

EDITORIAL

ENCEFALITIS ESPONGIFORMES HISTORIA, FISIOPATOGENIA Y FUTUROS RETOS

AUTORES :

Milano, Aldo; Antonini, Marcelo

Depto. Neurología. Htal. A. Eurnekian. Buenos Aires. Argentina

Correspondencia: aomilano@hotmail.com

<https://doi.org/10.55634/1.2.10>

RESUMEN

Las prionopatías o enfermedades por priones son un grupo de enfermedades neurodegenerativas de etiología idiopática, adquirida o genética. Son trastornos de la conformación de las proteínas, que se manifiestan como encefalopatía espongiforme en animales y como enfermedades neurodegenerativas en los humanos. La acumulación de PrPsc produce afectación de la sustancia gris con muerte neuronal, gliosis y cambios espongiformes. Creutzfeldt y Jakob publicaron al comienzo de los años veinte la descripción de algunos pacientes con síndromes neurológicos complejos, de evolución rápida y que aparentemente no correspondían a ninguna entidad de las conocidas hasta ese momento. Se han recopilado los criterios que abogan por el origen priónico de algunos cuadros clínicos. No obstante, hay autores que llegaron al diagnóstico de confirmación (post mortem), prescindiendo de la mayoría de los criterios arriba enumerados, lo que ha puesto en tela de juicio su calidad de evidencia. 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. La evidencia es convincente sobre el hecho 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 las vacunas es sinónimo de producción de una proteína similar a los priones.

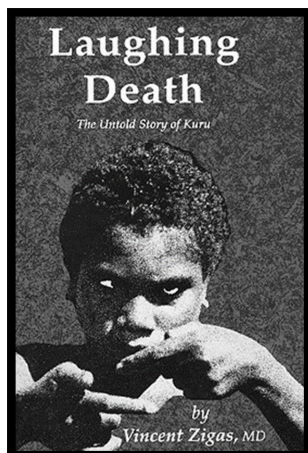
RESUMO

Prionopatias ou doenças por príons são um grupo de doenças neurodegenerativas de etiologia idiopática, adquirida ou genética. São distúrbios de conformação de proteínas, que se manifestam como encefalopatia espongiforme em animais e como doenças neurodegenerativas em humanos. O acúmulo de PrPsc produz afetação da substância cinzenta com morte neuronal, gliose e alterações espongiformes. Creutzfeldt e Jakob publicaram no início dos anos vinte a descrição de alguns pacientes com síndromes neurológicas complexas, de evolução rápida e que aparentemente não correspondiam a nenhuma entidade conhecida até então. Os critérios que defendem a origem príon de alguns quadros clínicos foram compilados. Contudo, há autores que chegaram a um diagnóstico confirmatório (post mortem), desconsiderando a maioria dos critérios acima elencados, o que tem colocado em dúvida a qualidade da evidência. A proteína príon humana e o enrolamento incorreto de proteínas semelhantes ao príon são amplamente reconhecidos como desempenhando um papel causal em um grande e crescente número de doenças neurodegenerativas. A evidência é convincente de que a proteína spike do SARS-CoV-2 contém sequências estendidas de aminoácidos previamente estabelecidas como características de uma proteína semelhante ao príon. Isto sugere que a produção de proteína spike induzida pela vacina é sinónimo de produção de proteína semelhante ao príon.

PALABRAS CLAVE: encefalitis espongiformes prionopatías creutzfeldt-jakob covid-19

HISTORIA

Vincent Zigas, en su libro “Laughing death. The untold story of kuru” aclaró que lo que hasta entonces había ocurrido era sólo el prólogo.



PORTADA DE “LAUGHING DEATH. THE UNTOLD STORY OF KURU” (ZIGAS, 1990)

En 1981, Spillane comentaba el caso de un paciente incluido por Gowers en el segundo volumen de su Manual de 1888:

Gowers utilizó este término esclerosis miliar para informar el caso de un hombre de cincuenta años que murió después de una enfermedad de diez semanas en la que presentaba parálisis y rigidez progresivas, algunas convulsiones, habla ininteligible y coma.

En ambos hemisferios y principalmente en la unión de la materia gris cortical, había “diminutas manchas de color gris rojizo”.

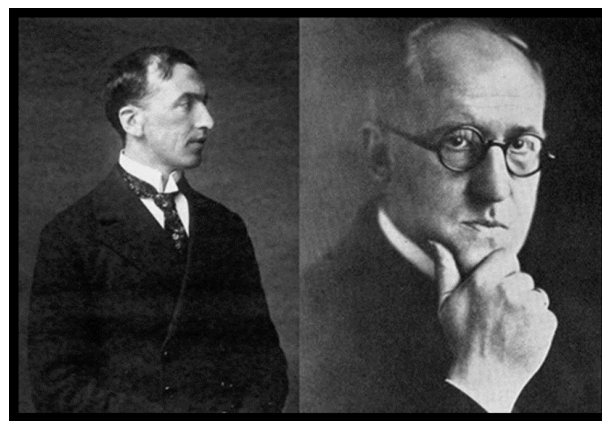
No había ninguno en la sustancia blanca.

