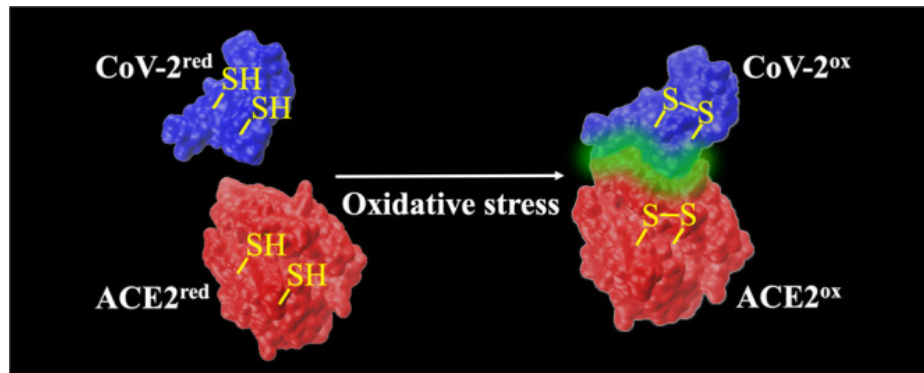


N-acetilcisteina e spike del SARS-Cov-2

Strutturalmente, il SARS-CoV-2 contiene proteine spike di superficie, proteine di membrana e proteine dell'involucro, nonché nucleoproteine interne che impacchettano l'RNA. La proteina spike è un complesso glicoproteico omotrimerico con ruoli diversi realizzati attraverso modifiche conformazionali dinamiche, basate in parte su legami disolfuro¹. Permette l'infezione delle cellule bersaglio legandosi ai recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina umano (ACE2), tra gli altri, che innesca la proteolisi da parte della proteasi transmembrana serina 2 (TMPRSS2), la furina e forse altre proteasi, portando alla fusione del virione alla membrana della cellula ospite.²

L'ingresso dei virus nelle cellule di mammifero, o "internalizzazione del virus", è un meccanismo chiave dell'infezione da virus con involucro e si basa su cambiamenti conformazionali dinamici delle loro glicoproteine di superficie mediati dalla riduzione del legame disolfuro e regolati da ossidoreduttasi della superficie cellulare e proteasi³.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346263/>

È stato dimostrato che l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti inizia con la destabilizzazione della proteina spike attraverso la transizione meccanica allosterica, che induce un cambiamento conformazionale dallo stato chiuso "down" allo stato aperto "up" del dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike⁴. I cambiamenti conformazionali dell'RBD e del legame del virus sono indotti dall'TMPRSS2 o la catepsina L, che innescano la transizione dallo stato di pre-fusione a quello di post-fusione.

¹ Akhter J, Quéromès G, Pillai K, et al.

The Combination of Bromelain and Acetylcysteine (BromAc) Synergistically Inactivates SARS-CoV-2.

Viruses. 2021;13(3):425. Published 2021 Mar 6. doi:10.3390/v13030425

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999995/>

Cai Y, Zhang J, Xiao T, et al.

Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein.

Science. 2020;369(6511):1586-1592. doi:10.1126/science.abd4251

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464562/>

² Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E.

The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade.

Antiviral Res. 2020 Apr;176:104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32057769; PMCID: PMC7114094.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114094/>

Vankadari N, Wilce JA.

Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26.

Emerg Microbes Infect. 2020 Mar 17;9(1):601-604. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565. PMID: 32178593; PMCID: PMC7103712.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103712/>

³ Hati S, Bhattacharyya S.

Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor.

ACS Omega. 2020;5(26):16292-16298. Published 2020 Jun 23. doi:10.1021/acsomega.0c02125

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346263/>

Mathys L, Balzarini J.

The role of cellular oxidoreductases in viral entry and virus infection-associated oxidative stress: potential therapeutic applications.

Expert Opin Ther Targets. 2016;20(1):123-43. doi: 10.1517/14728222.2015.1068760. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26178644.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26178644/>

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al.

Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.

