

[Casa](#) > [Ricerca neurochimica](#) > [Articolo](#)

L'esposizione prenatale al vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 induce comportamenti simili all'autismo nei ratti neonatali maschi: approfondimenti sulle perturbazioni di segnalazione WNT e BDNF

Carta originale | [Accesso aperto](#) | [Pubblicato: 10 gennaio 2024](#)(2024) [Cita questo articolo](#)[Scarica il PDF](#) ↓✔ Hai pieno accesso a questo [accesso aperto](#) articolo

Ricerca neurochimica

[Obiettivi e portata](#) →[Invia manoscritto](#) →Mumin Alper Erdogan , [Orkun Gurbuz](#), [Mehmet Fatih Bozkurt](#) e [Oytun Erbas](#) 7229 Accessi  2034 Altmetric  1 Menzione [Esplora tutte le metriche](#) →

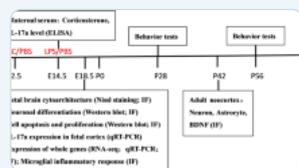
Astratto

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

La pandemia di COVID-19 ha catalizzato il rapido sviluppo e distribuzione di vaccini mRNA, tra cui BNT162b2, per affrontare la malattia. Sono emerse preoccupazioni sulle potenziali implicazioni neurosviluppo di questi vaccini, specialmente nei gruppi sensibili come le donne incinte e la loro prole. Questo studio mirava a studiare l'espressione genica di WNT, i livelli di fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), le citochine specifiche, l'espressione di m-TOR, la neuropatologia e gli esiti neurocomportamentali correlati all'autismo in un modello di ratto. I ratti in gravidanza hanno ricevuto il vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 durante la gestazione. Le valutazioni successive sulla prole maschile e femminile includevano comportamenti simili all'autismo, conteggi neuronali e prestazioni motorie. Sono state applicate tecniche molecolari per quantificare le espressioni geniche WNT e m-TOR, i livelli di BDNF e le citochine specifiche nei campioni di tessuto cerebrale. I risultati sono stati quindi contestualizzati all'interno della letteratura esistente per identificare potenziali meccanismi. I nostri risultati rivelano che il vaccino mRNA BNT162b2 altera significativamente l'espressione genica WNT e i livelli di BDNF sia nei ratti maschi che in quelli femminili, suggerendo un profondo impatto sui percorsi chiave del neurosviluppo. In particolare, i ratti maschi hanno mostrato comportamenti pronunciati simili all'autismo, caratterizzati da una marcata riduzione dell'interazione sociale e dei modelli ripetitivi di comportamento. Inoltre, c'è stata una sostanziale diminuzione della conta neuronale nelle regioni critiche del cervello, indicando una potenziale neurodegenerazione o uno sviluppo neuroalterato. I ratti maschi hanno anche dimostrato prestazioni motorie compromesse, evidenziate da una riduzione della coordinazione e dell'agilità. La nostra ricerca fornisce approfondimenti sugli effetti del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 sull'espressione genica WNT, sui livelli di BDNF e su alcuni marcatori di sviluppo neurologico in un modello di ratto. Sono necessari studi più

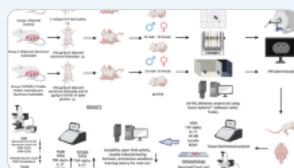
approfonditi per confermare queste osservazioni negli esseri umani e per esplorare i meccanismi esatti. Una comprensione completa dei rischi e dei benefici della vaccinazione COVID-19, specialmente durante la gravidanza, rimane essenziale.

Contenuti simili visualizzati da altri



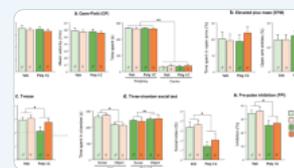
La vaccinazione antinfluenzale prenatale salva le menomazioni del comportamento sociale e della laminazione in un modello murino

Articolo | Accesso aperto
13 agosto 2018



L'esposizione prenatale alla proteina Spike SARS-CoV-2 induce cambiamenti neurocomportamentali simili all'autismo nei ratti neonatali maschi

Articolo | 27 ottobre 2023



L'attivazione immunitaria materna induce cambiamenti simili all'autismo nel comportamento, nel profilo neuroinfiammatorio e nel microbiota

Articolo | Accesso aperto
14 settembre 2022

[Usa la nostra lista di controllo pre-invio →](#)

Evita errori comuni sul tuo manoscritto.



Introduzione

Il COVID-19, una malattia infettiva causata dal virus SARS-CoV-2, si è materializzato come una crisi sanitaria globale cardinale dalla sua rilevazione originale a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019 [1]. Sulla scia di questa pandemia, i vaccini a base di mRNA sono stati introdotti come contromisura per eccellenza per controllare la diffusione virale e attenuare la gravità della malattia. Questi vaccini, come i vaccini Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e Moderna (mRNA-1273), operano introducendo molecole di mRNA che codificano la proteina spike SARS-CoV-2, inducendo successivamente una risposta immunogenica [2, 3].

La proteina spike, distintamente espressa sulla superficie del virione SARS-CoV-2, è determinante nel facilitare l'ingresso virale nelle cellule ospiti attraverso l'interazione con il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) [4]. Ciononostante, sono state espresse apprensioni sugli effetti plausibili della proteina spike e sulla sua conseguente risposta immunitaria sul sistema nervoso centrale (SNC). Ci sono postulati teorici che suggeriscono che la biosintesi della proteina spike, attraverso l'infezione virale naturale o post-vaccinazione, potrebbe indurre neuroinfiammazione e suscitare alterazioni nella plasticità sinaptica [5, 6]. Questi cambiamenti proposti potrebbero esercitare effetti sullo sviluppo del cervello e avere potenziali contributi ai disturbi dello sviluppo neurologico, incluso l'autismo [7].

La neuroinfiammazione, caratterizzata dall'attivazione delle cellule immunitarie residenti al SNC e dal successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie, è stata implicata in una gamma di disturbi neurodegenerativi e psichiatrici [8, 9]. Vari studi hanno dimostrato che le infezioni virali, che comprendono quelle innescate dalla famiglia Coronaviridae, possono avviare una risposta neuroinfiammatoria [10]. La proteina spike, a causa della sua interfaccia con il recettore ACE2, potrebbe attraversare la barriera emato-encefalica o indurre indirettamente neuroinfiammazione attraverso la segnalazione immunitaria periferica [11, 12].

Inoltre, ci sono prove crescenti che suggeriscono che le perturbazioni nella plasticità sinaptica - la capacità intrinseca delle

sinapsi di rafforzarsi o indebolirsi nel tempo in risposta ad aumenti o diminuzioni della loro attività - possono essere implicate nei disturbi dello sviluppo neurologico [13]. La ricerca preclinica preliminare che indaga i potenziali effetti della proteina spike sulla funzione sinaptica ha delineato possibili interruzioni nella connettività neuronale e nella trasmissione sinaptica [14, 15].

Mentre i vaccini mRNA hanno mostrato un'eccezionale efficacia nel prevenire gravi manifestazioni di COVID-19 e ridurre la trasmissione virale, è di fondamentale importanza studiare scrupolosamente le potenziali ramificazioni neurologiche associate alla proteina spike stessa e alla risposta immunitaria che induce [16, 17]. Acquisire una comprensione completa delle implicazioni della neuroinfiammazione indotta dalla proteina spike, insieme al suo impatto sulla plasticità sinaptica e sullo sviluppo generale del cervello, rafforzerà la nostra conoscenza degli effetti a lungo termine dell'infezione da COVID-19 e della sua vaccinazione [18].

In questo studio, il nostro obiettivo principale è quello di approfondire la letteratura e i dati esistenti riguardanti la potenziale relazione tra i vaccini mRNA COVID-19, le reazioni mediate dalle proteine spike e la genesi dei disturbi dello sviluppo neurologico, concentrandosi sull'autismo. Abbiamo scelto di misurare citochine specifiche in quanto sono marcatori fondamentali per la neuroinfiammazione, fornendo informazioni sulle risposte infiammatorie potenzialmente innescate dal vaccino. Inoltre, il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) è una molecola chiave coinvolta nella plasticità sinaptica e nella salute neuronale; i cambiamenti nei suoi livelli possono essere indicativi di alterazioni della plasticità sinaptica, che possono essere correlati con anomalie dello sviluppo neurologico. Stiamo anche studiando le espressioni geniche di m-TOR e WNT a causa dei loro ruoli ben documentati nello sviluppo neurale e nella funzione sinaptica. Per colmare il divario tra i risultati molecolari e le potenziali manifestazioni cliniche, impiegheremo test comportamentali progettati per parallelare i comportamenti specifici dell'autismo negli esseri umani, consentendo così una valutazione completa delle potenziali implicazioni neurosviluppo del vaccino. Attraverso un'analisi dettagliata di questi parametri accuratamente selezionati, miriamo a fornire un quadro più chiaro di questa pressante area di ricerca e offrire indicazioni per le indagini successive [19, 20].

Materiali e metodi

Animali

Il Comitato etico animale (1823020911) della Demiroglu Science University ha dato il permesso alle tecniche sperimentali utilizzate nell'attuale indagine. Il Laboratorio di Animali Sperimentali della Demiroglu Science University ha fornito i ratti utilizzati nello studio. Il National Institutes of Health (U.S.) La guida per la cura e l'uso degli animali da laboratorio è stata rigorosamente seguita in tutte le operazioni.

Nello studio sono stati utilizzati ratti adulti Wistar; c'erano 15 femmine e 5 maschi, con un peso medio di 220 ± 10 g. Questi animali sono stati alloggiati in gabbie di plastica in circostanze convenzionali con un ciclo luminoso/buio alternato di 12 ore e una temperatura ambiente di $(22 \pm 2$ °C).

