

Proteína espiga del SARS-CoV-2 en la patogénesis de enfermedades similares a los priones

Stephanie Seneff^{1,*}, Anthony M Kyriakopoulos², Greg Nigh³ y Peter A McCullough⁴

MA USA; seneff@csail.mit.edu

² Director y Jefe de Investigación y Desarrollo, Nasco AD Biotechnology Laboratory, Departamento de Investigación y Desarrollo, Sachtouri 11, 18536, El Pireo, Grecia.; antkyriak@gmail.com

³ Oncólogo Naturopático, Immersion Health, Portland, OR 97214, Estados Unidos; drnigh@immersionhealthpdx.com

⁴ Asesor Médico Jefe, Truth for Health Foundation, Tucson, AZ USA; peteramccullough@gmail.com

* Correspondencia: seneff@csail.mit.edu; Tel.: 1-617-901-0442

Resumen: La proteína priónica humana y el plegamiento incorrecto de proteínas similares a los priones son ampliamente reconocidos como jugando un papel causal en un gran y creciente número de enfermedades neurodegenerativas. Aquí resumimos la evidencia convincente de que la proteína espiga del SARS-CoV-2 contiene secuencias extendidas de aminoácidos previamente establecidas como características de una proteína similar a los priones. Esto sugiere que la producción de proteína espiga inducida por la vacuna es sinónimo de producción de una proteína similar a los priones, y rastreamos algunas de las diversas vías a través de las se debe esperar que estas proteínas atraviesen y se distribuyan por todo el cuerpo. Describimos algunas de las consecuencias biológicas altamente preocupantes que se esperaría que ocurrieran con mayor frecuencia como consecuencia. Específicamente, describimos la contribución de la proteína espiga, a través de sus propiedades similares a los priones, a la neuro inflamación y las enfermedades neurodegenerativas; a los trastornos de la coagulación dentro de la vasculatura; a la regulación suprimida de la proteína priónica en el contexto de la resistencia a la insulina ampliamente prevalente; y otras complicaciones de salud que se espera que induzca. Explicamos por qué estas características similares a los priones son más relevantes para las proteínas espiga inducidas por ARNm relacionadas con la vacuna que la infección natural con SARS-CoV-2. Concluimos con algunas implicaciones potencialmente ominosas para la salud pública y recomendaciones para las investigaciones de estas posibilidades.

Palabras clave: SARS-CoV-2, proteína espiga, vacunas de ARNm, enfermedad priónica, micro ARN, enfermedad de Parkinson, amiloidogenia, CD16, diabetes.

Citación: Apellido, F.; Apellido, F.; Apellido, F. Título. *Enfermedades* 2022, 10, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Editor Académico: Apellido De Nombre

Recibido: fecha
Aceptado: fecha
Publicado: fecha

Nota del editor: MDPI se mantiene neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.



Copyright: © 2022 por los autores. Enviado para una posible publicación de acceso abierto bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

¹ Científico Investigador Senior, Laboratorio de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial, Instituto de Tecnología de Massachusetts, Cambridge,

1. Introducción

Las enfermedades priónicas, también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), son un grupo de enfermedades cerebrales raras y consistentemente mortales que afectan tanto a animales como a humanos. Son causadas por "partículas infecciosas proteínicas" que pueden facilitar la propagación de la enfermedad en ausencia de una infección clásica por un organismo vivo. Incluyen la enfermedad familiar de las vacas conocida (encefalopatía espongiforme bovina) y la tembladera en las ovejas, así como la enfermedad de desgaste crónico (CWD) en los ciervos. La enfermedad priónica humana primaria es conocida como enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ), y siempre es fatal. El insomnio familiar fatal (FFI) es una enfermedad genética fatal muy rara causada por ciertas mutaciones en la proteína priónica. En la nomenclatura común, la forma naturalmente plegada de la proteína priónica se conoce como PrP^C, mientras que la forma mal plegada se llama PrP^{Sc} (para "tembladera"). La propagación de la enfermedad ocurre a través de un proceso auto catalítico por el cual las proteínas priónicas externas mal plegadas (PrP^{Sc}) actúan como un agente infeccioso para facilitar el plegamiento incorrecto de la misma proteína expresada en las neuronas. Ahora se reconoce generalmente que una forma oligomérica soluble intermedia de la proteína es el agente tóxico, mientras que la placa insoluble puede incluso ser protectora en el sentido de que resulta en la eliminación de los oligómeros solubles [1].

Cada vez es más evidente que existe una generalización de las enfermedades priónicas que pueden abarcar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que también se asocian con proteínas mal plegadas que se acumulan en placas y cuerpos de Lewy. Estas proteínas, que se denominan **amiloidogénicas**, también se han etiquetado como **"similares a los priones"**, y su propagación también puede tener propiedades que se superponen con la definición clásica más estricta de la proteína priónica (PrP) [2,3]. Por ejemplo, **los investigadores están descubriendo que la proteína de unión TAR-DNA de 43 kDa (TDP-43), una proteína que se pliega erróneamente en asociación con la ELA, forma agregados que se propagan entre las células de una manera similar a un prión** [4]. Los agregados de proteínas pueden transmitirse de una célula a otra a través de al menos tres mecanismos distintos: **nanotubos de tunelización, secreción como agregados desnudos o a través de paquetes hasta vesículas extracelulares como los exosomas.**

Un estudio notable involucró una proteína iniciadora de plásmido bacteriano, RepA, que construye oligómeros amiloides intracelulares que desencadenan una cascada letal en las bacterias, similar al deterioro mitocondrial de las células humanas en la neurodegeneración [5]. En este estudio, los autores trabajaron con una línea celular de neuroblastoma murino que había sido diseñada para expresar RepA de tipo salvaje. Pudieron demostrar que las fibras amiloides ensambladas in vitro derivadas de un mutado ARNm de RepA podrían infectar las células del neuroblastoma e inducir la formación de partículas amiloides citotóxicas, a través de la propagación de la amiloidicidad a la RepA de tipo salvaje ya presente en las células. Sobre la base de sus resultados, estos autores declararon un **"principio central de la biología priónica subyacente": "No importa el origen biológico de una proteína similar a un prion dado, puede transmitirse a una célula receptora filogenéticamente no relacionada, siempre que esta última exprese una proteína soluble sobre la cual la proteína entrante cuna plantilla fácil de su conformación amiloide"**. [5]. Afirmaron que el intercambio intercelular de agregados de proteínas similares a priones puede ser un fenómeno común.

2. La proteína espiga es similar a los priones

Las vacunas de ARNm contra la COVID-19 se basan en nanopartículas lipídicas que codifican el ARNm que codifica la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2. La vacuna ha sido diseñada de varias maneras para proteger el contenido de ARNm de la descomposición y para asegurar que las células transfectadas con ella produzcan grandes cantidades de proteína espiga a una alta tasa de producto durante un largo período de tiempo [6].

Un estudio exhaustivo que utiliza bioinformática ha identificado una gran cantidad de proteínas virales de diversas especies que tienen firmas similares a priones en su secuencia genética. En particular, identificaron unas similar a los priones en las proteínas de la superficie viral que están involucradas en la unión y fusión del receptor con la célula huésped [7]. Estos mismos autores publicaron un artículo posterior analizando el potencial similar a un prión de la proteína espiga. Encontraron un dominio similar a un prión en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína espiga del SARS-CoV-2, que faltaba en el virus original del SARS-CoV. Las regiones ricas en asparagina (Q) y glutamina (N) son un rasgo característico de muchas proteínas priónicas. Cinco sustituciones de aminoácidos en la variante c del SARS-CoV-2 junto con el SARS-CoV formaron una región hidrofóbica rica en Q/N que permite la prionogénesis. También analizaron algunas de las variantes del SARS-CoV-2, determinando que la variante Delta tenía una puntuación más alta para la prionogénesis que la cepa original de Wuhan, mientras que Omicron tenía una puntuación sustancialmente más baja [8]. Las regiones ricas en glutamina-asparagina (QNR) se han encontrado con frecuencia en moléculas reguladoras y proteínas RNA binding, y están asociadas con proteínas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, incluyendo el Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la ELA [9].

Un estudio que evaluó el potencial amiloidogéno de la proteína espiga utilizó métodos teóricos y experimentales para verificar que la proteína espiga del SARS-CoV-2 puede causar que aparezcan fibrillas similares a los amiloides después de que la

proteína haya sido sometida a proteólisis. Las predicciones teóricas identificaron siete secuencias potencialmente amiloidogénicas dentro de la proteína espiga. En experimentos de laboratorio en los que la proteína se incubó con la proteasa neutrofila elastasa, las fibrillas similares a los amiloides aparecieron después de 24 horas de co-incubación. Un segmento específico, el pico 194-213 (FKNIDGYFKI) fue muy abundante después de seis horas, y se superpuso casi por completo con la secuencia más amiloidogénica identificada teóricamente. Los neutrófilos que responden a la activación inmune liberan elastasa de neutrófilos en el medio, donde tendría acceso a la proteína espiga y podría descomponerla en los segmentos amiloidogénicos [10].

Los cuerpos de Lewy son grupos de proteínas que se acumulan en el cerebro en asociación con la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. Un estudio publicado en 2022 encontró experimentalmente que la proteína espiga interactúa con las proteínas amiloidogénicas, en parte α -sinucleína, que es un factor causal en la enfermedad de Parkinson (EP), e induce patología similar al cuerpo de Lewy en una línea celular [11]. También indujo la regulación al alza de la expresión de α -sinucleína. Sugirieron que esta propiedad podría ser el mecanismo subyacente que explica el vínculo entre COVID-19 y PD [12].

El profesor Luc Montagnier es un ganador del premio Nobel recientemente fallecido por su trabajo sobre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Un artículo preimpreso coescrito por Montagnier describe 26 casos en los que el paciente se enfermó gravemente con síntomas espontáneos de ECJ poco después de una vacuna contra el COVID-19. Veintitrés de los 26 casos desarrollaron síntomas dentro de los 15 días posteriores a su segunda inyección de una vacuna de ARNm. Los otros tres casos se asociaron con la vacuna vector de ADN Astra Zeneca, y los síntomas aparecieron en el primer mes. De los 26, 20 habían muerto en el momento de escribir el artículo, y los 6 restantes estaban en estado crítico. El tiempo medio hasta la muerte fue inferior a cinco meses después de la inyección [13]. La ECJ es una enfermedad extremadamente rara, que normalmente afecta solo a una de cada millón de personas en su vida. También suele tomar varios años desde el momento de la primera aparición de los síntomas hasta la muerte. Así que este es claramente un tipo extraordinariamente inusual de ECJ que plantea preocupación por la seguridad de estas vacunas.

