo sierico significativamente più bassi. Livelli sierici di tireotropina (TSH) più elevati e rapporti FT4/TSH più bassi nei casi inizialmente gravi, hanno suggerito

ipotiroidismo occulto. Inoltre, il rapporto tra adrenocorticotropina plasmatica e cortisolo sierico è risultato ridotto nei pazienti con titoli anticorpali sierici SARS-CoV-2 relativamente elevati. Questi studi insieme (Tabella 1) forniscono la prova che gli impatti causati dalla proteina spike sui centri ipotalamici possono essere direttamente correlati con i sintomi NeuroPASC (Sunada e altri, 2022).

4 Proteina spike del SARS-CoV-2 e neuropatogenesi

Diversi studi sottolineano che i sintomi neurologici o i danni al sistema nervoso centrale non possono essere attribuiti esclusivamente all'infezione virale (Salomone, 2021). Uno studio recente indica che l'infezione non è necessaria per il deterioramento cognitivo nel COVID lungo (Fernandez-Castaneda et al., 2022). Questi risultati supportano fortemente la partecipazione di fattori diversi dalla proliferazione virale nel cervello come causa principale dei sintomi neurologici (Muhl e altri, 2020). Le proteine S, S1 e N sono rilevabili in circa il 65% dei pazienti con diagnosi di PASC diversi mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Dei tre antigeni, la proteina S viene rilevata più frequentemente nel 60% dei pazienti PASC-positivi. S1 viene rilevata in misura minore in circa un quinto dei pazienti e N viene rilevata raramente. Il rilevamento degli antigeni è più probabile nei pazienti che riportano sintomi gastrointestinali e neuropsichiatrici acuti di PASC (Swank e altri, 2023).

4.1 Disfunzione di picco e vascolare e rottura della barriera emato-encefalica

I principali meccanismi di disfunzione delle cellule endoteliali-EC sottostanti coinvolti nella patogenesi del COVID-19 includono: (i) apoptosi delle EC mediata dall'infezione da SARS-CoV-2; (ii) squilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)/sistema callicreina-chinina (KKS); (iii) attivazione del complemento; (iv) attivazione di vie di segnalazione infiammatorie, dello stress ossidativo mitocondriale e dei fattori di crescita, che promuovono il danno endoteliale (Jin e altri, 2020). D'altra parte, la disfunzione dell'EC può provocare infiltrazione di cellule infiammatorie-immunitarie e perdite vascolari, con conseguente edema (Teuwen e altri, 2020). I principali meccanismi proposti possono portare a: (i) la secrezione di citochine infiammatorie (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e chemiochine, che a loro volta

TABELLA 1 Impatti sull'asse ipotalamo-ipofisi e associazione con i sintomi NeuroPASC.

Area dell'asse ipotalamo-ipofisi	Funzione interessata	Sintomi NeuroPASC	Riferimenti
Asse ipotalamo-ipofisi-surrene	Regolazione del cortisolo e risposta allo stress	- Ansia e disturbi emotivi - Esaurimento e affaticamento mentale - Risposte allo stress disregolate	Alzahrani e altri (2021)Eong e altri (2022)
Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide	Metabolismo, energia e funzioni cognitive	- Stanchezza, letargia - Difficoltà di memoria e ragionamento - Disturbi dell'umore (ansia, irritabilità)	Bansal e altri (2022)
Asse ipotalamo-ipofisi-testicoli	Rilascio dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH)	- Disfunzione sessuale (diminuzione della libido, disfunzione erettile) - Cambiamenti dell'umore (irritabilità, depressione) - Deficit cognitivi	Ardestani Zadeh e Arab (2021), Selvaraj e altri (2021), ESauve e altri (2023)
Asse ipotalamo-ipofisi-somatotropo	Secrezione dell'ormone della crescita (GH)	- Sindrome da stanchezza cronica	Sunada e altri (2022)

può portare ad una “tempesta di citochine”; (ii) molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 e VAP-1); (iii) attivazione di Ang II-AT1R (Ferrario e altri, 2005) e produzione di IL-6/ROS (Akwii e altri, 2019); (iv) attivazione di KKS-B1/2R, aumento dei livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e attivazione di VEGFA/VEGFR2 (per maggiori dettagli vedere gli argomenti successivi) (Tong e altri, 2020). Questo insieme di cambiamenti patofisiologici è stato associato alla sindrome COVID lunga ed è noto come “COVID lungo vascolare” (Zanini e altri, 2024). In effetti, una relazione tra i livelli dei biomarcatori endoteliali e i livelli di citochine e chemiochine pro-infiammatorie è stata associata alla gravità del danno polmonare nel COVID-19 (Osburn e altri, 2022).

4.1.1 Spike e disfunzione endoteliale cerebrale

Il COVID vascolare prolungato può portare a neuroinfiammazione prolungata, disfunzione sinaptica e rilascio alterato di neurotrasmettitori, che a sua volta può portare a disfunzione cognitiva nei pazienti con PASC (Shabani e altri, 2023). Sorprendentemente, i macrofagi attivati dalle subunità S e S1 hanno indotto l'attivazione delle cellule endoteliali microvascolari polmonari umane, aumentando le molecole di adesione, i marcatori pro-coagulanti e le chemiochine (Rotoli e altri, 2021). Inoltre, è stato anche dimostrato che la proteina S induce la produzione di VEGF, un potente induttore della permeabilità vascolare. Ciò solleva la possibilità che l'attivazione vascolare da parte di infezioni virali o della proteina S, insieme a patologie cerebrali preesistenti (che sono più comuni negli individui anziani), li esponga a un rischio maggiore di sequele neurologiche da PASC (Agrawal e altri, 2022). D'altra parte, il virus SARS-CoV-2 e la proteina S possono interagire direttamente con la BBB, inducendo effetti pro-infiammatori, con conseguente aumento della permeabilità della BBB attraverso danni alle giunzioni strette (TJ) ma non alle giunzioni aderenti (AJ) (Suprewicz e altri, 2022). Sorprendentemente, le cellule epiteliali che esprimono la proteina S intracellulare hanno dimostrato di indurre una risposta infiammatoria nei macrofagi quando co-coltivate. Inoltre, la proteina S può interagire con i recettori Toll-like, i recettori TLR2 e TLR4 dei macrofagi e attivare vie di segnalazione che coinvolgono PI3K, AKT, MAPK e NF- κ B, con la successiva produzione di citochine pro-infiammatorie e molecole di adesione, come ICAM, VCAM ed E-selectina (Khan e altri, 2021; Zhao e altri, 2021). Inoltre, le citochine e le molecole di adesione sopra menzionate possono aumentare la permeabilità vascolare e la gravità dell'infiammazione è strettamente correlata al danno alla barriera emato-encefalica (Alquisiras-Burgos et al., 2021). La rilevanza della rottura della barriera emato-encefalica indotta dall'infiammazione periferica è discussa da Huang e altri (2021). D'altra parte, le cellule endoteliali microvascolari del cervello umano infette (hBMEC) hanno mostrato una bassa espressione della proteina TJ e una sovraespressione di citochine proinfiammatorie, chemiochine e molecole di adesione (Yang e altri, 2022). Le citochine proinfiammatorie IL-1 β hanno mostrato un'espressione di VEGF indotta dagli astrociti con la successiva matrice di rottura della proteina TJ mediata dalla metalloproteinasi-9 (MMP-9) (Ralay Ranaivo e altri, 2011).

4.1.2 Rottura di spike e glicocalice

Il glicocalice è uno strato che ricopre le cellule endoteliali luminale e contribuisce a mantenere l'omeostasi vascolare, il tono vascolare e la permeabilità, e inoltre modula l'adesione dei leucociti e l'infiammazione (Mockl, 2020). È stato recentemente riportato che il plasma dei pazienti COVID-19 ha indotto la perdita di glicocalice, con conseguente iperinfiammazione e stress ossidativo (Potje e altri, 2021), mentre il danno al glicocalice ha permesso il legame dell'S-ACE2, consentendo a sua volta l'ingresso virale (Targosz-Korecka e altri, 2021). Questi *in vitro* risultati sono supportati da segnalazioni di elevati livelli di sindecano-1 (SDC-1) in

pazienti convalescenti (Vollenberg e altri, 2021), suggerendo che il danno endoteliale persiste durante la progressione del COVID-19 e sottolinea un ruolo importante nel COVID lungo e possibilmente della proteina spike, data la sua persistenza in circolazione dopo l'infezione acuta.

4.1.3 Disfunzione delle punte e dei periciti

I periciti sono cellule contrattili che avvolgono i capillari regolando il flusso sanguigno nei tessuti, nel cervello, nel cuore e nei reni. L'infezione dei periciti da parte del SARS-CoV-2 è alla base sia dell'ingresso del virus nel sistema nervoso centrale sia della comparsa di sintomi neurologici, dovuti all'induzione di infiammazione perivascolare e alla compromissione della barriera ematoencefalica (Robles e altri, 2022). Inoltre, i periciti esposti alla proteina spike possono anche causare danni cerebrali mediati dai vasi. Studi suggeriscono che la proteina spike possa ridurre il flusso sanguigno capillare cerebrale, reclutando periciti reattivi nei tessuti danneggiati e contribuendo così ai danni alla microvascolatura cerebrale associati al COVID-19 (Robles e altri, 2022). Infatti, i periciti esposti alla punta hanno mostrato cambiamenti fenotipici associati ad una morfologia allungata e contratta insieme ad un'espressione aumentata di ACE2 e di proteine contrattili e miofibrogeniche (Khaddaj-Mallat e altri, 2021a). A livello funzionale, l'esposizione alla proteina S promuove il Ca²⁺-afflusso, la firma dei periciti contrattili. Inoltre, la proteina S ha indotto perossidazione lipidica, stress ossidativo e nitrosativo nei periciti, oltre a innescare la via di segnalazione di NF- κ B, aumentando così la produzione di citochine pro-infiammatorie coinvolte nell'attivazione e nel traffico di cellule immunitarie, che è anche potenziata dall'ipossia, una condizione associata alla malattia vascolare. Questi risultati indicano che la proteina S può compromettere le funzioni dei periciti cerebrali, il che a sua volta può portare a danno cerebrale mediato dai vasi (Khaddaj-Mallat e altri, 2021b). È interessante notare che il trattamento con ACE2 ha indotto una lieve costrizione capillare mediata dai periciti attraverso l'attivazione di AT1R, che è stata potenziata dall'RBD e dalle particelle virali pseudotipizzate a spike nel tessuto cerebrale umano e di criceto (Hirunpattarasilp e altri, 2023).

4.1.4 Attivazione dei mastociti e rottura della barriera emato-encefalica

Si suggerisce che la neuro-PASC possa (o almeno parzialmente) essere causata dall'attivazione dei mastociti cerebrali, che porterebbe all'infiammazione perivascolare e all'interruzione della connettività neuronale e della trasmissione del segnale neuronale (Teoharides e Kempuraj, 2023). I mastociti meningei sono in grado di compromettere l'integrità della barriera ematoencefalica e di favorire l'infiltrazione cerebrale delle cellule T (Sayed e altri, 2010), poiché i mastociti sono un attivatore precoce della neuroinfiammazione indotta da LPS e del danno alla barriera emato-encefalica nell'ippocampo (Wang e altri, 2020). Inoltre, si propone che la proteina S possa entrare nel cervello direttamente o attraverso l'attivazione dei mastociti, che quindi interrompe l'integrità della BBB (Teoharides e Kempuraj, 2023). Infatti, è stato dimostrato che l'attivazione dei mastociti innescata da spike/RBD induce fattori infiammatori nelle cellule endoteliali microvascolari del cervello umano e nella microglia (Wu e altri, 2024). Inoltre, l'attivazione e la degranolazione dei mastociti hanno distrutto le proteine delle giunzioni strette nelle cellule endoteliali microvascolari cerebrali e indotto l'attivazione e la proliferazione della microglia. Infine, la proteina S a lunghezza intera, ma non la RBD, ha stimolato la secrezione della citochina proinfiammatoria interleuchina-1 β (IL-1 β), nonché degli enzimi proteolitici chimasi e triptasi. Questo effetto è stato mediato da TLR4 per IL-1 β e dalla via ACE2 per chimasi e triptasi (Wu e altri, 2024). Questi risultati forniscono una forte evidenza che la proteina SARS-CoV-2/S contribuisce all'infiammazione stimolando i mastociti attraverso diversi recettori (Tsilioni e Theoharides, 2023).

4.2 Attivazione di Spike, microglia e astrociti

Le sottopopolazioni di microglia e astrociti associate al COVID-19 condividono caratteristiche con stati patologici precedentemente osservati nelle malattie neurodegenerative umane (Yang e altri, 2021). Ciò suggerisce che i processi neuroinfiammatori durante l'infezione iniziale del virus SARS-CoV-2 possono indurre la riprogrammazione delle cellule del SNC che contribuiscono alla neuroinfiammazione, alla neurodegenerazione e ai sintomi neurologici persistenti osservati nel neuro-PASC dopo l'infezione acuta da COVID-19 (Chagas e Serfaty, 2024). Alcuni meccanismi correlati alla deregolamentazione microgliale sono in fase di studio: (i) la diminuzione dei livelli microgliali di fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF); (ii) il coinvolgimento dell'inflammasoma NLRP3, legato alla riduzione della potenzializzazione a lungo termine (LTP); (iii) l'espressione deregolata di citochine, chemiochine e molecole del sistema del complemento, che interferisce con un'adeguata plasticità sinaptica e induce una rimozione sinaptica insufficiente o eccessiva; (iv) la mancanza di influenza della microglia sul rimodellamento della matrice, che promuove lo squilibrio E/I e compromette la maturazione dei circuiti neurali; e (v) l'interazione tra microglia e altre cellule immunitarie circolanti, come i linfociti T CD4+, che aggrava ulteriormente questi effetti. Questi meccanismi illustrano come una plasticità anomala contribuisca alle complicanze della neuro-PASC (Chagas e Serfaty, 2024). L'inflammasoma microgliale NLRP3 sembra essere un importante fattore di neurodegenerazione. È stato dimostrato meccanicisticamente che la proteina S può attivare NLRP3 nella microglia stimolata da LPS in modo ACE2-dipendente. La proteina spike può anche innescare l'inflammasoma nella microglia attraverso la segnalazione di NF- κ B, consentendone l'attivazione tramite ATP, nigericina o *alpha*-sinucleina. Questi e altri risultati (discussi di seguito) supportano il possibile coinvolgimento dell'attivazione dell'immunità innata microgliale da parte della proteina S nell'aumentata vulnerabilità allo sviluppo di sintomi neurologici simili al morbo di Parkinson negli individui infetti da COVID-19 (Albornoz e altri, 2023). Inoltre, il BDNF agisce sulla regolazione neuronale, sulla sopravvivenza e sulla plasticità neuronale. Riduzioni dei livelli plasmatici e cerebrali di BDNF sono comuni nei pazienti con malattie psichiatriche e neurodegenerative, probabilmente secondarie a uno stato di infiammazione cronica a carico del cervello (Lima Giacobbo e altri, 2019).