Quizás la esclerosis miliar descrita por Gowers pudiera ser un precedente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Creutzfeldt y Jakob publicaron al comienzo de los años veinte la descripción de algunos pacientes con síndromes neurológicos complejos, de evolución rápida y que aparentemente no correspondían a ninguna entidad de las conocidas hasta ese momento.

Creutzfeldt publicó en 1920 el caso de una mujer nacida en 1890 y que falleció en 1913 tras una compleja enfer-

medad del sistema nervioso, cuya duración probablemente fue de año y medio.



HANS CREUTZFELDT

ADOLF JAKOB

La paciente sufrió deterioro mental progresivo (alteración de la conducta y delirio), trastorno motor incapacitante (espasticidad, signo de Babinski), mioclonias faciales y braquiales y crisis epilépticas.

La autopsia reveló una degeneración extensa pero parcheada de la sustancia gris, con alteraciones neuronales difusas y astrogliosis.

Por su parte, Adolf Jakob publicó cuatro casos en 1921 y un quinto en 1923.

Para Masters y Gadjusek, el quinto caso de Jakob, sería el primer caso de “encefalopatía espongiforme transmisible” de la literatura.

Ese caso 5 correspondía a una mujer de 38 años, fallecida en enero de 1922 en un estado de demencia profunda después de una enfermedad de 14 meses de duración, que se había caracterizado por trastorno mental, disartria y mioclonias, seguidos de progresivo deterioro motor global.

En su descripción anatomopatológica el propio Jakob mencionaba la existencia de degeneración vacuolar en el cortex cerebral, junto a proliferación astrocítica y degeneración neuronal.

A partir de esas descripciones iniciales, fueron apareciendo otros casos procedentes en los primeros años del mismo laboratorio de Jakob (Kischbaum, 1924; Meyer, 1929). La revisión de Kirschbaum (1968) apareció en un mo-

1. Si bien nuestra revisión no aborda la cuestión de si el término “vacuna” debe aplicarse a nuevos productos biológicos de ARNm/ADN, llamamos la atención sobre el término porque desempeña un papel en la reacción del público, positiva (“confianza”) o negativa (“desconfianza/vacilación”), hacia estos productos. Proponemos que intervienen dos factores: primero, al etiquetar estos productos como “vacunas”, a las empresas farmacéuticas que las producen se les ha otorgado una protección de respon-

sabilidad total (6) de la que no disfruta ningún otro medicamento; en segundo lugar, a estos productos biológicos también se les ha brindado la confianza social que probablemente no disfrutarían si fueran identificados como “terapia génica”, según la definición de la FDA (7). Nuestra propia investigación ha revelado que estos factores han generado mucha “vacilación”. Para una discusión en profundidad sobre la seguridad de las vacunas, remitimos a los lectores al trabajo de Joy Garner y Brian Hooker (8,9).

mento en que el panorama etiopatogénico de la enfermedad se estaba reconsiderando.



WALTER KIRSHBAUM

Este autor alemán, que había trabajado en Hamburgo con Jakob, llevó a cabo una minuciosa recopilación de los casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o similares que habían sido publicados bajo diversas denominaciones.

En 1929, Heidenhain describió en dos pacientes un cuadro de demencia rápidamente progresiva en el que la pérdida de visión, de origen cortical, había ocupado un primer plano.

En esta “variante de Heidenhain” las lesiones espongiformes predominaban en los lóbulos occipitales.

En 1936, Gerstmann, Sträussler y Scheinker describieron una familia con varios miembros fallecidos de ataxia cerebelosa y demencia progresiva.

Un miembro de esta estirpe había sido publicado unos años antes por Gerstmann (1928).

En 1968, la transmisibilidad de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se consideró por primera vez.

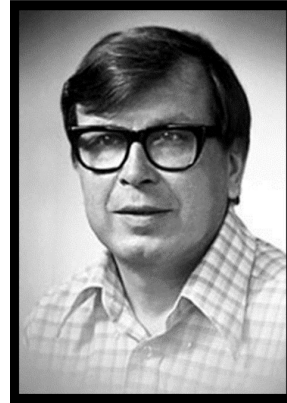


DR GERSTMANN

Previamente, en 1956, Vincent Zigas inició la investigación de una enfermedad inédita que parecía afectar a un elevado número de miembros de un grupo indígena de la región de Moke, en el interior de las Tierras Altas (Australia).

Zigas encontró que varias personas padecían una forma probablemente nueva de encefalitis atribuida por los habitantes a la brujería y llamada ‘Kuru’.

La incorporación de Gajdusek a la investigación de la enfermedad completó la cadena inicial de acontecimientos. El kuru era una enfermedad con una elevada prevalencia en-



DANIEL GAJDUSEK



VINCENT ZIGAS

tre los miembros de la tribu fore, grupo cultural y lingüístico anclado en costumbres “reminiscentes de la edad de piedra”, quienes practicaban un canibalismo ritual que les llevaba a comerse a sus allegados fallecidos.

Zigas y Gajdusek llevaron a cabo en pocos meses una minuciosa delimitación de la enfermedad (Gajdusek y Zigas, 1957). Parecía afectar con preferencia a mujeres y a niños, y se caracterizaba desde un punto de vista clínico por ataxia cerebelosa y temblor progresivos; la muerte sobrevinía al cabo de un año desde el inicio, en un estado de profundo deterioro neurológico, pero sin clara demencia.