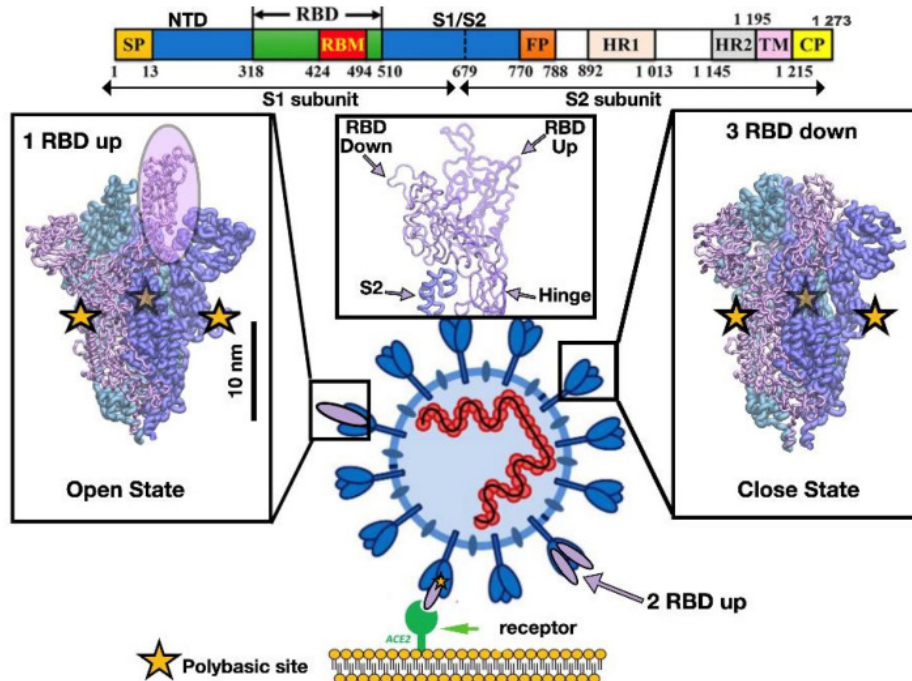
Science. 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.abb2507

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164637/>

⁴ Moreira RA, Chwastyk M, Baker JL, Guzman HV, Poma AB.

Quantitative determination of mechanical stability in the novel coronavirus spike protein.

Nanoscale. 2020 Aug 21;12(31):16409-16413. doi: 10.1039/d0nr03969a. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32725017.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730245/>

Rappresentazione delle diverse conformazioni del dominio legante il recettore (RBD) nella sindrome respiratoria acuta-nuova proteina spike del Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Il riconoscimento cellulare viene avviato dalla transizione dell'RBD dalla conformazione verso il basso (down) alla conformazione verso l'alto (up) che coinvolge il distacco dell'RBD da S2 mediato dalla regione a cerniera come illustrato nel pannello centrale. Quindi, a causa dell'elevata affinità tra l'RBD nella conformazione up e il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), avviene il legame. La sequenza di una catena della proteina spike è mostrata in alto così come i numeri dei residui per diversi domini proteici. La barra mostra la tipica scala di lunghezza per l'intero sistema. La fusione della membrana virale e cellulare avviene tramite proteasi di superficie che scindono ciascuna catena nei siti polibasi (stelle gialle) situati all'interfaccia delle subunità S1/S2

L'energia liberata dalla riduzione del legame disolfuro aumenta la flessibilità delle proteine, che è massima quando lo stato ridotto è completo, consentendo così la fusione delle membrane del virus ospite, che è altrimenti impossibile a causa delle forze di idratazione repulsive presenti prima della riduzione.⁵

L'uso dell'acetilcisteina come terapia antivirale ⁶

Il GSH, un composto tripeptide γ -L-glutamyl-L-cisteinil-gli-cina o GSH, è l'antiossidante più importante prodotto dalle cellule viventi. I casi gravi di COVID-19 sono associati a livelli di GSH più bassi, livelli di ROS più elevati e stato redox più elevato (rapporto ROS/GSH) rispetto ai casi lievi-

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725017/>

Moreira RA, Guzman HV, Boopathi S, Baker JL, Poma AB. Characterization of Structural and Energetic Differences between Conformations of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Materials* (Basel). 2020;13(23):5362. Published 2020 Nov 26. doi:10.3390/ma13235362

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730245/>

⁵ Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM Jr, Rawson S, Rits-Volloch S, Chen B. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*. 2020 Sep 25; 369(6511):1586-1592.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464562/>

Hati S, Bhattacharyya S

Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega*. 2020 Jul 7; 5(26):16292-16298.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346263/>

⁶ Elhidsi, M., Fachrucha, F., & Yudha Irawan, R..

