

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 15/07/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Larissa Ignácio da Silva

**Identificação de MicroRNAs em Pacientes que
Desenvolveram Covid Longa**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Alarcão Dias-Melicio
Coorientadora: Profa. Dra. Camila Ferreira Bannwart Castro

**Botucatu
2025**

Larissa Ignácio da Silva

Identificação de MicroRNAs em Pacientes que
Desenvolveram Covid Longa

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Patologia.

Orientadora: Profa.Dra.Luciane Alarcão Dias-Melicio
Coorientadora: Profa.Dra. Camila Ferreira Bannwart Castro

Botucatu
2025

S586i Silva, Larissa Ignácio da
Identificação de MicroRNAs em Pacientes que
Desenvolveram Covid Longa / Larissa Ignácio da
Silva. -- Botucatu, 2025
59 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Luciane Alarcão Dias-Melicio
Coorientadora: Camila Ferreira Bannwart Castro

1. MicroRNA. 2. Covid Longa. 3. nCounter. I.
Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Dados fornecidos pelo autor(a).

Impacto potencial desta pesquisa

Impacto Científico: A identificação de microRNAs diferencialmente expressos em pacientes com COVID Longa contribui para o avanço do conhecimento sobre os mecanismos moleculares da doença. O estudo abre caminhos para o desenvolvimento de biomarcadores e possíveis alvos terapêuticos, frente a um campo ainda pouco explorado pela ciência.

Impacto Social: Ao melhorar a compreensão da COVID Longa, a pesquisa pode contribuir para diagnósticos mais precisos e estratégias de tratamento mais eficazes, promovendo melhor qualidade de vida aos pacientes afetados e reduzindo a sobrecarga no sistema de saúde.

Impacto Econômico: A identificação de alvos moleculares pode orientar terapias mais direcionadas, diminuindo custos com tratamentos prolongados e internações, e permitindo uma melhor alocação de recursos nos serviços de saúde pública.

Potential Impact of this Research

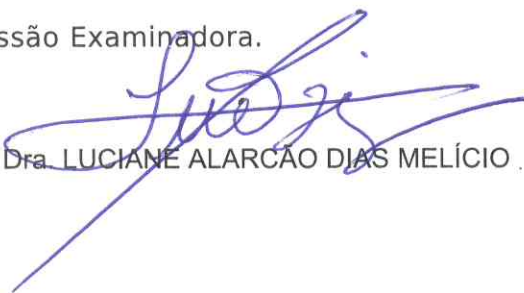
Scientific Impact: The identification of differentially expressed microRNAs in patients with Long COVID contributes to advancing knowledge about the molecular mechanisms of the disease. This study paves the way for the development of biomarkers and potential therapeutic targets in a field that remains largely unexplored by science.

Social Impact: By improving the understanding of Long COVID, this research may support more accurate diagnoses and more effective treatment strategies, promoting better quality of life for affected patients and reducing the burden on healthcare systems.

Economic Impact: The identification of molecular targets can help guide more targeted therapies, reducing costs associated with prolonged treatments and hospitalizations, and allowing for more efficient allocation of resources in public health services.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LARISSA IGNÁCIO DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 15 dias do mês de julho do ano de 2025, às 15h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LARISSA IGNÁCIO DA SILVA, intitulada **Identificação de MicroRNAs em Pacientes que Desenvolveram Covid Longa**, sob orientação da Profa. Dra. Luciane Alarcão Dias Melício. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LUCIANE ALARCÃO DIAS MELÍCIO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Patologia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. EDER DE CARVALHO PINCINATO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Patologia / FCM/Campinas - Unicamp, Prof. Dr. CARLOS HENRIQUE CARDOSO SEREZANI (Participação Virtual) do(a) Department of Medicine, Infection Disease Division / Vanderbilt University Medical Center. Após a exposição pela mestrandia e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. LUCIANE ALARCÃO DIAS MELÍCIO.

DEDICATÓRIA

A todas as mulheres cientistas que vieram antes de mim, e a todas que ainda virão: acreditem, isso é possível e seus sonhos podem se tornar realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais, Wilson e Elaine. Obrigada por sempre acreditarem nos meus sonhos e me darem força para vivê-los. Sou profundamente grata por todo apoio, amor e incentivo ao longo dessa jornada. Eu não poderia ter pais melhores, sem eles, nada disso seria possível.

Agradeço às minhas tias, Cristiane e Mariane, e ao meu amigo Michel, por estarem sempre presentes na minha vida e por comemorarem cada uma de minhas conquistas. Eles nunca deixaram de acreditar em mim.

À minha amiga Estela, agradeço por estar ao meu lado durante todo esse processo. As infinitas horas de conversa no sofá me deram a força que eu precisava para continuar. Ao meu amigo Timothy, sou grata pela companhia nos momentos de solidão e por tornar a minha vida em Botucatu mais leve.

À professora Maria Flávia, da Universidade de Marília, deixo meu agradecimento sincero por ter acreditado no meu potencial e aberto caminhos para que eu me tornasse a cientista que sou hoje. Seus ensinamentos e confiança estão presentes neste trabalho.

À minha orientadora, Luciane, sou imensamente grata pela oportunidade de seguir estudando e realizar um sonho que, por vezes, achei que não seria possível. Obrigada por todo apoio, paciência e por me ajudar a trilhar o caminho da pesquisa com coragem e determinação.

À minha coorientadora, Camila, deixo meu mais sincero agradecimento. Sua orientação atenta, paciência generosa e entusiasmo contagiante foram essenciais em cada etapa desta caminhada. Mais do que uma coorientadora, você foi uma inspiração e um verdadeiro apoio nos momentos em que duvidei de mim mesma. Sua confiança no meu trabalho e em meu potencial fizeram toda a diferença, sem ela, este estudo simplesmente não teria acontecido.

Agradeço aos integrantes do Laboratório de Imunopatologia e Agentes Infecciosos (LIAI) e da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPLEX), assim como a todos os colaboradores que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta pesquisa. Um agradecimento especial ao técnico Márcio Carvalho, sempre solícito e presente nas análises laboratoriais.

À coordenação e à administração da pós-graduação em Patologia, agradeço pela disponibilidade, atenção e apoio ao longo da minha formação, sempre dispostos a me ajudar com tantas dúvidas.

Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro, por meio da bolsa do Programa de Demanda Social (nº 88887.899976/2023-00), que tornou possível a realização deste trabalho.

RESUMO

A Covid Longa (CL) é caracterizada pela persistência de sintomas da doença por mais de 12 semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2, sem que outro diagnóstico possa ser atribuído. Esses sintomas podem ser multissistêmicos, sendo os distúrbios neurológicos, hemodinâmicos e respiratórios os mais comuns. A ativação exacerbada da resposta imune inata, mediada por citocinas, tem sido apontada como um dos principais fatores envolvidos na patogênese da CL. Os microRNAs (miRNA) desempenham um papel fundamental na regulação pós-transcricional da expressão gênica e podem influenciar diretamente a produção dessas citocinas. Portanto, o objetivo deste estudo foi identificar miRNAs com expressão diferencial em pacientes com CL. Para isso, foram analisadas amostras de plasma de 20 indivíduos previamente infectados pelo SARS-CoV-2, sendo 10 com sintomas persistentes (CL) e 10 sem sintomas persistentes após a infecção (grupo controle, CO). A análise foi realizada utilizando a tecnologia nCounter®. Os resultados revelaram um total de 40 microRNAs com expressão diferencial significativa, dos quais 36 estavam superexpressos ($p < 0,05$; FC $> 1,5$) e 4 subexpressos ($p < 0,05$; FC $< -1,5$). Os miRNAs alterados na CL sugerem uma influência relevante na regulação de diversos genes envolvidos na persistência de sintomas e estão associados a processos inflamatórios e imunológicos, além de proliferação e diferenciação celular, metabolismo e regeneração tecidual. Dessa forma, nossos achados indicam que importantes miRNAs como os miR-31-5p, miR-4458 e miR-218-5p contribuem diretamente para a fisiopatologia da CL, e podem direcionar estratégias mais eficazes de diagnóstico e tratamento dessa doença.

Palavras-Chave: MicroRNA, Covid Longa, nCounter.

ABSTRACT

Long Covid (LC) is characterized by the persistence of symptoms of the disease for more than 12 weeks after infection with SARS-CoV-2, without any other diagnosis being assigned. These symptoms can be multisystemic, with neurological, hemodynamic and respiratory disorders being the most common. Exacerbated activation of the innate immune response, mediated by cytokines, has been identified as one of the main factors involved in the pathogenesis of CL. MicroRNAs (miRNA) play a fundamental role in the post-transcriptional regulation of gene expression and can directly influence the production of these cytokines. Therefore, the aim of this study was to identify miRNAs with differential expressions in CL patients. To this end, plasma samples from 20 individuals previously infected with SARS-CoV-2 were analyzed, 10 with persistent symptoms (LC) and 10 without persistent symptoms after infection (control group, CO). The analysis was carried out using nCounter® technology. The results revealed a total of 40 microRNAs with significant differential expressions, of which 36 were overexpressed ($p < 0.05$; $FC > 1.5$) and 4 overexpressed ($p < 0.05$; $FC < -1.5$). Altered miRNAs in CL suggest a relevant influence on the regulation of several genes involved in the persistence of symptoms and are associated with inflammatory and immunological processes, as well as cell proliferation and differentiation, metabolism and tissue regeneration. Thus, our findings indicate that important miRNAs such as miR-31-5p, miR-4458 and miR-218-5p contribute directly to the pathophysiology of CL and may direct more effective diagnostic and treatment strategies for this disease.

Keywords: MicroRNA, Long Covid, nCounter.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA	10
Aspectos gerais da COVID-19	11
A COVID Longa	12
Patogênese	14
MicroRNAs na COVID-19	16
MicroRNAs na COVID Longa.....	19
Referências	
CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO	28
1. Introdução.....	29
2. Objetivo.....	32
2.1 <i>Objetivo Geral</i>	32
2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	32
3. Materiais e Métodos	33
3.1. <i>Recrutamento e seleção de pacientes</i>	33
3.2. <i>Coleta de sangue e preparo de materiais</i>	33
3.3. <i>Extração de microRNA</i>	33
3.4. <i>Análise de microRNAs</i>	33
3.5. <i>Análises Estatísticas</i>	34
3.6. <i>Predição de Alvos e Análise de Vias de Enriquecimento</i>	34
4. Resultados.....	35
4.1. <i>Perfil Geral dos Grupos Analisados</i>	35
4.2. <i>Perfil de microRNAs diferencialmente expressos em grupos de pacientes com Covid Longa</i>	36
4.3. <i>Identificação de genes-alvo de microRNAs diferencialmente expressos</i>	37
4.4. <i>Análise do enriquecimento dos termos GO e das vias KEGG</i>	39
5. Discussão	44
6. Conclusão.....	51
Referências	

CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA

Desde o final de 2019, o mundo enfrenta uma das maiores crises sanitárias do século XXI: a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, o agente etiológico da COVID-19. Inicialmente descrita em Wuhan, na China, a COVID-19 rapidamente se espalhou globalmente, resultando em milhões de casos e óbitos, além de um impacto sem precedentes nos sistemas de saúde e na economia mundial ^{1,2}.