Tre percorsi potrebbero portare all'attivazione della microglia dal contatto diretto con le particelle virali: (i) attraverso il tratto olfattivo; (ii) attraverso la via ematogena ed endoteliale e (iii) attraverso la barriera emato-cerebrospinale (Robichaud e Chamard-Witkowski, 2023). La subunità S1 si è dimostrata sufficiente a provocare neuroinfiammazione, inclusa l'attivazione della microglia e l'espressione genica di molteplici citochine pro-infiammatorie e un comportamento animale alterato che ricorda i sintomi neurologici e cognitivi nei pazienti con COVID-19 (Frank e altri, 2022). Prove suggeriscono che la subunità S1 può viaggiare lungo i terminali dei neuroni nervosi e i suoi assoni fino al cervello e quindi attivare la microglia legandosi a TLR4, con conseguente aumento dell'espressione di citochine pro-infiammatorie come IL1 β e molecole presentanti l'antigene come MHC-II, molecole sovraregolate nei cervelli post-mortem di pazienti COVID-19. Pertanto, un'infezione cerebrale completa con replicazione virale non è necessaria per indurre neuroinfiammazione con sintomi neurologici, cognitivi e neuropsichiatrici causati dall'attivazione della microglia, dalla rimozione delle sinapsi e dalla morte neuronale (Frank e altri, 2022). D'altra parte, l'infiammazione sistemica per via ematogena e la successiva rottura della barriera emato-encefalica consentono l'ingresso periferico di cellule immunitarie e citochine nel SNC, attivando la microglia.

È noto che l'attivazione microgliale e la conseguente reattività astrocitaria compromettono la plasticità sinaptica e mielinica, inibiscono la neurogenesi ippocampale, promuovono l'eliminazione sinaptica inappropriata e portano all'eccitotossicità, responsabile della morte neuronale e degli oligodendrociti (Robichaud e Chamard-Witkowski, 2023). Una volta superata la barriera emato-liquorale, la presenza di una proteina spike nei ventricoli può avere un impatto ritardato sulla funzione cognitiva, riepilogando il PASC. È stato inoltre osservato che la neuroinfiammazione e la microglia ippocampali mediano la disfunzione mnemonica indotta da spike attraverso l'attivazione delle sinapsi complemento-dipendenti. È stato dimostrato che il blocco genetico o farmacologico della segnalazione di TLR4 protegge gli animali dall'eliminazione delle sinapsi e dalla disfunzione mnemonica indotta dall'infusione cerebrale di proteina S (Fontes-Dantas e altri, 2023). La risposta degli astrociti alle infezioni avviene attraverso il rimodellamento del metabolismo energetico, che influenza le vie metaboliche associate alla nutrizione dei neuroni e supporta la sintesi dei neurotrasmettitori. Il fenotipo secretorio alterato degli astrociti infetti compromette la vitalità neuronale. Questi eventi possono contribuire ad alterazioni neuropatologiche, sintomi neuropsichiatrici e deterioramento cognitivo. Sebbene evidenze sempre più numerose confermino che le manifestazioni neuropsichiatriche sono principalmente associate a grave infezione da COVID-19, è stata frequentemente osservata una disfunzione neuropsichiatrica a lungo termine dopo un'infezione lieve (Crunfli e altri, 2022). È interessante notare che una fototrasfezione di una singola cellula di mRNA che codificano per la proteina spike e il nucleocapside negli astrociti umani ha portato ad un'interferenza della traduzione dipendente dall'RNA (Wang e altri, 2024).

4.3 Effetto dei vaccini basati su Spike sul neuro-PASC

È stato suggerito che la proteina S, sia a seguito di infezione virale che post-vaccinazione, possa indurre manifestazioni patofisiologiche, in particolare neuroinfiammazione e alterazioni della plasticità sinaptica. Sono state infatti accumulate numerose evidenze riguardo all'induzione di effetti avversi indotti dalla vaccinazione. La sindrome post-vaccino COVID (PACVS) è stata associata, tra gli altri sintomi, ad affaticamento, disturbi cognitivi, mal di testa, alterazioni visive e dolori muscolari. Sono stati inoltre segnalati effetti avversi sui sistemi cardiovascolare e neurologico, nonché fenomeni autoimmuni e infiammatori (Finsterer, 2022; Liu e altri, 2022; Rodríguez e altri, 2022; Sriwastava e altri, 2022). Sono state riscontrate alterazioni nell'integrità della BBB dopo la vaccinazione contro il COVID-19 (Cabral e altri, 2022; Rastogi e altri, 2022). È stato dimostrato che il vaccino mRNA Spike (vaccino BNT162b2) somministrato durante la gravidanza altera significativamente l'espressione del gene WNT e i livelli di BDNF nei ratti neonati maschi e femmine, suggerendo che il vaccino potrebbe avere un impatto sui principali percorsi di neurosviluppo (Erdogan e altri, 2024). In questo studio, ratti maschi hanno mostrato comportamenti simili all'autismo, caratterizzati da una marcata riduzione dell'interazione sociale e da modelli comportamentali ripetitivi. Inoltre, si è osservata una sostanziale diminuzione del numero di neuroni in regioni critiche del cervello di ratto, indicando una potenziale neurodegenerazione o un neurosviluppo alterato. I ratti maschi hanno anche mostrato prestazioni motorie compromesse, evidenziate da una ridotta agilità e coordinazione (Erdogan e altri, 2024). Inoltre, la proteina spike della subunità S1 è stata rilevata nel sangue fino a 14 giorni, nel liquido cerebrospinale (CSF) fino a 2,5 mesi e nel latte materno fino a 45 giorni in individui dopo aver ricevuto una o due dosi di BNT162b2 o Moderna.

vaccini (mRNA-1273) (Hanna e altri, 2022; Ogata e altri, 2022). Tuttavia, studi prospettici hanno dimostrato che la vaccinazione, fino a due dosi, prima o dopo l'infezione da SARS-CoV-2 ha ridotto il rischio di sviluppo di sintomi prolungati con PASC dopo l'infezione (Simon e altri, 2021). Sorprendentemente, una o due dosi di vaccino non solo hanno dimostrato di ridurre il rischio di manifestare una gamma più ampia di sintomi, ma anche la mortalità (Taquet e altri, 2022). Sebbene l'esatto meccanismo di protezione sia sconosciuto, un basso numero di dosi di vaccino probabilmente potenzia la risposta immunitaria umorale (anti-S Abs) e cellulare, promuovendo la clearance dei reservoir virali ed eliminando così l'infiammazione cronica mediata dall'antigene SARS-CoV-2. Ciononostante, l'apparente effetto protettivo del COVID lungo conferito dai vaccini è stato recentemente messo in discussione, poiché alti titoli anticorpali indotti da vaccinazioni successive hanno mostrato di avere effetti opposti (Tsuchida et al., 2022). Questi ultimi risultati sollevano un allarme dovuto al verificarsi di successive ondate di infezioni, parallelamente al proseguimento dei programmi di vaccinazione in tutto il mondo.

4.4 Neuropatogenesi mediata dall'interazione tra spike e recettori cerebrali cellulari

Il SARS-CoV-2 infetta la cellula ospite attraverso la sua glicoproteina spike (Tortorici e altri, 2019). Dopo essere stata scissa dalla proteasi furina cellulare, la proteina S viene incorporata nella superficie virale come omotrimerico (Daly e altri, 2020). L'infezione inizia con il legame della subunità S1, principalmente attraverso il suo RBD, al recettore ACE2 (Hoffmann e altri, 2020b; Li e altri, 2020b). Tuttavia, SARS-CoV-2 utilizza anche altre molecole di superficie come recettori e corecettori a seconda del tipo di cellula (Gadanec e altri, 2021). Questi includono il recettore toll-like 4 (TLR4), la neuropilina-1 (NRP1), il cluster di differenziazione (CD147), la proteina regolata dal glucosio (GRP78), la dipeptidilpeptidasi umana 4 (DPP4), il legame RGD *beta* integrine, recettori dei prodotti finali della glicazione avanzata (RAGE) e recettore della transferrina (TfR) (Gadanec e altri, 2021). Dopo l'interazione iniziale, la serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2) e una disintegrina e metalloproteasi 17 (ADAM17) mediano la scissione della subunità S2, facilitando la fusione delle membrane virali e cellulari (Hoffmann e altri, 2020a).

4.4.1 ACE2

L'ACE2 è ampiamente espresso nelle cellule di sostegno dell'epitelio olfattivo. Tuttavia, alcuni studi hanno riportato l'assenza di ACE2 o la sua rilevazione a livelli inferiori nella maggior parte dei neuroni recettoriali olfattivi (Bilinska e altri, 2020). Al contrario, un'elevata espressione di ACE2 è stata osservata nel nervo terminale, un fascio bilaterale di fibre nervose che si estende attraverso lo spazio subaracnoideo dalla stria olfattiva mediale alla base del lobo frontale fino al setto nasale (Bilinska e altri, 2021). Uno studio sull'espressione di ACE2 in vari tipi di cellule e tessuti umani, incluse 21 diverse regioni anatomiche del cervello, ha rivelato che l'espressione complessiva di ACE2 nel cervello è bassa rispetto ad altri tessuti. L'espressione di ACE2 più elevata nel cervello è stata riscontrata nelle seguenti regioni: (i) il ponte e il midollo allungato nel tronco encefalico umano, che contengono i centri respiratori midollari (Lukiw e altri, 2022); (ii) organo subfornicale, area postrema, plesso coroideo e nucleo paraventricolare del talamo e dell'ipotalamo (Chen e altri, 2020; Ong e altri, 2022), con il plesso coroideo che mostra un'espressione ACE2 ubiquitaria (Piras e altri, 2022); E

(iii) CVO, in particolare nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo e nel plesso coroideo (Ong e altri, 2022).

I CVO sono strutture cerebrali che regolano l'omeostasi del corpo attraverso la comunicazione sangue-cervello (Muñoz, 2022). L'interazione tra la proteina S e ACE2 nelle regioni CVO è stata implicata nei cambiamenti ormonali e negli effetti psichiatrici, come la stanchezza postvirale, i disturbi del ciclo sonno-veglia, lo stress, l'ansia e la depressione (Rosenzweig e altri, 2020; Ardestani Zadeh e Arab, 2021; Jocher e altri, 2022). Uno studio ha rilevato che l'espressione di ACE2 nel cervello normale è più limitata al plesso coroideo e alle cellule ependimali rispetto ad altri tipi di cellule cerebrali. È interessante notare che si è osservata una sovraregolazione di ACE2 nelle cellule epiteliali di alcuni pazienti COVID-19 con coinvolgimento neurologico, in particolare nella sostanza bianca e nei pazienti con gravi sintomi neurologici (Lindskog e altri, 2022). Le cellule endoteliali microvascolari del cervello umano (hBMVEC) mostrano bassi livelli di ACE2, ma la proteina S ricombinante ha aumentato l'espressione di ACE2 (Reynolds e Mahajan, 2021). Allo stesso modo, la stimolazione della proteina S ha portato ad un aumento dell'espressione di ACE2 nei periciti vascolari del cervello umano (Khaddaj-Mallat e altri, 2021a). Sebbene gli studi che utilizzano il sequenziamento dell'RNA a singola cellula (scRNA-seq) abbiano rilevato bassi livelli di ACE2 nelle cellule cerebrali, è stata riscontrata un'espressione relativamente elevata di ACE2 in alcuni componenti dell'unità neurovascolare, in particolare nei periciti cerebrali (Muhl e altri, 2020). Inoltre, i capillari prominenti e i taniciti dell'ipotalamo esprimono TMPRSS-2 e ACE2, che possono facilitare l'infezione da SARS-CoV-2 nel tessuto cerebrale (Ternier e altri, 2020). Questi risultati suggeriscono che l'espressione di ACE2 nelle cellule murali vascolari, come i periciti, le rende un bersaglio più probabile dell'infezione da SARS-CoV-2.

4.4.2 S/ACE2-*beta* interazione dell'integrina nelle cellule endoteliali della barriera emato-encefalica

La proteina ACE2 funziona sia come recettore primario per SARS-CoV-2 sia come modulatore del sistema RAAS. ACE2 converte l'angiotensina (Ang) I in Ang 1-9 e l'angiotensina II (Ang II) in Ang 1-7, portando a livelli ridotti di Ang II e ad un'attivazione attenuata del recettore AT1R (Donoghue e altri, 2000). In seguito all'infezione virale, l'internalizzazione di ACE2 altera l'equilibrio del RAAS, con conseguente aumento dei livelli di Ang II e una maggiore attivazione di AT1R. L'asse Ang II/AT1R media diverse risposte biologiche, tra cui la vasocostrizione, il rilascio di chemiochine e citochine pro-infiammatorie (MCP-1, IL-1 β , IL-6, TNF-*alfa*, e IFN-*gamma*), inibizione delle citochine antinfiammatorie come IL-10 e aumento della produzione di ROS (de Queiroz e altri, 2020). L'aumento delle chemiochine può portare all'attivazione, alla chemoattrazione e all'infiltrazione di linfociti T (LT), neutrofili e monociti nel tessuto cerebrale. Inoltre, l'attivazione dell'asse Ang-II/AT1R può promuovere l'attivazione di ADAM17, la transattivazione di RAGE1 e le risposte infiammatorie mediate da NF- κ B in vari tipi cellulari (Pickering e altri, 2019). L'attivazione di ADAM17 determina la scissione e la rimozione dell'ectodominio ACE2, riducendo ulteriormente i livelli di ACE2 sulla superficie cellulare, aumentando l'attività dell'asse Ang II/AT1R e creando un ciclo di feedback positivo. L'iperattivazione di ADAM17 porta anche alla rimozione di fattori infiammatori come il TNF- α , *alfa*, IL-6R, IL-6 e TNFR1/2 e VEGF, che possono contribuire alla risposta infiammatoria acuta e all'attivazione della cascata della coagulazione (Zipeto e altri, 2020).