3. Un papel central para el bazo

Ya en 1979, se reconoció que la exposición de ratones a la proteína priónica de tembladera, independientemente de si era a través de vías intraperitoneales, intravenosas o múltiples vías subcutáneas, siempre mostraba el mismo patrón de propagación de la infectividad. La propagación en el bazo apareció consistentemente mucho antes de que hubiera una propagación notable a la médula espinal, con infectividad en el cerebro que requiere el período de incubación más largo. Un prion concluyente fue que la propagación de la infectividad ocurrió principalmente a lo largo de los nervios en lugar de a través de la vasculatura o el sistema linfático [14].

A diferencia de la PrP, que se expresa altamente en el sistema nervioso, pero se expresa a niveles mucho más bajos en una gran cantidad de otros tejidos, la proteína precursora de amiloide (APP) ARNm, está altamente expresada en muchos tejidos aparte del sistema nervioso, incluidos los músculos, el hígado, el sistema inmunológico (timo y bazo) y muchos otros órganos [15,16].

Sólo unos pocos estudios se han llevado a cabo para extraer la bio distribución de ARNm de las vacunas posteriores a la inyección. Un estudio publicado en 2017 rastreó la distribución del ARNm que codifica para las proteínas de hemaglutinina de la influenza, después de la inyección en el músculo del ratón. Cuantificaron el nivel máximo de ARNm en varios órganos y utilizaron estos datos para inferir la vía de migración del ARNm. Como era de esperar, la concentración más alta se mantuvo en el músculo (5.680 ng/mL), pero también se encontró una cantidad sustancial en los ganglios linfáticos proximales (2.120 ng/mL), con cantidades significativamente menores en los ganglios linfáticos distales (177,0 ng/mL). Entre los órganos, el bazo y el hígado tenían, con mucho, las concentraciones más altas (86,9 ng/mL en el bazo y 47,2 ng/mL en el hígado). Se encontraron cantidades más pequeñas en el plasma (5,47 ng/mL), la médula ósea (3,35

ng/mL), el íleon (3,54 ng/mL) y los testículos 2,37 ng/mL, con trazas en muchos otros órganos, incluido el cerebro (0,429 ng/mL) [17].

Otro estudio rastreó la vía de bio distribución de una vacuna de ARNm contra la rabia administrada intramuscularmente a ratas. Encontraron que el ARNm apareció en los ganglios linfáticos drenantes en un día, y también se encontró en la sangre, los pulmones, el bazo y el hígado [18]. Los desarrolladores de la tecnología se complacen en ver que el ARNm aparece en el sistema linfático y el bazo, porque la activación de las células T y la producción de anticuerpos por las células B tiene lugar principalmente en los centros germinales de los ganglios linfáticos y el bazo [19].

4. Exosomas y microARN

Los exosomas son nano vesículas secretadas membranosas de 30-150 nm de tamaño, generadas y liberadas por todas las células, a menudo en condiciones de estrés. Estas vesículas extracelulares se producen en endosomas tardíos por la brotación hacia adentro de la membrana endosomal. Su carga es diversa y puede incluir ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y metabolitos. Median la comunicación intercelular tanto a corta como a larga distancia, a través de contenidos que incluyen moléculas de señalización, nutrientes y toxinas. En particular, su membrana lipídica puede proteger las moléculas de ARN internalizadas de la degradación por ribonucleasas extracelulares. Un artículo publicado por Wei *et al.* en 2021 proporciona una excelente revisión de los complejos mecanismos que controlan la clasificación de proteínas, ARN y otras moléculas en exosomas para su exportación y entrega a otras células [20].

Se ha demostrado experimentalmente que las células que absorben ARNm de las nanopartículas en las vacunas de ARNm empaquetan parte del ARNm, junto con los lípidos catiónicos ionizables, en pequeñas partículas de lípidos que luego se liberan en el medio externo como exosomas. De hecho, estos autores encontraron una proporción de 1: 1 de moléculas de lípidos catiónicos a nucleótidos en los exosomas liberados [21]. También demostraron que las células que absorbieron los exosomas fueron capaces de sintetizar proteínas a partir del ARNm contenido en los exosomas. Este experimento involucró ARNm que codifica para la eritropoyetina humana, pero se puede esperar un resultado similar para el ARNm que codifica el pico de las vacunas COVID-19. En teoría, esto significa que una célula inmune en el bazo podría enviar ARNm intacto que codifica para la proteína espiga hasta el cerebro a lo largo del nervio vago, y una neurona o célula microglial en el cerebro podría tomar el ARNm y comenzar a sintetizar la proteína espiga. Además, se demostró dramáticamente en un estudio con ratones publicado en 2019 que la α -sinucleína mal plegada en el intestino se puede administrar al cerebro a través del nervio vago para causar la enfermedad de Parkinson. Una vagotomía protegió completamente a los ratones de la transmisión del intestino al cerebro [22].

El Sistema de Notificación Adversa de Vacunas de los Estados Unidos (VAERS) es un programa nacional de vigilancia de la seguridad de las vacunas mantenido por el gobierno de los Estados Unidos donde los médicos y los pacientes por igual pueden presentar casos de reacciones adversas que creen que estaban relacionadas con cualquier vacuna que hayan recibido [23]. Un análisis de los datos de VAERS implicó tabular los recuentos en el año 2021 de varios eventos adversos que enumeraron los síntomas que podrían estar asociados con la inflamación en el nervio vago y / o los nervios principales en la cabeza a los que se conecta. Estos síntomas incluyeron anosmia (pérdida del olfato), tinnitus, sordera, parálisis facial, vértigo, migraña, disfonía, disfagia, náuseas, vómitos, disnea, síncope y bradicardia. Hubo en total más de 200,000 casos con estos síntomas relacionados con las vacunas COVID-19, lo que representó el 97.2% de todos los casos de *cualquier vacuna* relacionada con estos síntomas en 2021 [24].

También hay evidencia de que los exosomas juegan un papel importante en la propagación de proteínas amiloidogénicas en el cerebro. La proteína priónica humana, PrP se encuentra en asociación con exosomas tanto en su forma normal (PrP^c) como en su forma mal plegada (PrP^{sc}). Además, los exosomas que contienen PrP^{sc} son infecciosos [25]. Los exosomas pueden transportar tanto β amiloide como taufosforilada, dos proteínas que están relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Las placas de A β asociadas con la enfermedad de Alzheimer están enriquecidas en

proteínas exosomales, lo que sugiere una fuente original de exosomas [26]. Se ha encontrado que las técnicas que inhiben la síntesis de exosomas detienen la propagación de tauopatía en un modelo de ratón de tauopatía [27]. La proteína Tau y el plegamiento erróneo y la coagregación de A β se encuentran en los cerebros de la EA, lo que sugiere un sistema de toxicidad universal inducido por endocitosis que opera en las proteínas distintas [28]. Los exosomas derivados específicamente de células sometidas a agregación de tau pueden sembrar y corromper tau soluble en células receptoras [29].

Uno de los tipos de moléculas a menudo presentes en los exosomas son los microARN (miARN). Los miRNAs son moléculas de ARN no codificantes monocatenarias que contienen alrededor de 22 nucleótidos, que se encuentran en múltiples filos, incluidos animales, plantas y virus. Desempeñan un importante papel regulador a través de su capacidad para silenciar la expresión de genes paraproteínas específicas, generalmente uniéndose a las regiones no traducidas de 3' y 5' (cerca de la tapa de 5') (UTR de 3',5') de la molécula de ARNm que codifica para la proteína [30,31].

Tanto las células dendríticas (CD) presentadoras de antígenos como las células T pueden secretar y absorber micro ARNs exosómicos, por lo que es apropiado ver los exosomas como un mecanismo de comunicación célula-célula para la transferencia de estos importantes ARN reguladores entre diferentes tipos de células, en asociación con otra carga [32]. Dos miRNAs que son importantes para nuestra discusión aquí son miR-155 y miR-146a. Ambos se han encontrado presentes en exosomas liberados por las células inmunes tras la exposición a endotoxinas [32]. Ambos también han sido señalados en la lista corta de miRNAs cuyos niveles de expresión están alterados en asociación con COVID-19 [33].

Se ha demostrado experimentalmente que los exosomas desempeñan un papel esencial en la comunicación celular entre las células T y las células B durante el proceso de producción de anticuerpos después de la presentación del antígeno en los centros germinales. Se identificaron tres miRNAs específicos, uno de los cuales era miR-155, como presentes en estos exosomas, y fueron esenciales para provocar la respuesta apropiada de las células B. Los miRNAs promovieron la supervivencia, la proliferación y el cambio de clase de anticuerpos en las células B, todos esenciales para el proceso de producción de anticuerpos [34].

Hemos demostrado previamente cómo miR-155 en particular probablemente juega un papel en la miocarditis asociada con las vacunas de ARNm [18]. Aquí, argumentaremos a favor de un **papel para miR-146a** en la inducción de enfermedades neurodegenerativas. Hipnotizamos que los exosomas liberados de las células inmunes en el bazo viajan por el nervio vago para llegar a los núcleos del tronco encefálico, y entregan su carga tóxica, que puede incluir no solo la proteína espiga sino también moléculas de ARNm intactas que codifican la proteína, a las células receptoras en el cerebro. **La microglía en el cerebro, a su vez, podría absorber la proteína espiga y / o el ARNm, lo que podría conducir a una mayor regulación de estos micro ARN. miR-146a es un mi RNA comúnmente expresado que está involucrado en muchas enfermedades. En particular, está altamente asociado tanto con la infección viral como con las enfermedades priónicas en el cerebro** [35,36].

Se ha demostrado que miR-146a suprime la proteína asociada a rho, que contiene bobina enrolladas quinasa 1 (ROCK1), que resulta en la hiperfosforilación de tau en asociación con la enfermedad de Alzheimer [37]. **miR-146a suprime la traducción de ROCK1 mRNA en proteína a través de la unión a su 3' UTR. Puede ser confuso que la supresión de una quinasa conduzca a un aumento de la fosforilación de tau, pero ROCK1 no actúa directamente sobre tau. La fosforilación ROCK1 de la proteína fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN) activa PTEN para promover la desfosforilación de tau. Por lo tanto, la supresión de miR-46a de ROCK1 resulta en la inactivación de PTEN que conduce a la acumulación de fosfatos unidos a tau. Otro papel de ROCK1 es reprimir el reclutamiento excesivo de macrófagos y neutrófilos durante la inflamación aguda, por lo que su supresión por miR-146a resulta en una infiltración excesiva de macrófagos y neutrófilos en el tejido, aumentando así la inflamación**[38].