Progettazione dello studio

Due coorti di ratti femmine sono state assegnate in modo casuale ai seguenti gruppi di trattamento: Gruppo 1 o gruppo Saline NaCl 0,9% (n = 7) e Gruppo 2 o il gruppo vaccino m-RNA COVID-19 BNT162b2 (n = 8). Durante l'esperimento, il comportamento e il benessere fisico di tutti gli animali sono stati meticolosamente monitorati quotidianamente. Per facilitare il processo di accoppiamento, tre ratti femmine sono stati conviventi con un singolo ratto maschio per un periodo di due o tre giorni durante la fase dell'estro. La presenza di placca vaginale bianca nei ratti femmine è stata utilizzata come indicatore dell'aggaiamento di successo. Dopo che questo si è verificato, i ratti maschi sono stati rimossi dai recinti.

Ai ratti appartenenti al gruppo 1 è stato somministrato 1 ml/kg di soluzione salina allo 0,9% NaCl per via intramuscolare il tredicesimo giorno di gestazione. Contemporaneamente, i ratti del gruppo 2 hanno ricevuto un dosaggio di 30 µg/ratto del vaccino m-RNA COVID-19 BNT162b2 per via intramuscolare lo stesso giorno della gravidanza. Per normalizzare l'assistenza materna, il numero di cuccioli per diga è stato abbattimento a quattro il giorno del parto. Alle madri è stato permesso di nutrire le loro cucciolate fino al punto di svinamento il giorno postnatale 21 (P21). Successivamente, su P21, un totale di 41 progenie (comprendenti 10 ratti maschi e 10 femmine trattati con salina; insieme a 13 ratti maschi e 8 femmine esposti al vaccino m-RNA COVID-19 BNT162b2) sono stati sistematicamente divisi e alloggiati in gabbie che ospitano membri del gruppo dello stesso sesso e dello stesso studio (tabella 1). Avevano accesso illimitato al cibo standard e all'acqua del rubinetto. Al raggiungimento della maturità su P50, a cui ci riferiremo come Giorno 1 per chiarezza nella tempistica dei test, i ratti hanno iniziato le loro valutazioni comportamentali. Test sul campo aperto: questa valutazione iniziale ha avuto luogo il giorno 1. Servendo sia come misura dell'attività locomotoria generale che dell'ansia, ha anche acclimatato i ratti a un ambiente di prova. Comportamento di allevamento indotto dalla novità: il giorno 4, i ratti sono stati valutati per i loro comportamenti esplorativi verticali in un contesto nuovo. Test di socialità e novità sociale a tre camere: somministrato il giorno 7, questa valutazione ha fornito approfondimenti sulla socialità dei ratti e sulla loro preferenza per la novità sociale. La loro precedente acclimatazione alle condizioni di prova a questo punto ha assicurato intuizioni accurate. Test di Rotarod: il giorno 10, i ratti sono stati sottoposti a questo test per valutare le loro capacità motorie e resistenza. Questo test fisicamente impegnativo è stato posto per ultimo nella sequenza per ridurre al minimo qualsiasi impatto di fatica o stress sui risultati delle precedenti valutazioni comportamentali. Tutti gli esami comportamentali sono stati condotti tra le 10:00 e le 15:00 per garantire la coerenza nelle condizioni di prova e per controllare potenziali variazioni diurne nel comportamento. Tutte le valutazioni comportamentali sono state eseguite mediante elaborazione video utilizzando un sistema e un software di analisi del comportamento basato sull'intelligenza artificiale (Scove Systems, <http://scovesystems.com/>, Izmir, Turchia).

Tabella 1 Riepilogo dei risultati della cucciolata e distribuzione dei cuccioli per i gruppi di vaccino di controllo e mRNA COVID-19

Alla fine dello studio, tutti i soggetti sono stati sottoposti a eutanasia tramite dislocazione cervicale. Il loro cervello è stato successivamente estratto ai fini di valutazioni biochimiche e istologiche complete. La procedura è stata eseguita in anestesia composta da Ketasol (100 mg/kg, prodotto da Richterpharma AG, Austria) e Rompun (50 mg/kg, prodotto da Bayer, Germania).

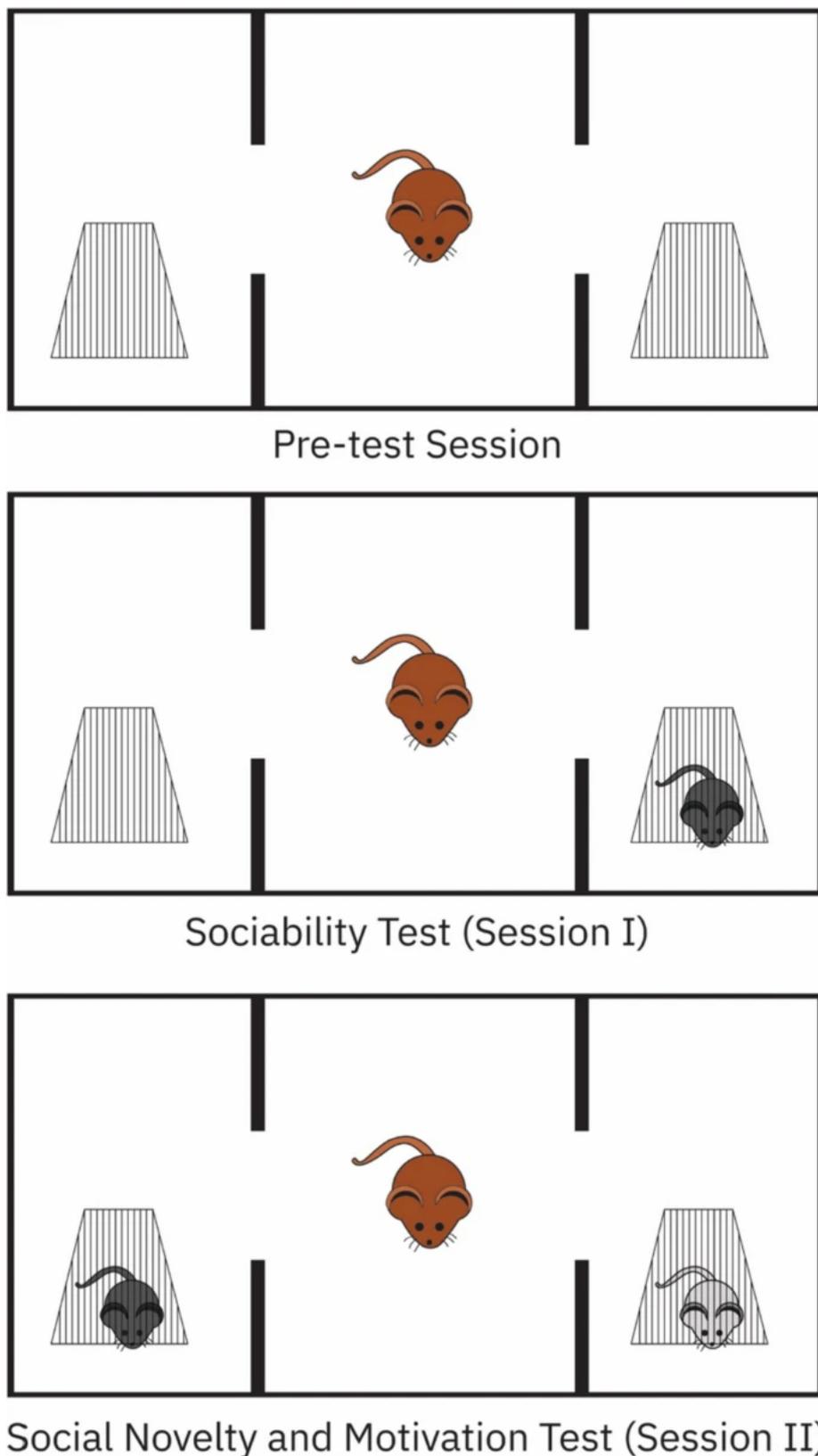
Nel nostro studio, è stata notata una differenza osservabile nel numero di cuccioli maschi e femmine all'interno del gruppo del vaccino mRNA COVID-19, come presentato nella Tabella 1. Questa varianza derivava dalla distribuzione naturale del sesso nelle cucciolate e non da alcun criterio di selezione specifico impiegato durante le nostre procedure sperimentali. Per garantire un ambiente coerente per l'assistenza materna, abbiamo implementato un protocollo di abbattimento in cui a ogni diga è stato permesso di allevare un numero fisso di quattro cuccioli dopo il parto. Il processo di selezione per l'abbattimento si è basato esclusivamente sul mantenimento di questo numero di cuccioli e non è stato influenzato dal sesso della prole. Di conseguenza, il totale risultante di 13 cuccioli maschi vitali e 8 cuccioli femminili vitali nel gruppo del vaccino mRNA COVID-19 rifletteva la variazione naturale nel rapporto tra i sessi delle cucciolate. Questa variabilità naturale è stata ulteriormente evidenziata dalle dimensioni medie comparabili della cucciolata osservate tra il gruppo di controllo (% 0,9 NaCl Saline) con una media di 8,5 cuccioli e il gruppo COVID-19 mRNA Vaccine con una media di 8,2 cuccioli. È importante chiarire che questi numeri erano un prodotto dei modelli di riproduzione naturali e non un risultato della nostra progettazione o dei nostri interventi sperimentali.

Test comportamentali

Test di socialità e novità sociale a tre camere

La nostra procedura ha comportato lievi modifiche rispetto ai protocolli precedentemente stabiliti [21,22,23]. Abbiamo usato un recinto in plexiglass nero opaco, che misura 40 cm × 90 cm × 40 cm, che è stato sezionato in tre camere uguali, ciascuna di 40 cm × 30 cm × 40 cm (Fig. 1).