Ricerche recenti hanno dimostrato che la regolazione dell'espressione di ACE2 dipendente da ADAM17 è collegata all'espressione del recettore della bradichinina B1 nelle colture primarie di neuroni ipotalamici (Parekh e Sriramula, 2020). Inoltre, l'attivazione di ADAM17 può inibire l'assone

rimielinizzazione mediante il blocco della neuregulina 1 di tipo III (NRG1-III). La demielinizzazione assonale può derivare dall'aumento di ROS e citochine e potenzialmente dal danno virale diretto sia al SNC che al sistema nervoso periferico (SNP) (La Marca e altri, 2011). L'associazione tra l'espressione e l'attività elevate di ADAM17 con esiti clinici peggiori e aumento della mortalità sottolinea il significato di questa metalloproteinasi nella fisiopatologia del COVID-19 (Sun e altri, 2024). L'interazione tra la proteina spike (S) e ACE2 può anche attivare meccanismi intracellulari che coinvolgono ADAM17. In particolare, è stato dimostrato che il legame della subunità S1 con ACE2 induce il rilascio di ACE2 mediato da ADAM17 e il rilascio di IL-6 negli adipociti (Ardiana e altri, 2023). Inoltre, l'interazione del dominio di legame del recettore (RDB) della proteina S con ACE2 o β -integrina può innescare eventi di segnalazione intracellulare sequenziali. Un aumento di

Ca citoplasmatico²⁺ inizialmente attiva TMEM16/Anoctamin-6 "scramblasi", che portano alla traslocazione della fosfatidilserina (PtdSer) al foglietto della membrana esterna (Braga e altri, 2021). La traslocazione di PtdSer può quindi attivare ADAM17 sulla membrana cellulare e la via di coagulazione estrinseca attraverso il fattore tissutale (TF) (Sommer e altri, 2016). In particolare, aumenti transitori del Ca citoplasmatico²⁺, l'attività di TMEM16 e la traslocazione di PtdSer sono state osservate anche nei periciti cerebrali, stimolati sia con la proteina S a lunghezza intera che con il frammento RBD (Khaddaj-Mallat e altri, 2021a). Infine, ADAM10/17 è anche coinvolta nell'attivazione di NOTCH, una proteina infiammatoria di fase acuta che può indurre la produzione di citochine proinfiammatorie come TNF- α e IL-6 (Bozkulak e Weinmaster, 2009). Pertanto, l'attivazione di ADAM17 mediata dalla proteina spike nell'endotelio vascolare cerebrale emerge come un fattore critico in

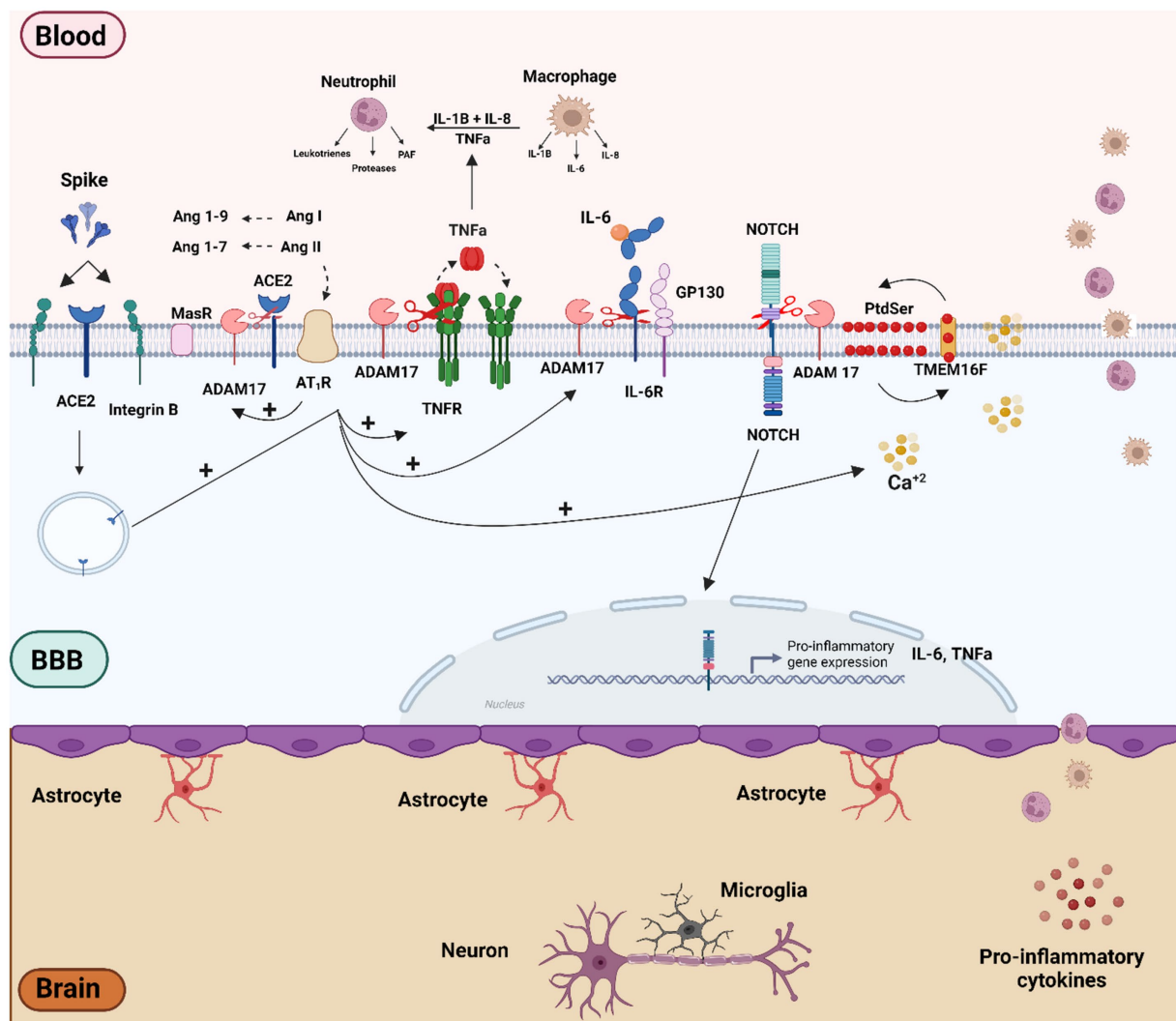


FIGURA 2

Panoramica schematica dei meccanismi molecolari correlati all'effetto di SARS-CoV-2 e della proteina S sulla disfunzione vascolare e sulla distruzione della barriera emato-encefalica. Le cellule vascolari e i periciti della barriera emato-encefalica possono essere attivati dall'infezione da SARS-CoV-2 o dal legame della proteina spike ai recettori ACE2 e β -integrina. Lo squilibrio della via RAS mediato dalla downmodulazione di ACE2 può portare all'attivazione dell'asse Ang II/AT1R. Sia l'attivazione di AT1R che l'infezione virale stessa possono innescare diverse vie di segnalazione intracellulare, come il Ca²⁺-L'afflusso e l'attivazione di TMEM16F-scramblasi e l'esternalizzazione di PtdSer sulla membrana cellulare esterna, culminano nell'attivazione di ADAM17. L'attività sheddasica di ADAM17, insieme all'attivazione di RAGE mediata da AT1R, può svolgere un ruolo preponderante nel processo infiammatorio, attivando fattori infiammatori come le proteine NOTCH e NF- κ B, che a loro volta possono portare alla produzione di fattori pro-infiammatori come TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-1 β . Figura creata con BioRender.com.

patogenesi, che potenzialmente porta a infiammazione, disfunzione vascolare, perdite, edema e attivazione della cascata della coagulazione (Figura 2).

4.4.3 Interazione S/TLR4 nelle cellule della microglia

I recettori Toll-like (TLR) sono essenziali per avviare la risposta immunitaria innata alle infezioni, allo stress o alle lesioni e sono attivati da vari modelli molecolari associati ai patogeni (PAMP) (Kawasaki e Kawai, 2014). La ricerca ha dimostrato che la proteina S del SARS-CoV-2 si lega al TLR4 con maggiore affinità rispetto all'ACE2 (Choudhury e Mukherjee, 2020), portando a una segnalazione aberrante che contribuisce alla risposta iperinflammatoria osservata nei pazienti COVID-19 (Aboudounya e Heads, 2021). *In vitro* studi hanno anche dimostrato che la proteina S attiva TLR2/4 nelle cellule fagocitiche, stimolando la produzione di mediatori pro-infiammatori (Khan e altri, 2021). La microglia, il tipo di cellule immunitarie più abbondante nel sistema nervoso centrale, svolge un ruolo fondamentale nelle malattie neuroinfiammatorie (Dheen e altri, 2007). Le cellule microgliali possono esibire sia attività protettive che dannose durante l'encefalite virale, a seconda dello stadio dell'infezione (Chen e altri, 2019). L'iniezione della subunità S1 nel cervello tramite intracisterna magna (ICM) ha modulato l'espressione genica neuroimmunitaria in diverse regioni del cervello (tra cui ipotalamo, ippocampo e corteccia frontale) influenzando geni come *Iba1*, *Cd11b*, *MhcIIa*, *Cd200r1*, *Gfap*, *Tlr2*, *Tlr4*, *Nlrp3*, *Il1b* e *Hmgb1*, così come i livelli di proteine (IFN- γ , IL-1 β , TNF, CXCL1, IL-2, IL-10) fino a 7 giorni dopo il trattamento S1 (Frank e altri, 2022). Inoltre, la subunità S1 ha indotto cambiamenti comportamentali simili a quelli osservati nel PASC. L'infusione della proteina S nel cervello dei topi ha anche compromesso la funzione cognitiva attraverso la distruzione delle sinapsi mediata dal complemento, mimando la sindrome post-COVID-19 (Fontes-Dantas e altri, 2023).

La segnalazione TLR4 è stata identificata come la via primaria responsabile della disfunzione cognitiva a lungo termine dopo l'infezione da COVID-19 negli esseri umani, con il genotipo GG TLR4-2604G > A (rs10759931) che funge da marcatore per un esito cognitivo scarso (Fontes-Dantas e altri, 2023). *In vitro* studi hanno inoltre dimostrato che la subunità S1 induce l'espressione genica pro-infiammatoria (TNF- α , IL-6, IL-1 β e iNOS/NO) e l'attivazione di NF- κ B nelle linee cellulari della microglia BV-2 del topo (Olajide e altri, 2022). S1 ha anche aumentato l'espressione e l'attivazione dei recettori purinergici, come P2x7, nelle cellule BV-2 e ha attivato il percorso di segnalazione TLR4 (Olajide e altri, 2022). In particolare, l'attivazione di P2X7 dipendente da Pannexin-1/ATP agisce come un secondo segnale di attivazione del sistema dell'inflammasoma in seguito all'attivazione del percorso TLR4-NF κ B (Yue et al., 2023). Le vie dell'inflammasoma P2x7 e NLRP3 sono essenziali per l'infezione da SARS-CoV-2 e coinvolte nella patogenesi del COVID-19 (Lecuyer e altri, 2023). D'altra parte, l'attivazione dei recettori purinergici P2 dipendenti da PANX-1/ATP può anche indurre l'attivazione di ADAM17/10 tramite il percorso di segnalazione ERK e PI3K, insieme alla traslocazione di PtdSer attraverso l'aumento del Ca intracellulare²⁺ afflusso (Pupovac e altri, 2015). Pertanto, S-TLR4/Pannexin1/ATP/P2X7 e S-ACE2/Ca²⁺/I percorsi TMEM16/PtdSer possono migliorare sinergicamente l'attività di ADAM17 (Sommer e altri, 2016). Di conseguenza, l'attivazione di ADAM17 mediata dalla segnalazione del recettore TLR4 e ACE2 può rappresentare un altro meccanismo attraverso il quale SARS-CoV-2 induce la neuroinfiammazione

e microcoagulopatie osservate nel neuro-PASC (Figura 3; Patra e altri, 2020).

4.4.4 Interazione S/NRP1-CD147-DPP4 negli astrociti

NRP1 è espresso nell'epitelio olfattivo e in alcuni tessuti e cellule cerebrali, evidenziando il suo potenziale ruolo nell'infezione del sistema nervoso centrale e nella neuropatogenesi (Cantuti-Castelvetri et al., 2020; Davies e altri, 2020; Lechien e altri, 2020; Hopkins e altri, 2021; Kong e altri, 2022). Sebbene gli astrociti non presentino livelli rilevabili di ACE2, esprimono in particolare livelli elevati di NRP1 (Potokar e altri, 2023). I dati quantitativi di RNA e proteine da periciti e astrociti estratti dalla barriera ematoencefalica indicano livelli moderati di espressione di ACE2 e TMPRSS-2 negli astrociti, ma livelli elevati di espressione di NRP1, con periciti che mostrano un'espressione proteica variabile di ACE2, NRP1 e un'espressione mRNA di TMPRSS-2 più elevata (Malik e altri, 2023). Sebbene sia gli astrociti che i periciti consentano l'infezione virale, le prove suggeriscono che gli astrociti producono livelli virali più elevati nei supernatanti delle colture rispetto ai periciti.