N-Acetylcysteine for COVID-19: A Potential Adjuvant Therapy.

Journal of Health Sciences, (2021) 11(1), 1–6. <https://doi.org/10.17532/jhsci.2020.1156>

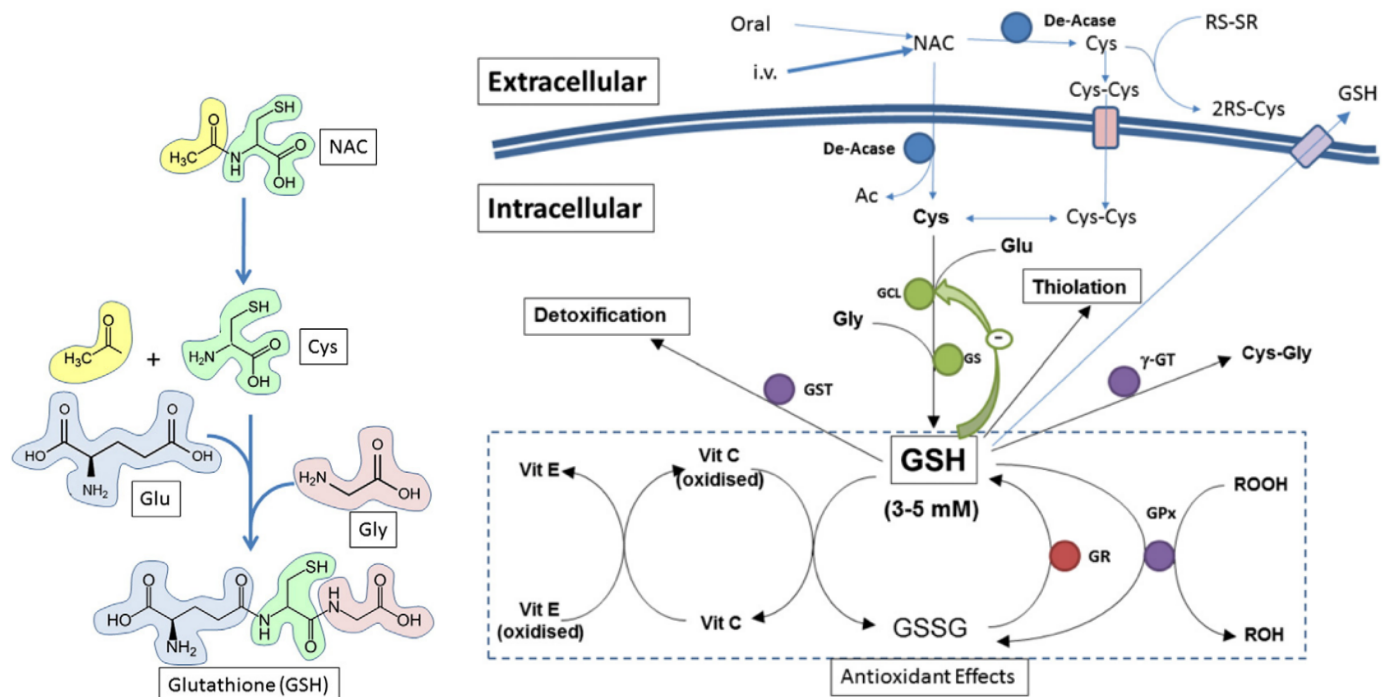
<https://www.jhsci.ba/ojs/index.php/jhsci/article/view/1156>

Rushworth GF, Megson IL.

Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014 Feb;141(2):150-9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006. Epub 2013 Sep 28. PMID: 24080471.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725813001952>

moderati ⁷. La cisteina nel GSH ha un gruppo sulfidrilico/tiolico (-SH), che ha la capacità di ridurre e coniugarsi nella rimozione di altri perossidi e xenobiotici ⁸. La cisteina è anche un substrato che determina la velocità di sintesi del GSH, cioè quando c'è stress ossidativo nella COVID-19, la sintesi di GSH aumenterà attraverso l'attivatore Nrf2 e richiede la disponibilità di un'adeguata quantità di cisteina ⁹. Il NAC, il precursore del GSH, funziona come spazzino di radicali privi di ossigeno e ricarica anche le riserve di GSH esaurite, migliorando la difesa antiossidante endogena. Negli animali da esperimento infettati dall'influenza, il NAC può promuovere la produzione di GSH ¹⁰. La N-acetilcisteina agisce come antiossidante direttamente o indirettamente rilasciando i suoi gruppi cisteina o tiolico o rompendo i legami di zolfo. Il NAC penetra facilmente nelle cellule dove viene deacetilato a L-cisteina in modo che possa essere un precursore del GSH nella cellula.¹¹



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725813001952>

Impatto del NAC sulla sintesi e sui percorsi di utilizzo del GSH. De-Acase — deacetilasi; GCL — glutione cisteina ligasi; GS — glutione sintasi; GPx — glutione perossidasi; GR — glutione reduttasi; GST — glutione-S-transferasi; -GT — glutamil transpeptidasi.

⁷ Polonikov A.

Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients.

ACS Infect Dis. 2020 Jul 10;6(7):1558-1562. doi: 10.1021/acscinfecdis.0c00288. Epub 2020 May 28. PMID: 32463221; PMCID: PMC7263077.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263077/>

⁸ Forman HJ, Zhang H, Rinna A.

Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis.

Mol Aspects Med. 2009 Feb-Apr;30(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.006. Epub 2008 Aug 30. PMID: 18796312; PMCID: PMC2696075.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696075/>

⁹ Lu SC.

Regulation of glutathione synthesis.

Mol Aspects Med. 2009 Feb-Apr;30(1-2):42-59. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.005. Epub 2008 Jun 14. PMID: 18601945; PMCID: PMC2704241.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704241/>

¹⁰ Garozzo A, Tempera G, Ungheri D, Timpanaro R, Castro A.

N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection.

Int J Immunopathol Pharmacol. 2007 Apr-Jun;20(2):349-54. doi: 10.1177/039463200702000215. PMID: 17624247.

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/039463200702000215>

¹¹ Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F.

N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why.

Free Radic Res. 2018 Jul;52(7):751-762. doi: 10.1080/10715762.2018.1468564. Epub 2018 May 9. PMID: 29742938.

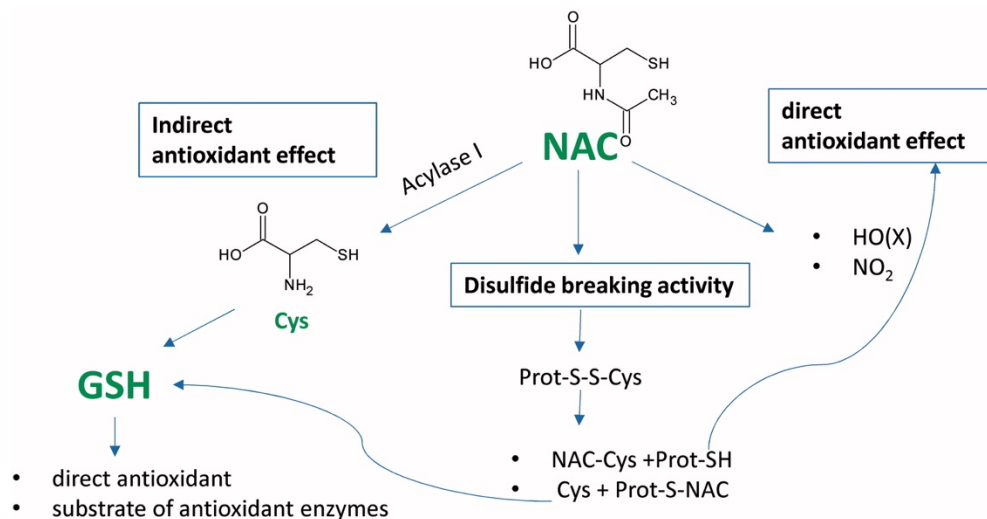
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10715762.2018.1468564>