En 1959, William Hadlow puso en relación el kuru con el scrapie o temblor ovino, una enfermedad de las ovejas que había sido transmitida experimentalmente en Francia por Cuillé y Chelle en 1936; estos veterinarios franceses habían desmontado así las teorías que consideraban a la scrapie como una enfermedad muscular, y proponían tres conclusiones fundamentales: el temblor de la oveja es una enfermedad infecciosa e inoculable, el virus está presente en los centros nerviosos (médula y cerebro) y el periodo de incubación es largo, entre 14 y 22 meses.

Gajdusek y sus colaboradores intentaron, con éxito, la transmisión experimental del kuru (Gajdusek et al, 1996); y, a la vista de la conexión establecida entre ambas por Klatzo, de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Gibbs et al, 1968).

La sucesión de demostraciones de la transmisibilidad se completaría en años posteriores con la transmisión del síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (Masters et al, 1981) y más recientemente del insomnio familiar fatal (Medori et al, 1992), una infrecuente enfermedad familiar descrita muy poco tiempo antes (Lugaresi et al, 1986).

La mejor evidencia de la naturaleza infecciosa de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob la proporcionó su contagio yatrogénico accidental.



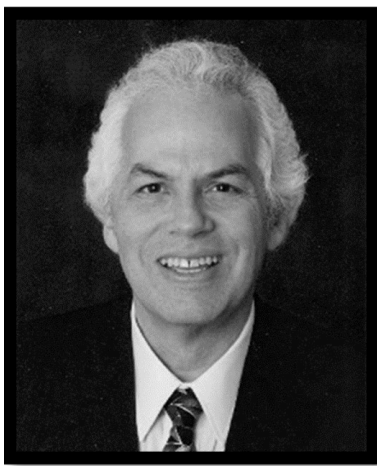
ELIO LUGARESÍ

En 1974, Duffy y cols. comunicaron el caso de una mujer fallecida de una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob dos años después de recibir un trasplante de córnea procedente de un donante en quien se pudo demostrar la enfermedad.

En los años siguientes otros mecanismos de contagio accidental fueron apareciendo en la literatura, lo que contribuyó a iniciar el legendario temor frente a estas enfermedades. Posiblemente un factor yatrogénico haya podido estar presente en otros casos previos a través de intervenciones neuroquirúrgicas con instrumental contaminado.

Pero la incógnita en años sucesivos fue la naturaleza precisa del agente responsable de estas enfermedades, el cual parecía invisible cuando se pretendía demostrar su presencia con medios directos o indirectos.

Prusiner propuso que una fracción proteica estaba en el corazón del origen de estas enfermedades e introdujo el término prion para enfatizar su naturaleza tanto protéica como infecciosa (Prusiner, 1998).



STANLEY PRUSINER

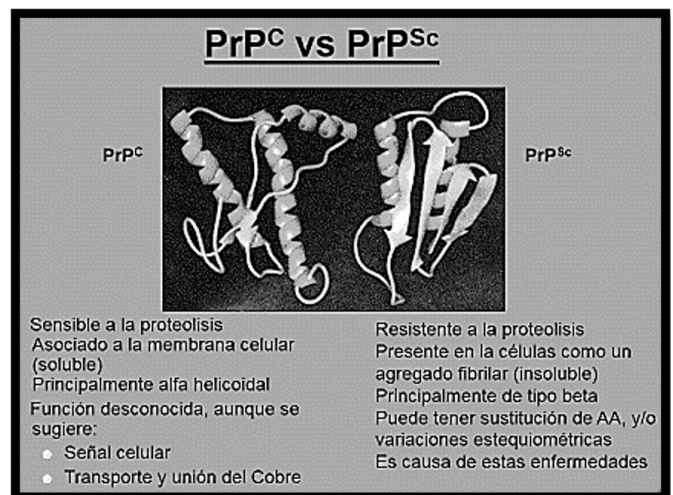
FISIOPATOGENIA

Se denomina príon a la forma alterada de una proteína celular funcional (PrP en mamíferos) que ha podido perder su función normal pero que ha adquirido la propiedad de transformar la forma normal en patológica. Esta proteína tiene una conformación normal denominada PrP^c, codificada por un gen (PRNP) que en humanos se encuentra en el cromosoma 20.

En las patologías por priones aparece una isoforma alterada de la PrP^c, denominada PrP^{sc} que tiende a la formación de agregados de amiloide.

Los priones se reproducen en los mamíferos y resisten su inactivación al modificar los ácidos nucleicos, lo que les permite infectar a otras células.

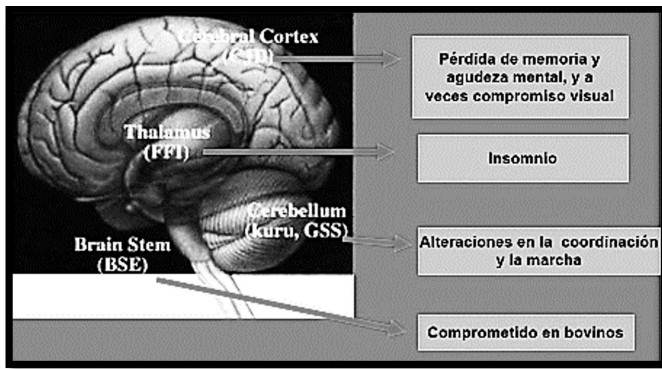
La secuencia primaria de aminoácidos de las dos isoformas es idéntica.