L'importanza dell'infezione da SARS-CoV-2 mediata da NRP1 negli astrociti è stata dimostrata da studi istopatologici e molecolari utilizzando un anticorpo neutralizzante anti-NRP1 e siNRP1 (Crunfli e altri, 2022). Inoltre, l'infezione degli astrociti da parte di SARS-CoV-2 porta a un aumento dell'espressione di IFN e mediatori infiammatori, insieme a una riduzione dell'espressione di ioni e trasportatori di neurotrasmettitori. Questi eventi causano la disfunzione e la morte dei neuroni non infetti, contribuendo a deficit del sistema nervoso centrale (Kong e altri, 2022). È interessante notare che sia i livelli di espressione che la percentuale di astrociti che esprimono mRNA NRP1 erano più elevati negli astrociti dei pazienti COVID-19 rispetto ai controlli (Crunfli e altri, 2022).

NRP1 si lega al fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A) e in alternativa a virus come il virus di Epstein-Barr (EBV) e il virus linfotropico delle cellule T umane-1 (HTLV-1) (Wang e altri, 2015; Mercurio, 2019). Pertanto, NRP1 svolge un ruolo critico nell'angiogenesi vascolare, promuovendo la crescita, la sopravvivenza e l'auto-rinnovamento, ed è anche coinvolto nella guida assonale sia nel SNC che nel sistema nervoso periferico attraverso interazioni con VEGFR2 nelle cellule endoteliali vascolari (Raimondi e Ruhrberg, 2013; Mercurio, 2019). È interessante notare che il VEGF sovraregola il clivaggio di NRP1 mediato da ADAM9/10, rilasciando frammenti sia extracellulari che citoplasmatici. Il frammento citoplasmatico inibisce l'angiogenesi e la migrazione indotte dall'asse VEGF/VEGFR-2/NRP1 attraverso un meccanismo di feedback negativo (Figura 4; Mehta e altri, 2018). Questo fenomeno può essere significativo nella patogenesi del COVID-19, poiché sono stati osservati livelli elevati di VEGFA nei polmoni dei pazienti COVID-19 deceduti (Ackermann e altri, 2020). Al contrario, la downregulation di NRP1 è stata associata all'accumulo di ferro, all'inibizione della crescita cellulare e all'immunosenesenza, suggerendo un possibile ruolo per la diffusione di NRP1 mediata da ADAM9/10 nei sintomi PASC (Issitt e altri, 2019; Hanson e altri, 2024).

Oltre a NRP1, la proteina S si lega con elevata affinità anche a CD147 e DPP4/CD26 (Li e altri, 2020a). L'espressione di DPP4 e CD147 aumenta in risposta all'infiammazione negli astrociti reattivi, potenzialmente contribuendo in modo significativo al legame virale e all'ingresso in astrociti (Andrews e altri, 2022). L'induzione di citochine infiammatorie può a sua volta portare ad un aumento dei livelli di VEGFA. Pertanto, la sovraregolazione dei recettori virali negli astrociti può agire come meccanismo di feedback positivo durante l'infezione virale (Figura 4; Potokar e altri, 2023).

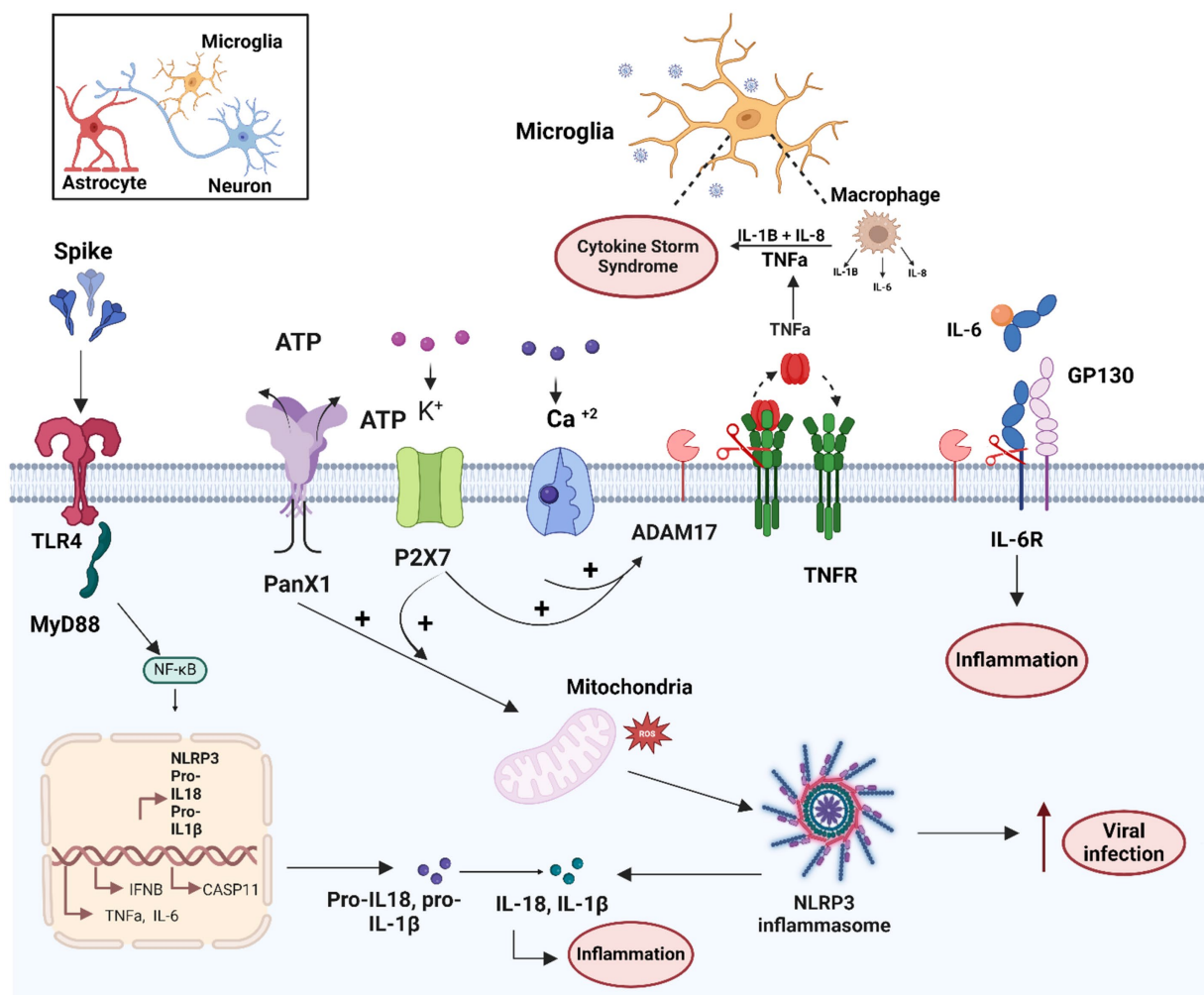


FIGURA 3

Panoramica schematica dei meccanismi molecolari correlati all'attivazione della microglia da parte del SARS-CoV-2 e della proteina S. Le cellule microgliali possono principalmente essere attivate dalla proteina spike SARS-CoV-2/S attraverso la via di segnalazione TLR4. Inoltre, la proteina S aumenta l'attività del canale ionico ATP⁺, di PANX1 e del recettore purinergico P2X7/K⁺, che insieme all'afflusso di calcio può portare all'attivazione di ADAM17 e alla disfunzione mitocondriale. Sia l'attivazione di TLR4 che di PANX1/P2X7 può portare all'attivazione del fattore di trascrizione NF-κB e all'attivazione del sistema dell'inflammasoma. Questi meccanismi insieme portano alla produzione di citochine pro-infiammatorie come TNF-α, IL-6, IL-1β e IL-18, coinvolte nella tempesta citochinica e nell'aumento dell'infezione virale. Figura creata con BioRender.com.

4.5 Ipotesi di interazione tra recettori cellulari e spike su neuro-PASC fisiopatologia

Questa sezione ha introdotto dati esaustivi a supporto del ruolo della proteina SARS-CoV-2/S nella fisiopatologia del neuro-PASC. Infatti, l'interazione della proteina spike con specifici recettori cellulari in vari tipi di cellule del sistema nervoso centrale (SNC), come cellule endoteliali, mastociti, periciti, microglia e astrociti, può essere fondamentale nello sviluppo dei meccanismi fisiopatologici associati ai sintomi del neuro-PASC. I meccanismi molecolari proposti, derivanti dalle interazioni tra la proteina spike e specifici recettori cellulari in varie cellule e tessuti del sistema nervoso centrale (SNC), possono essere riassunti come segue: (i) L'interazione tra la proteina spike e ACE2/*beta* l'integrina nelle cellule endoteliali della barriera emato-encefalica può portare alla downregulation dell'ACE2, all'aumento dell'attività di AngII/AT1R, all'attivazione di ADAM17/NOTCH e alla produzione di citochine pro-infiammatorie; (ii) L'interazione della proteina spike

con TLR4 nelle cellule microgliali può attivare NFκ-B/Panx1/P2x7, portando alla successiva attivazione di NLRP3/ADAM17 e alla produzione di citochine pro-infiammatorie; (iii) L'interazione S/NRP1-CD147-DPP4 negli astrociti coinvolge la modulazione di NRP1/VGEF, che causa disfunzione mitocondriale e senescenza cellulare, mentre le citochine pro-infiammatorie microgliali possono indurre la regolazione positiva di CD147 e DPP4, con conseguente aumento dell'espressione di NRP1.

5 Osservazioni conclusive e direzioni future

Nonostante gli importanti progressi nella prevenzione dei casi gravi di COVID-19 attraverso la vaccinazione, l'emergere della sindrome da COVID-19 prolungata, e in particolare della neuro-PASC, rappresenta una nuova sfida. Pertanto, in questo articolo forniamo prove esaustive per comprendere meglio i processi fisiologici alla base

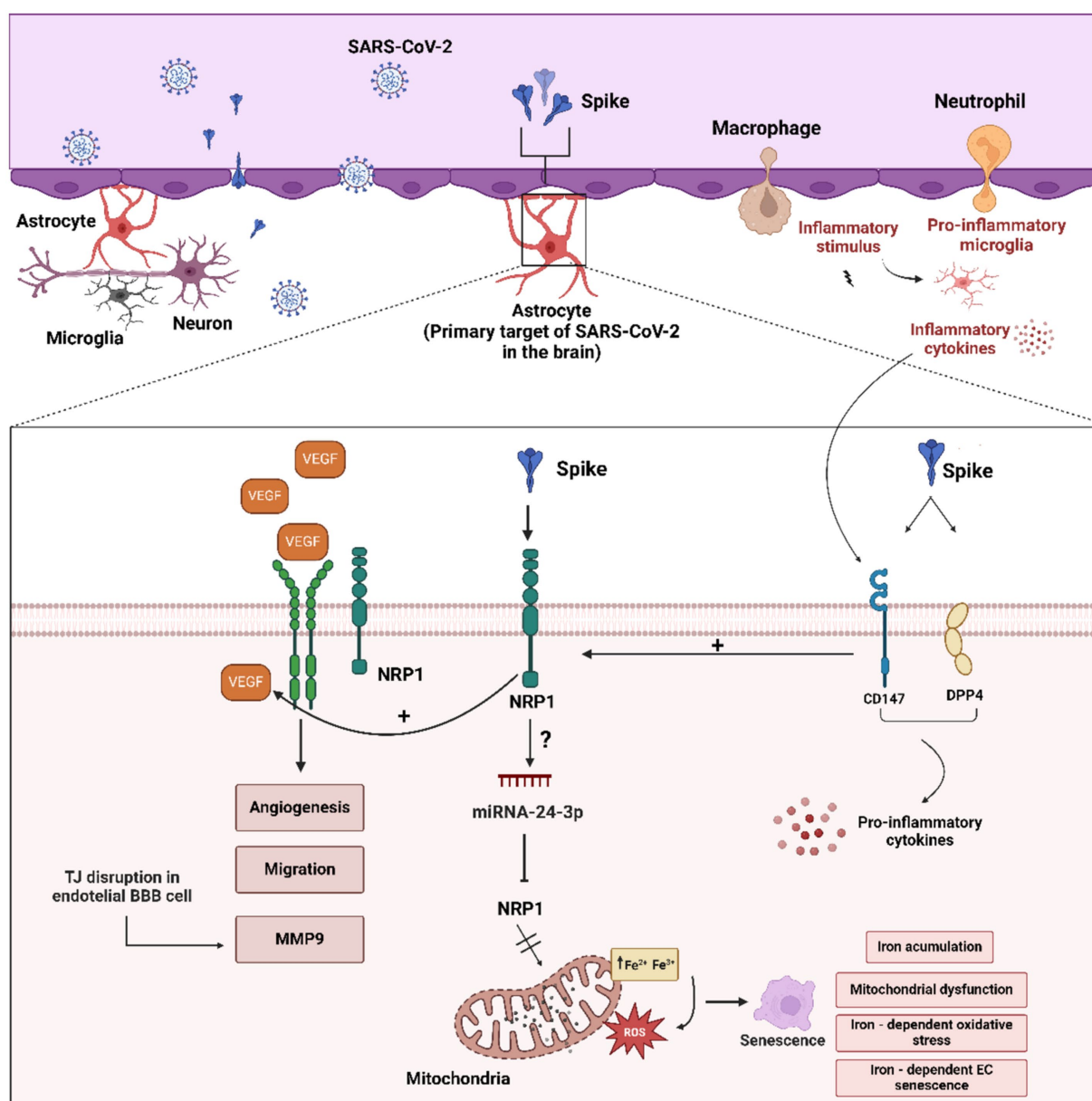


FIGURA 4

Panoramica schematica dei meccanismi molecolari correlati all'attivazione degli astrociti da parte di SARS-CoV-2 e della proteina S. L'attivazione degli astrociti, definita "astrogliosi", può essere mediata dall'interazione tra i recettori CD147/DPP4 e NRP1 e SARS-CoV-2 e la proteina S. L'attivazione di CD147/DPP4 può aumentare le citochine proinfiammatorie, la produzione di VEGF e l'attivazione di NRP1. Inoltre, VEGF-VEGF-R2/NRP1 è in grado di indurre angiogenesi, migrazione e distruzione delle proteine TJ nelle cellule endoteliali capillari della barriera emato-encefalica (BEE). Inoltre, un eccesso di VEGF può attivare le metalloproteinasi ADAM9/10 con il conseguente rilascio del dominio extracellulare di NRP1 e della coda citoplasmatica, inibendo la via di segnalazione di VEGF-NRP1 con un meccanismo di feedback negativo. Figura creata con [BioRender.com](#).

neuro-PASC, che evidenzia l'attivazione di astrociti e periciti nella disfunzione vascolare. Questa disfunzione può portare all'alterazione della barriera ematoencefalica (BEE), così come delle regioni carenti di BEE, cruciali per l'omeostasi corporea basata sulla comunicazione tra sangue e cervello. Pertanto, neuro-PASC sembra manifestarsi come un disturbo dell'interfaccia ematoencefalica.