Clinicamente, a infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta um espectro bastante amplo de manifestações, variando de quadros assintomáticos ou leves a formas graves, com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), disfunção multissistêmica e risco de morte ³. Embora a maioria dos pacientes se recupere da fase aguda da infecção em poucas semanas, uma parcela considerável continua a apresentar sintomas persistentes por períodos prolongados, fenômeno que vem sendo reconhecido como COVID Longa (CL) ou Síndrome Pós-COVID-19 ^{4,5}.

A CL é caracterizada por um conjunto heterogêneo de sintomas que podem se estender por semanas ou meses após a resolução da infecção aguda. Fadiga, dispneia, alterações cognitivas, distúrbios do sono e sintomas neuropsiquiátricos estão entre as manifestações mais frequentemente relatadas ^{6,7}. Além do impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados, a CL representa um desafio crescente para os sistemas de saúde pública, dada a sua alta prevalência e o curso frequentemente incapacitante.

Do ponto de vista fisiopatológico, os mecanismos responsáveis pela persistência dos sintomas na CL ainda não estão completamente esclarecidos. Diferentes hipóteses têm sido propostas, incluindo a presença de reservatórios virais, desregulação da resposta imunológica, autoimunidade, danos teciduais prolongados e alterações neuroinflamatórias ^{7,8}. No entanto, compreender esses processos ainda é um desafio, especialmente devido à complexidade da interação entre o vírus e o hospedeiro.

Neste contexto, cresce o interesse por biomarcadores moleculares capazes de fornecer informações sobre a fisiopatologia da CL, bem como auxiliar na identificação precoce dos pacientes em risco e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Entre os biomarcadores emergentes, os microRNAs (miRNAs) têm se destacado como moléculas reguladoras chave em diferentes processos biológicos, incluindo inflamação, resposta imune, reparo tecidual e metabolismo ^{8,9}.

Os miRNAs são pequenos RNAs não codificantes que atuam como reguladores pós-transcricionais da expressão gênica, desempenhando papel central na manutenção da homeostase celular. Alterações em seus perfis de expressão já foram descritas em diversas condições infecciosas e inflamatórias, incluindo a COVID-19 na fase aguda ¹⁰. Mais recentemente, estudos têm sugerido que alterações específicas em miRNAs podem também estar associadas aos mecanismos envolvidos na CL, seja como moduladores da resposta imunológica persistente, seja como potenciais biomarcadores de diagnóstico e prognóstico ¹¹.

Diante deste cenário, a presente revisão tem como objetivo abordar os principais aspectos clínicos e fisiopatológicos da CL, com ênfase no papel dos miRNAs na regulação das respostas biológicas associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 e às manifestações prolongadas da doença.

- Aspectos gerais da Covid-19

A pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, iniciada em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, representa um dos maiores desafios de saúde

pública do século XXI. O vírus pertence à família Coronaviridae, gênero Betacoronavirus, e apresenta uma homologia genética significativa com outros coronavírus emergentes de importância clínica, como o SARS-CoV e o MERS-CoV ¹.

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre predominantemente por meio de gotículas respiratórias e aerossóis, sendo possível também a contaminação por contato com superfícies, embora esse último mecanismo pareça desempenhar um papel menor na propagação da infecção ^{2,12}. Uma das características que favorecem a disseminação global do vírus é a sua capacidade de transmissão mesmo em indivíduos assintomáticos ou na fase pré-sintomática da infecção ¹³.

Do ponto de vista estrutural, o SARS-CoV-2 é um vírus envelopado de RNA fita simples, com aproximadamente 30 kb de comprimento. Sua partícula viral contém quatro proteínas estruturais principais: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) ¹⁴. A proteína spike desempenha um papel central no processo de infecção, mediando a entrada do vírus nas células hospedeiras por meio da interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), com posterior ativação por proteases celulares como a TMPRSS2 ^{14,15}.

A interação do vírus com o hospedeiro desencadeia uma série de respostas imunológicas complexas. Inicialmente, a infecção ativa a resposta imune inata, com produção de interferons e citocinas pró-inflamatórias ¹⁶. Em casos mais graves, observa-se uma resposta imune desregulada, com aumento excessivo de citocinas inflamatórias, fenômeno conhecido como "tempestade de citocinas", que está fortemente associado ao agravamento clínico e à maior taxa de mortalidade ¹⁷.

Clinicamente, a COVID-19 apresenta um amplo espectro de manifestações, que vão desde infecções assintomáticas até quadros críticos com risco de morte. Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse seca, fadiga, mialgia, cefaleia, e perda de olfato e paladar ³. Em casos mais graves, pode haver desenvolvimento de pneumonia viral, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), coagulopatia e falência de múltiplos órgãos ^{17,18}.

Além das manifestações respiratórias, a COVID-19 é reconhecida como uma condição sistêmica, capaz de afetar múltiplos órgãos e sistemas ¹⁸. Complicações cardiovasculares, renais, gastrointestinais e neurológicas têm sido amplamente relatadas, reforçando o conceito de que a doença é, em essência, uma condição de base inflamatória sistêmica com marcante envolvimento endotelial e imunológico ¹⁹.

O diagnóstico laboratorial da COVID-19 baseia-se principalmente na detecção do RNA viral por meio da técnica de RT-PCR em amostras do trato respiratório superior e, além disso, testes de antígeno e sorológicos têm sido utilizados como ferramentas complementares, especialmente em contextos de vigilância epidemiológica ²⁰.

Apesar dos avanços obtidos no diagnóstico e manejo da COVID-19, a doença representou um grande desafio para a saúde pública global. O surgimento de múltiplas variantes do SARS-CoV-2, associadas a maior transmissibilidade e alterações na resposta imune do hospedeiro, dificultou os esforços de controle da pandemia e evidenciou a importância da vigilância epidemiológica contínua e do aprofundamento no estudo dos mecanismos moleculares da infecção ^{21,22}. Além disso, as consequências a longo prazo da infecção, especialmente o desenvolvimento da síndrome pós-COVID-19, suscitaram novas questões científicas e clínicas, demandando investigações detalhadas sobre os processos fisiopatológicos envolvidos ⁶.

- COVID Longa (CL)

Após a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, tornou-se evidente que uma parcela significativa dos indivíduos infectados continuava a apresentar sintomas persistentes por semanas ou até meses. Inicialmente descrita de forma empírica por pacientes que relatavam dificuldades prolongadas após a infecção, essa condição recebeu popularmente o nome de CL ²³. Posteriormente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras entidades científicas estabeleceram definições clínicas mais precisas, consolidando o termo síndrome pós-COVID-19²⁴.

De acordo com a definição proposta pela OMS em 2021, a CL é caracterizada por sintomas que surgem durante ou após a infecção aguda por SARS-CoV-2, com duração mínima de dois meses e início geralmente dentro de três meses após o quadro inicial. Esses sintomas não podem ser explicados por outro diagnóstico alternativo²⁴. Essa definição foi construída a partir de consenso internacional e tem sido amplamente utilizada em estudos clínicos e epidemiológicos.

Estudos de prevalência indicam que a CL representa um problema de saúde pública de grandes proporções. Uma metanálise desenvolvida em 2022 por Chen et al. (2022), envolvendo 142 estudos e mais de 440.000 indivíduos em diferentes países, estimou uma prevalência global de aproximadamente 36% (intervalo de confiança de 95%: 33–40%), com variações geográficas significativas. As taxas observadas foram de 35% na Ásia, 39% na Europa, 30% na América do Norte e até 51% na América do Sul. Além disso, os estudos demonstraram aumento da prevalência com o tempo de seguimento, atingindo até 47% dos casos após um a dois anos de acompanhamento²⁵.

No Brasil, os dados disponíveis apontam para uma prevalência elevada da condição. Em um estudo conduzido no Rio Grande do Sul, a coorte PAMPA avaliou 1.001 participantes e identificou que 77% dos indivíduos que tiveram COVID-19 apresentaram sintomas persistentes compatíveis com CL, sendo os principais fatores de risco a ausência de vacinação, sexo feminino e presença de comorbidades pré-existentes^{25,26}. Uma pesquisa populacional realizada no município do Rio de Janeiro demonstrou que 91% dos participantes relataram pelo menos um sintoma persistente após a infecção, com 71% referindo sintomas frequentes, embora apenas 39% tivessem recebido diagnóstico formal de CL por profissionais de saúde ²⁷. Além disso, um levantamento conduzido pela Estudo da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/Fiocruz), realizado em parceria com a Escola de Saúde Pública de Harvard (Harvard T. H. Chan School of Public Health) e a Escola de Economia e Ciências Políticas de Londres (London School of Economics and Political Science), revelou elevado índice de CL autorreferida na cidade do Rio de Janeiro entre novembro de 2022 e abril de 2024. Esse levantamento apontou que cerca de 71,3% dos participantes afirmaram ter apresentado pelo menos um sintoma frequente de CL, com impacto significativo sobre a qualidade de vida e a capacidade laboral. Os cinco sintomas pós-Covid mais comuns foram: fadiga, mal-estar pós-esforço (piora ou surgimento de sintomas entre 24 e 72 horas após esforço físico ou cognitivo), dor nas articulações, alterações no sono e comprometimento cognitivo. Ainda como sintomas de alta prevalência (desenvolvidos em mais de 25% dos entrevistados), foram relatadas dormência, ansiedade e depressão²⁸.

Clinicamente, a CL é reconhecida como uma síndrome multissistêmica, com manifestações que afetam diferentes órgãos e sistemas. Os sintomas mais prevalentes incluem fadiga intensa, dispneia, dor torácica, alterações cognitivas — frequentemente descritas como “névoa cerebral” — distúrbios do sono, ansiedade, depressão, palpitações e mialgias ^{4,5}. Disfunções autonômicas, como a síndrome de

taquicardia postural ortostática (POTS), também têm sido relatadas, especialmente em pacientes mais jovens ²⁹.

O diagnóstico da CL ainda representa um desafio clínico, dada a ausência de biomarcadores específicos. Até o momento, o diagnóstico permanece essencialmente clínico, fundamentado na exclusão de outras condições e na confirmação de histórico de infecção prévia por SARS-CoV-2 ³⁰.