Fig. 1



Il giorno iniziale, ai ratti è stato concesso un periodo di acclimatazione di 5 minuti per familiarizzare con la gabbia di prova, chiamata sessione pre-test. Dopo un intervallo di 24 ore, un nuovo ratto (denominato "straniero 1") è stato introdotto in una gabbia di plastica compatta (dotata di aperture a rete per l'interazione) posizionata in una delle camere laterali, mentre l'altra camera laterale è rimasta vuota. Per valutare la socialità, il topo soggetto è stato posto all'interno della camera centrale e gli è stato permesso di esplorare per una sessione di 10 minuti (Sessione I). Il tempo trascorso dal topo soggetto in ogni camera è stato meticolosamente documentato.

Dopo un breve intervallo di 5 minuti, un secondo nuovo topo ("stranero 2") è stato introdotto nella camera laterale precedentemente vuota, con l'obiettivo di valutare la preferenza della novità sociale. Il ratto soggetto, essendo stato brevemente rimosso, è stato reintrodotta nella camera centrale, permettendogli la scelta tra "straniero 1" (ora familiare) e "straniero 2" (rovel) in una successiva sessione di 10 minuti (Sessione II).

Un ingresso in una camera è stato determinato quando la testa del ratto soggetto, insieme alle sue due zampe anteriori, è stata posizionata all'interno della camera. Dopo ogni sessione di test, abbiamo pulito il pavimento dell'arena con il 70% di alcol e l'abbiamo asciugato usando asciugamani di carta, assicurando la rimozione degli odori residui dal ratto precedente.

Parametri del test di socialità e novità sociale a tre camere

1. Test di sociabilità (sessione I): tempo trascorso con Stranger 1

- **Definizione:** questo parametro riflette la preferenza del topo soggetto per l'interazione sociale rispetto all'esplorazione non sociale durante il test di socialità.
- **Spiegazione del calcolo:** per calcolare la percentuale di tempo che il topo soggetto trascorre con "stranero 1", misuriamo la quantità di tempo in cui il ratto è nella camera con "stranger 1" durante la sessione di 10 minuti. Questo tempo viene quindi diviso per il totale di 10 minuti della sessione e moltiplicato per 100 per ottenere la percentuale.

2. Test di novità sociale e motivazione (sessione II): tempo trascorso con Stranger 2

- **Definizione:** questo parametro misura l'inclinazione del topo soggetto verso nuove interazioni sociali rispetto a quelle familiari durante il test di novità sociale.
- **Spiegazione del calcolo:** La percentuale di tempo che il topo soggetto trascorre con "stranero 2" viene calcolata misurando il tempo che il ratto trascorre nella camera con "stranero 2" durante la sessione di 10 minuti. Questa durata viene divisa per il totale di 10 minuti della sessione e poi moltiplicata per 100 per ricavare la percentuale.

3. Indice di sociabilità (Stranger 1/Vuoto)

- **Definizione:** Questo indice offre un rapporto che confronta il tempo trascorso con uno stimolo sociale ("straniero 1") con il tempo trascorso in una camera vuota. Un valore maggiore di 1 mostra una preferenza per l'interazione sociale.
- **Spiegazione del calcolo:** Per calcolare l'indice di socialità, determiniamo la durata che il ratto trascorre nella camera con "stranier 1" e poi dividiamo questo tempo per la durata trascorsa nella camera vuota.

4. Indice di novità (Stranger 2/Stranger 1)

- Definizione: questo indice confronta l'interesse del topo soggetto per un nuovo stimolo sociale ("stranier 2") con uno familiare ("stranier 1"). Un valore maggiore di 1 indica una preferenza per il nuovo ratto.
- Spiegazione del calcolo: Per l'indice di novità, misuriamo il tempo che il ratto trascorre nella camera con "stranier 2" e poi lo dividiamo per il tempo trascorso nella camera con il "stranier 1" precedentemente introdotto.

Test sul campo aperto

La prova in campo aperto [21] è stata condotta all'interno di un recinto in plexiglas nero opaco che misura 50 cm × 50 cm × 40 cm. All'inizio dell'esperimento, i ratti sono stati delicatamente collocati al centro di questo spazio e gli è stato assegnato un periodo di 5 minuti per l'esplorazione senza ostacoli. In seguito, è stato avviato un periodo di osservazione di 5 minuti per ciascun ratto per accertare il suo livello di attività autonoma. Questo periodo ha comportato il conteggio delle ambulazioni totali, definite dall'attraversamento di tutte e quattro le zampe attraverso le divisioni del pavimento. Dopo l'osservazione, il pavimento del recinto è stato igienizzato con una soluzione di alcol al 70% e asciugato con asciugamani di carta. Questo è stato eseguito per eliminare eventuali segnali olfattivi rimanenti prima dell'introduzione del soggetto successivo.

Comportamento di allevamento indotto dalla novità

L'esplorazione del comportamento di allevamento indotto dalla novità è stata avviata trasferendo prontamente i soggetti dai loro recinti residenziali a una gabbia in plexiglass trasparente con dimensioni di 50 cm × 50 cm × 40 cm [24]. Per un arco di cinque minuti, è stata registrata la frequenza degli eventi di allevamento, definita come casi in cui la creatura stava in piedi in posizione sui suoi arti posteriori, appoggiata alle pareti del recinto usando i suoi arti anteriori, o una combinazione di entrambi. Ogni soggetto è stato osservato individualmente da due valutatori indipendenti che non erano a conoscenza delle assegnazioni dei gruppi sperimentali. Prima dell'introduzione di un nuovo soggetto, l'arena è stata igienizzata con il 70% di alcol e asciugata con asciugamani di carta per neutralizzare qualsiasi potenziale pregiudizio olfattivo.

Prova Rotarod

Le valutazioni delle prestazioni animali e della coordinazione motoria sono state condotte utilizzando l'apparecchio di prova Rotarod (apparato Rotarod, May Commat RR0711, Turchia; diametro dell'asta: 2 cm). Questo dispositivo comprende un'asta rotante, una fonte di energia elettrica e una zona sicura sotto l'asta girevole designata per la discesa del ratto. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a una formazione preliminare su questo dispositivo per garantire prestazioni soddisfacenti, prima dell'inizio dell'esperimento di base. Questo allenamento si è schiato su tre giorni, con un programma di escalation in cui le rotazioni al minuto (rpm) sono aumentate da un rpm iniziale di 4 a un rpm finale di 40 entro un lasso di tempo di 5 minuti. Il giorno conclusivo dell'esperimento, la latenza di caduta è stata automaticamente documentata tramite fotocellule. Le latenze cumulative sull'asta sono state successivamente esaminate [25, 26].

Istopatologia dell'ippocampo e del cervelletto

Per la valutazione istopatologica, dalla progenie, sono stati scelti per queste analisi un sottoinsieme di 4 ratti maschi e 4 femmine del gruppo trattato con salina, insieme a 4 ratti maschi e 3 femmine del gruppo esposto al vaccino m-RNA COVID-19 BNT162b2. Le regioni designate per la valutazione delle lesioni comprendevano le sezioni CA1 e CA3 dell'ippocampo e del cervelletto.

Al completamento dei test comportamentali, i ratti sono stati sottoposti a eutanasia e il loro cervello è stato estratto. I cervelli sono stati conservati in una soluzione ottenuta diluendo la formaldeide con soluzione salina tamponata con fosfato da 0,1 M (PBS) per ottenere una concentrazione del 10% di formaldeide. Sono stati poi conservati a - 20 °C per tre giorni. Dopo questo, i

cervelli sono stati posti in una soluzione di saccarosio al 30% e mantenuti a 4 °C fino a raggiungere la saturazione. Con l'aiuto di un microtomo scorrevole, i cervelli sono stati sezionati coronalmente a uno spessore di 40 µm, dopo di che sono stati montati su vetri gelatinizzati. Ai fini del nostro studio, la colorazione viola cresil è stata applicata a sei sezioni di ciascun gruppo. Con un ingrandimento di 40 ×, l'area di esame era di circa 250 µm × 250 µm, pari a 62.500 µm² per campo. All'interno di questa regione delineata, i neuroni che manifestano la morfologia tipica e quelli che mostrano cambiamenti dimorfologici sono stati sistematicamente contati per mantenere la coerenza tra i campioni. Per la distinzione cellulare, la colorazione di cresil viola ed ematossilina è stata applicata a sei sezioni di ciascun sottogruppo. All'interno dell'area di esame designata di 250 µm × 250 µm (62.500 µm² per campo), i neuroni sono stati identificati in base alle loro caratteristiche morfologiche utilizzando la colorazione cresil violet. I neuroni che mostrano una morfologia tipica e quelli con cambiamenti dimorfologici sono stati differenziati. Il campionamento casuale sistematico è stato impiegato per mantenere l'uniformità tra le sezioni e ridurre al minimo il bias del campionamento. Il conteggio è stato facilitato da un sistema di analisi delle immagini (Image-Pro Express 1.4.5, Media Cybernetics, Inc., USA) per garantire accuratezza e coerenza. Per garantire l'obiettività, i conteggi neuronali sono stati verificati in modo indipendente da due osservatori addestrati, con eventuali discrepanze discusse e risolte per ottenere un conteggio di consenso.

Analisi biochimica dei tessuti

Dalla progenie, per queste analisi sono stati scelti un sottoinsieme di 3 ratti maschi e 3 femmine del gruppo trattato con salina, insieme a 4 ratti maschi e 2 femmine del gruppo esposto al vaccino m-RNA COVID-19 BNT162b2. Dopo la decapitazione, i cervelli sono stati prontamente raccolti e conservati a - 20 °C, pronti per le valutazioni biochimiche. Ogni intero cervello è stato sottoposto a omogeneizzazione in una soluzione in 5 volumi di soluzione salina tamponata con fosfato (pH 7.4) con l'assistenza di un omogeneizzatore di vetro. Questo è stato seguito da un processo di centrifugazione a 5000 g sostenuto per 15 min. Una volta raccolto il surnatante, la quantificazione delle proteine in ogni omogeneato cerebrale è stata ottenuta utilizzando il metodo Bradford, con l'albumina sierica bovina che funge da standard di riferimento [27].