In questo scenario, la proteina spike del SARS-CoV-2 emerge come un fattore significativo che contribuisce alla disfunzione delle cellule endoteliali, del glicocalice, dei periciti e degli astrociti. La proteina spike può anche interagire con i nuclei secretori e sensoriali, come quelli dell'ipotalamo.

influenzando la regolazione ormonale e l'equilibrio del sistema nervoso centrale. Inoltre, i meccanismi molecolari alla base degli effetti di Neuro-PASC potrebbero essere dovuti (o almeno in parte) all'induzione di processi infiammatori e microcoagulopatie innescati dal legame delle proteine S e/o S1 ai recettori virali espressi a livello endoteliale e tissutale cerebrale. In sintesi, i dati completi presentati in questo studio evidenziano la necessità di approfondire lo studio dei meccanismi molecolari alla base di Neuro-PASC, principalmente correlati alla proteina S, soprattutto alla luce delle ondate di infezioni in corso e degli sforzi vaccinali globali incentrati sulla proteina S.

Dichiarazione di disponibilità dei dati

I contributi originali presentati nello studio sono inclusi nell'articolo/ materiale supplementare; ulteriori richieste possono essere rivolte all'autore corrispondente.

Contributi degli autori

FM: Concettualizzazione, Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e editing. JP: Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e editing. JO: Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e editing. GA: Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e editing. CS: Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e editing, Indagine. ON: Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e editing. BR: Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e editing. EA: Concettualizzazione, Supervisione, Scrittura - bozza originale, Scrittura - revisione e editing.

Finanziamento

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto alcun sostegno finanziario per la ricerca, la redazione e/o la pubblicazione del presente articolo.

Riferimenti

- Aboudounya, MM, e Heads, RJ (2021). COVID-19 e recettore toll-like 4 (TLR4): SARS-CoV-2 può legarsi e attivare TLR4 per aumentare l'espressione di ACE2, facilitando l'ingresso e causando iperinfiammazione. *Inflammation mediat.* 2021, 8874339–8874318. doi: 10.1155/2021/8874339
- Ackermann, M., Verleden, SE, Kuehnelt, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., et al. (2020). Endotelialite vascolare polmonare, trombotici e angiogenesi nel COVID-19. *Laurea in ingegneria meccanica* 383, 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
- Adingupu, DD, Soroush, A., Hansen, A., Twomey, R. e Dunn, JF (2023). Ipossia cerebrale, deterioramento neurocognitivo e qualità della vita nelle persone post-COVID-19. *J. Neurol.* 270, 3303–3314. doi: 10.1007/s00415-023-11767-2
- Agrawal, S., Farfel, JM, Arfanakis, K., Al-Harathi, L., Shull, T., Teppen, TL, et al. (2022). Le autopsie cerebrali di pazienti COVID-19 in condizioni critiche dimostrano un profilo eterogeneo di danno vascolare acuto, infiammazione e malattie cerebrali croniche legate all'età. *Acta Neuropathol. Commun.* 10:186. doi: 10.1186/s40478-022-01493-7
- Akwii, RG, Sajib, MS, Zahra, FT e Mikelis, CM (2019). Ruolo dell'angiopoietina-2 nella fisiologia e fisiopatologia vascolare. *Cellule* 8:471. doi: 10.3390/cellule8050471
- Al-Aly, Z., Xie, Y. e Bowe, B. (2021). Caratterizzazione ad alta dimensionalità delle sequele post-acute del COVID-19. *Natura* 594, 259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9
- Albornoz, EA, Amarilla, AA, Modhiran, N., Parker, S., Li, XX, Wijesundara, DK, et al. (2023). Il SARS-CoV-2 induce l'attivazione dell'infiammasoma NLRP3 nella microglia umana attraverso la proteina spike. *Psichiatria Mol.* 28, 2878–2893. doi: 10.1038/s41380-022-01831-0
- Alquisiras-Burgos, I., Peralta-Arrieta, I., Alonso-Palomares, LA, Zacapala-Gomez, AE, Salmeron-Barcenas, EG, e Aguilera, P. (2021). Complicazioni neurologiche associate al danno della barriera ematoencefalica indotto dalla risposta infiammatoria durante l'infezione da SARS-CoV-2. *Mol. Neurobiol.* 58, 520–535. doi: 10.1007/s12035-020-02134-7
- Alzahrani, AS, Mukhtar, N., Aljomaiah, A., Aljamei, H., Bakhsh, A., Alsudani, N., et al. (2021). L'impatto dell'infezione virale COVID-19 sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. *Endocr. Pr.* 27, 83–89. doi: 10.1016/j.epr.2020.10.014
- Andrews, MG, Mukhtar, T., Eze, UC, Simoneau, CR, Ross, J., Parikshak, N., et al. (2022). Tropismo di SARS-CoV-2 per gli astrociti corticali umani. *Proc. Acad. Naz. Sci. USA* 119:e2122236119. doi: 10.1073/pnas.2122236119
- Ardestani Zadeh, A., e Arab, D. (2021). COVID-19 e apparato riproduttivo maschile: caratteristiche patogeniche e possibili meccanismi. *J. Mol. Histol.* 52, 869–878. doi: 10.1007/s10735-021-10003-3
- Ardiana, M., Suryawan, IGR, Hermawan, HO, Harsoyo, PM, Sufiyah, IM, Muhammad, AR, et al. (2023). Perindopril e losartan attenuano i fattori pro-coagulazione negli adipociti umani esposti alla proteina spike SARS-CoV-2. *J. Physiol. Pharmacol.* 74:3. doi: 10.26402/jpp.2023.3.03
- Ayoubkhani, D., Bosworth, ML, King, S., Pouwels, KB, Glickman, M., Nafilyan, V., et al. (2022). Rischio di COVID lungo nelle persone infette da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 dopo 2 dosi di vaccino contro la malattia da coronavirus 2019: studio di coorte basato sulla comunità. *Forum aperto Infect. Dis.* 9:ofac464. doi: 10.1093/ofid/ofac464
- Baig, AM, Khaleeq, A., Ali, U. e Syeda, H. (2020). Evidenze del virus COVID-19 che colpisce il sistema nervoso centrale: distribuzione tissutale, interazione ospite-virus e meccanismi neurotropici proposti. *ACS Chimica e Neuroscienze* 11, 995–998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122
- Bansal, R., Gubbi, S. e Koch, CA (2022). COVID-19 e sindrome da stanchezza cronica: una prospettiva endocrina. *J. Clin. Trad. Endocrinol.* 27:100284. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100284
- Bentivoglio, M., Kristensson, K. e Rottenberg, ME (2018). Organi circumventricolari e neurotropismo parassitario: porte d'accesso al cervello trascurate? *Fronte. Immunol.* 9:2877. doi: 10.3389/fimmu.2018.02877
- Bilinska, K., Jakubowska, P., Von Bartheld, CS, e Butowt, R. (2020). Espressione delle proteine di ingresso del SARS-CoV-2, ACE2 e TMPRSS2, nelle cellule dell'epitelio olfattivo: identificazione dei tipi cellulari e andamento con l'età. *ACS Chimica e Neuroscienze* 11, 1555–1562. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00210
- Bilinska, K., von Bartheld, CS, e Butowt, R. (2021). L'espressione della proteina di ingresso del virus ACE2 nel nervo terminale rivela il potenziale per una via alternativa all'infezione cerebrale nel COVID-19. *Front. Cell. Neurosci.* 15:674123. doi: 10.3389/fncel.2021.674123
- Bouzid, D., Visseaux, B., Kassassey, C., Daoud, A., Femy, F., Hermand, C., et al. (2022). Confronto tra pazienti infetti da varianti Delta e Omicron di COVID-19 che si presentano ai pronto soccorso di Parigi: uno studio di coorte retrospettivo. *Laurea in medicina interna*. 175, 831–837. doi: 10.7326/M22-0308
- Bozkulak, EC, e Weinmaster, G. (2009). Uso selettivo di ADAM10 e ADAM17 nell'attivazione della segnalazione di Notch1. *Biologia cellulare mol.* 29, 5679–5695. doi: 10.1128/MCB.00406-09
- Braga, L., Ali, H., Secco, I., Chiavacci, E., Neves, G., Goldhill, D., et al. (2021). I farmaci che inibiscono le proteine TMEM16 bloccano i sincizi indotti dal picco SARS-CoV-2. *Natura* 594, 88–93. doi: 10.1038/s41586-021-03491-6
- Bull-Otterson, L., Boehmer, TK, Adjei, S., Gray, S. e Harris, AM (2022). Condizioni post-COVID tra i sopravvissuti adulti al COVID-19 di età compresa tra 18 e 64 anni e ≥65 anni — Stati Uniti, marzo 2020–novembre 2021. *MMWR* 71, 713–717.
- Cabral, G., Goncalves, C., Serrazina, F. e Sa, F. (2022). Mielite negativa alla RM indotta dal vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19. *J. Clin. Neurol.* 18, 120–122. doi: 10.3988/jcn.2022.18.1.120
- Cai, M., Xie, Y., Topol, EJ e Al-Aly, Z. (2024). Esiti triennali delle sequele post-acute di COVID-19. *Nat. Med.* 30, 1564–1573. doi: 10.1038/s41591-024-02987-8

Ringraziamenti

Vorremmo ringraziare Bruno Pereira de Melo, Taynah Oliveira do Nascimento e Jhessica Adriane Mello da Silva per il supporto tecnico.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che la ricerca è stata condotta in assenza di qualsiasi rapporto commerciale o finanziario che potrebbe essere interpretato come un potenziale conflitto di interessi.

Nota dell'editore

Tutte le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Qualsiasi prodotto che possa essere valutato in questo articolo, o qualsiasi affermazione che possa essere fatta dal suo produttore, non è garantito o avallato dall'editore.

- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, LD, Djannatian, M., Franz, J., Kuivaniemi, S., et al. (2020). La neuropilina-1 facilita l'ingresso e l'infettività delle cellule SARS-CoV-2. *Scienza* 370, 856–860. doi: 10.1126/science.abd2985
- Cao, X., Nguyen, V., Tsai, J., Gao, C., Tian, Y., Zhang, Y., et al. (2023). La proteina spike del SARS-CoV-2 induce perturbazioni trascrizionali a lungo termine dei geni metabolici mitocondriali, causa fibrosi cardiaca e riduce la contrattilità miocardica nei topi obesi. *bioRxiv* 74:101756. doi: 10.1101/2023.01.05.522853
- Chaganti, J., Poudel, G., Cysique, LA, Dore, GJ, Kelleher, A., Matthews, G., et al. (2024). Distruzione della barriera ematoencefalica ed eccitotossicità glutamatergica nelle sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2 e nel deterioramento cognitivo: potenziali biomarcatori e una finestra sulla patogenesi. *Fronte. Neurol.* 15:1350848. doi: 10.3389/fneur.2024.1350848
- Chagas, LDS e Serfaty, CA (2024). L'influenza della microglia sulla neuroplasticità e sulle sequele cognitive a lungo termine nel COVID lungo: impatti sullo sviluppo cerebrale e oltre. *Int. J. Mol. Sci.* 25:819. doi: 10.3390/ijms25073819
- Chaguza, C., Hahn, AM, Petrone, ME, Zhou, S., Ferguson, D., Breban, MI, et al. (2022). Accelerazione dell'evoluzione intra-ospite del SARS-CoV-2 che porta a genotipi distinti durante l'infezione cronica. *medRxiv* 4:68. doi: 10.1101/2022.06.29.22276868
- Chen, B., Julg, B., Mohandas, S., Bradfute, SB, e Force, RMPT (2023). Persistenza virale, riattivazione e meccanismi del COVID lungo. *eLife* 12:86015. doi: 10.7554/eLife.86015
- Chen, R., Wang, K., Yu, J., Howard, D., French, L., Chen, Z., et al. (2020). La distribuzione spaziale e tipo-cellulare del recettore ACE2 del SARS-CoV-2 nel cervello umano e murino. *Fronte. Neurol.* 11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095
- Chen, Z., Zhong, D. e Li, G. (2019). Il ruolo della microglia nell'encefalite virale: una revisione. *J. Neuroinfiammazione* 16:76. doi: 10.1186/s12974-019-1443-2
- Choudhury, A. e Mukherjee, S. (2020). Studi in silico sulla caratterizzazione comparativa delle interazioni della glicoproteina spike di SARS-CoV-2 con gli omologhi del recettore ACE-2 e i recettori TLR umani. *J. Med. Virol.* 92, 2105–2113. doi: 10.1002/jmv.25987
- Clauw, DJ e Chrousos, GP (1997). Sindromi da dolore cronico e affaticamento: sovrapposizione di caratteristiche cliniche e neuroendocrine e potenziali meccanismi patogenetici. *Neuroimmunomodulation* 4, 134–153. doi: 10.1159/000097332
- Craddock, V., Mahajan, A., Spikes, L., Krishnamachary, B., Ram, AK, Kumar, A., et al. (2023). Circolazione persistente di proteine spike solubili ed extracellulari legate a vescicole in individui con sequele post-acute di COVID-19. *J. Med. Virol.* 95:e28568. doi: 10.1002/jmv.28568
- Crunfli, F., Carregari, VC, Veras, FP, Silva, LS, Nogueira, MH, Antunes, A., et al. (2022). Basi morfologiche, cellulari e molecolari dell'infezione cerebrale nei pazienti COVID-19. *Proc. Acad. Naz. Sci. USA* 119:e2200960119. doi: 10.1073/pnas.2200960119
- Daly, JL, Simonetti, B., Klein, K., Chen, KE, Williamson, MK, Anton-Plagaro, C., et al. (2020). La neuropilina-1 è un fattore ospite per l'infezione da SARS-CoV-2. *Scienza* 370, 861–865. doi: 10.1126/science.abd3072
- Datta, G., Miller, NM, Halcrow, PW, Khan, N., Colwell, T., Geiger, JD, et al. (2021). La proteina S1 del SARS-CoV-2 induce disfunzione endolisomiale e distrofia neuritica. *Front. Cell. Neurosci.* 15, 1–9. doi: 10.3389/fncel.2021.777738
- Davies, J., Rande, HS, Chatha, K., Hall, M., Spandidos, DA, Karteris, E., et al. (2020). Neuropilina-1 come nuovo potenziale mediatore dell'infezione da SARS-CoV-2 implicato nelle caratteristiche neurologiche e nel coinvolgimento del sistema nervoso centrale del COVID-19. *Rappresentante medico* 22, 4221–4226. doi: 10.3892/mmr.2020.11510
- Davis, HE, McCorkell, L., Vogel, JM e Topol, EJ (2023). COVID lungo: principali risultati, meccanismi e raccomandazioni. *Nat. Rev. Microbiol.* 21, 133–146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
- de Queiroz, TM, Lakkappa, N. e Lazartigues, E. (2020). Rilascio di citochine infiammatorie mediato da ADAM17 nell'ipertensione. *Fronte. Farmaco.* 11:1154. doi: 10.3389/fphar.2020.01154
- Dheen, ST, Kaur, C. e Ling, EA (2007). Attivazione della microglia e sue implicazioni nelle patologie cerebrali. *Curr. Med. Chem.* 14, 1189–1197. doi: 10.1214/092986707780597961
- Ding, Q. e Zhao, H. (2023). Effetti a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2 sul cervello e sulla memoria umana. *Scoperta della morte cellulare* 9:196. doi: 10.1038/s41420-023-01512-z
- Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., et al. (2000). Una nuova carbossipeptidasi correlata all'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE2) converte l'angiotensina I in angiotensina 1-9. *Circ. Res.* 87, E1–E9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1
- Erdogan, MA, Gurbuz, O., Bozkurt, MF, ed Erbas, O. (2024). L'esposizione prenatale al vaccino mRNA per il COVID-19 BNT162b2 induce comportamenti simil-autistici nei ratti neonati maschi: approfondimenti sulle perturbazioni della segnalazione di WNT e BDNF. *Ricerca Neurochimica* 49, 1034–1048. doi: 10.1007/s11064-023-04089-2
- Fernandez-Castaneda, A., Lu, P., Geraghty, AC, Song, E., Lee, MH, Wood, J., et al. (2022). La COVID respiratoria lieve può causare una disregolazione multilineare delle cellule neurali e della mielina. *Cell* 185, 2452–2468. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008
- Fernandez-de-Las-Penas, C., Cancela-Cilleruelo, I., Rodriguez-Jimenez, J., Gomez-Mayordomo, V., Pellicer-Valero, OJ, Martin-Guerrero, JD, et al. (2022a). Sintomi ad esordio associato e sintomi post-COVID-19 nei pazienti COVID-19 ospedalizzati sopravvissuti infettati dalla variante Wuhan, alfa o Delta del SARS-CoV-2. *Patogen* 11:725. doi: 10.3390/pathogens11070725
- Fernandez-de-Las-Penas, C., Florencio, LL, Gomez-Mayordomo, V., Cuadrado, ML, Palacios-Cena, D. e Raveendran, AV (2021). Modello integrativo proposto per i sintomi post-COVID. *Sindrome metabolica del diabete* 15:102159. doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.032
- Fernandez-de-Las-Penas, C., Rodriguez-Jimenez, J., Cancela-Cilleruelo, I., Guerrero-Peral, A., Martin-Guerrero, JD, Garcia-Azorin, D., et al. (2022b). Sintomi post-COVID-19 2 anni dopo l'infezione da SARS-CoV-2 tra pazienti ospedalizzati e non ospedalizzati. *JAMA Netw. Aperto* 5:e2242106. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42106
- Ferrario, CM, Jessup, J., Chappell, MC, Averill, DB, Brosnihan, KB, Tallant, EA, et al. (2005). Effetto dell'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II sull'enzima di conversione dell'angiotensina 2 cardiaco. *Circolazione* 111, 2605–2610. doi: 10.1161/CIRCOLAZIONEAHA.104.510461
- Finsterer, J. (2022). Effetti collaterali neurologici dei vaccini contro SARS-CoV-2. *Acta Neurol. Scand.* 145, 5–9. doi: 10.1111/ane.13550
- Finsterer, J., Scorza, FA e Scorza, CA (2022). Neuro-COVID a causa della risposta al virus. *Neurologia, Neurochirurgia, Pol.* 56, 103–104. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0089
- Fontes-Dantas, FL, Fernandes, GG, Gutman, EG, De Lima, EV, Antonio, LS, Hammerle, MB, et al. (2023). La proteina spike del SARS-CoV-2 induce una disfunzione cognitiva a lungo termine mediata da TLR4, che ricapitola la sindrome post-COVID-19 nei topi. *Rappresentante della cellula* 42:112189. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112189
- Frank, MG, Nguyen, KH, Ball, JB, Hopkins, S., Kelley, T., Baratta, MV, et al. (2022). La subunità S1 del gene spike di SARS-CoV-2 induce risposte neuroinfiammatorie, microgliali e di malattia comportamentale: evidenza di proprietà simili a PAMP. *Comportamento cerebrale. Immun.* 100, 267–277. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.007
- Gadanec, LK, McSweeney, KR, Qaradakh, T., Ali, B., Zulfi, A. e Apostolopoulos, V. (2021). Il virus SARS-CoV-2 può utilizzare più recettori per entrare nelle cellule ospiti? *Int. J. Mol. Sci.* 22:992. doi: 10.3390/ijms22030992
- Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., et al. (2020). Sintomi persistenti post-dimissione e qualità della vita correlata alla salute dopo il ricovero ospedaliero per COVID-19. *Infettare* 81, e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
- Greene, C., Connolly, R., Brennan, D., Laffan, A., O'Keeffe, E., Zaporojan, L., et al. (2024). Distruzione della barriera ematoencefalica e infiammazione sistemica persistente in individui con compromissione cognitiva prolungata associata al COVID. *Neuroscienze Nazionali* 27, 421–432. doi: 10.1038/s41593-024-01576-9
- Han, Q., Zheng, B., Daines, L. e Sheikh, A. (2022). Sequele a lungo termine del COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi di follow-up a un anno sui sintomi post-COVID. *Patogen* 11:269. doi: 10.3390/pathogens11020269
- Hanna, N., Heffes-Doon, A., Lin, X., Manzano De Mejia, C., Botros, B., Gutzenda, E., et al. (2022). Rilevazione di vaccini COVID-19 a RNA messaggero nel latte materno umano. *JAMA Pediatr.* 176, 1268–1270. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.3581
- Hanson, AL, Mulè, MP, Ruffieux, H., Mescia, F., Bergamaschi, L., Pelly, VS, et al. (2024). La disregolazione del ferro e l'eritropoiesi da stress infiammatorio sono associate all'esito a lungo termine del COVID-19. *Immunol. Nat.* 25, 471–482. doi: 10.1038/s41590-024-01754-8
- Hellmuth, J., Barnett, TA, Asken, BM, Kelly, JD, Torres, L., Stephens, ML, et al. (2021). Sintomi neurocognitivi persistenti associati al COVID-19 in pazienti non ospedalizzati. *J. Neurovirol.* 27, 191–195. doi: 10.1007/s13365-021-00954-4
- Hirunpattarasilp, C., James, G., Kwanthongdee, J., Freitas, F., Huo, J., Sethi, H., et al. (2023). SARS-CoV-2 innesca la costrizione capillare cerebrale mediata dai periciti. *Cervello* 146, 727–738. doi: 10.1093/brain/awac272
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H. e Pohlmann, S. (2020a). Un sito di scissione multibacico nella proteina spike del SARS-CoV-2 è essenziale per l'infezione delle cellule polmonari umane. *Mol. Cell* 78, 779–784. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.022
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., et al. (2020b). L'ingresso cellulare del SARS-CoV-2 dipende da ACE2 e TMPRSS2 ed è bloccato da un inibitore della proteasi clinicamente testato. *Cell* 181, 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Hopkins, C., Lechien, JR e Saussez, S. (2021). Più che ACE2? NRP1 potrebbe svolgere un ruolo centrale nel meccanismo patofisiologico sottostante alla disfunzione olfattiva nel COVID-19 e nella sua associazione con un aumento della sopravvivenza. *Ipotesi Med.* 146:110406. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110406
- Hosp, JA, Dressing, A., Blazhenets, G., Bormann, T., Rau, A., Schwabenland, M., et al. (2021). Deficit cognitivo e alterato metabolismo cerebrale del glucosio nella fase subacuta del COVID-19. *Cervello* 144, 1263–1276. doi: 10.1093/brain/awab009
- Huang, X., Hussain, B. e Chang, J. (2021). Infiammazione periferica e rottura della barriera ematoencefalica: effetti e meccanismi. *Neuroscienze del sistema nervoso centrale* 27, 36–47. doi: 10.1111/cns.13569
- Issitt, T., Bosseboeuf, E., De Winter, N., Dufton, N., Gestri, G., Senatore, V., et al. (2019). La neuropilina-1 controlla l'omeostasi endoteliale regolando la funzione mitocondriale e l'ossidazione ferro-dipendente. *Stress* 11, 205–223. doi: 10.1016/j.isci.2018.12.005
- Jaywant, A., Vanderlind, WM, Alexopoulos, GS, Fridman, CB, Perlis, RH e Gunning, FM (2021). Frequenza e profilo dei deficit cognitivi oggettivi in

pazienti ricoverati in ospedale in fase di guarigione dal COVID-19. *Neuropsychopharmacologia* 46, 2235–2240. doi: 10.1038/s41386-021-00978-8

Jeong, JK, Dow, SA e Young, CN (2021). Organi sensoriali circumventricolari, controllo neuroendocrino e regolazione metabolica. *Meta* 11:494. doi: 10.3390/metabo11080494

Jin, Y., Ji, W., Yang, H., Chen, S., Zhang, W. e Duan, G. (2020). Attivazione e disfunzione endoteliale nel COVID-19: dai meccanismi di base ai potenziali approcci terapeutici. *Trasduttore di segnale. Bersaglio. L&S*:293. doi: 10.1038/s41392-020-00454-7

Jocher, G., Grass, V., Tschirner, SK, Riepler, L., Breimann, S., Kaya, T., et al. (2022). ADAM10 e ADAM17 promuovono l'ingresso nelle cellule SARS-CoV-2 e la fusione delle cellule polmonari mediata dalla proteina spike. *Rappresentante EMBQ* 3:e54305. doi: 10.15252/embr.202154305

Kawasaki, T. e Kawai, T. (2014). Vie di segnalazione del recettore Toll-like. *Fronte. Immunol.* 5:461. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461

Khaddaj-Mallat, R., Aldib, N., Bernard, M., Paquette, AS, Ferreira, A., Lecordier, S., et al. (2021a). SARS-CoV-2 deregolamenta le funzioni vascolari e immunitarie dei periciti cerebrali tramite la proteina spike. *Neurobiol. Dis.* 161:105561. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105561

Khaddaj-Mallat, R., Paquette, A.-S., Ferreira, A., Lecordier, S., Bernard, M., Saghatelian, A., et al. (2021b). La proteina spike del SARS-CoV-2 induce l'innoreattività dei periciti cerebrali in assenza di infezione virale produttiva. *bioRxiv*. doi: 10.1101/2021.04.30.442194

Khan, S., Shafiei, MS, Longoria, C., Schoggins, J., Savani, RC e Zaki, H. (2021). La proteina spike del SARS-CoV-2 induce infiammazione tramite l'attivazione del pathway NF-kappaB, dipendente da TLR2. *bioRxiv* 10:e68563. doi: 10.1101/2021.03.16.435700

Kong, W., Montano, M., Corley, MJ, Helmy, E., Kobayashi, H., Kinisu, M., et al. (2022). La neuropilina-1 media l'infezione da SARS-CoV-2 degli astrociti negli organoidi cerebrali, inducendo infiammazione che porta alla disfunzione e alla morte dei neuroni. *MBio* 13:e0230822. doi: 10.1128/mbio.02308-22

La Marca, R., Cerri, F., Horiuchi, K., Bachi, A., Feltri, ML, Wrabetz, L., et al. (2011). TACE (ADAM17) inibisce la mielizzazione delle cellule di Schwann. *Neuroscienze Nazionali* 14, 857–865. doi: 10.1038/nn.2849

Lechien, JR, Michel, J., Radulesco, T., Chiesa-Estomba, CM, Vaira, LA, De Riu, G., et al. (2020). Valutazioni cliniche e radiologiche dei pazienti COVID-19 con anosmia: rapporto preliminare. *Laringoscopia* 130, 2526–2531. doi: 10.1002/lary.28993

Lecuyer, D., Nardacci, R., Tannous, D., Gutierrez-Mateyron, E., Deva Nathan, A., Subra, F., et al. (2023). Il recettore purinergico P2X7 e l'inflammasoma NLRP3 sono fattori dell'ospite farmacologicamente metabolizzabili, necessari per l'infezione da SARS-CoV-2. *Fronte. Immunol.* 14:1270081. doi: 10.3389/fimmu.2023.1270081

Leow, MK, Kwek, DS, Ng, AW, Ong, KC, Kaw, GJ e Lee, LS (2005). Ipocortisolismo nei sopravvissuti alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS). *Clin. Endocrinol.* 63, 197–202. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x

Li, Y., Zhang, Z., Yang, L., Lian, X., Xie, Y., Li, S., et al. (2020a). Il recettore DPP4 del MERS-CoV come possibile bersaglio di legame della proteina spike del SARS-CoV-2. *IScienza* 23:101400. doi: 10.1016/j.isci.2020.101400