Do ponto de vista de saúde pública, as repercussões da CL são significativas. Além do impacto individual na qualidade de vida, observa-se um aumento substancial na demanda por serviços de saúde, incluindo atendimentos ambulatoriais, reabilitação física e psicológica, além de afastamentos laborais prolongados, com consequências socioeconômicas relevantes ^{7,8}.

Embora avanços tenham sido feitos na caracterização clínica da CL, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ainda não estão completamente elucidados. Evidências recentes sugerem o envolvimento de múltiplos fatores, incluindo persistência viral, ativação imunológica crônica, disfunção endotelial, autoimunidade e alterações neuroinflamatórias, os quais serão discutidos detalhadamente.

- Patogênese

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da CL ainda não estão completamente definidos, mas diversas hipóteses têm sido propostas com base em evidências clínicas e experimentais. Acredita-se que a condição resulte da interação de múltiplos processos biológicos, refletindo a sua natureza multissistêmica.

Uma das principais justificativas envolve a lesão direta das células dos órgãos que expressam o receptor ACE2, pela entrada do SARS-CoV-2 nesses tecidos durante a fase aguda da infecção. O vírus, ao se ligar ao ACE2 e ser ativado por proteases como a TMPRSS2, causa dano citotóxico, o que pode resultar em alterações estruturais e funcionais prolongadas ³¹. Além disso, a persistência de reservatórios virais e de antígenos do SARS-CoV-2, mesmo após a resolução clínica da infecção, tem sido sugerida como um dos principais fatores na manutenção da inflamação crônica em múltiplos tecidos ³²⁻³⁴.

Outro mecanismo importante é a ativação prolongada do sistema imunológico, que pode desencadear respostas autoimunes por meio de mimetismo molecular, levando à produção de autoanticorpos com reatividade cruzada contra antígenos do próprio hospedeiro ^{31,33}. Diversos estudos já descreveram a presença de autoanticorpos contra componentes do sistema imune, interferons e fosfolipídios em pacientes com CL ^{32,35,36}. Além disso, a resolução retardada da inflamação pode alterar o ambiente homeostático dos órgãos afetados, aumentando o número de células pró-inflamatórias e alterando os perfis de citocinas e de vias imunometabólicas ^{32,37}.

No sistema respiratório, a inflamação crônica no epitélio alveolar induz a produção sustentada de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (ROS), esse dano contínuo à integridade celular leva à ativação de fibroblastos e ao acúmulo de fibronectina, promovendo depósito de colágeno e, consequentemente, alterações fibróticas ^{32,38,39}. Essas mudanças estruturais podem explicar os sintomas respiratórios prolongados observados em muitos pacientes.

A ativação prolongada do sistema complemento, frequentemente observada, pode afetar diretamente as vias de coagulação, favorecendo um estado de hipercoagulabilidade e aumentando a predisposição a fenômenos trombóticos ^{32,38,39}.

No sistema cardiovascular, a elevada expressão de ACE2 nos cardiomiócitos torna o tecido cardíaco um alvo para a infecção direta. A inflamação crônica pode levar a miosite, morte celular, remodelamento fibrótico e redução da adesão celular, predispondo a arritmias e coagulopatias ^{32,39}. Além disso, a disfunção endotelial microvascular pode causar a formação de microtrombos, prejudicando a perfusão tecidual e agravando as manifestações clínicas ^{32,40}. A inflamação do sistema nervoso autônomo também tem sido descrita, podendo evoluir para condições como a Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (PoTS) ^{32,39,40}.

No sistema nervoso central (SNC), a neuroinflamação sustentada representa um dos mecanismos centrais na fisiopatologia da CL. A ativação crônica das células gliais, incluindo astrócitos e micróglias, pode promover alterações neurodegenerativas, além de prejudicar o funcionamento sináptico e a homeostase do microambiente cerebral ^{41,42}. Essa ativação está frequentemente associada ao aumento sustentado de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-1 β , que podem atravessar a barreira hematoencefálica, perpetuando a inflamação local ^{43,44}.

A disfunção do SNC em resposta a esse ambiente inflamatório é apontada como responsável pelas manifestações neuropsiquiátricas frequentemente descritas na CL, como fadiga crônica, distúrbios do sono, ageusia, anosmia, além de transtornos de humor e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ^{41,42}.

Além disso, o SARS-CoV-2 tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, seja por infecção direta de células endoteliais ou por mecanismos mediados por inflamação sistêmica, levando a aumento da permeabilidade da barreira e facilitando o influxo de células imunes e mediadores inflamatórios para o SNC ^{32,42}. Essa condição contribui para a exacerbação do processo inflamatório no parênquima cerebral, elevando o risco de acidente vascular encefálico (AVE), disfunção autonômica e déficits cognitivos a longo prazo ^{40,41}.

Outros órgãos e sistemas também podem ser afetados. No tecido renal, a ativação crônica do sistema complemento pode levar a glomeruloesclerose segmentar focal e à involução glomerular, resultando em disfunção renal ^{26,32,39}. Estudos em biópsias de pacientes com COVID-19 mostraram depósito de complexo de ataque de membrana (C5b 9) em capilares peritubulares, arteríolas e túbulos renais, evidenciando ativação significativa das vias clássica, lectina e alternativa do complemento ⁴⁵.

No pâncreas, evidências têm mostrado que o SARS-CoV-2 infecta diretamente células exócrinas e endócrinas (como β -células), levando a alterações estruturais, acúmulo de substâncias inflamatórias e disfunção das células β , o que pode resultar em pancreatite aguda e distúrbios glicêmicos, incluindo diabetes de início recente ^{32,39}. Esses achados são apoiados por estudos em autópsias e modelos experimentais que demonstram colocalização de marcadores virais nas células pancreáticas, bem como redução na secreção de insulina ^{46,47}.

O trato gastrointestinal, por expressar altos níveis de ACE2 nos enterócitos, também é afetado, com relatos de alterações na microbiota intestinal (disbiose) e evidências de que o trato intestinal pode atuar como um reservatório viral em casos prolongados ^{32,37,39,48}.

Além desses mecanismos, estudos recentes destacam o papel da disfunção mitocondrial, com redução da capacidade oxidativa e alteração no metabolismo energético, o que pode contribuir para sintomas como fadiga intensa e intolerância ao exercício físico ^{49,50}. Alterações no eixo neuroimune e a reativação de vírus latentes, como o Epstein-Barr Vírus (EBV), também têm sido associadas à COVID Longa, agravando as manifestações clínicas em diversos pacientes ^{42,51}.

Por fim, é importante destacar que o ACE2, principal receptor de entrada do SARS-CoV-2, tem papel fundamental na regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que pode contribuir para distúrbios cardiovasculares e metabólicos prolongados. Da mesma forma, a presença de TMPRSS2 nas células β do pâncreas pode justificar as alterações metabólicas observadas, incluindo distúrbios glicêmicos e resistência à insulina em pacientes pós-COVID-19 ^{32,39,52}.

Diante da complexidade dos processos fisiopatológicos envolvidos na COVID Longa, identificar biomarcadores que possam refletir com precisão os mecanismos moleculares subjacentes tornou-se uma prioridade na pesquisa biomédica. Nesse cenário, os microRNAs (miRNAs) emergem como elementos-chave, por sua capacidade de regular a expressão gênica de forma pós-transcricional, modulando uma ampla variedade de processos biológicos, incluindo resposta imune, inflamação, metabolismo celular e remodelamento tecidual ^{9,53}.

- MicroRNA na COVID-19

Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificante, de aproximadamente 22 nucleotídeos, que atuam no silenciamento gênico, com efeitos bem estabelecidos em diversas doenças, incluindo infecções virais, distúrbios autoimunes, câncer e doenças cardiovasculares ^{9,54,55}. Recentemente, eles têm ganhado destaque como biomarcadores não invasivos, devido à sua estabilidade no plasma e em outros fluidos corporais, bem como pela facilidade de detecção por métodos moleculares sensíveis, como o RT-qPCR ^{53,54}.

No contexto da COVID-19, diversos estudos têm explorado a expressão diferencial de miRNAs durante a fase aguda da infecção e em sua fase pós-aguda, com foco na associação desses perfis com a gravidade clínica, inflamação persistente e a manutenção de sintomas prolongados ^{53,56}. Em especial, dados preliminares indicam que a COVID Longa está associada a alterações significativas nos níveis circulantes de miRNAs envolvidos na regulação da resposta imune, processos inflamatórios e metabolismo energético ¹¹. Assim, o estudo dos miRNAs oferece uma oportunidade promissora para melhor compreensão da fisiopatologia da COVID Longa e para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas inovadoras ^{9,53,56}.

A geração de miRNAs é um processo complexo que se inicia no núcleo e termina no citoplasma celular, a biogênese dos miRNAs se inicia com a transcrição do DNA mediada por RNA polimerase II ou RNA polimerase III, que geram os chamados miRNA primário (pri-miRNA), os quais possuem estrutura em formato de grampo e uma haste com pares de base que formam um RNA de fita dupla (double-stranded RNA region -dsRNA), os pri-miRNAs formados são processados ainda no núcleo pela ação de uma enzima da família das RNases III chamada Drosha e pela proteína Pasha ou DGCR8 (DiGeorge Syndrome Critical Region 8) que leva a formação do miRNA precursor (pré-miRNA), uma molécula menor ^{55,57}. O pré-microRNA é exportado até o citoplasma através de uma proteína chamada exportina-5 e pela RanGTP, e logo após é processada pela enzima Dicer, que leva a geração de um miRNA de fita dupla, essa pequena molécula é quem determina em qual RNA-alvo o miRNA irá atuar, que é acoplada a um complexo proteico conhecido como complexo de silenciamento induzido por RNA (RNA induced silencing complex- RISC), onde terá sua dupla fita separada dando origem aos miRNAs maduros capazes de se ligarem ao mRNA por complementaridade, resultando no silenciamento ou deleção da sequência específica de nucleotídeos, o que acarreta em sínteses proteicas reduzidas e menos estáveis ^{55,57,58}. A maior parte dos miRNAs do hospedeiro é produzida pela

via canônica, que inclui a transcrição mediada pela RNA polimerase II ou III e o processamento endonucleolítico para sua maturação, mas alguns miRNAs podem ser gerados por vias não canônicas, sendo transcritos a partir de íntrons curtos ⁵⁹.

A concentração de miRNAs circulantes no plasma é modulada por múltiplos processos celulares e extracelulares, esses pequenos RNAs podem ser liberados de forma passiva, por ruptura celular devido à morte celular, necrose ou apoptose, que são induzidas por inflamação, lesão tecidual ou degeneração neuronal (como perda de sinapses e neuritas) ^{60,61}. Por outro lado, existe um mecanismo de secreção ativo, no qual miRNAs são intencionalmente empacotados em vesículas extracelulares — incluindo exossomos (30–100 nm), microvesículas (100–1 000 nm) e corpos apoptóticos — ou associados aos complexos de proteínas como Ago2 ou lipoproteínas (HDL/LDL) ^{61,62}.