Un artículo de revisión de Pogue y Lukiw afirma en la conclusión: "Un creciente cuerpo de evidencia indica que especies seleccionadas de la familia de genes micro RNA humanos de 2650 miembros son abundantes en cerebro y participan en la iniciación, propagación y desarrollo de trastornos neurológicos insidiosos relacionados con la edad del cerebro de mamíferos y el SNC. Esto incluye la participación de un miRNA-146a proinflamatorio único en un amplio espectro de encefalopatías inducidas por virus y priones y neurodegeneraciones progresivas relacionadas con la edad del cerebro humano que incluyen, de manera prominente, EA [enfermedad de Alzheimer], ELA [esclerosis lateral amiotrófica], DMAE [degeneración macular relacionada con la edad], EM [esclerosis múltiple], TLE [epilepsia del lóbulo temporal], tembladera y EEB (enfermedad de las vacas locas) como well como ECJ [enfermedad de Creutzfeldt Jakob], GSS [síndrome de Gerstmann-Strussler-Scheinker] y kuru". [35].

Como se mencionó anteriormente, miR-146a está regulado al alza en respuesta a las endotoxinas. La proteína espiga contiene una secuencia justo por encima de su sitio de escisión de furina que es un motivo similar a un super antígeno secuencial y estructuralmente similar a un segmento de enterotoxina B (SEB) producido por *Staphylococcus aureus* [39]. Además, como veremos en la siguiente sección, existe una vía de señalización directa a través de la cual se puede especificar que la proteína espiga regularía al alza miR-146a en la microglía que recibe los exosomas.

En una publicación anterior, propusimos que un efecto importante de las vacunas de ARNm fue inhibir la señalización de interferón tipo I, lo que llevó a un aumento de las susceptibilidades a la activación de virus latentes y cáncer [24]. La sobreexpresión de miR-146a podría ser un factor significativo que contribuya a esta regulación a la baja. Se ha demostrado que miR-146a suprime la señalización de interferón tipo I, a través de la supresión de la síntesis del Factor Regulador de Interferón 5 (IRF-5), Transductor de Señal y Activador de Transcripción 1 (STAT1), Quinasa Asociada al Receptor de Interleucina-1 (IRAK-1) y Factor Asociado al Receptor de TNF 6 (TRAF6), todos los cuales son mediadores importantes de la señalización de IFN [40].

5. Monocitos CD16+ y Toll Like Receptor 4

Hasta el 30% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 continúan experimentando síntomas debilitantes mucho después de que el virus haya desaparecido. Esta condición, conocida coloquialmente como "COVID largo", también se ha denominado formalmente como "secuelas post-agudas de COVID" (PASC). **Los síntomas comunes incluyen disnea, fatigue, niebla cerebral, inflamación y coagulopatías.**

Un estudio basado en 46 individuos que sufrían de PASC encontró que dos tipos específicos de monocitos no clásicos, (CD14Lo, CD16+) y (CD14+, CD16+) se elevaron significativamente en los pacientes con PASC hasta 15 minutos después de la infección aguda. Se encontró que un número estadísticamente significativo de estos monocitos no clásicos todavía contenían la proteína SARS-CoV-2 S1, hasta 15 meses después de la infección [41].

Un estudio de preimpresión de seguimiento involucró a personas que experimentaron síntomas similares a los de PASC después de la vacunación contra COVID-19. Se aislaron monocitos CD16+ de seis de estos pacientes, y se confirmó que también contenían secuencias S1 y S2, así como varios péptidos S1 mutantes [42]. Se propuso que la enfermedad continuada fragmentos de proteína espiga de estos monocitos podría estar sosteniendo los síntomas de PASC. Es concebible que estos monocitos hayan transcrito inversamente el ARNm en ADN, probablemente almacenado en plásmidos. Se ha demostrado experimentalmente que las células humanas que presionan el retrotransposón Largo elemento nuclear intercalado-1 (LINE-1) son capaces de transcribir inversamente el ARNm de la proteína espiga en ADN dentro de las seis horas posteriores a la exposición a través de la transfección [43].

La poliproteína Gag, presente en todos los retrovirus, es una proteína de unión a ácido nucleico esencial que coordina muchos aspectos del ensamblaje del virión, como un paso importante hacia la transcripción inversa y la integración en el ADN del huésped [44]. Un artículo publicado en 2020 con el provocativo título: "La proteína priónica PrP nucleica a la unión y movilización de cid implica retroelementos como el componente replicativo de

la encefalopatía espongiforme transmisible", propuso que PrP es una proteína antimicrobiana de unión a ácido nucleico que, al igual que las proteínas Gag retrovirales, puede desencadenar la desgarración trans inversa al unirse al ARN retroelemento derivado LINE-1. Además, afirmaron que la citotoxicidad de PrP^{Sc} depende de su capacidad para facilitar la actividad de retrotransposición de LINE-1 [45]. Esto conduce a roturas de doble cadena de ADN y daño celular, pero, bueno, se puede inferir que PrP^{Sc}, y, por analogía, la proteína espiga en sí, que también es una proteína de unión a ARN, puede facilitar la retrotranscripción de ARNm de proteína espiga en ADN, mediado por LINE-1. Mientras que LINE-1 está inactivo en la mayoría de las células, las neuronas, como las células cancerosas y las células inmunes, expresan activamente LINE-1, especialmente en asociación con enfermedades neurodegenerativas [46,47]. Las implicaciones potenciales de todo esto son aleccionadoras.

El fibrinógeno en la sangre es capaz de coagularse en un amiloide anómalo de fibrina que, al igual que otros amiloides y priones ricos en β , es relativamente resistente a la proteólisis (fibrinólisis). Un artículo de DB Kell *et al.* proporcionó evidencia de que la proteína espiga del SARS-CoV-2 puede interactuar con la fibrina para formar fibrina amiloide aberrante en los cocodrilos, denominados fibrinaloides. Estas microgotas pueden inhibir el transporte de eritrocitos a los capilares, interrumpiendo el suministro de oxígeno a los tejidos afectados. Argumentaron que esta característica de la proteína espiga podría ser la principal etiología subyacente of PASC [48]. En otro estudio, cuando se agregó proteína espiga a la sangre total, indujo hiperactivación plaquetaria e hipercoagulación con coágulos anómalos similares a los amiloides y depósitos densos de coágulos [49]. Esto recuerda sorprendentemente a la capacidad de las proteínas similares a los priones para causar un plegamiento incorrecto de las proteínas en el cerebro que conduce a enfermedades neurodegenerativas, y los aspectos biofísicos subyacentes pueden ser análogos.

Los monocitos sanguíneos reconocen las endotoxinas producidas por bacterias gramnegativas a través de una vía similar al receptor 4 (TLR4) [50]. La vía TLR4 induce una respuesta inflamatoria, al regular al alza tanto el ARNm como los niveles de proteínas para el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β), mediados a través del factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88) [51]. El super antígeno estafilococo, enterotoxina B (SEB) es un potente inductor del TNF- α , y estimuló una gran expansión de los monocitos (CD14Lo, CD16+). La adición de TNF- α recombinante al hemocultivo total dio lugar a la expansión de la población de monocitos (CD14Lo, CD16+) al 35% del grupo total de monocitos [52]. En particular, la proteína espiga del SARSCoV-2 tiene una secuencia justo por encima del sitio de escisión de la furina que se parece mucho al SEB. Esta secuencia no está presente en el SARS-CoV original [39].

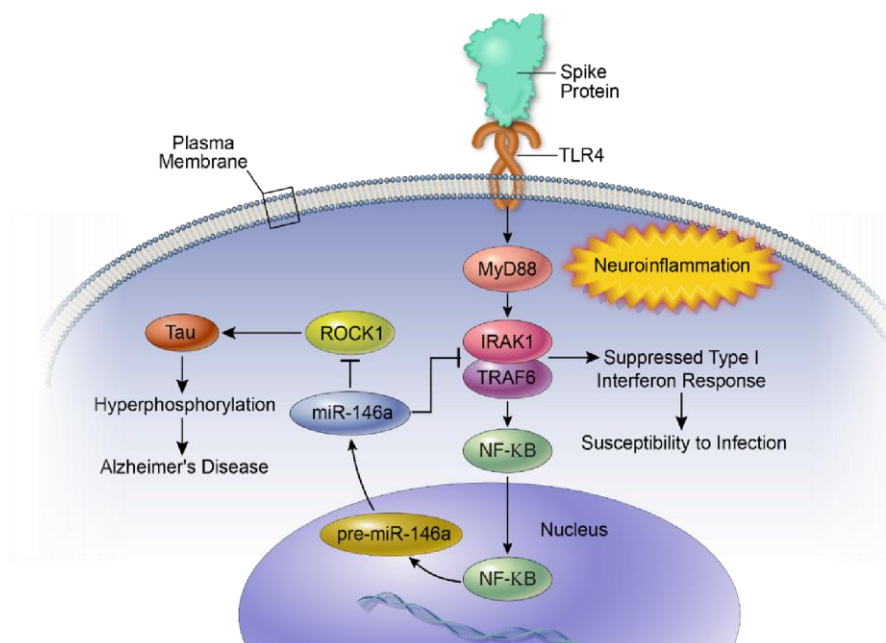


Figura 1. Esquema de las vías y consecuencias de la unión de la proteína espiga al receptor TLR4 en las neuronas y la estimulación de la respuesta de señalización NF- κ B, lo que lleva a la regulación al alza de miR-146a y secuelas posteriores.

La Figura 1 esquematiza las vías propuestas involucradas en la activación de la proteína espiga de la respuesta de señalización TLR4 y la regulación al alza de miR-146a en las neuronas. Un experimento cuidadosamente realizado ha demostrado de manera convincente que la proteína espiga del SARS-CoV-2 se une a TLR4 y la activa. El trímero de pico se une directamente al receptor TLR4 con una afinidad de \sim 300nM, que es comparable a la fuerza de unión de muchas interacciones virus-receptor. Además, la proteína espiga induce robustamente el agente inflamatorio Il-1 β , y esta inducción se pierde cuando se agregan inhibidores de TLR4 [53]. Es concebible que el segmento que se asemeja a SEB sea responsable de la activación de TLR4.