Successivamente, le concentrazioni di TNF- α , BDNF, IL-17 e IL-1 nei surnatanti cerebrali sono state accertate utilizzando kit ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) del ratto, provenienti da Abcam Biosciences, Cambridge, Regno Unito. Rispettando rigorosamente le linee guida del produttore, ogni campione ottenuto dai soggetti è stato sottoposto ad un'analisi duplicata. Le letture di assorbanza sono state eseguite utilizzando un lettore di micropiastre (MultiscanGo, Thermo Fisher Scientific Laboratory Equipment, NH, US). Per la determinazione delle concentrazioni di analiti, sono state stabilite curve standard per ciascuna citochina e BDNF utilizzando le quantità note di proteine ricombinanti fornite nei kit ELISA. Le concentrazioni nei nostri campioni sono state poi interpolate da queste curve standard.

Metodo QPCR

In questo studio, l'RNA totale è stato estratto dall'ippocampo del cervello del ratto utilizzando il kit di isolamento dell'RNA ABT™ (ABT Laboratory Industry, situato ad Ankara, TURCHIA). Dalla progenie, un sottoinsieme di 3 ratti maschi e 3 femmine del gruppo trattato con salina, insieme a 4 ratti maschi e 2 femmine del gruppo esposto al vaccino m-RNA COVID-19 BNT162b2, sono stati scelti per l'analisi qPCR. Tutte le procedure sono state eseguite assicurando condizioni senza RNase. I piani di lavoro venivano regolarmente puliti con soluzioni di disattivazione della RNase e venivano impiegati solo punte e tubi di pipetta certificati RNase-free.

Il processo di estrazione ha incorporato l'uso di Beta Mercaptoetanol, Proteinasi K e cloroformio Isoamil Alcohol, allineandosi con le linee guida di preparazione del kit di isolamento. Dopo l'estrazione, il kit di sintesi cDNA VitaScript™ FirstStrand ha facilitato la sintesi del cDNA del primo filamento.

La concentrazione e la purezza dell'RNA sono state verificate utilizzando le misurazioni Thermo Scientific™ NanoDrop™

2000/2000c Spectrophotometer. Per la RT-qPCR, abbiamo optato per il 2X Magic SYBR Mix di Procomcure come SYBR Premix. L'analisi dei dati RT-qPCR è stata resa possibile tramite il sistema di rilevamento PCR in tempo reale CFX96 Touch.

Le impostazioni del ciclo termico erano le seguenti:

- Amplificazione iniziale: 95 °C per 15 s, seguita da 60 °C per 30 s. Questo ciclo è stato ripetuto 40 volte.
- Amplificazione successiva: 95 °C per 5 s e poi 72 °C per 30 s, ripetuta di nuovo su 40 cicli.

Per normalizzare e valutare i livelli di espressione dei geni bersaglio, il gene dell'actina è stato utilizzato in combinazione con il metodo Δct .

M-TOR F	ATCGTGCTGTTGGGTGTAGAG
M-TOR R	TGGATCTCCAGCTCTCCGAA
WNT1 F	AACAGTAGTGGCCGATGGTG
WNT1 R	GGGTTCTGTCGGATCAGTCG
Beta Actina F	GGGCAACATAGCACAGCTTCT
Beta Actin R	GCTTCACCACCACAGCTGAGA

Analisi statistica

Le valutazioni statistiche sono state condotte utilizzando il software SPSS versione 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), con i dati presentati come valori medi insieme all'errore standard della media (SEM). Il test Shapiro-Wilk è stato utilizzato per valutare la normalità della distribuzione dei dati. Dopo la conferma di una distribuzione normale, abbiamo prima eseguito un'ANOVA bidirezionale per esaminare i principali effetti del trattamento (somministrazione del vaccino mRNA BNT162b2) e del sesso (maschio vs femmina) e la loro interazione, sugli esiti comportamentali. Questa analisi mirava a discernere se gli effetti del trattamento variavano tra i sessi e a capire l'influenza combinata del trattamento e del sesso sulle misure comportamentali. A seguito dell'ANOVA bidirezionale, sono stati applicati l'ANOVA unidirezionale e il t-test di Student per un'ulteriore valutazione delle variabili parametriche all'interno di ciascun sesso e gruppo di trattamento. Il test Levene è stato utilizzato per verificare l'omogeneità delle varianze. Sulla base dei risultati del test Levene, le valutazioni post hoc sono state condotte utilizzando il test T2 di Tamhane, ove applicabile. Per tutte le analisi, è stata implementata una correzione Bonferroni per confronti multipli tra gruppi per controllare l'errore di tipo I. La significatività statistica è stata fissata a un valore p inferiore a 0,05.

Risultati

Test comportamentali

Nella nostra indagine, abbiamo utilizzato un ANOVA bidirezionale per discernere eventuali cambiamenti neurocomportamentali specifici per sesso indotti dalla somministrazione prenatale del vaccino mRNA BNT162b2 COVID-19. La nostra analisi ha mostrato che il gruppo per interazione sessuale non era statisticamente significativo per il test di socialità

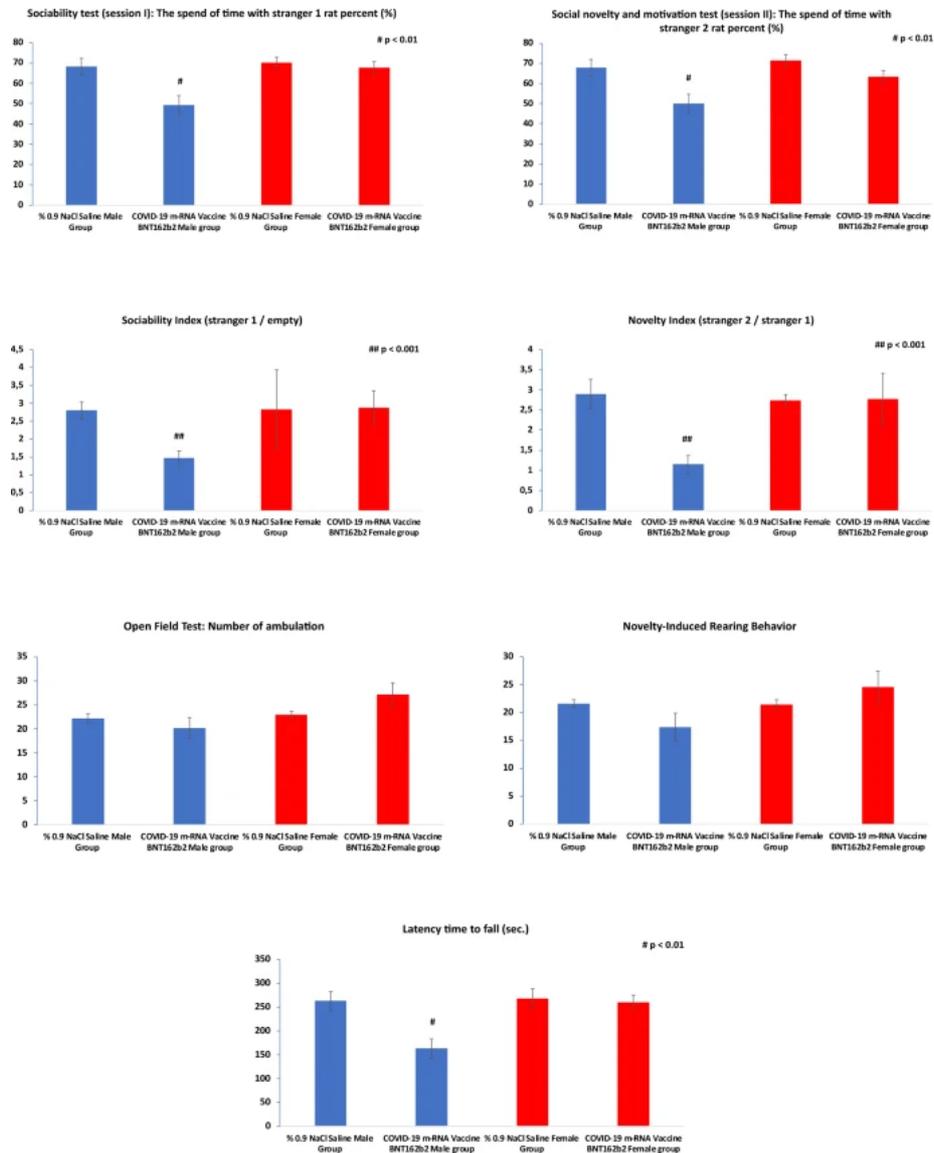
($F = 3,479$; $p = 0,068$), la novità sociale ($F = 0,666$; $p = 0,418$), l'indice di socialità ($F = 1,424$; $p = 0,239$) o l'indice di novità ($F = 4,056$; $p = 0,050$), suggerendo che gli effetti del vaccino su questi comportamenti sociali non erano modulati in modo differenziale dal sesso.

Tuttavia, è stata osservata una notevole eccezione per il tempo di latenza per cadere, in cui è stata identificata un'interazione significativa tra gruppo e sesso ($F = 5,059$; $p = 0,029$), indicando una risposta specifica per sesso al vaccino in termini di coordinazione motoria ed equilibrio. In particolare, all'interno del gruppo che ha ricevuto il vaccino BNT162b2 durante la gravidanza, c'era una differenza significativa tra maschi e femmine ($F = 14,315$; $p < 0,001$), con i maschi che hanno mostrato effetti più pronunciati rispetto alle femmine. Al contrario, nessuna tale differenza di sesso era evidente nel gruppo di controllo salino ($F = 0,014$; $p = 0,907$). Inoltre, quando si confrontano i gruppi BNT162b2 e salini all'interno di ciascun sesso, sono state trovate differenze significative nei maschi ($F = 12,488$; $p = 0,001$) ma non nelle femmine ($F = 0,059$; $p = 0,810$).