ISOFORMAS DE PRP

Las prionopatías o enfermedades por priones son un grupo de enfermedades neurodegenerativas de etiología idiopática, adquirida o genética. Son trastornos de la conformación de las proteínas, que se manifiestan como encefalopatía espongiforme en animales y como enfermedades neurodegenerativas en los humanos. La acumulación de PrP^{sc} produce afectación de la sustancia gris con muerte neuronal, gliosis y cambios espongiformes.

El denominado amiloide priónico se deposita en forma de placas en el encéfalo, y se origina como consecuencia de una proteólisis incompleta de la PrP^{sc}. La proteína priónica (PrP) está codificada por el gen de la proteína priónica (PRNP) del brazo corto del cromosoma 20 cuyo polimorfismo marcará el tipo de enfermedad por priones que padece el paciente. Las enfermedades por priones tienen en común mutaciones en distintos codones del gen PRNP. La penetrancia de dichas mutaciones es variada en la población y las manifestaciones clínicas pueden ser muy heterogéneas, estando directamente relacionadas con las áreas encefálicas más comprometidas.



MANIFESTACIONES CLINICAS SEGÚN AREA CEREBRAL AFECTADA

Como los virus, los priones pueden perpetuarse y multiplicarse causando enfermedad, pero al contrario que aquellos, los priones no son inmunogénicos.

Los niveles más altos de PrPC se encuentran en cerebro, particularmente en el hipocampo, existiendo niveles significativos en corazón y músculo esquelético y, más bajos, en la mayoría de los órganos restantes excepto en hígado y en páncreas.

En las patologías de priones, PrPC se transforma post-traduccionalmente en una isoforma generalmente denominada PrPSc.

Aunque pueden presentar muchas isoformas, extracción con detergentes de fracciones de membranas de cerebros infectados generan unas varillas de unos 11 nm de diámetro y hasta 165 nm de longitud (de media: rango 25-550).

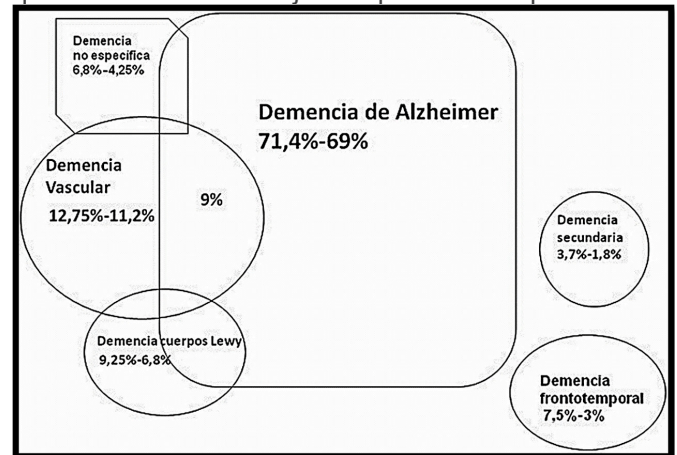
Los priones resisten intentos de inactivación por nucleasas, UV, agentes queladores, variación de pH, proteasas, pero sí se logra bajar la infectividad con urea, hervor en SDS o autoclave a 132°C durante más de 2 horas.

PrPC es sensible a la acción de proteasas y PrPSc, por el contrario, sufre una proteólisis limitada generando la forma truncada en el extremo N-terminal que agrega en forma de amiloides y retiene la infectividad.

El prion se une a la proteína PrPC produciendo nuevos priones por cambio de conformación. Al parecer se necesita una proteína-X celular para inducir dicho cambio.

El mecanismo mediante el cual se propagan los priones

no se conoce con precisión. Aunque algunos investigadores siguen postulando la necesidad de un ácido nucleico específico de priones, no existen evidencias físicas ni químicas de su existencia. En el caso de existir, cabe esperar que dicha molécula dirija la replicación de priones em-



INCIDENCIA DE DIFERENTES TIPOS DE DEMENCIA

pleando una estrategia similar a la de los virus.

El proceso de propagación de un prion se inicia con la interacción de la PrPSc exógena con PrPC o con una forma parcialmente desnaturalizada de ésta, PrP*.

El reconocimiento de PrPSc ocurre a través de la región 96-167 Aa, siendo necesaria pero insuficiente la identidad de secuencia. La infección ocurre a través de un complejo PrPC-PrPSc, cuya formación está gobernada por el grado de identidad de secuencia entre la proteína endógena y la exógena. Las Enfermedades por Priones incorporan un nuevo actor, en el complejo mundo de las demencias.

Las prionopatías son enfermedades neurodegenerativas infrecuentes (incidencia: 1 - 1,5 casos por millón de habitantes y año).