Un trabajo de investigación realizado por un equipo en Boulder Colorado se centró en la subunidad S1 de la proteína espiga y demostró que la inyección del segmento S1 en la cisterna magna de ratas Sprague-Dawley macho adultas resultó en déficits de comportamiento, activación microglial y una respuesta neuro inflamatoria. Determinaron que las señales S1 a través de un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP). Los experimentos in vitro en células transgénicas TLR4 HEK293 mostraron que S1 se une a los receptores TLR4 para inducir la regulación ascendente del TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias [54].

Existe un creciente cuerpo de evidencia que apoya un papel para TLR4 en la enfermedad de Parkinson [55]. La expresión de TLR4 es alta en la sustancia negra en asociación con la enfermedad de Parkinson, junto con la regulación al alza de la citoquina inflamatoria IL-1 β [56]. Los pacientes de Parkinson también tienen una mayor expresión de TLR4 en monocitos circulantes y células B [57].

Los síntomas graves de COVID comparten muchas características con la sepsis [58]. El subconjunto de monocitos CD16 + se expande en pacientes con sepsis, y una respuesta inflamatoria desregulada en CD16 + monocitos está relacionada con la sepsis [50]. Los pacientes con sepsis tienen niveles elevados de monocitos CD16 + en la sangre, lo que se asocia con elevaciones en la quimiocina inflamatoria Il-6 [59].

Se ha reconocido que los monocitos (CD14+, CD16+) exhiben una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y una mayor potencia en la presentación de antígenos que otros monocitos y, como tales, desempeñan un papel crucial en la infección y la inflamación [60]. En un estudio en pacientes que sufren de demencia por SIDA, se encontró que las células t (CD14 +, CD16 +) representaban un porcentaje extremadamente alto (37% en promedio) de los monocitos en su sangre, en comparación con solo el 6,5% en los controles VIH negativos. Estos autores escribieron en el resumen, que estas células "podrían entrar en el cerebro y exponer a las células murales a factores tóxicos". [61]. Los niveles anormalmente altos de monocitos (CD14+, CD16+) también se asocian con sarcoidosis [62] y síndrome de dolor regional complejo, una afección asociada con inflamación neurogénica [63].

El virus del SIDA, el VIH, invade el sistema nervioso central donde causa neuroinflamación que conduce a deficiencias cognitivas. Un estudio publicado en 2017 demostró que la expresión de TNF- α , inducida por el VIH, condujo a la eliminación de PrP de los astrocitos en el cerebro. Los niveles de PrP en el líquido cerebroespinal de los pacientes con SIDA que sufrían de problemas cognitivos fueron elevados en comparación con los pacientes con SIDA sin problemas cognitivos [64].

El segmento S2 de la proteína espiga es responsable de la fusión de membrana de las membranas virales y celulares. Un estudio y de los aspectos estructurales 3D de S2 y la proteína gp41 del VIH-1 reveló que estas dos proteínas comparten las mismas dos hélices α y podrían seguir un mecanismo de fusión de membrana análogo [65]. El hecho de que la proteína espiga induzca una fuerte regulación de TNF- α y cause problemas cognitivos implica que también podría, como el VIH, regular al alza la expresión de PrP en el cerebro.

Si bien no está claro cuál es la función principal de la proteína priónica, se ha demostrado que es protectora en condiciones de estrés neuronal. La expresión de PrP

aumenta en el plasma de pacientes con accidente cerebrovascular y protege a las neuronas de la apoptosis [66]. Además, hay evidencia de que la PrP protege a las células en condiciones de estrés oxidativo de la senescencia. La inducción de la senescencia en fibroblastos cultivados en cultivo a través de la incubación con sulfato de cobre dio lugar a un aumento en los niveles de ARNm de PrP, un aumento en la abundancia de proteína de PrP y una localización nuclear de PrP. La eliminación de la expresión de PrP a través de un pequeño ARN interferente resultó en un aumento en los marcadores de senescencia. La conclusión de estos hallazgos es que el PrP está regulado al alza en condiciones de estrés oxidativo y ayuda como antioxidante a retrasar la transformación de la senescencia [67].

Se ha demostrado experimentalmente que la proteína espiga induce senescencia en células transfectadas [68]. El apiñamiento macromolecular puede facilitar la conversión de PrP nativo en la configuración de oligómeros β solubles neurotóxicos, y es concebible que la rápida producción de proteína espiga a partir del ARNm en células inmunes transfectadas induzca un ambiente abarrotado, mientras que al mismo tiempo regula la síntesis de PrP debido a la condición estresante [69]. Este podría ser un entorno ideal para la formación de moléculas de PrP^{sc}, que se liberarían dentro de los exosomas de las células inmunes transfectadas en el bazo y en otros lugares. La transformación de PrP^c a la molécula infecciosa de PrP^{sc} es un proceso extremadamente lento en ausencia de PrP^{sc}. Sin embargo, bajo la influencia de PrP^s intermedios, PrP^{sc} puede inducir génesis amiloide sólida e irreversible a través del modelo de asistencia de plantilla. En otro modelo, donde PrP^{sc} está presente e interactúa con PrP^c, la progresión a la génesis amiloide es rápida y reversible (modelo de polimerización nuclear), para establecer la neurotoxicidad [70,71].

6. Un papel para Hsp70 y la diabetes

Múltiples estudios han demostrado que las personas que sufren de diabetes y / u obesidad tienen un mayor riesgo de resultado grave de COVID-19 [72,73]. Una posible explicación para esta observación es que estas condiciones interrumpen la respuesta de choque térmico (HSR), una respuesta natural a una fiebre que normalmente conduce a la resolución de la respuesta inflamatoria [74-76]. En este acto, los pacientes con COVID-19 de alto riesgo tienen una respuesta de choque térmico antiinflamatorio suprimida [77]. El factor de transferencia de choque térmico 1 (HSF1) es el principal factor de transcripción que regula la expresión de las proteínas de choque térmico. Suprime la actividad de Il-6 e Il1 β , domando así la respuesta inflamatoria [78]. A menudo es la producción excesiva de citoquinas por un sistema inmunitario hiperactivo lo que conduce al daño tisular y a la insuficiencia multiorgánica potencialmente mortal [79].

Normalmente, HSR induce la expresión de calor inducible shock proteína 70 (Hsp70), también conocida como Hsp72 y Hspa1a, una chaperona molecular con muchas funciones complejas en el metabolismo y los procesos reguladores. Las proteínas de choque térmico pueden representar hasta el 2% de la masa proteica total en una célula después de la activación por HSR [80]. Hsp70/72 interactúa con muchas otras proteínas durante el proceso de plegamiento de proteínas para facilitar el plegamiento, ayudando a proteger de la formación de agregados de proteínas y facilitando la degradación de proteínas dañadas [81].

Los estímulos estresantes pueden inducir la elección de las proteínas de choque térmico intracelular en el medio extracelular y la circulación. Hsp70/72 extracelular desempeña un papel facilitador en la respuesta inmune adaptativa a los antígenos [82] [60]. Además, Hsp70/72 extracelular puede unirse a antígenos, y el complejo es reconocido por las células presentadoras de antígenos (APC) a través de receptores carroñeros. El complejo es absorbido por el APC, y el Hsp70/72 unido protege el antígeno hasta que llega al proteoma. Después del procesamiento, el antígeno se transporta a las moléculas MHC clase I, lo que desencadena la activación de las células T CD8 + citotóxicas. El complejo de antígeno Hsp70/72 también se puede procesar en el lisosoma, lo que lleva a la presentación de péptidos antigregados en moléculas MHC clase II, activando así las células T CD4 + [83,84].

La alteración de la señalización de la insulina conduce a una capacidad deficiente para inducir HSR y la posterior resolución de la inflamación. La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) es una serina/treonina quinasa que desempeña un papel esencial en la fisiopatología molecular de muchas enfermedades. Su sobre expresión está relacionada con la resistencia a la insulina [85]. GSK-3 regula negativamente tanto las actividades de DNAbinding como las actividades transcripcionales de HSF1 [86]. La región promotora del gen TNF- α contiene un sitio de unión para HSF1 que reprime la transcripción de TNF- α . Por lo tanto, las personas con resistencia a la insulina se enfrentan a una mayor susceptibilidad a la exposición a endotoxinas como consecuencia de su capacidad deteriorada para inducir la expresión de HSF1 [87].

Una de las funciones más importantes de Hsp70 es proteger de enfermedades neurodegenerativas. Hay muchos artículos en la literatura de investigación que vinculan Hsp70 con la protección contra diversas enfermedades neurológicas que se pliegan mal de proteínas, a través de su capacidad para facilitar el plegamiento adecuado y retrasar la formación de fibrillas [88-90]. La evidencia de los estudios in vitro también es muy precisa. La inducción farmacológica de Hsp70 en células infectadas crónicamente con priones disminuyó significativamente la acumulación de PrP^{sc}. Además, los ratones que carecían del gen para Hsp70 experimentaron una progresión acelerada de la enfermedad priónica en comparación con los ratones de tipo salvaje [90].

Parece plausible que las células inmunes en los centros germinales en el bazo que sintetizan constantemente la proteína espiga bajo la instrucción del ARNm en la vacuna de ARNm estarían bajo un estrés considerable debido al exceso de carga de proteínas y la posibilidad de que los fragmentos de proteína espiga se plieguen mal en una forma amiloidogénica. La pirexia (fiebre) es una reacción adversa muy común a la vacuna, que indica la activación de la respuesta de choque térmico. Se esperaría que las células inmunes en el bazo regulen al alza Hsp70 bajo la influencia de HSF1, y probablemente lo liberen en exosomas, junto con las proteínas espiga y los miRNAs como miR-155 y miR-146a, necesarios para desencadenar una respuesta adecuada de anticuerpos al pico. Los exosomas representan un método novedoso y eficiente para la transmisión de prion. La estimulación de la liberación de exosomas aumenta la transferencia intercelular de proteínas priónicas y, por el contrario, la inhibición farmacológica de la liberación de exosomas disminuye la eficiencia de transferencia de priones [91]. Las personas obesas o diabéticas vacunadas sufrirían de una capacidad deteriorada para instalar la respuesta de choque térmico, dejando a las células absorbiendo exosomas que contienen la proteína espiga menos protegidas del mal plegamiento de la proteína espiga.