La sperimentazione clinica umana ha dimostrato che il NAC (N-acetilcisteina) migliora lo stato redox cellulare. È stato riportato che il NAC inibisce l'espressione genica di TNF- α e IL-6,¹² ed è stato utilizzato anche per prevenire e trattare eventi di trombosi microvascolare nella COVID-19.¹³ I multimeri del [fattore di von Willebrand](#) vengono disintegrati dal NAC, agendo nella "rivascolarizzazione medica" nei pazienti di COVID-19 con trombosi intravascolare.

Sulla base del suo meccanismo antiossidante e antinfiammatorio, Poe et. al., hanno ipotizzato che il NAC potrebbe essere una potenziale molecola terapeutica per il trattamento della COVID-19.¹²

Recentemente, Debnath et al.¹⁴ hanno proposto un diverso meccanismo d'azione del NAC contro il SARS-CoV-2. La riduzione del legame disolfuro accessibile al solvente seguita dalla coniugazione del NAC porta alla perturbazione della struttura funzionalmente attiva della proteina spike del SARS-CoV-2 e quindi riduce l'infettività del virus.

Questo effetto potrebbe funzionare in sinergia con le altre attività riportate dal NAC come l'attività antiossidante e antinfiammatoria nella lotta alla COVID-19.



<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10715762.2018.1468564>

Panoramica dell'azione antiossidante della NAC. L'effetto antiossidante è dovuto all'attività antiossidante indiretta (sintesi di GSH) e diretta, nonché all'attività di rottura dei disolfuri. L'attività indiretta si riferisce alla capacità del NAC di agire come precursore del GSH, che a sua volta è un noto antiossidante diretto e substrato di numerosi enzimi antiossidanti. Quando uno stato di stress ossidativo esaurisce i pool di SH, il NAC può agire come scavenger diretto di alcuni ossidanti come NO(X) e NO₂. Il NAC rompe le proteine tiolate liberando così i tioli liberi, che hanno una migliore attività antiossidante rispetto al NAC e potenziano la sintesi di GSH e proteine ridotte, che in alcuni casi, come per la mercaptoalbumina, hanno un'importante attività antiossidante diretta.

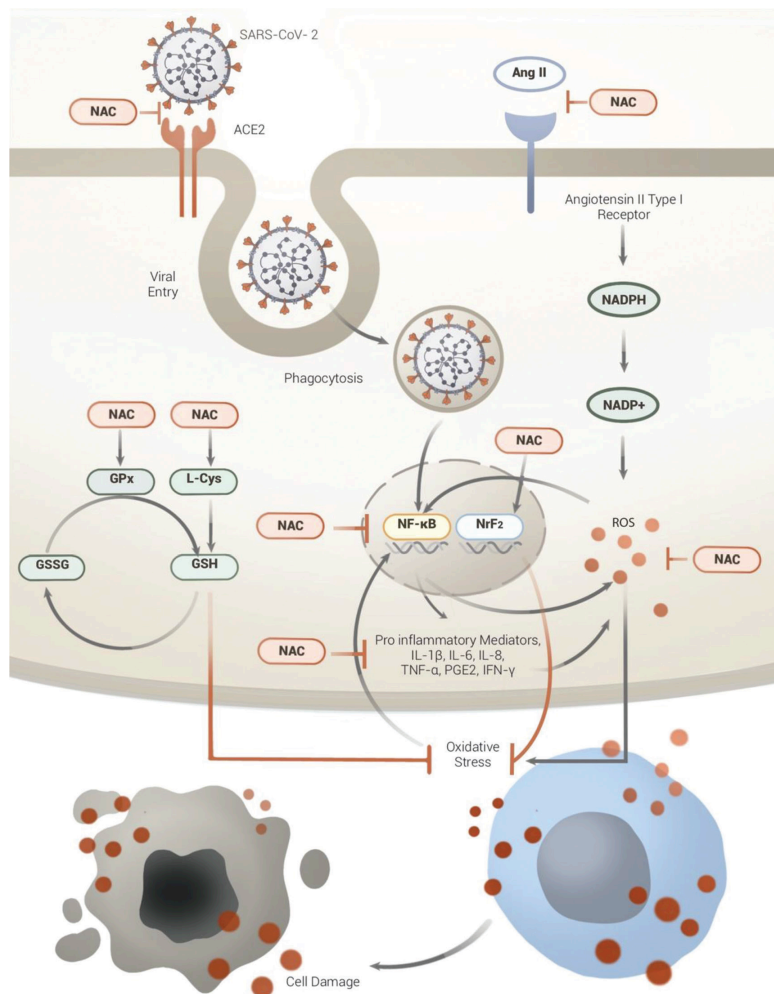
È interessante notare che quasi tutte le varianti del SARS-Cov-2, scoperte fino ad oggi, conservano i residui di cisteina nella loro proteina spike, quindi ci si può aspettare che tutte le varianti del SARS-CoV-2 abbiano un modello identico dei legami disolfuro. Inoltre, l'inibizione osservata nella replicazione virale indica che potrebbe valere la pena studiare il ruolo della NAC nella farmaco-prevenzione e nel trattamento della COVID-19 in un contesto clinico.