Se han recopilado los criterios que abogan por el origen priónico de algunos cuadros clínicos.

No obstante, hay autores que llegaron al diagnóstico de confirmación (post mortem), prescindiendo de la mayoría de los criterios arriba enumerados, lo que ha puesto en tela de juicio su calidad de evidencia.

Certeza diagnóstica	Características
Confirmado	Estudio <i>post mortem</i> : neuropatología o inmunohistoquímica
Probable	Demencia rápidamente progresiva y al menos dos de las siguientes características: mioclonías, signos de afección visual o cerebelosa, signos piramidales o extrapiramidales, mutismo acinético
Posible	Electroencefalograma anormal, proteína 14-3-3 positiva en líquido cefalorraquídeo, duración de la enfermedad < 2 años

CRITERIOS DE LA OMS DIAGNÓSTICOS DE sCJD

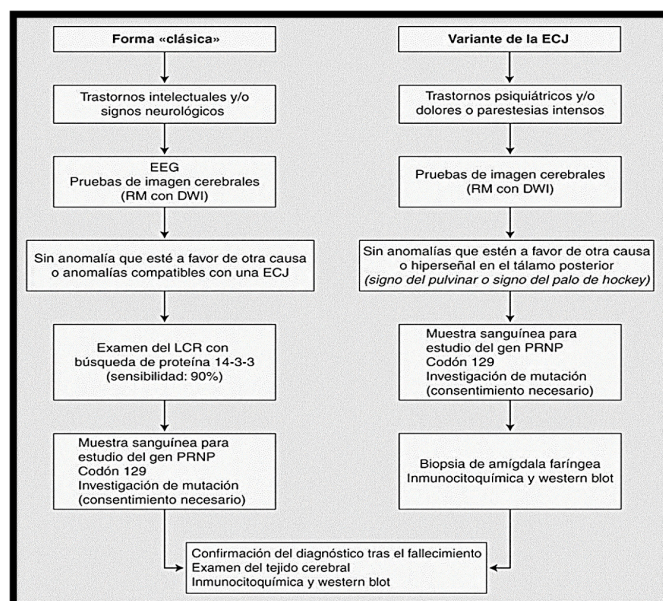
Ello hace pensar que existe un marcado subregistro de estos cuadros.

La clasificación más aceptada de estas afecciones es la siguiente:

Esporádicas
Enfermedad de Creutzfeldt Jakob
Clásica
Variante de Heidenhain
Variante de Brownell-Oppenheimer
Panencefalopática
Adquiridas
<i>Kuru</i> (canibalismo)
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob yatrogénica
Hormona de crecimiento
Gonadotropina
Trasplante de córnea
Electrodos (EEG) de implantación directa
Implante de duramadre
¿Neurocirugía?
Nueva variante británica (¿Encefalopatía espongiforme bovina?)
Familiares
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar
Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker
Insomnio familiar fatal
Enfermedades por priones atípicas (mutaciones)

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES EN HUMANOS

Hay, además, algoritmos tendientes a la sospecha –primero- y a la confirmación –después- de estas entidades:



Se denomina Enfermedades de Creutzfeldt-Jakob iatrogénicas a aquellas causadas por un procedimiento terapéutico.

La inoculación del agente infeccioso se puede producir de dos maneras: por vía cerebral o de proximidad cerebral y por vía periférica, a través de inyección subcutánea o intramuscular.

A esta variante nosológica, de gran importancia por sus implicancias, se suman hoy nuevas y perturbadoras posibilidades.

FUTUROS RETOS

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. La evidencia es convincente sobre el hecho 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 las vacunas es sinónimo de producción de una proteína similar a los priones.

Un estudio que evaluó el potencial amiloidógeno de la proteína espiga utilizó métodos teóricos y experimentales para verificar que la proteína espiga del SARS-CoV2 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 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 amiloidógena 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.

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.

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.

Luc Montagnier describió 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.

Así que este es claramente un tipo extraordinariamente inusual de ECJ que plantea preocupación por la seguridad de estas vacunas.

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.

Wei et al. proporcionaron 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.

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.

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.

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.

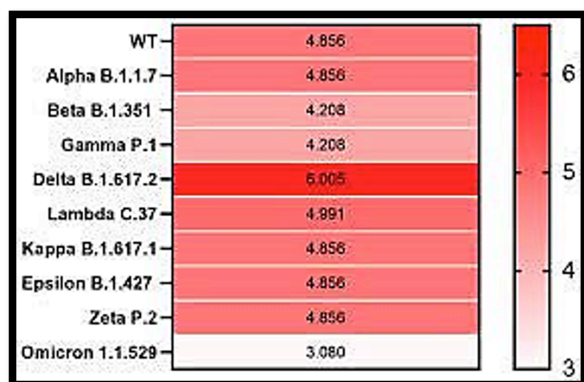
Un análisis de los datos de VAERS implicó tabular los recuentos en el año 2021 de varios eventos adversos que enumeraron los síntomas que podrían estar asociados con la inflamación en el nervio vago y / o los nervios principales en la cabeza a los que se conecta.