7. Un papel potencial para los cuadrúplex G

Una consideración al comparar la proteína de la vacunación la proteína sintetizada por el virus está relacionada con el paso de "optimización del codón" al especificar el ARNm para las vacunas. Esta práctica aprovecha los códigos de nucleótidos redundantes para la mayoría de los aminoácidos, e implica reemplazar los campos no neutralizados por el virus por otros que son más eficientes en el ensamblaje de proteínas. Resulta que los codones más eficientes en promedio contienen más guaninas que otros codones.

Los nucleótidos de guanina, cuando se enriquecen en la secuencia de nucleótidos, son algunos elementos capaces de configurarse en una estructura especial llamada "G quadruplex" (G4) [24]. Los G4 se han convertido en un tema candente en los últimos años debido a su capacidad potencial para regular la traducción de maneras poco entendidas [92]. Además, se ha hecho evidente que el ARNm de la proteína priónica humana contiene múltiples motivos formadores de G4, y se ha planteado la hipótesis de que los G4 pueden desempeñar un papel crítico en hacer que la proteína priónica asuma su estado mal plegado [93]. La secuencia original de nucleótidos en la versión del virus del ARNm de la proteína spike solo tiene el potencial de formar cuatro motivos G4, mientras que la versión de Pfizer tiene el potencial de producir nueve, y la versión de Moderna puede formar 19 [94].

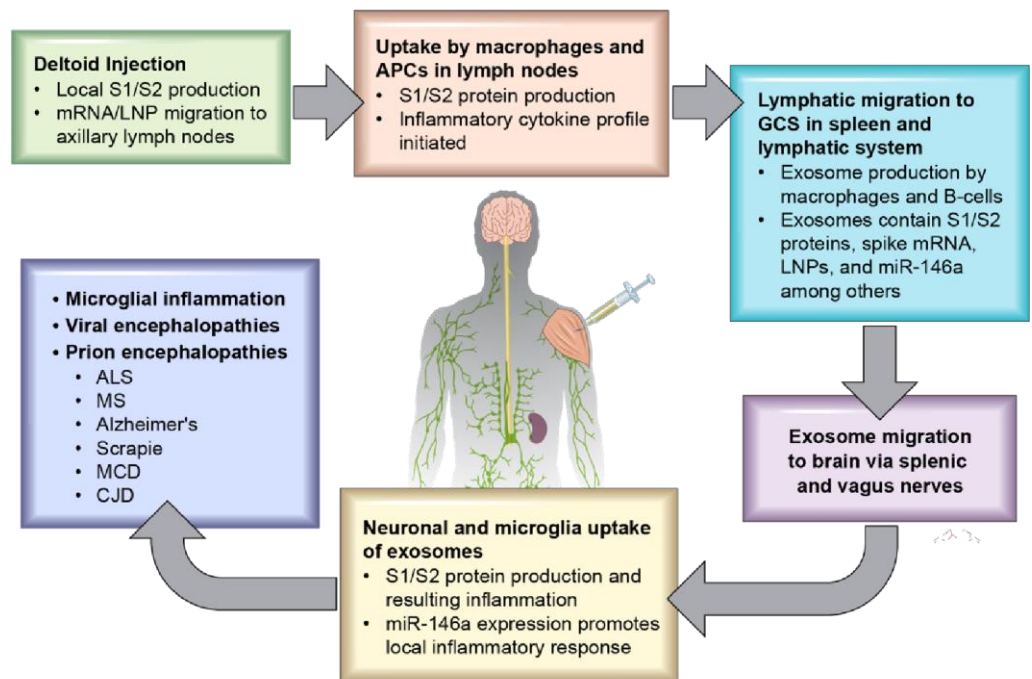


Figura 2: Esquema de las secuelas de la inyección de ARNm en el músculo deltoides, lo que finalmente conduce a la neurodegeneración en el cerebro. APC = células presentadoras de antígenos. LNPs = nanopartículas lipídicas. PD = Enfermedad de Parkinson. ELA = Esclerosis Lateral Amiotrófica. EA = Enfermedad de Alzheimer. ECJ = Enfermedad de Creutzfeldt Jakob. EET = Encefalopatías espongiiformes transmisibles.

El autor de un artículo publicado en 2014, titulado acertadamente, "G-quadruplexes con prion mRNA: ¿entre un lugar y el otro en la enfermedad prionica?" escribió lo siguiente en la conclusión: "La presencia de motivos formadores de G4 en el ARNm de PrP puede proporcionar el eslabón perdido en la conversión inicial de PrP^c a PrP^{sc}. Comprender cómo las estructuras de ARNm están involucradas en el (mal) plegamiento de PrP^c y posiblemente muchas otras proteínas de unión a ARN con propiedades similares a priones es de suma importancia para el desarrollo de mejores tratamientos de la ECJ y enfermedades relacionadas". [93]

8. Conclusión

En este artículo, hemos examinado la evidencia de la extensa literatura de investigación de que **la glucoproteína spike del SARS-CoV-2 es una neurotoxina**, y que las vacunas de ARNm son capaces de administrar la proteína espiga al cerebro, probablemente a través de exosomas y liberados en el bazo, **lo que aumenta el riesgo de enfermedad neurodegenerativa**. La Figura 2 muestra un esquema de la secuencia probable de eventos que conducen a la neurodegeneración, comenzando con la inyección en el músculo deltoides.

Particularmente preocupante es la evidencia de que los monocitos CD16 + pueden producir continuamente proteína espiga durante meses después de la vacunación, posiblemente a través de la transcripción inversa del ARNm en el ADN. Ha quedado claro que los anticuerpos inducidos a través de la vacunación disminuyen con el tiempo, lo que requiere refuerzos frecuentes para elevar los niveles de anticuerpos para una protección suficiente contra COVID-19. Con cada refuerzo viene un mayor riesgo de enfermedad neurodegenerativa en algún momento en el futuro. La buena noticia es que, si los análisis teóricos son correctos, la variante actual de Omicron tiene una capacidad similar a la de los priones muy reducida, lo que puede explicar su disminución de la virulencia observada.

Un estudio publicado en *The Lancet* rastreó la efectividad de las vacunas COVID-19 a lo largo del tiempo. Mostró que, una vez transcurridos ocho meses desde la segunda inyección de la serie de dos inyecciones, la función inmune era menor que la de los individuos no vacunados [95]. Los refuerzos pueden restaurar temporalmente niveles más altos de anticuerpos, los refuerzos frecuentes podrían erosionar aún más la función inmune innata, por un período de tiempo indefinido, lo que lleva a un mayor riesgo de diversas infecciones, así como cáncer. Además, la rápida evolución del virus está dando lugar a una unión cada vez más debilitada de anticuerpos a la proteína espiga de la cepa ahora dominante. Afortunadamente, la cepa actual del virus parece ser menos virulenta que la original. Esto puede ser una consecuencia del potencial decrecimiento de un mal plegamiento priónico.

A la luz de estas consideraciones, es necesario reevaluar la relación riesgo/beneficio de las vacunas de ARNm. Con cada vacuna viene una avalancha de proteína espiga liberada en la circulación, avanzando aún más el potencial de efectos amiloidogénicos y aumentando el riesgo de futuras enfermedades neurodegenerativas. Un comentario de Kenji Yamamoto publicado en *BMC* insta a la comunidad médica a realizar un seguimiento de la fecha de la vacunación más reciente de los pacientes hospitalizados, para poder evaluar mejor qué papel puede haber desempeñado la vacuna en cualquier enfermedad o afección manifiesta. También está desalentando fuertemente la política que promueve el impulso continuo de cualquier persona que no sea la paciente de mayor riesgo hasta la muerte por COVID-19 [96]. Existe una necesidad urgente de que los gobiernos reconsideren una política ciega que asuma que los refuerzos repetidos de las vacunas son un enfoque válido para hacer frente a covid-19.

Contribuciones del autor: Todos los autores contribuyeron a la investigación y conceptualización del manuscrito. Las SS escribieron el primer borrador. GN proporcionó las figuras y el resumen gráfico y escribió el resumen. SS, GN, AK y PAMcC participaron en múltiples ciclos de edición.

Funding: Stephanie Seneff fue financiada en parte por Quanta Computers, Inc., Taiwán, a través del Proyecto Qmulus.

Agradecimientos: Los autores agradecen a Erin Moore por su ayuda en la preparación de las figuras y el resumen gráfico.

Declaración de disponibilidad de datos: No se aplica.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Referencias

1. Corsaro, A.; Thellung, S.; Villa, V.; Nizzari, M.; Florio, T. Papel de la agregación de proteínas priónicas en la neurotoxicidad. *Int J Mol Sci* **2012**, *13*, 8648-8669. doi: 10.3390/ijms13078648.
2. Dhakal, S.; Wyant, C.E.; George, S.E.; Morgan, S.E.; Rangachari, V. Dominio C-terminal similar a un prión de TDP-43 y α -sinucleína interactúan sinérgicamente para generar fibrillas híbridas neurotóxicas. *J Mol Biol* **2021**, *433*(10), 166953. doi: 10.1016/j.jmb.2021.166953
3. Tarutani, A.; Arai, T.; Murayama, S.; Hisanaga, S.-I.; Hasegawa, M. Potentes comportamientos similares a priones de α -sinucleína patógena y evaluación de métodos de inactivación. *Acta Neuropathol Commun* **2018**, *6*, 29. doi: 10.1186/s40478-018-0532-2.
4. Nonaka, T.; Tieneegawa, M. TDP-43 Priones. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2018**, *8*(3), a024463. doi: 10.1101/cshperspect.a024463.
5. Revilla-García, A.; Fernández, C.; Moreno-del Álamo, M.; de los Ros, V.; Vorberg, I.M.; Giraldo, R. Transmisión intercelular de una proteína sintética similar a los priones citotóxicos bacteriales en células de mamíferos. *mBio* **2020**, *11*(2), e02937-19. doi: 10.1128/mBio.02937-19
6. Seneff, S.; Nigh, G. ¿Peor que la enfermedad? Revisar algunas posibles consecuencias no deseadas de las vacunas de ARNm contra el COVID-19. *IJVTIPR* **2021**, *2*(1), 38-79.
7. Tetz, G.; Tetz, V. Dominios similares a priones en virus eucariotas. *Sci Rep* **2018**, *8*, 8931. doi: 10.1038/s41598-018-27256-w 1.