¹² Cuadrado A, Pajares M, Benito C, Jiménez-Villegas J, Escoll M, Fernández-Ginés R, Garcia Yagüe AJ, Lastra D, Manda G, Rojo AI, Dinkova-Kostova AT. Can Activation of NRF2 Be a Strategy against COVID-19? Trends Pharmacol Sci. 2020 Sep;41(9):598-610. doi: 10.1016/j.tips.2020.07.003. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32711925; PMCID: PMC7359808. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359808/>

¹³ Jhang JJ, Yen GC. The role of Nrf2 in NLRP3 inflammasome activation. Cell Mol Immunol. 2017 Dec;14(12):1011-1012. doi: 10.1038/cmi.2017.114. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29129911; PMCID: PMC5719138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5719138/>

¹⁴ Debnath U, Dewaker V, Prabhakar YS, Bhattacharyya P, Mandal A. Conformational Perturbation of SARS-CoV-2 Spike Protein Using N-Acetyl Cysteine, a Molecular Scissor: A Probable Strategy to Combat COVID-19. ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020; <https://chemrxiv.org/engage/api-gateway/chemrxiv/assets/orp/resource/item/60c753a54c8919810fad4380/original/conformational-perturbation-of-sars-co-v-2-spike-protein-using-n-acetyl-cysteine-a-molecular-scissor-a-probable-strategy-to-combat-covid-19.pdf>

Debnath U, Mitra A, Dewaker V, Prabhakar YS, Tadala R, Krishnan K, et al. N-acetyl cysteine: A tool to perturb SARS-CoV-2 spike protein conformation. ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2021; <https://chemrxiv.org/engage/api-gateway/chemrxiv/assets/orp/resource/item/60c753ec4c89190f3bad43ca/original/n-acetyl-cysteine-a-tool-to-perturb-sars-co-v-2-spike-protein-conformation.pdf>



<https://www.jhsci.ba/ojs/index.php/jhsci/article/view/1156>

Rappresentazione schematica dei potenziali meccanismi della NAC come antiossidante e antinfiammatorio nell'infezione da SARS-CoV2. NAC: N-acetilcisteina, SARS-CoV2: sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2, ACE2: enzima di conversione dell'angiotensina 2, Ang II: angiotensina II, GPx: glutazione perossidasi, GSSG: glutazione disolfuro, GSH: glutazione, L-Cys: L -Cisteina, NF-κB: Fattore nucleare-κB, Nrf2: Fattore nucleare 2 correlato all'eritroide, NADPH: Ridotto nicotinammide-adenina dinucleotide fosfato, ROS: Specie reattive dell'ossigeno, TNF-α: Fattore di necrosi tumorale-alfa, IL: Interleuchina, PGE2: Prostaglandina E2, IFN-γ: Interferone-gamma