PrD of SARS-CoV-2 RBD					Non-PrD of SARS-CoV-2 RBD	
Q498	T500	Q474	F486	N501	K417	Y453
Q42	Y41	Q24	M82	K353/R357	D30	H34
PrD of Human ACE2			Non-PrD of Human ACE2			

INTERACCIONES ENTRE AMINOÁCIDOS DE PRD Y REGIONES NO SIMILARES A PRIONES DE SARSCOV-2 RBD Y ACE2. LOS AMINOÁCIDOS Q498 Y T500 DEL PRD DEL SARS-COV2 RBD INTERACTÚAN CON Y41 Y Q42 DENTRO DEL PRD DE ACE2, MIENTRAS QUE Q474, F486 Y N501 DEL PRD DEL SARS-COV-2 RBD SE UNEN A Q24, M82 Y K343 DE LOS NO PRD DE ACE2. K417 E Y453 FUERON LOS ÚNICOS AMINOÁCIDOS DEL SARS-COV-2 RBD QUE ESTABAN FUERA DEL PRD VIRAL Y SE UNIERON A ACE2.

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.

También hay evidencia de que los exosomas juegan un papel importante en la propagación de proteínas amiloideogénicas en el cerebro.



MAPA DE CALOR QUE MUESTRA PRD DENTRO DE LA PROTEÍNA S EN VARIANTES DE SARS-COV2. SE PRESENTA LA CORRELACIÓN ENTRE LAS PUNTUACIONES LLR DE LOS PRD IDENTIFICADOS EN LA PROTEÍNA S EN DIFERENTES VARIANTES DE SARS-COV-2. LAS PUNTUACIONES LLC MEDIAS DE LA PROTEÍNA S SE INDICAN MEDIANTE UNA ESCALA DE COLORES, QUE VAN DESDE EL BLANCO (MÍNIMO) HASTA EL ROJO SATURADO (MÁXIMO). LAS PUNTUACIONES MÁS ALTAS DE LLC INDICAN UNA MAYOR POSIBILIDAD DE QUE LA PROTEÍNA ANALIZADA SEA UN PRIÓN

La proteína priónica humana, PrP se encuentra en asociación con exosomas tanto en su forma normal (PrPC) como en su forma mal plegada (PrPSC). Además, los exosomas que contienen PrPSC son infecciosos.

Los exosomas pueden transportar tanto β amiloide como tau fosforilada, 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.

Se ha encontrado que las técnicas que inhiben la síntesis de exosomas detienen la propagación de tauopatía en un modelo de ratón de tauopatía.

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.

Los exosomas derivados específicamente de células sometidas a agregación de tau pueden sembrar y corromper tau soluble en células receptoras.

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 en-

cuentran 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.

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.

Dos miRNAs que son importantes para nuestra discusión aquí son miR155 y miR-146a.

Ambos se han encontrado presentes en exosomas liberados por las células inmunes tras la exposición a endotoxinas.

Ambos también han sido señalados en la lista corta de miRNAs cuyos niveles de expresión están alterados en asociación con COVID-19.

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. Hemos demostrado previamente cómo miR-155 en particular probablemente juega un papel en la miocarditis asociada con las vacunas de ARNm.

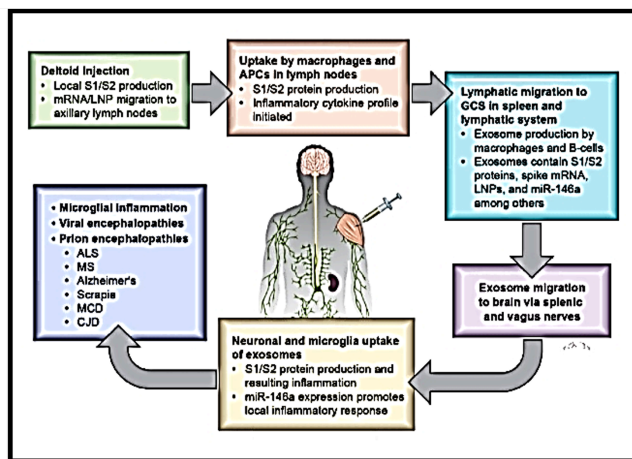
Aquí, argumentaremos a favor de un papel para miR-146a en la inducción de enfermedades neurodegenerativas.

Hipotizamos 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.



ESQUEMA DE LAS SECUENCIAS DE LA INYECCIÓN DE ARN MENSAJERO EN EL MÚSCULO DELTOIDES, LO QUE FINALMENTE CONDUCE A LA NEURODEGENERACIÓN DEL CEREBRO. APC: CELULAS PRESENTADORAS DE ANTIGENOS. LNPs: NANOPARTICULAS LIPIDICAS. PD: ENFERMEDAD DE PARKINSON. ELA: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA. EA: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. ECJ: ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB. EET: ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES

Se ha demostrado que miR-146a suprime la proteína asociada a rho, que contiene bobina enrollada quinasa 1 (ROCK1), que resulta en la hiperfosforilación de tau en asociación con la enfermedad de Alzheimer.

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.

CONCLUSIONES

Las Encefalitis Espongiformes o Prionopatías son un complejo conjunto de enfermedades neurovegetativas, cuyas manifestaciones clínicas dependen del área encefálica más comprometida.