Desde o início da pandemia, diversos estudos investigaram como a infecção pelo SARS-CoV-2 altera os perfis de expressão de microRNAs (miRNAs) em diferentes tecidos e fluidos biológicos. Esses pequenos RNAs não codificantes desempenham papéis cruciais na regulação de genes envolvidos na resposta imune, inflamação e replicação viral⁶³. Alterações na expressão de miRNAs têm sido consistentemente observadas em amostras de pacientes infectados, sugerindo que o vírus pode modular a maquinaria epigenética do hospedeiro como estratégia de escape imune ou manipulação metabólica ⁶³.

Estudos demonstram que a gravidade da COVID-19 está associada a perfis distintos de expressão de miRNAs. Em pacientes com formas leves ou assintomáticas, observa-se uma expressão aumentada de miRNAs com funções anti-inflamatórias e reguladoras, como o miR-21-5p e o miR-29a-3p, que podem contribuir para uma resposta imune mais controlada ^{64,65}. Em contraste, pacientes com formas graves da doença apresentam uma redução global na expressão de miRNAs circulantes, além de desregulação de miRNAs pró-inflamatórios, como o miR-155-5p, e imunossupressores, como o miR-146a-5p, frequentemente associados à intensificação da resposta inflamatória, lesão endotelial e progressão para síndrome respiratória aguda grave ^{66,67}. Tais achados reforçam a hipótese de que os miRNAs atuam como moduladores centrais no curso clínico da infecção por SARS-CoV-2, com potencial para uso como biomarcadores de gravidade e prognóstico.

Vesículas extracelulares (EVs) derivadas do soro, plasma ou plaquetas de pacientes com COVID-19 carregam microRNAs (miRNAs) que modulam processos inflamatórios críticos. No soro, EVs de pacientes com COVID-19 apresentavam altos níveis de oito miRNAs, dos quais o miR-20b-5p se destacou por induzir a formação de Neutrophil Extracellular Traps (NETs) em neutrófilos, sugerindo papel direto na imunotrombose ⁶⁸. Em amostras de plasma de pacientes graves (n = 36), 50 miRNAs foram diferencialmente expressos em EVs; entre eles, hsa-miR-1469 e hsa-miR-6124 mostraram capacidade prognóstica, com AUC de 0,938 para mortalidade ⁶⁹. EVs originárias de plaquetas ativadas pelo SARS-CoV-2 continham miR-21 e let-7b, capazes de ativar receptores TLR7/8 em neutrófilos, promovendo produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-8, TNF- α) e amplificando a formação de NETs ⁷⁰. Além disso, EVs de pacientes com pneumonia ou SDRA induziram na célula-alvo expressão de mediadores inflamatórios via IL-6, TLR4, NLRP3, e também exibiram proteínas como tissue factor, correlacionadas à gravidade ⁷¹. Esses dados sugerem que EV-miRNAs desempenham papel central na modulação da resposta inflamatória e trombótica na COVID-19, constituindo biomarcadores de prognóstico e potenciais alvos terapêuticos.

A fonte da amostra e o tempo de coleta também influenciam os resultados. MiRNAs detectados precocemente na infecção podem refletir respostas iniciais antivirais, enquanto perfis mais tardios indicam processos de resolução ou danos secundários. Isso reforça a importância de considerar o contexto clínico e temporal na interpretação dos dados⁶⁵.

Diversos estudos apontam que miRNAs endógenos podem regular a expressão dos receptores essenciais para a entrada do SARS-CoV-2: ACE2 e TMPRSS272. O miR-200c-3p, altamente expresso em células epiteliais pulmonares, demonstra uma correlação negativa robusta com ACE2: atua ligando-se diretamente à região 3'-UTR do mRNA de ACE2, inibindo sua tradução e diminuindo os níveis dessa proteína em células renais, cardíacas e pulmonares^{72,73}. Esse mecanismo é observado tanto em modelos animais quanto em humanos, e está associado com aumento de lesões pulmonares por mecanismos mediados pelo sistema renina angiotensina^{74,75}. No contexto da COVID 19, o aumento de miR 200c 3p é positivamente correlacionado com formas mais graves da doença⁷⁶. Já em células endoteliais humanas, o miR-98-5p foi validado como regulador funcional de TMPRSS2, reduzindo a expressão deste gene nos endotélios pulmonar e de veia umbilical⁷⁷. Esses controles pós-transcricionais sugerem que o perfil individual de miRNAs pode influenciar a disponibilidade desses receptores e, consequentemente, a susceptibilidade à infecção por SARS-CoV-2.

Pacientes com comorbidades como diabetes, obesidade e hipertensão apresentam perfis alterados de microRNAs que podem agravar a resposta inflamatória na COVID-19. A redução de miR-146a, observada nestas condições, é particularmente significativa, pois essa molécula atua como reguladora negativa da via NF-κB e da resposta a Toll-like receptors, atuando como um freio natural à inflamação, a deficiência de miR-146a pode favorecer tempestades de citocinas e fibrose, explicando a maior gravidade da doença em pessoas com essas comorbidades⁷⁸. Além disso, em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica associada à COVID-19, notou-se a redução de miR-146a concomitante ao aumento de miR-27a, que regula o metabolismo lipídico e está correlacionado com níveis de glicose, sugerindo um cruzamento entre inflamação, metabolismo e doença vascular⁷⁹. Em indivíduos com diabetes que evoluíram para formas graves de COVID-19, foi observado aumento de miR-34a-5p, associado à apoptose em cardiomiócitos sob estresse hiperglicêmico, sugerindo sua utilidade como biomarcador prognóstico⁸⁰. Essas evidências mostram que os miRNAs não apenas refletem o status de comorbidades, mas podem também mediar mecanismos patogênicos que elevam o risco de evolução grave na COVID 19, sendo potenciais alvos para intervenções terapêuticas específicas.

Durante a infecção por SARS-CoV-2, além de modular a expressão de miRNAs do hospedeiro, o vírus pode produzir seus próprios microRNAs virais (vmiRNAs) que atuam como reguladores ativos no organismo humano⁸¹. Um dos mais bem caracterizados é o CoV2-miR-O7a, derivado do gene ORF7a, que é processado independentemente de Drosha e incorporado ao complexo RISC via proteína AGO282. Esse vmiRNA silencia genes humanos importantes, como BATF2, envolvido na ativação da resposta imune inata, e HSPG2, ligado à inflamação e à integridade dos tecidos, facilitando a evasão imunológica e desorganizando a resposta inflamatória típica da COVID-19 grave^{81,82}.

Outro vmiRNA identificado no estudo de Zhao et al. 2023 é o CvmiR-2, derivado de sequências variantes do SARS-CoV-2 (como Delta e Ômicron), que também demonstrou ação funcional em células humanas e foi encontrado em

amostras de pacientes. Esse miRNA tem como alvos genes ligados à imunidade, à resistência à fadiga e à disfunção neurológica, e seus níveis estão associados à gravidade da doença ⁸³.

Além disso, o genoma viral funciona como um “miRNA sponge”, sequestrando miRNAs do hospedeiro, como miR-146a/b, miR-21-3p, miR-30c-5p e miR-374a-3p, que normalmente regulam a inflamação e a resposta antiviral ⁸⁴. Esse sequestro impede que os miRNAs exerçam sua função regulatória, contribuindo para a amplificação da tempestade de citocinas e facilitando a replicação viral ^{84,85}.

Portanto, os vmiRNAs do SARS-CoV-2 operam por dois mecanismos principais: silenciamento direto de genes humanos envolvidos na resposta antiviral e neutralização dos miRNAs do hospedeiro, prejudicando sua ação protetora. Esses mecanismos favorecem a evasão do sistema imune, aumentam a permissividade à replicação viral e contribuem para a inflamação exacerbada e complicações graves da COVID-19 ^{81,84}.

Diante da ampla variedade de funções desempenhadas pelos miRNAs durante a infecção aguda por SARS-CoV-2, incluindo regulação da entrada viral, modulação da resposta imune e potencial terapêutico, torna-se evidente que esses pequenos RNAs não codificantes ocupam um papel central na fisiopatologia da COVID-19. A identificação de miRNAs diferencialmente expressos em amostras de pacientes reforçam seu valor como biomarcadores e alvos de intervenção clínica. No entanto, mesmo após a fase aguda da infecção, muitos indivíduos continuam a apresentar manifestações clínicas persistentes, a COVID longa. Neste contexto, os miRNAs emergem novamente como elementos relevantes, atuando possivelmente na sustentação da inflamação crônica, disfunção imune e alterações metabólicas observadas nesses pacientes.

- MicroRNAs na COVID Longa

Pesquisas recentes identificaram perfis específicos de miRNAs circulantes em pacientes com CL, diferenciando-os de indivíduos completamente recuperados ou nunca infectados. Um estudo em plasma de pacientes com sintomas reumatológicos persistentes detectou redução significativa nos níveis de miR-200c-3p, miR-766-3p e miR-142-3p em comparação com controles recuperados e saudáveis ⁸⁶. Essas moléculas estão envolvidas em vias relacionadas à resposta imune, e sua queda sugere inflamação persistente mesmo meses após a infecção ⁸⁶.

Além disso, em estudo longitudinal feito por García-Hidalgo et al. 2025 com 119 sobreviventes de COVID grave, 84 % apresentaram DLCO (capacidade de difusão pulmonar) abaixo do normal em 94 dias após a alta, e 54 % ainda exibiam alteração após um ano. Nesse contexto, os miRNAs miR-9-5p e miR-486-5p foram associados de forma independente à disfunção pulmonar persistente, atuando em vias de inflamação, angiogênese e senescência celular ⁸⁷.

Esses dados revelam que os miRNAs diferenciais na CL não são apenas remanescentes da fase aguda, mas possivelmente atuam ativamente na patologia crônica, refletindo inflamação sustentada e comprometimento funcional. Isso estabelece bases para seu uso como biomarcadores pelas características fenotípicas, por exemplo, distinguir pacientes com sintomas respiratórios de longa duração daqueles sem alterações pulmonares.

Estudos recentes têm demonstrado que a CL está associada à expressão diferencial de diversos microRNAs (miRNAs), os quais regulam vias de inflamação crônica, fibrose pulmonar e remodelamento tecidual. Em pacientes que sobreviveram

à COVID-19 grave, miR-9-5p e miR-486-5p foram identificados em níveis elevados até um ano após a alta hospitalar, correlacionando-se com redução da capacidade de difusão pulmonar (DLCO < 80%) e afetando vias ligadas à angiogênese, senescência celular e inflamação persistente ⁸⁷. Esses mesmos miRNAs, juntamente com miR-222-3p, compuseram uma assinatura preditiva de comprometimento respiratório prolongado em modelos de machine learning aplicados a sobreviventes de COVID-19 com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ⁸⁸.