8. Tetz, G.; Tetz, V. Los dominios similares a los priones en la proteína espiga del SARS-CoV-2 difieren entre sus variantes y permiten cambios en la afinidad con ACE2. *Microorganismos* **2022**, *10*(2), 280. doi: 10.3390/microorganismos10020280.
9. Shahzad, S.; Willcox, M. El posible papel de los dominios de proteínas virales similares a los priones en la aparición de nuevos virus como SARS-CoV-2. *J Mol Evol* **2022**, *90*, 227-230. doi: 10.1007/s00239-022-10054-4.
10. Nydström, S.; Hammarström, P. Amiloidogénesis de la proteína espiga del SARS-CoV2. *J Am Chem Soc* **2022**, *144*, 8945-8950. doi: 10.1021/jacs.2c03925.
11. Wu, Z.; Zhang, X.; Huang, Z.; Ma, K. Las proteínas SARS-CoV-2 interactúan con la alfa sinucleína e inducen patología similar a la del cuerpo de Lewy in vitro. *Int J Mol Sci* **2022**, *23*, 3394. doi: 10.3390/ijms23063394.
12. Smeyne, R.J.; Eells, J.; Chatterjee, D.; Byrne, M.; Akula, S.M.; Sriramula, S.; O'Rourke, D.P. La infección por COVID-19 de O'Rourke, D.P. aumenta la susceptibilidad al parkinsonismo inducido por estrés oxidativo. *Trastornos del movimiento* **2022**, *37*(7), 1394-1404. doi: 10.1002/mds.29116.
13. Pérez, J.C.; Moret-Chalmin, C.; RIP Montagnier, L. Hacia el surgimiento de una nueva forma de la enfermedad neurodegenerativa de CreutzfeldtJakob: Veintiséis casos de ECJ declarados pocos días después de una "vacuna" COVID-19 Jab (Versión V4). *Preimpresión zenodo*. 14 de junio de **2022**. doi: 10.5281/zenodo.6641999. <https://zenodo.org/record/6641999#.Yt2bpMHMLlw>.
14. Kimberlin, R.H.; Walker, C.A. Patogénesis de la tembladera de ratón: Dinámica de la replicación del agente en el bazo, la médula espinal y el cerebro después de la infección por diferentes vías. *J Comp Pathol* **1979**, *89*(4), 551-562.
15. Zheng, H.; Koo, E.H. El precursor amiloide proteína: más allá del amiloide. *Mol Neurodegener* **2006**; *1*: 5. doi: 10.1186/1750-1326-1-5.
16. Puig, K.L.; Peines, C.K. Expresión y función de APP y sus metabolitos fuera del sistema nervioso central. *Exp Gerontol* **2013**, *48*(7), 608-611. doi: 10.1016/j.exger.2012.07.009.
17. Bahl, K.; Senn, J.J.; Yuzhakov, O.; Bulychev, A.; Brito, Los Ángeles; Hassett, K.J.; Laska, M.E.; Smith, M.; Almarsson, O.; Thompson, J.; Ribeiro, A.; Watson, M.; Zaks, T.; Ciaramella, G. Demostración preclínica y clínica de inmunogenicidad por vacunas de ARNm contra los virus de la influenza H10N8 y H7N9. *Mol Ther* **2017**, *25*(6), 1316-1327. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.035.
18. Stokes, A.; Pion, J.; Binazón, O.; Laffont, B.; Bigras, M.; Dubois, G.; Blouin, K.; Young, J.K.; Ringenberg, M.A.; Abdeljelil, N.B.; Haruna, J.; Rodríguez, L.-A. Evaluación no clínica de la seguridad de la administración repetida y la biodistribución de una nueva vacuna de ARNm autoamplificante contra la rabia en ratas. *Reg Toxicol Pharmacol* **2020**, *113*, 104648. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104648.
19. Laidlaw, B.J.; Ellebedy, A.H. La respuesta de las células B del centro germinal al SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol* **2022**, *22*, 7-18. doi: 10.1038/s41577-021-00657-1.
20. Wei, H.; Chen, Q.; Lin, L.; Sha, C.; Li, T.; Liu, Y.; Yin, X.; Xu, Y.; Chen, L.; Gao, W.; Li, Y.; Zhu, X.. Regulación de la producción de exosomas y clasificación de cargas. *Int J Biol Sci* **2021**, *17*(1), 163-177. doi: 10.7150/ijbs.53671.
21. Maugeri, M.; Nawaz, M.; Papadimitriou, A.; Angerfors, A.; Camponeschi, A.; Na, M.; Hölttä, M.; Skantze, P.; Johansson, S.; Sundqvist, M.; Lindquist, J.; Kjellman, T.; Mårtensson, I.-L.; Jin, T.; Sunnerhagen, P.; Ostman, S.; Lindfors, L.; Valadi, H. Enlace entre el escape endosomal de LNP-ARNm y la carga en EV para su transporte a otras células. *Nat Commun* **2019**, *10*, 4333. doi: 10.1038/s41467-019-12275-6.
22. Kim, S.; Kwon, S.-H.; Kam, T.-I.; Panicker, N.; Karuppagounder, S.S.; Lee, S.; Lee, J.H.; Kim, W.R.; Kook, M.; Foss, C.A.; Shen, C.; Lee, H.; Kul-karni, S.; Pasricha, P.J.; Lee, G.; Pomper, M.G.; Dawson, V.L.; Dawson, T.M.; Ko, H.S. Propagación transneuronal de α -sinucleína patológica desde el intestino hasta los modelos cerebrales de la enfermedad de Parkinson. *Neurona* **2019**, *103*(4), 627-641.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.035.
23. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Acerca del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS). <https://wonder.cdc.gov/vaers.html>.
24. Seneff, S.; Nigh, G.; Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Inmunosupresión innata mediante vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2: El papel de los G-quadruplexes, exosomas y microARN. *Food Chem Toxicol* **2022**, *164*, 113008. doi: 10.1016/j.fct.2022.113008.
25. Porto-Carreiro, I.; Février, B.; Paquet, S.; Vilette, D.; Raposo, G. Prions y exosomas: del tráfico de PrPc a la propagación de PrPsc. *Células sanguíneas Mol Dis* **2005**, *35*(2), 143-8. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.06.013.
26. Polanco, J.C.; Li, C.; Durisic, N.; Sullivan, R.; Götz, J. Los exosomas absorbidos por las neuronas secuestran la vía endosomal para propagarse a las neuronas interconectadas. *Acta Neuropathol Commun* **2018**, *6*, 10. doi: 10.1186/s40478-018-0514-4
27. Asai, H.; Ikezu, S.; Tsunoda, S.; Medalla, M.; Luebke, J.; Haydar, T.; Wolozin, B.; Butovsky, O.; Kügler, S.; Ikezu, T. El agotamiento de la microglía y la inhibición de la síntesis de exosomas detienen la propagación de tau. *Nat Neurosci* **2015**, *18*, 1584-1593. doi: 10.1038/nn.4132.
28. Ando, K.; Houben, S.; Homa, M.; de Fisenne, M.-A.; Potier, M.-C.; Erneux, C.; Brión, J.-P.; Leroy, K.; Enfermedad de Alzheimer: Patología tau y disfunción de la endocitosis. *Front Mol Neurosci* **2021**, *13*, 583755. doi: 10.3389/fnmol.2020.583755.
29. Polanco, J.C.; Scicluna, B.J.; Hill, A.F.; Gotz, J. Vesículas extracelulares aisladas de los cerebros de ratones rTg4510 semilla de agregación de proteína tau de una manera dependiente del umbral. *J Biol Chem* **2016**, *291*, 12445-12466. doi: 10.1074/jbc.M115.709485.