Su incidencia podría ser mucho mayor de la considerada actualmente, a la luz de la precariedad de los criterios de sospecha.

La aparición en escena de los fragmentos de spike incorporados a las vacunas para el SARS COV2 con propiedades priónicas, hace pensar que veremos muchos más casos de estas entidades en un futuro próximo.

FINANCIACIÓN

Esta revisión no ha recibido financiación alguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Loa Autores no manifiestan conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades por priones S. Haik a b c, J.-P. Brandel a c EMC Tratado de Medicina Volume 15, Issue 3, 2011, Pages 1-7
- 2) Prionopatías: las encefalopatías por priones- E. Arranz-Martínez, G. Trillo-Sánchez-Redondo, A. Ruiz-García, S. Ares-Blanco. Medicina Familiar y Comunitaria, Área 10 Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España DOI: 10.1016/j.semerg.2010.06.004
- 3) S.B. Prusiner.- Neurodegenerative diseases and prions.. N Engl J Med, 344 (2001), pp. 1516-1526. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105173442006> | Medline
- 4) A. Ladogana, M. Puopolo, E.A. Croes. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology, 64 (2005), pp. 1586-1591 <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2> Medline
- 5) P. Brown. Transmissible spongiform encephalopathy in the 21st century: neuroscience for the clinical neurologist. Neurology, 70 (2008), pp. 713-722 <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000302186.10596.f6> | Medline
- 6) R. Johnson. Prion diseases. Lancet Neurol, 4 (2005), pp. 635-642 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70192-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70192-7) | Medline
- 7) M. Pocchiari, M. Puopolo, E.A. Croes, H. Budka, E. Gelpi, S. Collins. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. Brain, 127 (2004), pp. 2348-2359
- 8) B.S. Appleby, K.K. Appleby, P.V. Rabins. Does the presentation of Creutzfeldt-Jakob disease vary by age or presumed etiology? A meta-analysis of the past 10 years. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 19 (2007), pp. 428-435 <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.2007.19.4.428> | Medline
- 9) H.G. Gregor Wieser, K. Schindler, D. Zumsteg. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neurophysiol, 117 (2006), pp. 935-951 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.007> | Medline
- 10) N. Huang, S.K. Marie, J.A. Livramento, R. Chammas, R. Nitrini. 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. Neurology, 61 (2003), pp. 354-357
- 11) P. Sánchez-Juan, R. Sánchez-Valle, A. Green, A. Ladogana, N. Cuadrado-Corrales, E. Mitrová, et al. Influence of timing on CSF tests value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. J Neurol, 254 (2007), pp. 901-906 <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-006-0472-9> | Medline
- 12) I. Zerr, M. Pocchiari, S. Collins, J. Brandel, J. de Pedro Cuesta, Knight. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology, 55 (2000), pp. 811-815
- 13) P. Sánchez-Juan, A. Green, A. Ladogana, N. Cuadrado-Corrales, R. Sánchez-Valle, K. Mitrová. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology, 67 (2006), pp. 637-643 <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000230159.67128.00> | Medline
- 14) B. Meissner, K. Kortner, M. Bartl, U. Jastrow, B. Mollenhauer, A. Schroter. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Magnetic resonance imaging and clinical findings. Neurology, 63 (2004), pp. 450-456
- 15) I. Zerr, K. Kallenberg, D.M. Summers, C. Romero, A. Taratuto, U. Heinemann, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain, 132 (2009), pp. 2659-2668 <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp191> | Medline
- 16) World Health Organization. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. 2003.
- 17) N. Cuadrado-Corrales, A. Jiménez-Huete, C. Albo, L. Vega, R. Horticüela, L. Cerrato, et al. Utilidad del inmunoensayo de la proteína 14.3.3 en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob examinada desde un centro de referencia nacional. Neurología, 23 (2008), pp. 91-97
- 18) G.G. Kovacs, H. Budka. Molecular Pathology of Human Prion Diseases. Int J Mol Sci, 10 (2009), pp. 976-999 <http://dx.doi.org/10.3390/ijms10030976> | Medline
- 19) S. Mead, M. Poulter, J. Uphill, J. Beck, J. Whitfield, T. Webb. Genetic risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. The Lancet Neurology, 8 (2009), pp. 57-66
- 20) J. Collinge, J. Whitfield, E. McKintosh, J. Beck, S. Mead, D. Thomas. Kuru in the 21st century: an acquired prion disease with very long incubation periods. Lancet, 367 (2006), pp. 2068-2074 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68930-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68930-7) | Medline
- 21) S. Collins, C. McLean, L. Masters. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. J Clin Neurosci, 8 (2001), pp. 387-397 <http://dx.doi.org/10.1054/jocn.2001.0919>
- 22) P. Gambetti, Z. Dong, J. Yuan, X. Xiao, M. Zheng, A. Alshekhlee. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. Ann Neurol, 63 (2008), pp. 697-708 <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21420> | Medline
- 23) L. Stewart, L. Ryzewska, G. Keogh, R. Knight. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. Neurology, 70 (2008), pp. 1272-1281 <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000308955.25760.c2>
- 24) C.M. Van Duijn et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) Lancet (1998)
- 25) S. Collins et al. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study Lancet (1999)
- 26) P. Montagna et al. Familial and sporadic fatal insomnia Lancet Neurol. (2003)
- 27) E. Sforza Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia. Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation Electroencephalogr Clin Neurol (1995)
- 28) T. Billette de Villemeur et al. Creutzfeldt-Jakob disease in children treated with growth hormone Lancet (1991)
- 29) J.P. Brandel Distribution of codon 129 genotype in human

- growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet* (2003)
- 30) R.G. Will A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* (1996)
- 31) M. Zeidler et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* (2000)
- 32) D.P. Wientjens et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* (1996)
- 33) H.J. Ward et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology* (2002)
- 34) Evolution of the hygiene hypothesis into biota alteration theory: what are the paradigms and where are the clinical applications? *Microbes and Infection*, Volume 20, Issue 3, 2018, pp. 147-155
- 35) Microorganismos. 2022 febrero; 10(2): 280. Publicado en línea el 25 de enero de 2022. doi: 10.3390/microorganisms10020280 PMID: 35208734 Los dominios similares a priones en la proteína Spike del SARS-CoV-2 difieren entre sus variantes y permiten cambios en la afinidad con ACE2 George Tetz 1, 2, * y Víctor Tetz 1 Francesco Inchingolo, editor académico, Gianfranco Favia, editor académico, Antonio Scarano, editor académico, Gianluca M. Tartaglia, editor académico, Gianna Dipalma, editora académica, Felice Lorusso, editor académico, e Ioana-Roxana Bordea, editora académica
- 36) Carvallo, H., y Farinella, M.: "Casos Clínicos de Enfermedad de Creutzfeldt. Jacob y su Relación con los Scores Ad Hoc", Congreso Latinoamericano de Enfermedades Raras, 29 de Marzo de 2008.
- 37) 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.
- 38) Dhakal, S.; Wyant, C.E.; George, S.E.; Morgan, S.E.; Rangachari, V. Dominio C-terminal similar a un prion de TDP-43 y sinucleína interactúan sinérgicamente para generar fibrillas híbridas neurotóxicas. *J Mol Biol* 2021, 433(10), 166953. doi:10.1016/j.jmb.2021.166953
- 39) Tarutani, A.; Arai, T.; Murayama, S.; Hisanaga, S.-I.; Hasegawa, M. Potentes comportamientos similares a priones de sinucleína patógena y evaluación de métodos de inactivación. *Acta Neuropathol Commun* 2018, 6, 29. doi: 10.1186/s40478-018-0532-2.
- 40) Nonaka, T.; Tieneegawa, M. TDP-43 Priones. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018, 8(3), a024463. doi:10.1101/cshperspect.a024463.
- 41) 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
- 42) Seneff, S.; Nigh, G. ¿Peor que la enfermedad? Revisar algunas posibles consecuencias no deseadas de las vacunas de ARNm contra el COVID-19. *IJVTPR* 2021, 2(1), 38-79.
- 43) Tetz, G.; Tetz, V. Dominios similares a priones en virus eucariotas. *Sci Rep* 2018, 8, 8931. doi: 10.1038/s41598-018-27256-w 1.
- 44) 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-CoV2. *J Mol Evol* 2022, 90, 227-230. doi: 10.1007/s00239-022-10054-4.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) Smeyne, R.J.; Eells, J.; Chatterjee, D.; Byrne, M.; Akula, S.M.; Sriramula, S.; La infección por COVID-19 aumenta la susceptibilidad al parkinsonismo inducido por estrés oxidativo. *Trastornos del movimiento* 2022, 37(7), 1394-1404. doi: 10.1002/mds.29116.
- 48) 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>.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) Bahl, K.; Senn, J.J.; Yuzhakov, O.; Bulychev, A.; Brito, Los Ángeles; Hassett, K.J.; Laska, M.E.; Smith, M.; Almarsson, O.;
- 53) 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.
- 54) 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.

55) 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.

56) 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.

57) Maugeri, M.; Nawaz, M.; Papadimitriou, A.; Angerfors, A.; Camponeschi, A.; Na, M.; Hölltå, 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.

58) 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.

58) 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>.

59) 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.

60) 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.

61) 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.

62) 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.

63) 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.

64) 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

65) Alejandro, M.; Hu, R.; Runtsch, M.C.; Kagele, D.A.; Mos-

brugger, T.L.; Tolmachova, T.; Seabra, M.C.; Redondo, J.L.; Ward, D.M.; O'Connell, R.M. Los croRNAs administrados por exosomas modulan la respuesta inflamatoria a la endotoxina. *Nat Commun* 2015, 6, 7321. doi: 10.1038/ncomms8321.

66) 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.

67) Fernández-Messina, L.; Rodríguez-Galán, A.; de Yébenes, V.G.; Gutiérrez-Vázquez, C.; Diezreire, 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.

68) 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.

69) 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

70) 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.

71) Stephanie Seneff1, Anthony M Kyriakopoulos, Greg Nighy Peter A McCullough: Proteína espiga del SARS-CoV-2 en la patogénesis de enfermedades similares a los priones *Enfermedades* 2022, 10, x. <https://doi.org/10.3390/www.mdpi.com/journal/diseases>