Nel test di socialità (sessione I), il vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 gruppo maschile ha trascorso significativamente meno tempo con 1 ratti estranei rispetto al gruppo maschio % 0,9 NaCl Saline ($p < 0,01$). Allo stesso modo, nel test di novità sociale e motivazione (sessione II), il vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 gruppo maschile ha trascorso significativamente meno tempo con 2 ratti sconosciuti rispetto al gruppo maschio % 0,9 NaCl Saline ($p < 0,01$). Anche l'indice di socialità (stranero 1/vuoto) e l'indice di novità (stranero 2/stranero 1) erano significativamente più bassi nel vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 gruppo maschile rispetto al gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline ($p < 0,001$) (Tabella 2) (Fig. [2](#)).

Tabella 2 Risultati dell'analisi comportamentale per gruppi maschili e femminili

Fig. 2



Risultati dell'analisi comportamentale comparativa per gruppi maschili e femminili

Nel gruppo femminile % 0,9 NaCl Saline rispetto al gruppo femminile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2, non sono state osservate differenze significative nel test di socialità, nel test di novità e motivazione sociale, nell'indice di socialità e nell'indice di novità. Nel test in campo aperto, il vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 gruppo maschile ha mostrato un numero leggermente inferiore di deambulazioni rispetto al gruppo maschile salino % 0,9 NaCl ($20,2 \pm 2,13$ vs. $22,2 \pm 0,96$), ma la differenza non era statisticamente significativa (Tabella 2) (Fig. 2). Allo stesso modo, non sono state osservate differenze significative nel comportamento di allevamento indotto dalla novità e nel tempo di latenza per cadere tra i due gruppi maschili (Tabella 2) (Fig. 2).

Nel gruppo femminile % 0,9 NaCl Saline rispetto al gruppo femminile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2, il numero di ambulazioni era leggermente più alto nel gruppo femminile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 ($27,2 \pm 2,4$) rispetto al % 0,9 NaCl Saline Female Group ($22,9 \pm 0,7$), ma la differenza non era statisticamente significativa. Non sono state osservate differenze significative nel comportamento di allevamento indotto dalla novità e nel tempo di latenza per cadere tra i due gruppi femminili (Tabella 2) (Fig. 2).

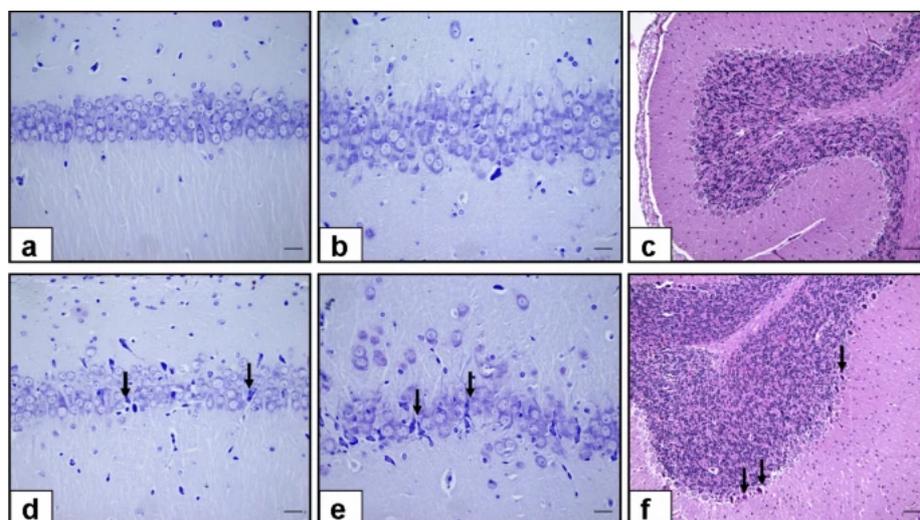
Questi risultati suggeriscono che mentre l'impatto del vaccino sui parametri di interazione sociale non variava tra i sessi, le prestazioni motorie sono state significativamente influenzate in modo dipendente dal sesso nel gruppo vaccinato. Ciò sottolinea l'importanza di considerare il sesso come una variabile biologica nella ricerca sui vaccini e sottolinea la necessità di studi mirati per esplorare ulteriormente le implicazioni di questi effetti specifici per sesso.

Conteggi neuronali

Nei gruppi maschili, il vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 Il gruppo maschile ha mostrato una riduzione significativa della conta neuronale nelle regioni CA1 ($p < 0,001$) e CA3 ($p < 0,001$) dell'ippocampo rispetto al gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline. Allo stesso modo, la conta delle cellule di Purkinje nel cervelletto era significativamente più basso nel gruppo maschile del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 rispetto al gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline ($p < 0,001$) (Tabella 3) (Fig. 3).

Tabella 3 Conteggi neuronali per gruppi maschili e femminili

Fig. 3



Risultati istologici. a-b-c: regioni CA1 e CA3 dell'ippocampo colorate con Cresyl violet e cervelletto colorato con ematoxilina ed eosina da % 0,9 NaCl Saline Maschio Rats. Queste sezioni raffigurano normali neuroni piramidali nell'ippocampo e nei neuroni di Purkinje nel cervelletto. d-e-f: regioni CA1 e CA3 dell'ippocampo e del cervelletto di ratti maschi trattati con il vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2. Notevoli cambiamenti dimorfologici sono evidenti, segnati da frecce. Questi cambiamenti includono alterazioni nell'architettura cellulare, caratterizzata da un allineamento interrotto dei neuroni e forme irregolari dei neuroni sia nelle regioni CA1 che CA3 dell'ippocampo, sia nelle cellule di Purkinje del cervelletto. (Barre di scala per 1 cm = 20 e 200 μ m).

Nei gruppi femminili, non sono state osservate differenze significative nella conta neuronale tra il vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 Female e il gruppo femminile % 0,9 NaCl Saline nelle regioni CA1 e CA3 dell'ippocampo, nonché la conta delle cellule di Purkinje nel cervelletto (Tabella 3) (Fig. 3).

Risultati istologici

L'esame microscopico delle regioni CA1 e CA3 dell'ippocampo colorato con Cresyl violet e del cervelletto colorato con ematoxilina ed eosina ha rivelato normali neuroni piramidali nel gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline. Al contrario, il gruppo

maschile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 ha mostrato una diminuzione del numero neuronale, nonché cambiamenti dismorfologici nelle regioni CA1 e CA3 e nei neuroni Purkinje (freccia) (barre di scala: 1 cm = 20 e 200 μ m) (Fig. 3).

Livelli di citochine cerebrali

Confrontando il gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline con il gruppo maschile del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2, non sono state osservate differenze significative nei livelli cerebrali di IL-17, TNF- α o IL-1. Tuttavia, i livelli di BDNF cerebrale sono stati significativamente diminuiti nel gruppo maschile del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 rispetto al gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline ($p < 0,001$) (Tabella 4).

Tabella 4 Citochine cerebrali e livelli di BDNF per gruppi maschili e femminili

Allo stesso modo, nel gruppo femminile % 0,9 NaCl Saline rispetto al gruppo femminile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2, non sono state osservate differenze significative nei livelli cerebrali di IL-17, TNF- α o IL-1. Tuttavia, i livelli di BDNF cerebrale sono stati significativamente diminuiti nel gruppo femminile del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 rispetto al gruppo femminile % 0,9 NaCl Saline ($p < 0,001$) (Tabella 4).

Espressione genica m-TOR e WNT

Nell'analisi dei dati qPCR, non sono state osservate differenze significative nell'espressione del gene di riferimento Beta Actina tra il gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline e il gruppo vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 maschio ($21,6 \pm 0,16$ vs. $23,5 \pm 0,29$). Tuttavia, l'espressione del gene target m-TOR è stata significativamente aumentata nel gruppo maschile del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 rispetto al gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline ($34,09 \pm 0,42$ vs. $31,9 \pm 0,18$, $p < 0,01$). Allo stesso modo, l'espressione del gene WNT è stata significativamente ridotta nel gruppo maschile del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 rispetto al gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline ($31,65 \pm 0,08$ vs. $32,08 \pm 0,13$, $p < 0,01$). Nei maschi, quando si confrontano i valori Δ Ct per il gene m-TOR tra il gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline e il gruppo maschile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2, c'è stato un leggero aumento da $10,39 \pm 0,16$ a $10,81 \pm 0,25$, anche se questo non era statisticamente significativo. Il valore $2^{\Delta-\Delta$ Ct per il gene m-TOR, che rappresenta il cambiamento relativo dell'espressione genica, è diminuito da $1,06 \pm 0,12$ nel gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline a $0,90 \pm 0,15$ nel gruppo maschile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2, ma anche questo cambiamento non era statisticamente significativo. Per il gene WNT, i valori di Δ Ct hanno mostrato una diminuzione significativa da $10,51 \pm 0,21$ nel gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline a $8,17 \pm 0,32$ nel gruppo maschio del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 ($## p < 0,0001$). C'è stato un profondo aumento del valore $2^{\Delta-\Delta$ Ct per il gene WNT, passando da $1,09 \pm 0,14$ nel gruppo maschile % 0,9 NaCl Saline a $6,54 \pm 1,17$ nel gruppo maschile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 ($## p < 0,0001$) (Tabella 5).