Além disso, um estudo de análise exossômica identificou a redução de miR-17-5p, miR-146a-5p e miR-223-3p em pacientes com sequelas pulmonares radiológicas após SDRA por SARS-CoV-2, sugerindo falha na resolução inflamatória e ativação persistente do inflamassomo NLRP3 ⁸⁹. Complementando esses achados, uma revisão sistemática demonstrou ampla sobreposição entre miRNAs desregulados em COVID longa e na fibrose pulmonar idiopática, destacando o aumento de miRNAs pró-fibróticos (miR-21-5p, miR-145-5p, miR-199a-5p) e a redução de miRNAs antifibróticos (miR-17-5p, miR-92a-3p, miR-486-5p) como potenciais contribuintes para a persistência de alterações pulmonares estruturais ⁹⁰.

Uma revisão sistemática dedicada à CL explorou a expressão de 18 miRNAs em pacientes com sintomas neurológicos crônicos, incluindo dor neuropática, fadiga e cefaleia, que persistiram por pelo menos seis meses após a infecção. Entre os miRNAs mais alterados destacam-se miR-21-5p, miR-29a/b/c-3p, miR-92a/b-3p, miR-126-3p, miR-150-5p, miR-155-5p, miR-200a/c-3p, miR-320a/b/c/d/e-3p e miR-451a, todos associados à ativação prolongada da via inflamatória IL-6/STAT3 e ao aumento da permeabilidade da barreira sangue-nervo, mecanismos que podem ser responsáveis pela manutenção dos sintomas neurológicos na CL ⁹¹.

Um estudo recente focado em exossomos de pacientes com COVID-19 encontrou que níveis reduzidos de miR-145 e miR-885 correlacionam-se com elevação de D-dímero, danos endoteliais, apoptose endotelial e angiogênese prejudicada, mecanismos envolvidos na formação de tromboembolias⁹². Os autores ressaltam a relevância dessas alterações para a CL, sugerindo que tais miRNAs exossômicos podem contribuir para os distúrbios circulatórios e coagulação crônica característicos dos pacientes pós-agudos.

Ao longo desta revisão, foram abordados os principais achados relacionados aos microRNAs na infecção por SARS-CoV-2, desde a fase aguda da COVID-19 até as manifestações persistentes da CL. Evidências acumuladas demonstram que diversos miRNAs estão diferencialmente expressos durante a resposta imune inicial à infecção, modulando processos como inflamação, apoptose, angiogênese e remodelamento tecidual.

No entanto, quando se trata da CL, embora algumas assinaturas específicas de miRNAs já tenham sido identificadas, o número de estudos ainda é limitado. A maior parte do conhecimento disponível deriva de análises realizadas durante a fase aguda da doença, o que dificulta a distinção entre alterações residuais e mecanismos ativos da condição pós-aguda.

Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade de ampliar as investigações voltadas exclusivamente à CL, com especial atenção ao papel dos miRNAs circulantes e exossomais na perpetuação dos sintomas inflamatórios, neurológicos e respiratórios. A caracterização detalhada desses perfis poderá não apenas contribuir para o entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes à CL, mas também viabilizar o desenvolvimento de biomarcadores específicos e potenciais alvos terapêuticos. Diante da heterogeneidade clínica e da carga social da síndrome pós-COVID, é urgente fomentar estudos longitudinais e funcionais que

integrem a análise de miRNAs ao contexto clínico dos pacientes, fortalecendo a base científica necessária para enfrentar os desafios impostos por essa nova condição de saúde pública.

Referências

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar 6;19(3):141–54.
2. Wang H, Zhao W. WHO-Convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part (Text Extract). *Infectious Diseases and Immunity*. 2021;1(3).
3. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
4. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis*. 2021 Oct 3;53(10):737–54.
5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr 22;27(4):601–15.
6. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol*. 2023 Jan 22;108(1):12–27.
7. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar 13;21(3):133–46.
8. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr 10;27(4):626–31.
9. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 3;9.
10. Giannella A, Riccetti S, Sinigaglia A, Piubelli C, Razzaboni E, Di Battista P, et al. Circulating microRNA signatures associated with disease severity and outcome in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2022 Aug 11;13.
11. Timofeeva AM, Nikitin AO, Nevinsky GA. Circulating miRNAs in the Plasma of Post-COVID-19 Patients with Typical Recovery and Those with Long-COVID Symptoms: Regulation of Immune Response-Associated Pathways. *Noncoding RNA*. 2024 Sep 2;10(5):48.
12. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105949>. 2021 [cited 2025 Jun 22]. Scientific brief : SARS-CoV-2 transmission. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105949>
13. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Jul 30;73(Supplement_2):S170–6.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
15. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020 Feb 24;5(4):562–9.
16. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020 Jun;52(6):910–41.
17. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct 24;26(10):1636–43.
18. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782.
19. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Jan;31(1):1–5.

20. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020 Jan 23;25(3).
21. Plante JA, Mitchell BM, Plante KS, Debbink K, Weaver SC, Menachery VD. The variant gambit: COVID-19's next move. *Cell Host Microbe*. 2021 Apr;29(4):508–15.
22. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jul 1;19(7):409–24.
23. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021 Jan;268:113426.
24. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102–7.
25. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Nov 1;226(9):1593–607.
26. Feter N, Caputo EL, Leite JS, Delpino FM, Silva LS da, Vieira YP, et al. Prevalence and factors associated with long COVID in adults from Southern Brazil: findings from the PAMPA cohort. *Cad Saude Publica*. 2023;39(12).
27. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Feb;27(2):258–63.
28. Portela M, Lima S, Andrade C, Martins M, Caldas B, Bernardino M, et al. Cuidado de saúde à COVID longa: necessidades, barreiras e oportunidades no município do Rio de Janeiro [Internet]. Rio de Janeiro; 2024 Dec [cited 2025 Jun 22]. Available from: <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/55892>
29. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, Claydon VE, Limberg JK, Lucci VEM, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clinical Autonomic Research*. 2021 Jun 19;31(3):365–8.
30. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol*. 2021 Jun 23;12.
31. Chen TH, Chang CJ, Hung PH. Possible Pathogenesis and Prevention of Long COVID: SARS-CoV-2-Induced Mitochondrial Disorder. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 28;24(9):8034.
32. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Vol. 54, *Annals of Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 1473–87.
33. Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2023 Feb;56(1):1–9.
34. Lupi L, Vitiello A, Parolin C, Calistri A, Garzino-Demo A. The Potential Role of Viral Persistence in the Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC). *Pathogens*. 2024 May 8;13(5):388.
35. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional auto-antibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021 Jul 8;595(7866):283–8.
36. Peluso MJ, Deitchman AN, Torres L, Iyer NS, Munter SE, Nixon CC, et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. *Cell Rep*. 2021 Aug;36(6):109518.

37. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. Vol. 23, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2023. p. 618–34.
38. Szabo S, Zayachkivska O, Hussain A, Muller V. What is really ‘Long COVID’? *Inflammopharmacology*. 2023 Apr 25;31(2):551–7.
39. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci*. 2022;18(12):4768–80.
40. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 23;20(1):172.
41. VanElzakker MB, Bues HF, Brusafferri L, Kim M, Saadi D, Ratai EM, et al. Neuroinflammation in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) as assessed by [11C]PBR28 PET correlates with vascular disease measures. *Brain Behav Immun*. 2024 Jul;119:713–23.
42. Moen JK, Baker CA, Iwasaki A. Neuroimmune pathophysiology of long COVID. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2025 Jun 19;
43. Sfera A, Rahman L, Zapata-Martín del Campo CM, Kozlakidis Z. Long COVID as a Tauopathy: Of “Brain Fog” and “Fusogen Storms.” *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 10;24(16):12648.
44. Ribeiro VAG, Menezes D da S, Rocha EV, Grangeiro AS de M. NEUROINFLAMAÇÃO PÓS-COVID-19, TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E NEURODEGENERATIVOS: ASSOCIAÇÃO E ASPECTOS TERAPÊUTICOS. *Brazilian Journal of Case Reports*. 2022 Oct 13;2(Suppl.3).
45. Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jäck HM, Überla K, Lochnit G, et al. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jan 29;11.
46. Morris A. Effects of pancreatic SARS-CoV-2 infection identified. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Apr 24;17(4):192–192.
47. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab*. 2021 Feb 3;3(2):149–65.
48. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GCY, Ng SSS, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022 Mar;71(3):544–52.
49. Madsen HB, Durhuus JA, Andersen O, Straten P, Rahbech A, Desler C. Mitochondrial dysfunction in acute and post-acute phases of COVID-19 and risk of non-communicable diseases. *npj Metabolic Health and Disease*. 2024 Dec 4;2(1):36.
50. Ward C, Schlichtholz B. Post-Acute Sequelae and Mitochondrial Aberration in SARS-CoV-2 Infection. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 21;25(16):9050.
51. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar 13;21(3):133–46.
52. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar;185(5):881–895.e20.
53. Jankovic M, Nikolic D, Novakovic I, Petrovic B, Lackovic M, Santric-Milicevic M. miRNAs as a Potential Biomarker in the COVID-19 Infection and Complications Course, Severity, and Outcome. *Diagnostics*. 2023 Mar 14;13(6):1091.
54. Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, Bugnar OL, Boboc A, Cretoiu D, et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*. 2020 Jan 23;9(2):276.