Li, Y., Zhou, W., Yang, L. e You, R. (2020b). Regolazione fisiologica e patologica di ACE2, il recettore del SARS-CoV-2. *Pharmacol. Res.* 157:104833. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104833

Lima Giacobbo, B., Doorduyn, J., Klein, HC, Dierckx, R., Bromberg, E., e de Vries, EFJ (2019). Fattore neurotrofico cerebrale nei disturbi cerebrali: focus sulla neuroinfiammazione. *Mol. Neurobiol.* 56, 3295–3312. doi: 10.1007/s12035-018-1283-6

Lindskog, C., Mear, L., Virhammar, J., Fallmar, D., Kumlien, E., Hesselager, G., et al. (2022). Profilo di espressione proteica di ACE2 nel cervello umano normale e affetto da COVID-19. *J. Proteome Res.* 21, 2137–2145. doi: 10.1021/acs.jproteome.2c00184

Liotti, FM, Menchinelli, G., Marchetti, S., Posteraro, B., Landi, F., Sanguinetti, M., et al. (2021). Valutazione dei risultati del test dell'RNA per SARS-CoV-2 in pazienti guariti da COVID-19 con precedenti negatività. *Medico tirocitante JAMA* 181, 702–704. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7570

Liu, R., Pan, J., Zhang, C. e Sun, X. (2022). Complicanze cardiovascolari dei vaccini contro il COVID-19. *Anteriore. Cardiovascolare. Med.* 9:840929. doi: 10.3389/fcvm.2022.840929

Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, PA, Cuapio, A., et al. (2021). Oltre 50 effetti a lungo termine del COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Rappresentante scientifico* 11:16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8

Lukiw, WJ, Pogue, A. e Hill, JM (2022). Infettività del SARS-CoV-2 e bersagli neurologici nel cervello. *Cell. Mol. Neurobiol.* 42, 217–224. doi: 10.1007/s10571-020-00947-7

Malik, JR, Acharya, A., Avedissian, SN, Byrareddy, SN, Fletcher, CV, Podany, AT, et al. (2023). Espressione dei recettori ACE-2, TMPRSS2 e neuropilina-1 su astrociti e periciti del cervello umano e cinetica dell'infezione da SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* 24:8622. doi: 10.3390/ijms24108622

Mazza, MG, Palladini, M., De Lorenzo, R., Magnaghi, C., Poletti, S., Furlan, R., et al. (2021). Psicopatologia persistente e deterioramento neurocognitivo nei sopravvissuti al COVID-19: effetto dei biomarcatori infiammatori al follow-up a tre mesi. *Comportamento cerebrale. Immunol.* 94, 138–147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021

Mehta, V., Fields, L., Evans, IM, Yamaji, M., Pellet-Many, C., Jones, T., et al. (2018). Il VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare) induce il clivaggio di NRP1 (Neuropilina-1) tramite le ADAM (una disintegrina e una metalloproteinasi) 9 e 10, generando nuovi frammenti carbossiterminali di NRP1 che regolano la segnalazione angiogenica. *Arter. Trombo Vasc Biol* 38, 1845–1858. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311118

Mercurio, AM (2019). Segnalazione VEGF/Neuropilina nelle cellule staminali tumorali. *Int. J. Mol. Sci.* 20:490. doi: 10.3390/ijms20030490

Miyata, S. (2022). Funzioni gliali nella comunicazione emato-encefalica negli organi circumventricolari. *Fronte. Neurosci.* 16:991779. doi: 10.3389/fnins.2022.991779

Mockl, L. (2020). Il ruolo emergente del glicocalice nei mammiferi nell'organizzazione funzionale della membrana e nella regolazione del sistema immunitario. *Frontale. Sviluppo cellulare Biol.* 8:253. doi: 10.3389/fcell.2020.00253

Moghim, N., Di Napoli, M., Biller, J., Siegler, JE, Shekhar, R., McCullough, LD, et al. (2021). Le manifestazioni neurologiche delle sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2. *Curr. Neurol. Neurosci. Rappresentante* 21:44. doi: 10.1007/s11910-021-01130-1

Montezano, AC, Camargo, LL, Mary, S., Neves, KB, Rios, FJ, Stein, R., et al. (2023). La proteina spike del SARS-CoV-2 induce infiammazione endoteliale tramite ACE2 indipendentemente dalla replicazione virale. *Rappresentante scientifico* 13:14086. doi: 10.1038/s41598-023-41115-3

Mueller, C., Lin, JC, Sheriff, S., Maudsley, AA e Younger, JW (2020). Evidenza di diffuse anomalie metaboliche nell'encefalomielite mialgica/sindrome da stanchezza cronica: valutazione con spettroscopia a risonanza magnetica dell'intero cervello. *Comportamento tramite imaging cerebrale*. 14, 562–572. doi: 10.1007/s11682-018-0029-4

Muhl, LHL, Sun, Y., Pietilä, R., Nahar, K., Liébanas, EV, Fagerlund, MJ, et al. (2020). Espressione vascolare periclitica specifica del recettore ACE2 per SARS-CoV-2: implicazioni per l'infiammazione microvascolare e l'ipercoagulopatia nel COVID-19. *bioRxiv* 12:8500. doi: 10.1101/2020.05.11.088500

Munoz, EM (2022). Microglia negli organi circumventricolari: l'esempio della ghiandola pineale. *ASN Neuro* 14:175909142211356. doi: 10.1177/17590914221135697

Nalbandian, A., Desai, AD e Wan, EY (2023). Condizione post-COVID-19. *Rev. Med. Annu.* 74, 55–64. doi: 10.1146/annurev-med-043021-030635

Ogata, AF, Cheng, CA, Desjardins, M., Senussi, Y., Sherman, AC, Powell, M., et al. (2022). Antigene circolante del vaccino contro il coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) rilevato nel plasma di soggetti vaccinati con mRNA-1273. *Clinica. Infezione. Dis.* 74, 715–718. doi: 10.1093/cid/ciab465

Olajide, OA, Iwuanyanwu, VU, Adegbola, OD e Al-Hindawi, AA (2022). La glicoproteina S1 del picco SARS-CoV-2 induce neuroinfiammazione nella microglia BV-2. *Mol. Neurobiol.* 59, 445–458. doi: 10.1007/s12035-021-02593-6

Ong, WY, Satish, RL e Herr, DR (2022). ACE2, organi circumventricolari e ipotalamo e COVID-19. *Medicina NeuroMolecolare* 24, 363–373. doi: 10.1007/s12017-022-08706-1

Osburn, WO, Smith, K., Yanek, L., Amat-Alcaron, N., Thiemann, DR, Cox, AL, et al. (2022). I marcatori di attivazione delle cellule endoteliali sono associati alla gravità della malattia polmonare nel COVID-19. *PLoS One* 17:e0268296. doi: 10.1371/journal.pone.0268296

Pal, R. (2020). COVID-19, asse ipotalamo-ipofisi-surrene e implicazioni cliniche. *Endocrino* 68, 251–252. doi: 10.1007/s12020-020-02325-1

Parekh, RU, e Sriramula, S. (2020). L'attivazione del recettore della chinina B1 regola positivamente ADAM17 e provoca la perdita di ACE2 nei neuroni. *Int. J. Mol. Sci.* 22:145. doi: 10.3390/ijms22010145

Patra, T., Meyer, K., Geerling, L., Isbell, TS, Hoft, DF, Brien, J., et al. (2020). La proteina spike del SARS-CoV-2 promuove la trans-segnalazione dell'IL-6 attraverso l'attivazione della segnalazione del recettore dell'angiotensina II nelle cellule epiteliali. *PLoS Pathog.* 16:e1009128. doi: 10.1371/journal.ppat.1009128

Pattanaik, A., Bhandarkar, BS, Lodha, L. e Marate, S. (2023). SARS-CoV-2 e sistema nervoso: prospettive attuali. *Arch. Virol.* 168:171. doi: 10.1007/s00705-023-05801-x

Pellegrini, L., Albecka, A., Mallery, DL, Kellner, MJ, Paul, D., Carter, AP, et al. (2020). Il SARS-CoV-2 infetta il plesso corioide cerebrale e distrugge la barriera emato-cerebrospinale negli organoidi cerebrali umani. *Cellula staminale* 27, 951–961. doi: 10.1016/j.stem.2020.10.001

Pickering, RJ, Tikellis, C., Rosado, CJ, Tsorotes, D., Dimitropoulos, A., Smith, M., et al. (2019). La transattivazione di RAGE media l'infiammazione e l'aterogenesi indotte dall'angiotensina. *J. Clin. Investire*. 129, 406–421. doi: 10.1172/JCI99987

Piras, M., Cau, F., Manchia, M., Paribello, P., Saba, L., Suri, JS, et al. (2022). Forte espressione di ACE-2 nei vasi corioidei: i plessi corioidei alti fungono da porta d'ingresso per l'infezione da SARS-CoV-2 nel cervello umano? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 26, 3025–3029. doi: 10.26355/eurrev_202204_28633

Potje, SR, Costa, TJ, Fraga-Silva, TFC, Martins, RB, Benatti, MN, Almado, CEL, et al. (2021). L'eparina previene la diffusione in vitro del glicocalice indotta dal plasma di pazienti affetti da COVID-19. *Scienze della vita* 276:119376. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119376

Potokar, M., Zorec, R. e Jorgacevski, J. (2023). Gli astrociti sono un bersaglio chiave per l'infezione virale neurotropica. *Cellule* 12:2307. doi: 10.3390/cells12182307

Pretorius, E., Vlok, M., Venter, C., Bezuidenhout, JA, Laubscher, GJ, Steenkamp, J., et al. (2021). Patologia persistente delle proteine della coagulazione nelle sequele COVID polmonari/post-acute

del COVID-19 (PASC) è accompagnato da livelli aumentati di antiplasmina. *Cardiovascolare Diabete*.20:172. doi: 10.1186/s12933-021-01359-7

Pupovac, A., Geraghty, NJ, Watson, D. e Sluyter, R. (2015). L'attivazione del recettore P2X7 induce la rapida eliminazione di CD23 dalle cellule B umane e murine. *Immunol. Biologia cellulare*.93, 77–85. doi: 10.1038/icb.2014.69

Raimondi, C. e Ruhrberg, C. (2013). Segnalazione della neuropilina in vasi, neuroni e tumori. *Semin. Sviluppo cellulare Biol*.24, 172–178. doi: 10.1016/j.semcdb.2013.01.001

Rayal Ranaivo, H., Zunich, SM, Choi, N., Hodge, JN e Wainwright, MS (2011). Un lieve danno indotto da stiramento aumenta la suscettibilità al rilascio di metalloproteinasi-9 della matrice astrocitaria indotto dall'interleuchina-1beta. *J. Neurotrauma*.28, 1757–1766. doi: 10.1089/neu.2011.1799

Rastogi, A., Bingeliene, A., Straffella, AP, Tang-Wai, DF, Wu, PE e Mandell, DM (2022). Alterazioni neurologiche e cerebrali reversibili alla risonanza magnetica dopo la vaccinazione contro il COVID-19: un caso clinico. *J. Neuroradiol*.49, 428–430. doi: 10.1016/j.neurad.2022.03.011

Reynolds, JL e Mahajan, SD (2021). Il SARS-CoV2 altera l'integrità della barriera ematoencefalica, contribuendo alla neuroinfiammazione. *J. Neuroimmune Pharmacol*.16, 4–6. doi: 10.1007/s11481-020-09975-y

Ritchie, K. e Chan, D. (2021). L'emergere del COVID cognitivo. *Psichiatria mondiale*.20, 52–53. doi: 10.1002/wps.20837

Robichaud, JSG e Chamard-Witkowski, DC (2023). Gliosi reattiva e neuroinfiammazione come principali sospettati nella fisiopatologia del neuropasc. *J. Neurol. Sci.* 455:122575. doi: 10.1016/j.jns.2023.122575

Robles, JP, Zamora, M., Adan-Castro, E., Siqueiros-Marquez, L., Martinez de la Escalera, G., e Clapp, C. (2022). La proteina spike di SARS-CoV-2 induce l'infiammazione endoteliale attraverso la segnalazione dell'integrina $\alpha 5\beta 1$ e NF- κ B. *J. Biol. Chem.* 298:101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695

Rodriguez, Y., Rojas, M., Beltran, S., Polo, F., Camacho-Dominguez, L., Morales, SD, et al. (2022). Patologie autoimmuni e autoinfiammatorie dopo la vaccinazione contro il COVID-19. Nuovi casi clinici e revisione aggiornata della letteratura. *J. Autoimmune*.132:102898. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102898

Rong, Z., Mai, H., Ebert, G., Kapoor, S., Puelles, VG, Czogalla, J., et al. (2024). La persistenza della proteina spike sull'asse cranio-meningi-cervello può contribuire alle sequele neurologiche di COVID-19. *Cellula ospite e microbo*.doi: 10.1016/j.chom.2024.11.007

Rosenzweig, I., Mitrecic, D., Petanjek, Z., Duffy, B., Young, AH, Nesbitt, AD, et al. (2020). Il danno al nucleo paraventricolare ipotalamico è alla base dei sintomi del disturbo del ritmo ultradiano e di un aumento dell'ansia nella malattia da coronavirus 2019? *Croato. Med. J*.61, 377–380. doi: 10.3325/cmj.2020.61.377

Rotoli, BM, Barilli, A., Visigalli, R. e Ferrari, F. (2021). Attivazione delle cellule endoteliali da parte della proteina spike S1 del SARS-CoV-2: un'interazione tra endotelio e cellule immunitarie innate. *Biomedicina*.9:1220. doi: 10.3390/biomedicines9091220

Sauve, F., Nampoothiri, S., Clarke, SA, Fernando, D., Ferreira Coelho, CF, Dewisme, J., et al. (2023). I deterioramenti cognitivi a lungo termine del COVID e i deficit dell'ormone riproduttivo negli uomini possono derivare dalla morte neuronale del GnRH. *EBioMedicine* 96:104784. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104784