Tabella 5 espressione genica m-TOR e WNT per gruppi maschili e femminili

Nel gruppo femminile % 0,9 NaCl Saline rispetto al gruppo femminile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2, non sono state osservate differenze significative nell'espressione del gene di riferimento Beta Actin ($21,5 \pm 0,29$ vs. $22,2 \pm 0,31$). Tuttavia, l'espressione del gene target m-TOR ha mostrato un aumento non significativo del gruppo femminile del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 ($33,65 \pm 0,62$) rispetto al gruppo femminile salina % 0,9 NaCl ($32,4 \pm 0,30$). L'espressione del gene WNT non era anche significativamente più alta nel gruppo femminile del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 ($31,57 \pm 0,21$) rispetto

al gruppo femminile % 0,9 NaCl Saline ($32,25 \pm 0,14$). Per le femmine, quando si confrontano i valori ΔCt del gene m-TOR tra il gruppo femminile Saline % 0,9 NaCl e il gruppo femminile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2, c'è stato un aumento non significativo da $10,86 \pm 0,38$ a $11,44 \pm 0,49$. Il valore $2^{\Delta-\Delta Ct}$ per il gene m-TOR nelle femmine è aumentato in modo non significativo da $1,35 \pm 0,39$ nel gruppo femminile % 0,9 NaCl Saline a $0,95 \pm 0,27$ nel gruppo femminile COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2. In termini di gene WNT, i valori di ΔCt nelle femmine hanno presentato una diminuzione significativa, passando da $10,67 \pm 0,36$ nel gruppo femminile Saline di % 0,9 NaCl a $9,36 \pm 0,30$ nel gruppo femminile di vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 (# $p < 0,01$). Il valore $2^{\Delta-\Delta Ct}$ per il gene WNT nelle femmine ha mostrato un aumento significativo, passando da $1,43 \pm 0,38$ nel gruppo femminile Saline % 0,9 NaCl a $2,82 \pm 0,55$ nel vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 gruppo femminile (# $p < 0,01$) (Tabella 5).

Discussione

Il vaccino mRNA COVID-19 sembra indurre comportamenti simili all'autismo nei ratti maschi, influenzando le vie WNT e BDNF in entrambi i sessi [2]. Questo risultato specifico per genere enfatizza le domande sull'influenza del vaccino sulla funzione e sulla struttura del cervello. C'è una prevalenza notevolmente più alta di ASD nei maschi rispetto alle femmine, indicando fattori biologici innati che influenzano la manifestazione dei disturbi dello sviluppo neurologico in modo diverso tra i sessi [28].

Nel nostro studio, i gruppi vaccinati non hanno mostrato marcatori di infiammazione rilevabili, portando a speculazioni. Una possibilità è la tempistica della vaccinazione durante la gravidanza, il che implica che gli effetti infiammatori potrebbero essere diminuiti entro il 50° giorno [1]. Ricerche precedenti, come Smith et al. (2018) e Jones et al. (2020), suggeriscono risposte infiammatorie transitorie post-vaccinazione, che tornano al basale in poche settimane [29, 30]. Questo si allinea con le nostre osservazioni, suggerendo che l'infiammazione della vaccinazione correlata alla gravidanza potrebbe essere di breve durata.

D'altra parte, il vaccino potrebbe provocare l'apoptosi neuronale senza evocare una notevole infiammazione. Anche se non abbiamo utilizzato la colorazione apoptotica, l'apoptosi potrebbe aver avuto luogo e concluso durante la gravidanza. L'apoptosi mantiene la normalità del sistema nervoso centrale [31]. Lavori precedenti, come Wang et al. (2015) e Zhang et al. (2018), hanno scoperto che alcuni vaccini potrebbero indurre l'apoptosi neuronale nei modelli animali [32, 33]. Ciò solleva la possibilità che i vaccini a mRNA abbiano effetti simili. Tuttavia, la complessità dell'apoptosi richiede una ricerca più approfondita per cogliere le sfumature dell'apoptosi innescata dal vaccino.

Sia gli elementi genetici che quelli ormonali svolgono un ruolo in queste differenze di sesso. Diversi studi hanno individuato varianti genetiche specifiche per sesso legate all'ASD, con geni particolari sui cromosomi X e Y che potenzialmente causano una maggiore prevalenza maschile [34]. Il cervello mostra anche modelli di espressione genica specifici per sesso e cambiamenti epigenetici, sottolineando il significato dei cromosomi sessuali nella funzione e nella crescita del cervello.

Inoltre, gli ormoni sessuali come il testosterone e gli estrogeni hanno un impatto significativo sullo sviluppo del cervello. Mentre l'esposizione prenatale al testosterone può aumentare il rischio di problemi di sviluppo neurologico, gli estrogeni potrebbero offrire protezione [35]. L'interazione tra ormoni e predisposizione genetica modella le differenze basate sul genere osservate nei risultati del neurosviluppo.

I fattori ambientali, tra cui lo stress prenatale, l'attivazione immunitaria materna e le esposizioni chimiche, possono interagire con elementi genetici e ormonali, portando a suscettibilità specifiche di genere nei disturbi dello sviluppo neurologico. Queste influenze ambientali potrebbero avere un impatto diverso su maschi e femmine a causa della loro

interazione con i determinanti genetici, causando risultati diversi.

Diversi studi fanno luce su come le infezioni virali e i vaccini influenzano il sistema nervoso centrale. Bohmwald et al. (2022) evidenziano l'importanza delle neurotrofine nella funzione del SNC, con infezioni virali che compromettono la loro segnalazione [36]. Azoulay et al. (2020) sottolineano il ruolo del BDNF durante il recupero dall'infezione da SARS-CoV-2 [37], mentre Demir et al. (2022) approfondiscono gli effetti cognitivi prolungati del COVID-19 e il possibile coinvolgimento del BDNF [38]. Queste ricerche inquadrano le implicazioni più ampie delle infezioni virali e dei vaccini sui fattori neurotrofici e sui risultati cognitivi.

La letteratura esistente rafforza anche il significato del percorso WNT nei disturbi dello sviluppo neurologico. Bocchi et al. (2017) mostrano come la segnalazione WNT interrotta si traduca in varie menomazioni neurali [39]. Cho et al. (2018) collegano il percorso PI3K-Akt-Wnt ai miglioramenti della memoria a breve termine dopo l'esercizio [40]. Mulligan e Cheyette (2012) panoramica L'importanza della segnalazione WNT nei processi neurali dei vertebrati [41]. Infine, Yi et al. (2012) illustrano la stretta relazione tra l'espressione di BDNF e la via di segnalazione WNT [42].

La ricerca sul disturbo dello spettro autistico (ASD) fornisce approfondimenti sui potenziali meccanismi sottostanti. Ma et al. (2023) hanno studiato gli effetti della ridotta segnalazione BDNF sui comportamenti simili all'autismo nei topi [28]. Krumm et al. (2014) hanno evidenziato gli intricati aspetti genetici dell'ASD [43], e Dong et al. (2016) hanno discusso il significato del percorso WNT, in particolare CTNBN1, nei comportamenti correlati all'autismo [44].

Questi studi sottolineano l'importanza della via WNT e della segnalazione BDNF nei disturbi dello sviluppo neurologico, specialmente alla luce dei comportamenti simili all'autismo osservati nei ratti maschi post-vaccinazione con mRNA COVID-19. La riduzione riportata della conta neuronale in questi ratti maschi suggerisce possibili cambiamenti cerebrali strutturali indotti dal vaccino [36,41, 45, 46].

Tuttavia, trarre conclusioni da modelli animali ha i suoi limiti e gli studi sull'uomo sono essenziali per confermare questi risultati. Sono necessari studi a lungo termine sugli effetti della vaccinazione COVID-19 sul neurosviluppo, soprattutto considerando le potenziali differenze di genere [36].

La letteratura sottolinea il significato delle neurotrofine e della via WNT nei disturbi dello sviluppo neurologico e il modo in cui le infezioni virali influenzano il SNC. Bohmwald et al. (2022) e Azoulay et al. (2020) evidenziano le interruzioni della segnalazione delle neurotrofine durante le infezioni virali come la SARS-CoV-2 [36, 37]. Demir et al. (2022) collegano i potenziali effetti cognitivi prolungati del COVID-19 al BDNF [38], sottolineando il ruolo fondamentale delle neurotrofine nel neurosviluppo.

L'importanza del percorso WNT nel neurosviluppo è evidente. Bocchi et al. (2017) mostrano che la segnalazione WNT interrotta porta a problemi di migrazione neuronale e deficit di comportamento sociale [39]. Cho et al. (2018) collegano il percorso PI3K-Akt-Wnt ai miglioramenti della memoria indotti dall'esercizio [40]. Mulligan e Cheyette (2012) e Yi et al. (2012) approfondiscono il ruolo cruciale del segnalamento WNT nello sviluppo neurale e nella sua interazione con BDNF [41, 42]. Tali risultati suggeriscono che la disregolazione del percorso WNT potrebbe essere collegata ai cambiamenti comportamentali osservati nei ratti maschi vaccinati.

La ricerca sull'ASD offre approfondimenti sui meccanismi dietro gli effetti osservati. Ma et al. (2023) sottolineano il ruolo del BDNF nell'ASD attraverso il suo impatto sui comportamenti simili all'autismo [28]. Krumm et al. (2014) dettagliano gli intricati fattori genetici dell'ASD [43, 47], mentre Dong et al. (2016) individuano CTNBN1, un componente del percorso WNT,

nei comportamenti correlati all'autismo, rafforzando la connessione WNT-ASD [44]. Questi studi migliorano la nostra comprensione delle complessità molecolari dei disturbi dello sviluppo neurologico, in particolare per quanto riguarda gli effetti osservati nei ratti maschi vaccinati.

Nell'enfatizzare le differenze tra animali adulti e gestazionali, è fondamentale sottolineare che la portata del nostro studio è limitata agli animali adulti. Le fasi di sviluppo, specialmente durante la gestazione, coinvolgono una miriade di processi complessi, che potrebbero rispondere in modo diverso a fattori esterni, compresi i vaccini. Pertanto, qualsiasi implicazione o speculazione sugli effetti sugli animali gestazionali basati sui nostri dati attuali sarebbe prematura. Le distinzioni tra impatti adulti e gestazionali devono essere chiaramente delineate nella ricerca futura per fornire una comprensione olistica degli effetti del vaccino nelle diverse fasi di sviluppo.