55. Lukiw WJ. microRNA Heterogeneity, Innate-Immune Defense and the Efficacy of SARS-CoV-2 Infection—A Commentary. *Noncoding RNA*. 2021 Jun 18;7(2):37.
56. Liang Y, Fang D, Gao X, Deng X, Chen N, Wu J, et al. Circulating microRNAs as emerging regulators of COVID-19. *Theranostics*. 2023;13(1):125–47.
57. Jorge AL, Pereira ER, Oliveira CS de, Ferreira E dos S, Menon ETN, Diniz SN, et al. MicroRNAs: understanding their role in gene expression and cancer. *Einstein (São Paulo)*. 2021 Jul 6;19.
58. Liu Y, Cheng Z, Pang Y, Cui L, Qian T, Quan L, et al. Role of microRNAs, circRNAs and long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia. Vol. 12, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2019.
59. Liu X, Xiong W, Ye M, Lu T, Yuan K, Chang S, et al. Non-coding RNAs expression in SARS-CoV-2 infection: pathogenesis, clinical significance, and therapeutic targets. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2023.
60. Lim WQ, Michelle Luk KH, Lee KY, Nurul N, Loh SJ, Yeow ZX, et al. Small Extracellular Vesicles' miRNAs: Biomarkers and Therapeutics for Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceutics*. 2023 Apr 11;15(4):1216.
61. Zhao C, Sun X, Li L. Biogenesis and function of extracellular miRNAs. *ExRNA*. 2019 Dec 26;1(1):38.
62. Kosaka N, Yoshioka Y, Hagiwara K, Tominaga N, Katsuda T, Ochiya T. Trash or Treasure: extracellular microRNAs and cell-to-cell communication. *Front Genet*. 2013;4.
63. Yang S, Wu S, Yu Z, Huang J, Zhong X, Liu X, et al. Transcriptomic analysis reveals novel mechanisms of SARS-CoV-2 infection in human lung cells. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Dec 30;8(4):753–62.
64. de GONZALO-CALVO D, BENÍTEZ ID, PINILLA L, CARRATALÁ A, MONCUSÍ-MOIX A, GORT-PANIELLO C, et al. Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *Translational Research*. 2021 Oct;236:147–59.
65. Farr RJ, Rootes CL, Rowntree LC, Nguyen THO, Hensen L, Kedzierski L, et al. Altered microRNA expression in COVID-19 patients enables identification of SARS-CoV-2 infection. *PLoS Pathog*. 2021 Jul 28;17(7):e1009759.
66. Soltani-Zangbar MS, Hajivalili M, Daneshdoust D, Ghadir S, Savari G, Zolfaghari M, et al. SARS-CoV2 infection induce miR-155 expression and skewed Th17/Treg balance by changing SOCS1 level: A clinical study. *Cytokine*. 2023 Sep;169:156248.
67. Sabbatinelli J, Giuliani A, Matakchione G, Latini S, Laprovitera N, Pomponio G, et al. Decreased serum levels of the inflammaging marker miR-146a are associated with clinical non-response to tocilizumab in COVID-19 patients. *Mech Ageing Dev*. 2021 Jan;193:111413.
68. Liao Y, Liu Y, Li D, Luo S, Huang Y, Wu J, et al. COVID-19 patient serum-derived extracellular vesicles deliver miR-20b-5p induces neutrophil extracellular traps. *Cell Communication and Signaling*. 2025 Feb 17;23(1):93.
69. Sánchez-de Prada L, García-Concejo A, Tamayo-Velasco Á, Martín-Fernández M, Gonzalo-Benito H, Gorgojo-Galindo Ó, et al. miRNome Profiling of Extracellular Vesicles in Patients With Severe COVID-19 and Identification of Predictors of Mortality. *J Infect Dis*. 2024 Jun 12;
70. Liao TL, Liu HJ, Chen DY, Tang KT, Chen YM, Liu PY. SARS-CoV-2 primed platelets-derived microRNAs enhance NETs formation by extracellular vesicle transmission and TLR7/8 activation. *Cell Communication and Signaling*. 2023 Oct 30;21(1):304.
71. Nair S, Nova-Lamperti E, Labarca G, Kulasinghe A, Short KR, Carrión F, et al. Genomic communication via circulating extracellular vesicles and long-term health consequences of COVID-19. *J Transl Med*. 2023 Oct 10;21(1):709.

72. Wang CW, Chuang HC, Tan TH. ACE2 in chronic disease and COVID-19: gene regulation and post-translational modification. *J Biomed Sci.* 2023 Aug 22;30(1):71.
73. Bellae Papannarao J, Schwenke DO, Manning P, Katare R. Upregulated miR-200c is associated with downregulation of the functional receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ACE2 in individuals with obesity. *Int J Obes.* 2022 Jan 8;46(1):238–41.
74. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr 12;14(2):185–92.
75. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
76. Pimenta R, Viana NI, Dos Santos GA, Candido P, Guimarães VR, Romão P, et al. MiR-200c-3p expression may be associated with worsening of the clinical course of patients with COVID-19. *Mol Biol Res Commun.* 2021 Sep;10(3):141–7.
77. Matarese A, Gambardella J, Sardu C, Santulli G. miR-98 Regulates TMPRSS2 Expression in Human Endothelial Cells: Key Implications for COVID-19. *Biomedicines.* 2020 Oct 30;8(11):462.
78. Roganović J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19. *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110448.
79. Zhou J, Wei C, Li G, He W, Song M, Liu X, et al. The involvement of circulating miR-146a and miR-27a in patients with atherosclerotic cardiovascular disease after SARS-CoV-2 infection. *Clin Cardiol.* 2024 Jun 17;47(6).
80. Khatami A, Taghizadieh M, Sadri Nahand J, Karimzadeh M, Kiani SJ, Khanaliha K, et al. Evaluation of MicroRNA Expression Pattern (miR-28, miR-181a, miR-34a, and miR-31) in Patients with COVID-19 Admitted to ICU and Diabetic COVID-19 Patients. *Intervirol.* 2023;63–76.
81. Pawlica P, Yario TA, White S, Wang J, Moss WN, Hui P, et al. SARS-CoV-2 expresses a microRNA-like small RNA able to selectively repress host genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2021 Dec 28;118(52).
82. Singh M, Chazal M, Quarato P, Bourdon L, Malabat C, Vallet T, et al. A virus-derived microRNA targets immune response genes during SARS-CoV-2 infection. *EMBO Rep.* 2022 Feb 3;23(2).
83. Zhao Q, Lü J, Zhao B, Guo Y, Wang Q, Yu S, et al. Identification of a SARS-CoV-2 virus-derived vmiRNA in COVID-19 patients holding potential as a diagnostic biomarker. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jun 2;13.
84. Li C, Wang R, Wu A, Yuan T, Song K, Bai Y, et al. SARS-COV-2 as potential microRNA sponge in COVID-19 patients. *BMC Med Genomics.* 2022 Dec 23;15(S2):94.
85. Yang CY, Chen YH, Liu PJ, Hu WC, Lu KC, Tsai KW. The emerging role of miRNAs in the pathogenesis of COVID-19: Protective effects of nutraceutical polyphenolic compounds against SARS-CoV-2 infection. *Int J Med Sci.* 2022;19(8):1340–56.
86. Timofeeva AM, Nikitin AO, Nevinsky GA. Circulating miRNAs in the Plasma of Post-COVID-19 Patients with Typical Recovery and Those with Long-COVID Symptoms: Regulation of Immune Response-Associated Pathways. *Noncoding RNA.* 2024 Sep 2;10(5):48.
87. García-Hidalgo MC, Benítez ID, Perez-Pons M, Molinero M, Belmonte T, Rodríguez-Muñoz C, et al. MicroRNA-guided drug discovery for mitigating persistent pulmonary complications in critical COVID-19 survivors: A longitudinal pilot study. *Br J Pharmacol.* 2025 Jan 15;182(2):380–95.

88. García-Hidalgo MC, González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Pérez-Pons M, et al. Identification of circulating microRNA profiles associated with pulmonary function and radiologic features in survivors of SARS-CoV-2-induced ARDS. *Emerg Microbes Infect.* 2022 Dec 31;11(1):1537–49.
89. Curcio R, Poli G, Fabi C, Sugoni C, Pasticci MB, Ferranti R, et al. Exosomal miR-17-5p, miR-146a-3p, and miR-223-3p Correlate with Radiologic Sequelae in Survivors of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 22;24(17):13037.
90. Guiot J, Henket M, Remacle C, Cambier M, Struman I, Winandy M, et al. Systematic review of overlapping microRNA patterns in COVID-19 and idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2023 Apr 15;24(1):112.
91. Reyes-Long S, Cortés-Altamirano JL, Bandala C, Avendaño-Ortiz K, Bonilla-Jaime H, Bueno-Nava A, et al. Role of the MicroRNAs in the Pathogenic Mechanism of Painful Symptoms in Long COVID: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 10;24(4):3574.
92. Gambardella J, Kansakar U, Sardu C, Messina V, Jankauskas SS, Marfella R, et al. Exosomal miR-145 and miR-885 Regulate Thrombosis in COVID-19. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023 Jan;384(1):109–15.

Referências

1. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9). doi:10.1136/bmjgh-2021-005427
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Published online January 29, 2021. doi:10.1101/2021.01.27.21250617
3. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis*. 2021;53(10):737-754. doi:10.1080/23744235.2021.1924397
4. World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID). October 16, 2021. Accessed April 13, 2025. <https://www.who.int/srilanka/news/detail/16-10-2021-post-covid-19-condition>
5. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. doi:10.3389/fcvm.2021.745758
6. Long COVID Physio. Long COVID . March 30, 2023. Accessed April 13, 2025. <https://longcovid.physio/longcovid>
7. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426. doi:10.1016/j.socscimed.2020.113426
8. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
9. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593-1607. doi:10.1093/infdis/jiac136
10. Feter N, Caputo EL, Leite JS, et al. Prevalence and factors associated with long COVID in adults from Southern Brazil: findings from the PAMPA cohort. *Cad Saude Publica*. 2023;39(12). doi:10.1590/0102-311xen098023
11. Portela M, Lima S, Andrade C, et al. *Cuidado de Saúde à COVID Longa: Necessidades, Barreiras e Oportunidades No Município Do Rio de Janeiro.*; 2024. Accessed June 22, 2025. <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/55892>
12. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-941. doi:10.1016/j.immuni.2020.05.002
13. Abbas AKLAHPS. *Imunologia Celular e Molecular*. 9th ed. (Elsevier Editora Ltda., ed.). Elsevier; 2019.
14. Queiroz MAF, Neves PFM das, Lima SS, et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi:10.3389/fcimb.2022.922422
15. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, et al. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;46. doi:10.1016/j.blre.2020.100743
16. Chen TH, Chang CJ, Hung PH. Possible Pathogenesis and Prevention of Long COVID: SARS-CoV-2-Induced Mitochondrial Disorder. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9). doi:10.3390/ijms24098034
17. Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2023;56(1):1-9. doi:10.1016/j.jmii.2022.10.003
18. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022;54(1):1473-1487. doi:10.1080/07853890.2022.2076901

19. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. <https://www.science.org>. March 11, 2022.
20. Marin D, Fernandez GJ, Hernandez JC, Taborda N. A systems biology approach unveils different gene expression control mechanisms governing the immune response genetic program in peripheral blood mononuclear cells exposed to SARS-CoV-2. *PLoS One*. 2024;19(12):e0314754. doi:10.1371/journal.pone.0314754
21. Khokhar M, Tomo S, Purohit P. MicroRNAs based regulation of cytokine regulating immune expressed genes and their transcription factors in COVID-19. *Meta Gene*. 2022;31. doi:10.1016/j.mgene.2021.100990
22. Parray A, Mir FA, Doudin A, et al. Snornas and mirnas networks underlying covid-19 disease severity. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(10). doi:10.3390/vaccines9101056
23. Liu X, Xiong W, Ye M, et al. Non-coding RNAs expression in SARS-CoV-2 infection: pathogenesis, clinical significance, and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1). doi:10.1038/s41392-023-01669-0
24. López-Hernández Y, Monárrez-Espino J, López DAG, et al. The plasma metabolome of long COVID patients two years after infection. *Sci Rep*. 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-39049-x
25. Watson JDBTBSGALMLR. *Biologia Molecular Do Gene*. 7th ed. (Techbooks, ed.). Art-med Editora LTDA.; 2015.
26. Jorge AL, Pereira ER, Oliveira CS de, et al. MicroRNAs: understanding their role in gene expression and cancer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021;19:eRB5996. doi:10.31744/einstein_journal/2021RB5996
27. Liu Y, Cheng Z, Pang Y, et al. Role of microRNAs, circRNAs and long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1). doi:10.1186/s13045-019-0734-5
28. Correa FC, Ferreira TR, Dezena ALO, et al. *Evaluation of the Inflammatory Response in Long COVID Patients*. Botucatu Medical School, São Paulo State University – UNESP ; 2023.
29. Timofeeva AM, Nikitin AO, Nevinsky GA. Circulating miRNAs in the Plasma of Post-COVID-19 Patients with Typical Recovery and Those with Long-COVID Symptoms: Regulation of Immune Response-Associated Pathways. *Noncoding RNA*. 2024;10(5):48. doi:10.3390/ncrna10050048
30. Roush S, Slack FJ. The let-7 family of microRNAs. *Trends Cell Biol*. 2008;18(10):505-516. doi:10.1016/j.tcb.2008.07.007
31. NanoString Bruker Spatial Biology Inc. nCounter® miRNA Expression Panels. 2025. Accessed April 13, 2025. https://nanosttring-com.translate.google/products/ncounter-assays-panels/immunology/mirna-expression-panels/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt&_x_tr_pto=tc&_x_tr_hist=true
32. Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, Choudhury TR, Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Science of the Total Environment*. 2020;730. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138996
33. Shoaib MH, Ahmed FR, Sikandar M, Yousuf RI, Saleem MT. A Journey From SARS-CoV-2 to COVID-19 and Beyond: A Comprehensive Insight of Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis, and Overview of the Progress into Its Therapeutic Management. *Front Pharmacol*. 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.576448
34. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *The BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n136

35. Lam MHB. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142. doi:10.1001/archinternmed.2009.384
36. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194-202. doi:10.1038/s41590-021-01104-y
37. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(10):618-634. doi:10.1038/s41577-023-00904-7
38. Vahratian A, Saydah S, Bertolli J, Unger ER, Gregory CO. Prevalence of Post-COVID-19 Condition and Activity-Limiting Post-COVID-19 Condition Among Adults. *JAMA Netw Open*. 2024;7(12):e2451151. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.51151
39. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D155-D162. doi:10.1093/nar/gky1141
40. Kebriaei A, Besharati R, Namdar Ahmad Abad H, Havakhah S, Khosrojerdi M, Azimian A. The relationship between microRNAs and COVID-19 complications. *Noncoding RNA Res*. 2025;10:16-24. doi:10.1016/j.ncrna.2024.08.007
41. Liang Y, Fang D, Gao X, et al. Circulating microRNAs as emerging regulators of COVID-19. *Theranostics*. 2023;13(1):125-147. doi:10.7150/thno.78164
42. Liu Z, Wang J, Ge Y, et al. SARS-CoV-2 encoded microRNAs are involved in the process of virus infection and host immune response. *The Journal of Biomedical Research*. 2021;35(3):216. doi:10.7555/JBR.35.20200154
43. Peng H, Hamanaka RB, Katsnelson J, et al. MicroRNA-31 targets FIH-1 to positively regulate corneal epithelial glycogen metabolism. *The FASEB Journal*. 2012;26(8):3140-3147. doi:10.1096/fj.11-198515
44. Xu N, Meisgen F, Butler LM, et al. MicroRNA-31 Is Overexpressed in Psoriasis and Modulates Inflammatory Cytokine and Chemokine Production in Keratinocytes via Targeting Serine/Threonine Kinase 40. *The Journal of Immunology*. 2013;190(2):678-688. doi:10.4049/jimmunol.1202695
45. Zhou B, Wu LL, Zheng F, et al. miR-31-5p Promotes Oxidative Stress and Vascular Smooth Muscle Cell Migration in Spontaneously Hypertensive Rats via Inhibiting FND5 Expression. *Biomedicine*. 2021;9(8):1009. doi:10.3390/biomedicine9081009
46. Zhao G, Han C, Zhang Z, Wang L, Xu J. Increased expression of microRNA-31-5p inhibits cell proliferation, migration, and invasion via regulating Sp1 transcription factor in HepG2 hepatocellular carcinoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;490(2):371-377. doi:10.1016/j.bbrc.2017.06.050
47. Costa V, Carina V, Conigliaro A, et al. miR-31-5p Is a LIPUS-Mechanosensitive MicroRNA that Targets HIF-1 α Signaling and Cytoskeletal Proteins. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1569. doi:10.3390/ijms20071569
48. Yan C, Chen J, Wang C, et al. Milk exosomes-mediated miR-31-5p delivery accelerates diabetic wound healing through promoting angiogenesis. *Drug Deliv*. 2022;29(1):214-228. doi:10.1080/10717544.2021.2023699
49. Wang X, Zhang Y, Jiang BH, et al. Study on the role of Hsa-miR-31-5p in hypertrophic scar formation and the mechanism. *Exp Cell Res*. 2017;361(2):201-209. doi:10.1016/j.yexcr.2017.09.009
50. Zhang W, Zhu Y, Zhou Y, Wang J, Jiang P, Xue L. miRNA-31 increases radiosensitivity through targeting STK40 in colorectal cancer cells. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022;18(3):267-278. doi:10.1111/ajco.13602

51. Fong LY, Taccioli C, Palamarchuk A, et al. Abrogation of esophageal carcinoma development in miR-31 knockout rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(11):6075-6085. doi:10.1073/pnas.1920333117
52. Farr RJ, Rootes CL, Rowntree LC, et al. Altered microRNA expression in COVID-19 patients enables identification of SARS-CoV-2 infection. *PLoS Pathog*. 2021;17(7):e1009759. doi:10.1371/journal.ppat.1009759
53. Maranini B, Ciancio G, Ferracin M, et al. microRNAs and Inflammatory Immune Response in SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022;12(2). doi:10.3390/life12020288
54. Zhou Y, Yuan Y, Yao X, et al. miPEP31 alleviates sepsis development by regulating Chi3l1-dependent macrophage polarization. *Biol Direct*. 2024;19(1):117. doi:10.1186/s13062-024-00568-w
55. Giannella A, Riccetti S, Sinigaglia A, et al. Circulating microRNA signatures associated with disease severity and outcome in COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.968991
56. Duecker RP, Adam EH, Wirtz S, et al. The MiR-320 Family Is Strongly Downregulated in Patients with COVID-19 Induced Severe Respiratory Failure. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10351. doi:10.3390/ijms221910351
57. de Souza Nicoletti A, Berlofa Visacri M, Regina da Silva Correa da Ronda C, et al. Increased expression of miR-320b in blood plasma of patients in response to SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2024;14(1):13702. doi:10.1038/s41598-024-64325-9
58. Fayyad-Kazan M, Makki R, Skafi N, et al. Circulating miRNAs: Potential diagnostic role for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infection, Genetics and Evolution*. 2021;94:105020. doi:10.1016/j.meegid.2021.105020
59. Xu Y, Chen Y, Yang Q, et al. Novel plasma microRNA expression features in diagnostic use for Epstein-Barr virus-associated febrile diseases. *Heliyon*. 2024;10(5):e26810. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e26810
60. Soltani-Zangbar MS, Hajivalili M, Daneshdoust D, et al. SARS-CoV2 infection induce miR-155 expression and skewed Th17/Treg balance by changing SOCS1 level: A clinical study. *Cytokine*. 2023;169:156248. doi:10.1016/j.cyto.2023.156248
61. Liang ZQ, Zhang W, Zeng DT, et al. Upregulation of hsa-miR-141-3p promotes uterine cervical carcinoma progression via targeting dual-specificity protein phosphatase 1. *Funct Integr Genomics*. 2024;24(4):137. doi:10.1007/s10142-024-01413-z
62. Hailin Chen, Songsen Ren, Hui Wan, Wengong Wei, Yi Luo, Meiling Cai. DUSP1 regulates the JAK2/STAT3 signaling pathway through targeting miR-21 in cervical cancer cells. *Cell Mol Biol*. 2023;69(8):40-44. doi:10.14715/cmb/2023.69.8.6
63. Li M, Zhuang L, Jiang T, Sun L. Exosomal miR-223 promotes ARDS by targeting insulin-like growth factor 1 receptor: A cell communication study. *Exp Lung Res*. 2024;50(1):42-52. doi:10.1080/01902148.2024.2318561
64. Józefiak A, Larska M, Pomorska-Mól M, Ruszkowski JJ. The IGF-1 Signaling Pathway in Viral Infections. *Viruses*. 2021;13(8). doi:10.3390/v13081488
65. Liu ZQ, Fu WQ, Zhao S, Zhao X. Regulation of insulin-like growth factor 1 receptor signaling by microRNA-4458 in the development of lumbar disc degeneration. *Am J Transl Res*. 2016;8(5):2309-2316.
66. Wu M, Tang Y, Hu G, Yang C, Ye K, Liu X. miR-4458 directly targets IGF1R to inhibit cell proliferation and promote apoptosis in hemangioma. *Exp Ther Med*. Published online February 25, 2020. doi:10.3892/etm.2020.8546
67. Allouch A, David A, Amie SM, et al. p21-mediated RNR2 repression restricts HIV-1 replication in macrophages by inhibiting dNTP biosynthesis pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(42). doi:10.1073/pnas.1306719110