30. Gu, W.; Xu, Y.; Xie, X.; Wang, T.; Ko, J.H.; Zhou, T. El papel de la estructura del ARN en la región no traducida de 5' en la regulación génica mediada por microARN. *ARN* **2014**, *20*(9), 1369-1375. doi: 10.1261/rna.044792.114.
31. Él L.; Hannon, G.J. MicroRNAs: pequeños ARN con un gran papel en la regulación génica. *Nat Rev Genet* **2004**, *5*, 522-531. doi: 10.1038/nrg1379
32. Alejandro, M.; Hu, R.; Runtsch, M.C.; Kagele, D.A.; Mosbrugger, T.L.; Tolmachova, T.; Seabra, M.C.; Redondo, J.L.; Ward, D.M.; O'Connell, R.M. LoscroRNAs administrados por exosomas modulan la respuesta inflamatoria a la endotoxina. *Nat Commun* **2015**, *6*, 7321. doi: 10.1038/ncomms8321.
33. Visacri, M.B.; Nicoletti, A.; Pincinato, C.E.; Loren, P.; Saavedra, N.; Saavedra, K.; Salazar, Los Ángeles; Moriel, P. Papel de los miRNAs como biomarcadores de COVID-19: una revisión del alcance del estado y las direcciones futuras para la investigación en este campo. *Biomarcadores en Medicina* **2021**, *15*(18), 1785-1795. doi: 10.2217/bmm-2021-0348.
34. Fernández-Messina, L.; Rodríguez-Galán, A.; de Yébenes, V.G.; Gutiérrez-Vázquez, C.; Diezreiro, S.; Ramiro, A.R.; SánchezMadrid, F. La transferencia de vesícula-microARN extracelular controla la reacción del centro germinal y la producción de anticuerpos. *Informes EMBO* **2020**, *21*, e48925. doi: 10.15252/embr.201948925.
35. Pogue, I.A.; Lukiw, W.J. microRNA-146a-5p, infección viral neurotrópica y enfermedad priónica (PrD). *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, 9198. doi: 10.3390/ijms22179198.
36. Lukiw, W.J.; Dua, P.; Pogue, I.A.; Eicken, C.; Hill, J.M. Regulación ascendente del microRNA-146a (miRNA-146a), un marcador de neurodegeneración inflamatoria, en la enfermedad esporádica de Creutzfeldt-Jakob (sCJD) y el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS). *J Toxicol Salud Ambiental Parte A* **2011**, *74*, 1460-1468. doi: 10.1080/15287394.2011.618973
37. Wang, G.; Huang, Y.; Wang, L.-L.; Zhang, Y.-F.; Xu, J.; Zhou, Y.; Lourenco, G.F.; Zhang, B.; Wang, Y.; Ren, R.-J.; Halliday, G.M.; Chen, S.-D. MicroRNA-146a suprime ROCK1 permitiendo la hiperfosforilación de tau en la enfermedad de Alzheimer. *Sci Rep* **2016**, *6*, 26697. doi: 10.1038/srep26697.
38. Vemula, S.; Shi, J.; Hanneman, P.; Wei, L.; Kapur, R. ROCK1 funciona como un supresor de la migración celular inflamatoria mediante la regulación de la fosforilación y la estabilidad de PTEN. *Sangre* **2010**, *115*(9), 1785-1796. doi: 10.1182/blood-2009-08-237222.
39. Cheng, M.H.; Porritt, R.A.; Rivas, M.N.; Krieger, J.M.; Ozdemir, A.B.; García, G., Jr.; Arumugaswami, V.; Papas fritas, B.C.; Arditik, M.; Bahar, I. Un anticuerpo monoclonal contra el superantígeno de enterotoxina B estafilocócica inhibe la entrada del SARS-CoV-2 in vitro. *Estructura* **2021**, *29*(9), 951-962.e3. doi: 10.1016/j.str.2021.04.005
40. Tang, Y.; Luo, X.; Cui, H.; Ni, X.; Yuan, M.; Guo, Y.; Huang, X.; Zhou, H.; de Vries, N.; Tak, P.P.; Chen, S.; Shen, N. MicroRNA146A contribuye a la activación anormal de la vía del interferón tipo I en el lupus humano al dirigirse a las proteínas clave de señalización. *Arthritis Rheum* **2009**, *60*(4), 1065-75. doi: 10.1002/art.24436.
41. Patterson, B.K.; Francisco, E.B.; Yogendra, R.; Largo, E.; Pise, A.; Rodrigues, H.; Salón, E.; Herrera, M.; Parikh, P.; Guevara-Coto, J.; Triche, T.J.; Scott, P.; Hekmati, S.; Maglente, D.; Chang, X.; Mora-Rodríguez, R.A.; Mora, J. Persistencia de la proteína S1 coV-2 del SARS en monocitos CD16+ en secuelas post-agudas de COVID-19 (PASC) hasta 15 meses después de la infección. *Front Immunol* **2022**, *12*, 746021. doi: 10.3389/fimmu.2021.746021
42. Patterson, B.K.; Francisco, E.B.; Yogendra, R.; Largo, E.; Pise, A.; Beaty, C.; Osgood, E.; Besugo, J.; Kreimer, M.; Heide, R.V.; Guevara-Coto, J.; Mora-Rodríguez R.A.; Mora, J. Persistencia de la proteína S1 del SARS-CoV-2 en individuos post-vacunación negativos para el SARS-CoV-2 con síntomas prolongados similares a covid / PASC. *Investigación Square Preprint*. Jul 12, 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-1844677/v1.
43. Aldén, M.; Olofsson Falla, F.; Yang, D.; Barghouth, M.; Luan, C.; Rasmussen, M.; de Marinis, Y. Transcripción inversa intracelular de la vacuna de ARNm COVID-19 de Pfizer BioNTech BNT162b2 in vitro en línea celular de hígado humano. *Curr Issues Mol Biol* **2022**, *44*, 11151126. doi: 10.3390/cimb44030073.
44. Olson, E.D.; Musier-Forsyth, K. Retroviral Gag protein-RNA interactions: Implications for specific genomic RNA packaging and virion assembly. *Semin Cell Dev Biol* **2019**, *86*, 129-139. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.03.015.
45. Torno, R.; Darlix, J.-L. La unión y movilización de ácido nucleico PrP de la proteína priónica implica los retroelementos como el componente funcional de la encefalopatía espongiforme transmisible. *Archivos de Virología* **2020**, *165*, 535-556. doi: 10.1007/s00705-020-04529-2.
46. Tomás, C.A.; Paquola, A.C.M.; Muotri, A.R. RETROTRANSPOSICIÓN LINE-1 en el sistema nervioso. *Annu Rev Cell Dev Biol* **2012**, *28*, 555-73. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155822.
47. Terry, D.M.; Devine, S.E. Niveles aberrantemente altos de expresión somática de LINE-1 y retrotransposición en trastornos neurológicos humanos. *Front Genet* **2020**, *10*, 1244. doi: 10.3389/fgene.2019.01244.
48. Kell, D.B.; Laubscher, G.J.; Pretorius, E. Un papel central para las microglobas de fibrina amiloide en COVID/PASC largo: orígenes e implicaciones terapéuticas. *Biochem J* **2022**, *479*(4), 537-559. doi: 10.1042/BCJ20220016.
49. Grobbelaar, L.M.; Venter, C.; Vlok, M.; Ngoepe, M.; Laubscher, G.J.; Lourens, P.J.; Steenkamp, J.; Kell, D.B.; Pretorius, E. La proteína espiga S1 del SARSCoV-2 induce fibrina (ógeno) resistente a la fibrinólisis: implicaciones para la formación de microglotas en COVID-19. *Biosci Rep* **2021**, *41*, BSR20210611. doi: 10.1042/BSR20210611.
50. Shalova, I.N.; Kajiji, T.; Lim, J.; Gómez-Piña, V.; Fernández-Ruiz, I.; Arnalich, F.; Iau, P.T.C.; López-Collazo, E.; Wong, S.-C.; Biswas, S.K. CD16 regula la respuesta TLR4 dependiente de TRIF en monocitos humanos y sus subconjuntos. *J Immunol* **2012**, *188*(8), 3584-3593. doi: 10.4049/jimmunol.1100244.
51. Lin, X.; Kong, J.; Wu, Q.; Yang, Y.; Ji, P. Efecto de la vía de señalización TLR4/MyD88 sobre la expresión de IL-1 y TNF- α , en fibroblastos sinoviales de la articulación temporomandibular expuesta a lipopolisacáridos. *Mediadores Inflamm* **2015**, *2015*, 329405. doi: 10.1155/2015/329405

52. Skinner, N.A.; MacIsaac, C.M.; Hamilton, J.A.; Visvanathan, K. Regulación del receptor tipo Toll (TLR)2 y TLR4 en monocitos CD14^{dim}CD16⁺ en respuesta a antígenos relacionados con la sepsis. *Clin Exp Immunol* **2005**, *141*(2), 270-278. doi: 10.1111/j.13652249.2005.02839.x
53. Zhao, Y.; Kuang, M.; Li, J.; Zhu, L.; Jia, Z.; Guo, X.; Hu, Y.; Kong, J.; Yin, H.; Wang, X.; Usted, F. La proteína espiga del SARS-CoV-2 interactúa y activa TLR4. *Cell Research* **2021**, *31*, 818-820. doi: 10.1038/s41422-021-00495-9.
54. Frank, M.G.; Nguyen, K.H.; Ball, J.B.; Hopkins, S.; Kelley, T.; Baratta, M.V.; Fleshner, M.; Maier, S.F.; La subunidad S1 del pico S1 del SARS-CoV-2 induce respuestas neuroinflamatorias, microgliales y de enfermedad conductual: Evidencia de propiedades similares a paMP. *Brain Behav Immun* **2022**, *100*, 267-277. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.007.
55. Heidari, A.; Yazdanpanah, N.; Rezaei, N. El papel de los receptores tipo Toll y la neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson. *J Neuroinflamm* **2022**, *19*, 135. doi: 10.1186/s12974-022-02496-w.
56. Kouli, A.; Camacho, M.; Allinson, K.; Williams-Gray, C.H. Neuroinflamación y patología proteica en la demencia de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neuropathol Commun* **2020**, *8*(1), 1-19. doi: 10.1186/s40478-020-01083-5.
57. Drouin-Ouellet, J.; St-Amour, I.; Saint-Pierre, M.; Lamontagne-Proulx, J.; Kriz, J.; Barker, R.A.; Cicchetti, F. Expresión del receptor tipo Toll en la sangre y el cerebro de pacientes y un modelo de ratón de la enfermedad de Parkinson. *Int J Neuropsychopharmacol* **2015**, *18*(6), pyu103. doi: 10.1093/ijnp/pyu103.
58. Olwal, C.O.; Nganyewo, N.N.; Tapela, K.; Zune, A.L.D.; Owoicho, O.; Bediako, Y.; Duodu, S. Parallels in sepsis and COVID-19 conditions: Implications for managing severe COVID-19. *Front Immunol* **2021**, *12*, 602848. doi: 10.3389/fimmu.2021.602848.
59. Fingerle, G.; Pforte, A.; Passlick, B.; Blumenstein, M.; Ströbel, M.; Ziegler-Heitbrock, H.W. El nuevo subconjunto de monocitos sanguíneos CD14⁺/CD16⁺ se expande en pacientes con sepsis. *Sangre* **1993**, *82*(10), 3170-6. doi: 10.1182/sangre.V82.10.3170.3170.
60. Ziegler-Heitbrock, L. Los monocitos sanguíneos CD14⁺ CD16⁺: su papel en la infección y la inflamación. *J Leukoc Biol* **2007**, *81*, 58492.
61. Pulliam, L.; Gascón, R.; Stubblebine, M.; McGuire, D.; McGrath, M.S. Subconjunto único de monocitos en pacientes con demencia por SIDA. *Lancet* **1997**, *349*, 6925. doi: 10.1016/S0140-6736(96)10178-1.
62. Okamoto, H.; Mizuno, K.; Horio, T. Los monocitos CD14⁺ CD16⁺ circulantes se expanden en pacientes con sarcoidosis. *J Dermatol* **2003**, *30*, 5039. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00424.x.
63. Ritz, B.W.; Alejandro, G.M.; Nogusa, S.; Perreault, M.J.; Peterlin, B.L.; Grothusen, J.R.; Schwartzman, R.J. Niveles sanguíneos elevados de monocitos inflamatorios (CD14⁺CD16⁺) en pacientes con síndrome de dolor regional complejo. *Clin Exp Immunol* **2011**, *164*, 108117. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04308.x.
64. Megra, B.W.; Eugenia, E.A.; Berman, J.W. El papel del desprendimiento de PrP^c en la neuropatogénesis de la infección por VIH. *J Immunol* **2017**, *199*, 224-232. doi: 10.4049/jimmunol.1601041.
65. Zhang, W.; Yap, L. La similitud estructural entre las proteínas VIH-1 gp41 y SARS-CoV S2 sugiere un mecanismo de fusión de membrana análogo. *Theochem* **2004**, *677*(1), 73-76. doi: 10.1016/j.theochem.2004.02.018.
66. Zhang, B.; Yin, X.; Lang, Y.; Han, X.; Shao, J.; Bai, R.; Cui, L. Papel de la proteína priónica celular en la diferenciación de células T CD4⁺esplénicas en isquémica/reperfusión cerebral. *Ann Clin Transl Neurol* **2021**, *8*(10), 2040-2051. doi: 10.1002/acn3.51453.
67. Boilan, E.; Winant, V.; Dumortier, E.; El Moulaj, B.; Quatresooz, P.; Osiewacz, S.D.; Debacq-Chainiaux, F.; Toussaint, O. Papel de la proteína priónica en la senescencia prematura de fibroblastos humanos. *Mech Ageing Dev* **2018**, *170*, 106-113. doi: 10.1016/j.mad.2017.08.002.
68. Tripathi, Estados Unidos; Nchioua, R.; Langhi Prata, L.G.P.; Zhu, Y.; Wissler Gerdes, E.O.; Giorgadze, N.; Pirtskhalava, T.; Parker, E.; Xue, A.; Espín-dola-Netto, J.M.; Stenger, S.; Robbins, P.D.; Niedernhofer, L.J.; Dickinson, S.L.; Allison, D.B.; Kirchoff, F.; Sparrer, K.M.J.; Tchkoniam T.; Kirkland, J.L. SARS-CoV-2 causa senescencia en células humanas y exacerba el fenotipo secretor asociado a la senescencia a través de TLR-3. *Envejecimiento* **2021**, *13*(18), 21838-21854. doi: 10.18632/envejecimiento.203560.
69. Huang, L.; Jin, R.; Li, J.; Luo, K.; Huang, T.; Wu, D.; Wang, W.; Chen, R.; Xiao, G.F. El apiñamiento macromolecular convierte la PrP^c recombinante humana en oligómeros neurotóxicos solubles. *FASEB J* **2010**, *24*, 35363543. doi: 10.1096/fj.09-150987.
70. Norrby, E. Priones y enfermedades de plegamiento de proteínas. *J Intern Med* **2011**, *270*, 1-14. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02387.x.
71. Horwich, A.L.; Weissman, J.S. Conformaciones mortales: plegamiento incorrecto de proteínas en la enfermedad priónica. *Celda* **1997**, *89*(4), 499-510. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80232-9.
72. Grasselli, G.; Zangrillo, A.; Zanella, A.; Antonelli, M.; Cabrini, L.; Castelli, A.; Cereda, D.; Coluccello, A.; Foti, G.; Fumagalli, R.; Iotti, G.; Latronico, N.; Lorini, L.; Merler, S.; Natalini, G.; Piatti, A.; Ranieri, M.V.; Scandroglio, A.M.; Storti, E.; Cecconi, M.; Pesenti, A. para la Red de UCI DE LOMBARDÍA COVID-19. Características basales y resultados de 1591 pacientes infectados con SARS-CoV-2 ingresados en UCI de la región de Lombardía, Italia. *JAMA* **2020**, *323*, 1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
73. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Ventilador, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Canción, B.; Gu, X.; Guan, L.; Wei, Y.; Li, H.; Wu, X.; Xu, J.; Tu, S.; Zhang, Y.; Chen, H.; Cao, B. Curso clínico y factores de riesgo para la mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet* **2020**, *395*(10229), 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
74. Krause, M.; Gerchman, F.; Friedman, R. Infección por coronavirus (SARS-CoV-2) Diabetología y síndrome metabólico en comorbilidades de obesidad y diabetes: ¿es determinante la respuesta al choque térmico para las complicaciones de la enfermedad? *Diabetol Metab Syndr* **2020**, *12*, 63. doi: 10.1186/s13098-020-00572-w.
75. Henstridge, D.C.; Whitham, M.; Febbraio, M.A. Chaperoning to the metabolic party: The emerging therapeutic role of heatshock proteins in obesity and type 2 diabetes. *Metabolismo molecular* **2014**, *3*(8), 781-93. doi: 10.1016/j.molmet.2014.08.003.