Nella nostra analisi completa dei potenziali effetti di sviluppo neurologico del vaccino mRNA BNT162b2, abbiamo condotto un'ANOVA bidirezionale per esplorare gli effetti combinati del trattamento e del sesso sui comportamenti di interazione sociale e sulle prestazioni motorie. L'analisi non ha dimostrato effetti significativi di interazione tra gruppo e sesso per il test di socialità ($F = 3.479$; $p = 0,068$), novità sociale ($F = 0,666$; $p = 0,418$), indice di socialità ($F = 1,424$; $p = 0,239$) o indice di novità ($F = 4,056$; $p = 0,050$). Questi risultati suggeriscono che il vaccino non ha mostrato effetti differenziali su questi parametri di comportamento sociale quando si considera il sesso dei soggetti.

Tuttavia, è stata osservata una notevole eccezione nel tempo di latenza per cadere, in cui è emerso un gruppo significativo per interazione sessuale ($F = 5,059$; $p = 0,029$). In particolare, nel gruppo del vaccino prenatale BNT162b2, è stata rilevata una pronunciata disparità tra i sessi ($p < 0,001$), a differenza del gruppo di controllo della salina ($p = 0,907$). Questo particolare risultato indica effetti specifici per sesso del vaccino sulle prestazioni motorie, che sono evidenti nel gruppo vaccinato ma non nel gruppo salino.

L'assenza di una significativa interazione sessuale-trattamento nella maggior parte dei parametri ANOVA bidirezionali potrebbe suggerire che l'impatto generale del vaccino non differisce notevolmente tra maschi e femmine per quanto riguarda il comportamento sociale. Tuttavia, i distinti risultati specifici per gli uomini, specialmente nelle prestazioni motorie, richiedono ulteriori ricerche. Questi risultati illuminano la complessità degli impatti dello sviluppo neurologico del vaccino ed evidenziano l'imperativo di un'interpretazione sfumata.

Tuttavia, i risultati distinti osservati nell'analisi solo maschile indicano la necessità di ulteriori ricerche, concentrandosi in particolare sulle risposte specifiche per sesso al vaccino. Mentre l'influenza del vaccino sembra non essere uniforme tra i sessi, gli effetti significativi specifici maschili osservati, in particolare nelle prestazioni motorie, sono significativi e giustificano un'ulteriore esplorazione. Questi risultati accentuano la necessità di studi futuri con campioni di dimensioni maggiori e metodologie più precise per sezionare le complessità delle risposte specifiche per sesso al vaccino. Una comprensione più profonda di questi effetti è fondamentale per sviluppare una prospettiva completa sul profilo di sicurezza del vaccino e sulle sue implicazioni per la salute dello sviluppo neurologico.

Tuttavia, è fondamentale notare che queste intuizioni provengono principalmente da studi sugli animali, limitando la loro applicabilità diretta agli esseri umani. È necessaria un'ulteriore ricerca clinica umana per confermare questi risultati. Gli studi longitudinali sugli impatti a lungo termine dei vaccini COVID-19, soprattutto considerando le differenze di genere, sono cruciali per valutare la sicurezza e i rischi dei vaccini. Approfondire la nostra comprensione di questi cambiamenti neurocomportamentali guiderà le strategie di intervento e migliorerà i risultati post-vaccinazione.

Conclusione

In conclusione, il nostro studio presenta prove che il vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 influisce sulla via WNT e sui livelli di BDNF nei ratti, con effetti particolarmente pronunciati osservati nei maschi. Questi esiti specifici maschili, tra cui comportamenti simili all'autismo, conteggi neuronali ridotti e prestazioni motorie compromesse, sottolineano le potenziali implicazioni di sviluppo neurologico del vaccino, allineandosi con la letteratura esistente sui ruoli della via WNT e della segnalazione BDNF nei disturbi dello sviluppo neurologico.

È imperativo riconoscere i limiti della nostra ricerca, dato che si basa su modelli animali. Si dovrebbe usare cautela nel generalizzare questi risultati agli esseri umani. Sono necessari ulteriori studi clinici rigorosi per confermare queste osservazioni nelle popolazioni umane e per accertare i meccanismi esatti in gioco.

Dato l'importanza per la salute pubblica di comprendere gli effetti della vaccinazione COVID-19, specialmente durante la gravidanza, sono vitali studi completi. Questi dovrebbero valutare i benefici e i potenziali rischi della vaccinazione, concentrandosi sulla garanzia di risultati ottimali di sviluppo neurologico. I nostri risultati sottolineano l'importanza di una continua ricerca in questo campo per garantire la sicurezza e il benessere di tutti gli individui, specialmente quelli che sono incinte e la loro prole.

In sintesi, questo studio fornisce preziose informazioni sugli effetti del vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 sulla via WNT e sui livelli di BDNF, in particolare in relazione agli esiti dello sviluppo neurologico. La vulnerabilità maschile-specifica osservata e la convergenza con la letteratura esistente supportano il coinvolgimento di queste vie molecolari nei disturbi dello sviluppo neurologico. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per convalidare questi risultati nelle popolazioni umane e per svelare i complessi meccanismi alla base degli effetti osservati. L'obiettivo finale è garantire la sicurezza e il benessere delle persone che ricevono la vaccinazione COVID-19, in particolare durante la gravidanza, riducendo al minimo i potenziali rischi per il neurosviluppo.

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Disponibilità dei dati

I set di dati a sostegno delle conclusioni di questo articolo sono inclusi nell'articolo e nei suoi file aggiuntivi.

Disponibilità del codice

Non applicabile.

Riferimenti

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Chen HD (2020) Un focolaio di polmonite associato a un nuovo coronavirus di probabile origine pipistrello. *Natura* 579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Kim J (2020) Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19. *Nuovo Engl J Med* 383(27):2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Ramachandran S (2021) Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *Nuovo Engl J Med* 384(5):403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
4. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D (2020) Struttura, funzione e antigenicità della glicoproteina spike SARS-CoV-2. *Cella* 181(2):281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
5. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Choe H (2003) L'enzima 2 che converte l'angiotensina è un recettore funzionale per il coronavirus SARS. *Natura* 426(6965):450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
6. Li X, Giorgi EE, Marichannegowda MH, Foley B, Xiao C, Kong XP, Korber B (2020) Emergenza di SARS-CoV-2 attraverso la ricombinazione e una forte selezione purificante. *Sci Adv* 6(27):eabb9153. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb9153>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
7. Brown AS, Derkits EJ (2010) Infezione prenatale e schizofrenia: una revisione degli studi epidemiologici e traslazionali. *Am J Psichiatria* 167(3):261–280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
8. Calsolaro V, Edison P (2016) Neuroinfiammazione nella malattia di Alzheimer: prove attuali e direzioni future. *Demenza dell'Alzheimer* 12(6):719–732. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
[Articolo](#) [Google Scholar](#)
9. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008) Dall'infiammazione alla malattia e alla depressione: quando il sistema immunitario sottomette il cervello. *Nat Rev Neurosci* 9(1):46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
10. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW (2013) Infezioni da virus nel sistema nervoso. *Microbo dell'ospite cellulare* 13(4):379–393. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.010>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
11. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV (2019) Barriera emato-encefalica: dalla fisiologia alla malattia e ritorno. *Physiol Rev* 99(1):21–78. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

12. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B (2020) encefalopatia necrotizzante emorragica acuta associata a COVID-19: caratteristiche di TC e risonanza magnetica. *Radiologia* 296(2):E119–E120.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

13. Holtmaat A, Svoboda K (2009) Plasticità sinaptica strutturale dipendente dall'esperienza nel cervello dei mammiferi. *Nat Rev Neurosci* 10(9):647–658. <https://doi.org/10.1038/nrn2699>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

14. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu–Culligan WJ, Prado AV, Skriabine S, Vanderheiden A (2021) Neuroinvasione di SARS-CoV-2 nel cervello umano e di topo. *J Exp Med* 218(3):e20202135. <https://doi.org/10.1084/jem.20202135>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

15. Wang L, Zhou T, Zhang Y, Yang ES, Schadt EE, Li Y (2021) Potenziale impatto neurologico dei coronavirus: implicazioni per il nuovo SARS-CoV-2. *J Alzheimer's Dis* 79(3):741–751. <https://doi.org/10.3233/JAD-201704>
[Articolo](#) [Google Scholar](#)

16. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Baillie VL et al (2021) Sicurezza ed efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro SARS-CoV-2: un'analisi intermedia di quattro studi controllati randomizzati in Brasile, Sudafrica e Regno Unito. *Il Lancet* 397(10269):99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
[Articolo](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

17. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Kent SJ et al (2021) I livelli di anticorpi neutralizzanti sono altamente predittivi della protezione immunitaria dall'infezione sintomatica da SARS-CoV-2. *Nat Med* 27(7):1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

18. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS (2020) Complicazioni neurologiche della malattia da coronavirus (COVID-19): encefalopatia. *Cureus* 12(3):e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

19. Brüünsgaard H, Pedersen BK (2003) Citochine e malattie infiammatorie legate all'età. *Immunol Allergy Clin North Am* 23(1):15–39. [https://doi.org/10.1016/s0889-8561\(02\)00061-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8561(02)00061-5)
[Articolo](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