68. Ma C, Li Y, Zong Y, et al. p21 restricts influenza A virus by perturbing the viral polymerase complex and upregulating type I interferon signaling. *PLoS Pathog.* 2022;18(2):e1010295. doi:10.1371/journal.ppat.1010295
69. Shi B, Sharifi HJ, DiGrigoli S, et al. Inhibition of HIV early replication by the p53 and its downstream gene p21. *Viol J.* 2018;15(1):53. doi:10.1186/s12985-018-0959-x
70. Levi N, Papismadov N, Majewska J, et al. p21 facilitates chronic lung inflammation via epithelial and endothelial cells. *Aging.* 2023;15(7):2395-2417. doi:10.18632/aging.204622
71. Bidgood GM, Keating N, Doggett K, Nicholson SE. SOCS1 is a critical checkpoint in immune homeostasis, inflammation and tumor immunity. *Front Immunol.* 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1419951
72. Croker BA, Kiu H, Nicholson SE. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(4):414-422. doi:10.1016/j.semcdb.2008.07.010
73. Huang S, Liu K, Cheng A, et al. SOCS Proteins Participate in the Regulation of Innate Immune Response Caused by Viruses. *Front Immunol.* 2020;11:558341. doi:10.3389/fimmu.2020.558341
74. Li P, Zhou B, Lv Y, Qian Q. LncRNA HEIH regulates cell proliferation and apoptosis through miR-4458/SOCS1 axis in triple-negative breast cancer. *Hum Cell.* 2019;32(4):522-528. doi:10.1007/s13577-019-00273-1
75. Bermudez O, Pagès G, Gimond C. The dual-specificity MAP kinase phosphatases: critical roles in development and cancer. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2010;299(2):C189-C202. doi:10.1152/ajpcell.00347.2009
76. Hoppstädter J, Ammit AJ. Role of Dual-Specificity Phosphatase 1 in Glucocorticoid-Driven Anti-inflammatory Responses. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01446
77. Bermúdez-Muñoz JM, Celaya AM, García-Mato Á, et al. Dual-Specificity Phosphatase 1 (DUSP1) Has a Central Role in Redox Homeostasis and Inflammation in the Mouse Cochlea. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9). doi:10.3390/antiox10091351
78. Hoppstädter J, Ammit AJ. Role of Dual-Specificity Phosphatase 1 in Glucocorticoid-Driven Anti-inflammatory Responses. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01446
79. Kirk SG, Samavati L, Liu Y. MAP kinase phosphatase-1, a gatekeeper of the acute innate immune response. *Life Sci.* 2020;241:117157. doi:10.1016/j.lfs.2019.117157
80. Leng A, Shah M, Ahmad SA, et al. Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics. *Cells.* 2023;12(5). doi:10.3390/cells12050816
81. Visser D, Golla SSV, Verfaillie SCJ, et al. Long COVID is associated with extensive *in-vivo* neuroinflammation on [¹⁸ F]DPA-714 PET. Published online June 4, 2022. doi:10.1101/2022.06.02.22275916
82. Braga J, Lepra M, Kish SJ, et al. Neuroinflammation After COVID-19 With Persistent Depressive and Cognitive Symptoms. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(8):787. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.1321
83. Dey R, Bishayi B. Microglial Inflammatory Responses to SARS-CoV-2 Infection: A Comprehensive Review. *Cell Mol Neurobiol.* 2024;44(1):2. doi:10.1007/s10571-023-01444-3
84. Low RN, Low RJ, Akrami A. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms. *Front Med (Lausanne).* 2023;10. doi:10.3389/fmed.2023.1011936
85. Fekete R, Simats A, Bíró E, et al. Microglia dysfunction, neurovascular inflammation and focal neuropathologies are linked to IL-1- and IL-6-related systemic inflammation in COVID-19. *Nat Neurosci.* 2025;28(3):558-576. doi:10.1038/s41593-025-01871-z

86. Jadhav SP. MicroRNAs in microglia: deciphering their role in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci.* 2024;18. doi:10.3389/fncel.2024.1391537
87. Wang D, Gao H, Qin Q, et al. MicroRNA-218-5p-Ddx41 axis restrains microglia-mediated neuroinflammation through downregulating type I interferon response in a mouse model of Parkinson's disease. *J Transl Med.* 2024;22(1):63. doi:10.1186/s12967-024-04881-w
88. Ma X, Zhang H, Yin H, et al. Up-regulated microRNA-218-5p ameliorates the damage of dopaminergic neurons in rats with Parkinson's disease via suppression of LASP1. *Brain Res Bull.* 2021;166:92-101. doi:10.1016/j.brainresbull.2020.10.019
89. Colameo D, Maley SM, Winterer J, et al. microRNA-218-5p coordinates scaling of excitatory and inhibitory synapses during homeostatic synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2025;122(14). doi:10.1073/pnas.2500880122
90. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice. *Endocr Rev.* 1998;19(3):225-268. doi:10.1210/edrv.19.3.0334
91. Martin EA, Muralidhar S, Wang Z, et al. The intellectual disability gene Kirrel3 regulates target-specific mossy fiber synapse development in the hippocampus. *Elife.* 2015;4:e09395. doi:10.7554/eLife.09395
92. Labrecque M, Brunet-Ratnasingham E, Hamilton LK, et al. Transcriptomic profiling of severe and critical COVID-19 patients reveals alterations in expression, splicing and polyadenylation. *Sci Rep.* 2025;15(1):13469. doi:10.1038/s41598-025-95905-y
93. Huang R, Chen W, Zhao X, et al. Genome-wide characterization of alternative splicing in blood cells of COVID-19 and respiratory infections of relevance. *Virology.* 2023;38(2):309-312. doi:10.1016/j.virus.2023.01.007
94. Dias TL, Mamede I, de Toledo NE, et al. SARS-CoV-2 Selectively Induces the Expression of Unproductive Splicing Isoforms of Interferon, Class I MHC, and Splicing Machinery Genes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):5671. doi:10.3390/ijms25115671
95. Chagas L da S, Serfaty CA. The Influence of Microglia on Neuroplasticity and Long-Term Cognitive Sequelae in Long COVID: Impacts on Brain Development and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3819. doi:10.3390/ijms25073819
96. Servais FA, Kirchmeyer M, Hamdorf M, et al. Modulation of the IL-6-Signaling Pathway in Liver Cells by miRNAs Targeting gp130, JAK1, and/or STAT3. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019;16:419-433. doi:10.1016/j.omtn.2019.03.007
97. Zhao Z, Ma X, Sung D, et al. microRNA-449a functions as a tumor suppressor in neuroblastoma through inducing cell differentiation and cell cycle arrest. *RNA Biol.* 2015;12(5):538-554. doi:10.1080/15476286.2015.1023495
98. Yang X, Feng M, Jiang X, et al. miR-449a and miR-449b are direct transcriptional targets of E2F1 and negatively regulate pRb-E2F1 activity through a feedback loop by targeting CDK6 and CDC25A. *Genes Dev.* 2009;23(20):2388-2393. doi:10.1101/gad.1819009
99. Liu Y, Wang Y, Sun X, et al. miR-449a promotes liver cancer cell apoptosis by down-regulation of Calpain 6 and POU2F1. *Oncotarget.* 2016;7(12):13491-13501. doi:10.18632/oncotarget.4821
100. Li Q, Peng J, Li X, Leng A, Liu T. miR-449a targets Flot2 and inhibits gastric cancer invasion by inhibiting TGF- β -mediated EMT. *Diagn Pathol.* 2015;10(1):202. doi:10.1186/s13000-015-0435-5
101. Ren XS, Yin MH, Zhang X, et al. Tumor-suppressive microRNA-449a induces growth arrest and senescence by targeting E2F3 in human lung cancer cells. *Cancer Lett.* 2014;344(2):195-203. doi:10.1016/j.canlet.2013.10.031

102. Zhao Z, Ma X, Sung D, et al. microRNA-449a functions as a tumor suppressor in neuroblastoma through inducing cell differentiation and cell cycle arrest. *RNA Biol.* 2015;12(5):538-554. doi:10.1080/15476286.2015.1023495
103. Matthews V, Schuster B, Schütze S, et al. Cellular Cholesterol Depletion Triggers Shedding of the Human Interleukin-6 Receptor by ADAM10 and ADAM17 (TACE). *Journal of Biological Chemistry.* 2003;278(40):38829-38839. doi:10.1074/jbc.M210584200
104. Inoshima I, Inoshima N, Wilke GA, et al. A Staphylococcus aureus pore-forming toxin subverts the activity of ADAM10 to cause lethal infection in mice. *Nat Med.* 2011;17(10):1310-1314. doi:10.1038/nm.2451
105. Reed SG, Ager A. Immune Responses to IAV Infection and the Roles of L-Selectin and ADAM17 in Lymphocyte Homing. *Pathogens.* 2022;11(2). doi:10.3390/pathogens11020150
106. Ezekwe E, Weng C, Duncan J. ADAM10 Cell Surface Expression but Not Activity Is Critical for Staphylococcus aureus α -Hemolysin-Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome in Human Monocytes. *Toxins (Basel).* 2016;8(4):95. doi:10.3390/toxins8040095
107. Jocher G, Grass V, Tschirner SK, et al. ADAM10 and ADAM17 promote SARS-CoV-2 cell entry and spike protein-mediated lung cell fusion. *EMBO Rep.* 2022;23(6). doi:10.15252/embr.202154305
108. Fuertes MB, Domaica CI, Zwirner NW. Leveraging NKG2D Ligands in Immuno-Oncology. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.713158
109. Du C, Bevers J, Cook R, et al. MICA immune complex formed with alpha 3 domain-specific antibody activates human NK cells in a Fc-dependent manner. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):207. doi:10.1186/s40425-019-0687-9
110. Castelli EC, de Castro M V., Naslavsky MS, et al. MHC Variants Associated With Symptomatic Versus Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Highly Exposed Individuals. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.742881
111. Mizuki N, Ota M, Kimura M, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: A strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1997;94(4):1298-1303. doi:10.1073/pnas.94.4.1298
112. Song J, Lin Z, Liu Q, et al. MiR-192-5p/RB1/NF- κ Bp65 signaling axis promotes IL-10 secretion during gastric cancer EMT to induce Treg cell differentiation in the tumour microenvironment. *Clin Transl Med.* 2022;12(8). doi:10.1002/ctm2.992
113. de GONZALO-CALVO D, BENÍTEZ ID, PINILLA L, et al. Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *Translational Research.* 2021;236:147-159. doi:10.1016/j.trsl.2021.05.004
114. Aharon A, Dangot A, Kinaani F, et al. Extracellular Vesicles of COVID-19 Patients Reflect Inflammation, Thrombogenicity, and Disease Severity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5918. doi:10.3390/ijms24065918
115. Garnier N, Pollet K, Fourcot M, et al. Altered microRNA expression in severe COVID-19: potential prognostic and pathophysiological role. Published online March 23, 2022. doi:10.1101/2022.03.21.22272480
116. Dinesh P, Kalaiselvan S, Sujitha S, Rasool M. MicroRNA-532-3p Regulates Pro-Inflammatory Human THP-1 Macrophages by Targeting ASK1/p38 MAPK Pathway. *Inflammation.* 2021;44(1):229-242. doi:10.1007/s10753-020-01325-7