76. Zilae, M.; Shirali, S. Proteínas de choque térmico y diabetes. *Can J Diabetes* **2016**, *40*(6), 594-602. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.05.016.
77. Diablos, T.G.; Ludwig, M.S.; Frizzo, M.N.; Rasia-Filho, A.A.; Homem de Bittencourt, P.I. Respuesta de choque térmico antiinflamatorio suprimido en pacientes con COVID-19 de alto riesgo: lecciones de la investigación básica (murciélagos inclusivos), luz sobre terapias concebibles. *Clin Sci (Lond)* **2020**, *134*(15), 1991-2017. doi: 10.1042/CS20200596.
78. Xie, Y.; Chen, C.; Stevenson, M.A.; Auron, P.E.; Calderwood, S.K. El factor de choque térmico 1 reprime la transcripción de la IL-1 β gene a través de la interacción física con el factor nuclear de la interleucina 6. *J Biol Chem* **2002**, *277*(14), 11802-10. doi: 10.1074/jbc.M109296200.
79. Chen, P.; Tang, Y.; Él, W.; Yang, R.; Lan, Z.; Chen, R.; Zhang, P. Posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la disfunción de múltiples órganos en el síndrome de liberación de citoquinas. *Mediadores de la inflamación* **2022**, Artículo ID 7137900. doi: 10.1155/2022/7137900.
80. Noble, por ejemplo; Milne, K.J.; Melling, C.W. Proteínas de choque térmico y ejercicio: una imprimación. *Appl Physiol Nutr Metab* **2008**, *33*(5), 1050-65. doi: 10.1139/H08-069.
81. Sandström, M.E.; Lovell, R.J.; McNaughton, L. Proteína de choque térmico inducible 70 y su papel en el precondicionamiento y el ejercicio. *Aminoácidos* **2008**, *34*(4), 511-6. doi: 10.1007/s00726-007-0004-7.
82. Asea, A. Iniciación de la respuesta inmune por Hsp72 extracelular: Actividad de chaperonas de Hsp72. *Curr Immunol Rev* **2006**, *2*(3), 209-215. DOI: 10.2174/157339506778018514.
83. Thériault, J.R.; Mambula, S.S.; Sawamura, T.; Stevenson, M.A.; Calderwood, S.K. Unión extracelular HSP70 a los receptores de superficie presentes en las células presentadoras de antígenos y las células endoteliales/epiteliales. *FEBS Lett* **2005**, *579*, 1951-1960. doi: 10.1016/j.febslet.2005.02.046.
84. Li, Z.; Menoret, A.; Srivastava, P. Roles de las proteínas de choque térmico en la presentación de antígenos y la presentación de cross. *Curr Opin Immunol* **2002**, *14*, 45-51. doi: 10.3389/fimmu.2012.00063.
85. Henriksen, E.J.; Dokken, B.B. Papel de la glucógeno sintasa quinasa-3 en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. *Curr Drug Targets* **2006**, *7*(11), 1435-41. doi: 10.2174/1389450110607011435.
86. Xavier, I.J.; Mercier, P.A.; McLoughlin, C.M.; Ali, A.; Woodgett, J.R.; Ov, N. La glucógeno sintasa quinasa 3 β regula negativamente tanto la unión al ADN como las actividades transcripcionales del factor de choque térmico 1. *J Biol Chem* **2000**, *275*(37), 29147-52. doi: 10.1074/jbc.M002169200.
87. Xiao, X.; Zuo, X.; Davis, A.A.; McMillan, D.R.; Curry, B.B.; Richardson, J.A.; Benjamin, I.J. HSF1 es necesario para el desarrollo extraembrionario, el crecimiento postnatal y la protección durante la respuesta inflamatoria en ratones. *EMBO J* **1999**, *18*(21), 5943-52. doi: 10.1093/emboj/18.21.5943.
88. Gao, X.; Carroni, M.; Nussbaum-Krammer, C.; Mogk, A.; Nillgoda, S.B.; Szlachcic, A.; Guilbride, D.L.; Saibil, R.R.; Mayer, M.P.; Bukau, B. La desagregación humana Hsp70 invierte las fibrillas amiloides ligadas a Parkinson. *Mol Cell* **2015**, *59*(5), 781793. doi: 10.1016/j.molcel.2015.07.012.
89. Wentink, A.S.; Nillgoda, S.B.; Feufel, J.; Ubartaité, G.; Schneider, C.P.; de Los Ríos, P.; Hennig, J.; Barducci, A.; Bukau, B. Ion de disociación molecular de la desagregación amiloide por HSP70 humano. *Naturaleza* **2020**, *587*, 483-488. doi: 10.1038/s41586-020-2904-6.
90. Mays CE, Armijo E, Morales R, Kramm C, Flores A, Tiwari A, Bian J, Telling GC, Pandita TK, Hunt CR, Soto C. La enfermedad priónica se acelera en ratones que carecen de proteína 70 de choque térmico inducida por el estrés (HSP70). *J Biol Chem* **2019**, *294*(37), 13619-13628. doi: 10.1074/jbc.RA118.006186.
91. Guo, B.B.; Bellingham, S.A.; Hill, X.A.F. Estimular la liberación de exosomas aumenta la transferencia intercelular de priones. *J Biol Chem* **2016**, *291*(10), 5128-5137. doi: 10.1074/jbc.M115.684258.
92. Canción, J.; Perreault, J.P.; Topisirovic, I.; Richard, S. RNA G-quadruplexes y sus posibles funciones reguladoras en la traducción. *Traducción (Austin)* **2016**, *4*(2), e1244031. doi: 10.1080/21690731. Expediente 2016.1244031.
93. Olsthoorn, R.C.L. G-quadruplexes dentro del ARNm priónico: ¿el eslabón perdido en la enfermedad priónica? *Nucleic Acids Research* **2014**, *42*(14), 9327-9333. doi: 10.1093/nar/gku559.
94. McKernan, K.; Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Diferencias en la vacuna y el ARNm derivado de la replicación SARS-CoV-2: implicaciones para la biología celular y la enfermedad futura. *Preimpresión OSF*. 26 de noviembre de **2021**. doi: 10.31219/osf.io/bcsa6.
95. Nordström, P.; Ballin, M.; Nordström, A. Riesgo de infección, hospitalización y muerte hasta 9 meses después de una segunda dosis de la vacuna COVID-19: un estudio retrospectivo de cohorte de población total en Suecia. *Lancet* **2022**, *399*, 814-23. doi: 10.1016/S01406736(22)00089-7.
96. Yamamoto, K. Efectos adversos de las vacunas contra el COVID-19 y medidas para prevenirlas. *Virol J* **2022**, *19*(1), 100. doi: 10.1186/s12985022-01831-0.