Sayed, BA, Christy, AL, Walker, ME, e Brown, MA (2010). I mastociti meningei influenzano l'infiltrazione precoce delle cellule T nel sistema nervoso centrale e l'integrità della barriera ematoencefalica attraverso il TNF: un ruolo per il reclutamento dei neutrofili? *J. Immunol*.184, 6891–6900. doi: 10.4049/jimmunol.1000126

Schultheis, C., Willscher, E., Paschold, L., Gottschick, C., Klee, B., Bosurgi, L., et al. (2023). I biomarcatori liquidi della disregolazione dei macrofagi e della proteina spike circolante illustrano l'eterogeneità biologica nei pazienti con sequele post-acute di COVID-19. *J. Med. Virol*.95:e28364. doi: 10.1002/jmv.28364

Selvaraj, K., Ravichandran, S., Krishnan, S., Radhakrishnan, RK, Manickam, N. e Kandasamy, M. (2021). Atrofia testicolare e patologia ipotalamica nel COVID-19: possibilità di incidenza di infertilità maschile e anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisario. *Riprod. Sci.* 28, 2735–2742. doi: 10.1007/s43032-020-00441-x

Shabani, Z., Liu, J. e Su, H. (2023). Le disfunzioni vascolari contribuiscono ai deficit cognitivi a lungo termine conseguenti al COVID-19. *Biologia*.12:1106. doi: 10.3390/biology12081106

Simon, MA, Luginbuhl, RD, e Parker, R. (2021). Riduzione dell'incidenza dei sintomi da COVID-19 prolungato correlata alla somministrazione di vaccini contro il COVID-19 sia prima della diagnosi di COVID-19 che fino a 12 settimane dopo. *medRxiv*.1:608. doi: 10.1101/2021.11.17.21263608

Solomon, T. (2021). Infezione neurologica da SARS-CoV-2: la storia finora. *Rettore Nazionale di Neurologia*.17, 65–66. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w

Solomon, IH, Normandin, E., Bhattacharyya, S., Mukerji, SS, Keller, K., Ali, AS, et al. (2020). Caratteristiche neuropatologiche del COVID-19. *Laurea in ingegneria meccanica*.383, 989–992. doi: 10.1056/NEJMc2019373

Sommer, A., Kordowski, F., Buch, J., Marezky, T., Evers, A., Andra, J., et al. (2016). L'esposizione alla fosfatidilserina è necessaria per la funzione della sheddasi di ADAM17. *Comunità Nazionale* 7:11523. doi: 10.1038/ncomms11523

Soriano, JB, Murthy, S., Marshall, JC, Relan, P. e Diaz, JV (2022). Una definizione di caso clinico della condizione post-COVID-19 secondo un consenso Delphi. *Lancet Infect. Dis.* 22, e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9

Sriwastava, S., Sharma, K., Khalid, SH, Bhansali, S., Shrestha, AK, Elkhooy, M., et al. (2022). Vaccinazione contro il COVID-19 e manifestazioni neurologiche: una revisione di casi clinici e serie di casi. *Scienze del cervello*.12:407. doi: 10.3390/brainsci12030407

Sudre, CH, Murray, B., Varsavsky, T., Graham, MS, Penfold, RS, Bowyer, RC, et al. (2021). Attributi e fattori predittivi del COVID lungo. *Nat. Med.*.27, 626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y

Sun, J., Edsfield, A., Svensson, J., Ruge, T., Goncalves, I. e Sward, P. (2024). Attività di ADAM-17 e sua relazione con ACE2: implicazioni per la forma grave di COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*.25:5911. doi: 10.3390/ijms25115911

Sunada, N., Honda, H., Nakano, Y., Yamamoto, K., Tokumasu, K., Sakurada, Y., et al. (2022). Andamenti ormonali nei pazienti affetti da sintomi COVID lunghi. *Endocr. J.* 69, 1173–1181. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0093

Suprewicz, L., Fiedoruk, K., Czarnowska, A., Sadowski, M., Strzelecka, A., Galie, PA, et al. (2023). Funzione della barriera emato-encefalica in risposta alla SARS-CoV-2 e alla sua proteina spike. *Neurologia, Neurochirurgia, Pol*.57, 14–25. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0014

Suprewicz, L., Tran, KA, Piktet, E., Fiedoruk, K., Janmey, PA, Galie, PA, et al. (2022). La gelsolina plasmatica umana ricombinante inverte l'aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica indotta dalla proteina spike del virus SARS-CoV-2. *J. Neuroinfiammazione*.19:282. doi: 10.1186/s12974-022-02642-4

Swank, Z., Senussi, Y., Manickas-Hill, Z., Yu, XG, Li, JZ, Alter, G., et al. (2023). La persistente circolazione del virus spike del coronavirus 2 nella sindrome respiratoria acuta grave è associata alle sequele post-acute della malattia da coronavirus 2019. *Clinica. Infezione. Dis*.76, e487–e490. doi: 10.1093/cid/ciac722

Taquet, M., Dercon, Q. e Harrison, PJ (2022). Sequele a sei mesi dell'infezione da SARS-CoV-2 post-vaccinazione: uno studio di coorte retrospettivo di 10.024 infezioni emergenti. *Comportamento cerebrale. Immunol*.103, 154–162. doi: 10.1016/j.bbi.2022.04.013

Taquet, M., Geddes, JR, Husain, M., Luciano, S. e Harrison, PJ (2021). Risultati neurologici e psichiatrici a 6 mesi in 236.379 sopravvissuti al COVID-19: uno studio di coorte retrospettivo che utilizza cartelle cliniche elettroniche. *Lancet Psychiatry*.8, 416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5

Targosz-Korecka, M., Kubisiak, A., Kloska, D., Kopacz, A., Grochot-Przeczek, A., e Szymonski, M. (2021). Il glicocalice endoteliale protegge l'interazione della proteina spike SARS-CoV-2 con i recettori ACE2. *Rappresentante scientifico*.1:12157. doi: 10.1038/s41598-021-91231-1

Ternier, SNG, Fernando, D., Coelho, C., Imbernon, M., Deligia, E., Perbet, R., et al. (2020). L'ipotalamo come hub per l'infezione cerebrale e la patogenesi del SARS-CoV-2. *bioRxiv*.22:139329. doi: 10.1101/2020.06.08.139329

Teuwen, LA, Geldhof, V., Pasut, A. e Carmeliet, P. (2020). COVID-19: il sistema vascolare scatenato. *Nat. Rev. Immunol*.20, 389–391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0

Theoharides, TC e Kempuraj, D. (2023). Ruolo dell'attivazione della microglia e dei mastociti indotta dalla proteina spike del SARS-CoV-2 nella patogenesi del neuro-COVID. *Cellule*.12:688. doi: 10.3390/cells12050688

Tong, M., Jiang, Y., Xia, D., Xiong, Y., Zheng, Q., Chen, F., et al. (2020). Espressione elevata delle molecole di adesione delle cellule endoteliali sieriche nei pazienti COVID-19. *J. Infetta. Dis*.222, 894–898. doi: 10.1093/infdis/jiaa349

Tortorici, MA, Walls, AC, Lang, Y., Wang, C., Li, Z., Koerhuis, D., et al. (2019). Basi strutturali dell'azione del coronavirus umano ai recettori dell'acido sialico. *Struttura Nat. Mol. Biol*.26, 481–489. doi: 10.1038/s41594-019-0233-y

Tran, VT, Porcher, R., Pane, I. e Ravaud, P. (2022). Evoluzione dei sintomi post-COVID-19 nel tempo nella coorte elettronica prospettica COVID a lungo termine di ComPaRe. *Comunità Nazionale*.13:1812. doi: 10.1038/s41467-022-29513-z

Tsilioni, I., e Theoharides, TC (2023). La proteina spike ricombinante del SARS-CoV-2 stimola la secrezione di chimasi, triptasi e IL-1 β dai mastociti umani, potenziata dall'IL-33. *Int. J. Mol. Sci*.24:9487. doi: 10.3390/ijms24119487

Tsuchida, T., Hirose, M., Inoue, Y., Kunishima, H., Otsubo, T. e Matsuda, T. (2022). Relazione tra alterazioni dei sintomi e titoli anticorpali dopo una singola vaccinazione in pazienti con COVID-19 lungo. *J. Med. Virol*.94, 3416–3420. doi: 10.1002/jmv.27689

van den Bosch, A., Fransen, N., Mason, M., Rozemuller, AJ, Teunissen, C., Smolders, J., et al. (2022). I livelli di catene leggere dei neurofilamenti nella sclerosi multipla sono correlati con lesioni contenenti macrofagi schiumosi e con danno assonale acuto. *Neurologia. Neuroimmunologia. Neuroinfiammazione*.9:e1154. doi: 10.1212/NXI.0000000000001154

VanElzakker, MB, Bues, HF, Brusaferrri, L., Kim, M., Saadi, D., Ratai, EM, et al. (2024). La neuroinfiammazione nelle sequele post-acute di COVID-19 (PASC) valutata mediante PET con [(11)C]PBR28 è correlata alle misure di malattia vascolare. *Comportamento cerebrale. Immunol*. 119, 713–723. doi: 10.1016/j.bbi.2024.04.015

Vollenberg, R., Tepas, PR, Ochs, K., Floer, M., Strauss, M., Rennebaum, F., et al. (2021). Indicazioni di danno persistente al glicocalice in pazienti convalescenti affetti da COVID-19: uno studio prospettico multicentrico e un'ipotesi. *Virus*.13:2324. doi: 10.3390/v13112324

Wang, H.-BKJ, Muramatsu, H., Kuang, D., Grady, S., Chen, I., Wolf, JA, et al. (2024). La fototrasfezione a livello di singola cellula di mRNA che codificano per la proteina spike e il nucleocapside del SARS-CoV2 negli astrociti umani determina un'interferenza traduttiva RNA-dipendente. *Fronte. Droga*.4:1359700. doi: 10.3389/fddev.2024.1359700

Wang, Y., Sha, H., Zhou, L., Chen, Y., Zhou, Q., Dong, H., et al. (2020). Il mastocita è un attivatore precoce della neuroinfiammazione indotta dai lipopolisaccaridi e della sindrome ematoencefalica.

disfunzione della barriera nell'ippocampo. *Infiammazione mediat*.2020:8098439. doi: 10.1155/2020/8098439

Wang, HB, Zhang, H., Zhang, JP, Li, Y., Zhao, B., Feng, GK, et al. (2015). La neuropilina 1 è un fattore di ingresso che promuove l'infezione da EBV delle cellule epiteliali nasofaringee. *Comunità Nazionale*6:6240. doi: 10.1038/ncomms7240

Whitaker, M., Elliott, J., Bodinier, B., Barclay, W., Ward, H., Cooke, G., et al. (2022). Sintomi varianti-specifici di COVID-19 in uno studio su 1.542.510 adulti in Inghilterra. *Comunità Nazionale*13:6856. doi: 10.1038/s41467-022-34244-2

OMS (2021). Definizione di caso clinico post COVID-19 dell'OMS - 2019-nCoV 2021. Ginevra: OMS.

OMS (2023). Dashboard dell'OMS sul coronavirus (COVID-19). Ginevra: OMS.

Wu, D., Chen, Q., Chen, X., Han, F., Chen, Z. e Wang, Y. (2023). La barriera emato-encefalica: struttura, regolazione e somministrazione dei farmaci. *Trasduttore di segnale. Bersaglio. L&S*:217. doi: 10.1038/s41392-023-01481-w

Wu, ML, Xie, C., Li, X., Sun, J., Zhao, J. e Wang, JH (2024). L'attivazione dei mastociti innescata dal SARS-CoV-2 causa infiammazione nelle cellule endoteliali microvascolari cerebrali e nella microglia. *Fronte. Cellula. Infetta. Microbiol*.14:1358873. doi: 10.3389/fcimb.2024.1358873

Xiao, M., Xiao, ZJ, Yang, B., Lan, Z. e Fang, F. (2020). Barriera ematoencefalica: contribuisce maggiormente all'alterazione dell'omeostasi del sistema nervoso centrale rispetto alla sua vittima nei disturbi neurologici. *Fronte. Neurosci*.14:764. doi: 10.3389/fnins.2020.00764

Yang, RC, Huang, K., Zhang, HP, Li, L., Zhang, YF, Tan, C., et al. (2022). Il SARS-CoV-2 infetta in modo produttivo le cellule endoteliali microvascolari del cervello umano. *J. Neuroinfiammazione*19:149. doi: 10.1186/s12974-022-02514-x

Yang, AC, Kern, F., Losada, PM, Agam, MR, Maat, CA, Schmartz, GP, et al. (2021). Disregolazione dei tipi cellulari cerebrali e del plesso corioideo nel COVID-19 grave. *Natura*595, 565–571. doi: 10.1038/s41586-021-03710-0

Yue, Z., Zhang, X., Gu, Y., Liu, Y., Lan, LM, Liu, Y., et al. (2023). Regolazione e funzioni dell'inflammasoma NLRP3 nell'infezione da virus a RNA. *Fronte. Cellula. Infetta. Microbiol*.13:1309128. doi: 10.3389/fcimb.2023.1309128

Zanini, G., Selleri, V., Roncati, L., Coppi, F., Nasi, M., Farinetti, A., et al. (2024). Vascolare "Long COVID": una nuova malattia vascolare? *Angiologia*75, 8–14. doi: 10.1177/00033197231153204

Zhao, Y., Kuang, M., Li, J., Zhu, L., Jia, Z., Guo, X., et al. (2021). La proteina del picco SARS-CoV-2 interagisce con e attiva TLR41. *Risoluzione cellulare*31, 818–820. doi: 10.1038/s41422-021-00495-9

Zheng, C., Shao, W., Chen, X., Zhang, B., Wang, G. e Zhang, W. (2022). Efficacia pratica dei vaccini contro il COVID-19: una revisione della letteratura e una meta-analisi. *Int. J. Infect. Dis.* 114, 252–260. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.009

Zipeto, D., Palmeira, JDF, Arganaraz, GA e Arganaraz, ER (2020). Interazione ACE2/ADAM17/TMPRSS2 Può essere il principale fattore di rischio per COVID-19. *Fronte. Immunol*.11:576745. doi: 10.3389/fimmu.2020.576745