20. Han Y, Duan X, Yang L, Nilsson-Payant BE, Wang P, Duan F et al (2020) SARS-CoV-2 causa infezione polmonare seguita da infiammazione sistemica e danno agli organi nei criceti. bioRxiv.<https://doi.org/10.1101/2020.12.11.418818>
- [Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
21. Erbas O et al (2018) Effetti neurocomportamentali dell'assunzione materna a lungo termine di fruttosio nella prole del ratto. *Int J Dev Neurosci* 69:68–79
- [Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
22. Moy SS, Nadler JJ, Young NB, Perez A, Holloway LP, Barbaro RP, Crawley JN et al (2004) Compiti comportamentali del topo rilevanti per l'autismo: fenotipi di 10 ceppi inbred. *Behav Brain Res* 153(1):403–410
- [Google Scholar](#)
23. Ellegood J, Crawley JN (2015) Saggi comportamentali e cognitivi per topi per l'autismo: un'indagine sulla riproducibilità e la validità. *Metodi Nat* 12(7):523–529
- [Google Scholar](#)
24. Erbaş O, Solmaz V, Karakilic A, Kaplan S (2013) Effetti dello stress di isolamento sociale acuto e cronico sui parametri morfologici e biochimici nelle strutture cerebrali limbiche dei ratti. *Cytotechnology* 65(3):387–94.
<https://doi.org/10.1007/s10616-012-9487-1>
- [Articolo](#) [Google Scholar](#)
25. Carter RJ, Lione LA, Humby T, Mangiarini L, Mahal A, Bates GP, Dunnett SB (2001) Caratterizzazione dei deficit motori progressivi nei topi transgenici per la mutazione umana della malattia di Huntington. *J Neurosci* 21(24):961–966
- [Google Scholar](#)
26. Zhang CQ, Wu QF, Hu R, He XJ, Lu YQ, Zhang JM, Sun ZJ et al (2019) Valutazione della fatica indotta dall'esercizio utilizzando l'analisi non lineare dei segnali EMG nei ratti. *J Muscle Res Cell Motil* 40(1):59–71
- [CAS](#) [Google Scholar](#)
27. Bradford MM (1976) Un metodo rapido e sensibile per la quantificazione di quantità di microgrammi di proteine utilizzando il principio del legame proteina-colore. *Biochimica anale* 72:248–254
- [Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
28. Ma K, Taylor C, Williamson M, Newton SS, Qin L (2023) La segnalazione BDNF dipendente dall'attività è dellaminuta causa in modo differenziale deficit comportamentali simili all'autismo nei topi maschi e femmine. *Front Psych* 14:1182472
- [Articolo](#) [Google Scholar](#)

29. Smith N, Rodriguez ET, Zerbo O, Forshee RA, Ailes EC, Irving SA, Naleway AL (2018) Effetti comparativi della vaccinazione antinfluenzale durante la gravidanza sugli esiti avversi alla nascita. *Vaccino* 36(43):6356–6361
[Google Scholar](#)
30. Jones CE, Ní Ghráinne M, O'Neill R, Martinez EC (2020) L'influenza della tempistica dell'immunizzazione materna combinata con tetano, difterite e pertosse acellulare (Tdap) durante la gravidanza sulle risposte anticorpali infantili nel Regno Unito, in Irlanda e in Belgio: uno studio osservazionale. *Clin Infect Dis* 70(3):417–425
[Google Scholar](#)
31. Wyllie DJ (2010) Apoptosi e cellule gliali: nessun dolore, nessun guadagno. *J Neuropathol Exp Neurol* 69(6):525–539
[Google Scholar](#)
32. Wang H, Zhao M, Sun Z, Sun C, Zhu Q, Kong L, Liu Y et al (2015) apoptosi neuronale nel cervello in via di sviluppo di topi vaccinati con vaccini contro la pertosse a cellule intere o acellulari. *Patoga del microbico* 86:47–52
[Google Scholar](#)
33. Zhang Y, Liu J, Zhang J, Xia Y, Xu Q, Li X, Zheng J et al (2018) Apoptosi neuronale e risposte infiammatorie nel sistema nervoso centrale di un modello di pertosse murino. *Cell Physiol Biochem* 45(1):85–98
[Google Scholar](#)
34. Werling DM, Geschwind DH (2013) Differenze di sesso nei disturbi dello spettro autistico. *Curr Opin Neurol* 26(2):146–153
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
35. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, Schendel D et al (2014) Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatr* 20(3):369–376
[Articolo](#) [Google Scholar](#)
36. Bohmwald K, Andrade CA, Mora VP, Muñoz JT, Ramírez R, Rojas MF, Kalergis AM (2022) Compromissione della segnalazione neurotrofica da parte di infezioni virali nel sistema nervoso centrale. *Int J Mol Sci* 23(10):5817
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)
37. Azoulay D, Shehadeh M, Chepa S, Shaoul E, Baroum M, Horowitz NA, Kaykov E (2020) Il recupero dall'infezione da SARS-CoV-2 è associato al ripristino del BDNF sierico. *J Infect* 81(3):e79–e81
[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

38. Demir B, Beyazyüz E, Beyazyüz M, Çelikkol A, Albayrak Y (2022) Effetti cognitivi di lunga durata del COVID-19: c'è un ruolo del BDNF? *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 273:1339–1347

[Articolo](#) [Google Scholar](#)

39. Bocchi R, Egervari K, Carol-Perdiguer L et al (2017) La segnalazione Wnt disturbata porta a ritardi nella migrazione neuronale, connessioni interemisferiche alterate e comportamento sociale compromesso. *Nat Commun* 8:1158.

<https://doi.org/10.1038/s41467-017-01046-w>

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

40. Cho JW, Jung SY, Kim DY, Chung YR, Choi HH, Jeon JW, Han JH (2018) La via PI3K-Akt-Wnt è implicata nel miglioramento indotto dall'esercizio della memoria a breve termine nei ratti con paralisi cerebrale. *Int Neurol* 22(Suppl 3):S156

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

41. Mulligan KA, Cheyette BN (2012) Segnalazione Wnt nello sviluppo e nella funzione neurale dei vertebrati. *J Neuroimmune Pharmacol* 7:774–787

[Articolo](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

42. Yi H, Hu J, Qian J, Hackam AS (2012) L'espressione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) è regolata dalla via di segnalazione Wnt. *NeuroReport* 23(3):189

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

43. Krumm N, O'Roak BJ, Shendure J, Eichler EE (2014) Una convergenza de novo della genetica dell'autismo e delle neuroscienze molecolari. *Tendenze Neurosci* 37(2):95–105

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

44. Dong F, Jiang J, McSweeney C, Zou D, Liu L, Mao Y (2016) La cancellazione di CTNBN1 nei circuiti inibitori contribuisce ai difetti comportamentali associati all'autismo. *Hum Mol Genet* 25(13):2738–2751

[CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

45. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA (2022) Soppressione immunitaria innata mediante vaccinazioni SARS-CoV-2 mRNA: il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei microRNA. *Food Chem Toxicol* 164:113008

[Articolo](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Centrale](#) [Google Scholar](#)

46. Abramczyk H, Brozek-Pluska B, Beton K (2022) Decodifica del vaccino mRNA COVID-19 Immunometabolismo nel sistema nervoso centrale: cellule gliali e glioma normali del cervello umano mediante imaging Raman. *bioRxiv* 373:2020

[Google Scholar](#)

47. Kyriakopoulos AM, McCullough PA, Nigh G, Seneff S (2022) Potenziali meccanismi per l'integrazione del genoma umano del codice genetico dalla vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2: implicazioni per la malattia. *J Neurol Disord* 10:519

[Google Scholar](#)

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Finanziamento

Finanziamento ad accesso aperto fornito dal Consiglio di ricerca scientifica e tecnologica di Türkiye (TÜBİTAK). Questa ricerca non ha ricevuto alcuna sovvenzione specifica da agenzie di finanziamento nei settori pubblico, commerciale o senza scopo di lucro.

Informazioni sull'autore

Autori e affiliazioni

Facoltà di Medicina, Dipartimento di Fisiologia, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Turchia

Mumin Alper Erdogan

Dipartimento di programma di radioterapia, Università di Istinye, Istanbul, Turchia

Orkun Gurbuz

Facoltà di Medicina Veterinaria, Dipartimento di Patologia, Università Afyon Kocatepe, Afyon, Turchia

Mehmet Fatih Bozkurt

Facoltà di Medicina, Dipartimento di Fisiologia, Università Demiroğlu Bilim, Istanbul, Turchia

Oytun Erbas

Contributi

MAE e OE: ricerca concepita e progettata, analisi formale, scritta il manoscritto, modificata il testo, concettualizzazione. MAE, OG, MFB e OE: Data curation, ha condotto esperimenti, ha scritto il manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto.

Autore corrispondente

Corrispondenza a [Mumin Alper Erdogan](#).

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Approvazione etica

Il Comitato etico animale della Demiroglu Science University ha autorizzato le procedure sperimentali utilizzate in questo studio (n. di approvazione: 1823020911).

Consenso alla partecipazione

Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione

Non applicabile.

Informazioni aggiuntive

Nota dell'editore

Springer Nature rimane neutrale per quanto riguarda le rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Diritti e autorizzazioni

Open Access Questo articolo è concesso in licenza sotto una licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0, che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione in qualsiasi supporto o formato, purché si dia il giusto credito agli autori originali e alla fonte, si fornisca un link alla licenza Creative Commons e si indichi se sono state apportate modifiche. Le immagini o altro materiale di terze parti in questo articolo sono inclusi nella licenza Creative Commons dell'articolo, se non diversamente indicato in una linea di credito al materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons dell'articolo e l'uso previsto non è consentito dalla normativa legale o supera l'uso consentito, dovrai ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright. Per visualizzare una copia di questa licenza, visita <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

[Ristampe e autorizzazioni](#)

Informazioni su questo articolo

Cita questo articolo

Erdogan, M.A., Gurbuz, O., Bozkurt, M.F. *et al.* L'esposizione prenatale al vaccino mRNA COVID-19 BNT162b2 induce comportamenti simili all'autismo nei ratti neonatali maschi: approfondimenti sulle perturbazioni di segnalazione WNT e BDNF. *Neurochem Res* (2024).

<https://doi.org/10.1007/s11064-023-04089-2>

Ricevuto

03 luglio 2023

Rivisto

16 dicembre 2023

Accettato

19 dicembre 2023

Pubblicato

10 gennaio 2024

DOI

<https://doi.org/10.1007/s11064-023-04089-2>

Condividi questo articolo

Chiunque con cui condividi il seguente link sarà in grado di leggere questo contenuto:

[Ottieni un link condivisibile](#)

Fornito dall'iniziativa di condivisione dei contenuti Springer Nature SharedIt

Parole chiave

[COVID-19](#)

[vaccino mRNA](#)

[BNT162b2](#)

[Disturbi del neurosviluppo](#)

[Percorso WNT](#)

[Fattore neurotrofico derivato dal cervello \(BDNF\)](#)