TABLE 1. Clinical trials using systemic NAC as a therapeutic agent for COVID-19

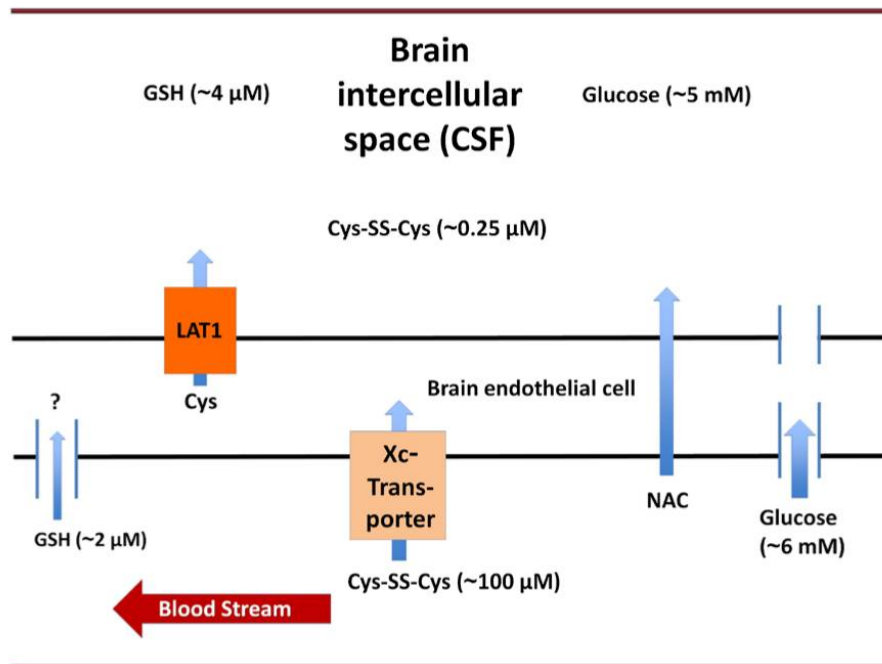
Study	Clinical trial ID	Intervention	Primary outcome
A study of NAC in patients with COVID-19 infection (57)	NCT04374461 Phase 2	NAC IV 6 g/day	Number of patients who are successfully extubated and/or transferred out of critical care due to clinical improvement and discharged from the hospital due to clinical improvement
Efficacy of NAC in preventing COVID-19 from progressing to severe disease (58)	NCT04419025 Phase 4	Inpatients: • NAC 25 mg/kg oral q 4 h until discharge • NAC 1200 mg oral Outpatients: NAC 2400 mg oral then 1200 mg oral twice a day × 2 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Decrease in dyspnea measured by respiratory rate • Hospital length of stay • Need for mechanical ventilation • Length of time intubated • Need for hospitalization • Outpatients on NAC needing admission to the hospital • Recovery disposition
Inflammatory regulation effect of NAC on COVID-19 treatment (INFECT-19) (59)	NCT04455243 Phase 3	NAC 150 mg/kg every 12 h for 14 days (oral/intravenous)	Time to recovery
A study to evaluate OP-101 (Dendrimer N-acetyl-cysteine) in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients (PRANA) (60)	NCT04458298	OP-101 (Dendrimer N-acetyl-cysteine) 2-8 mg/kg	Number of participants with treatment-emergent adverse events

NAC: N-acetylcysteine

L'effetto del NAC sulla spike del SARS-Cov-2 può essere sfruttato anche per trattare eventuali reazioni tossiche centrali e periferiche dovute al legame recettoriale della spike con le cellule di vari tessuti. Di particolare interesse nel caso della COVID e dei danni da vaccino contro il SARS-Cov-2 è la sua azione "antidotante" verso la neurotossicità della spike, sia per l'effetto di rottura dei ponti disolfuro che l'azione antiossidante.

E' noto infatti che l'esaurimento del GSH è una caratteristica di un'ampia gamma di disturbi neurologici¹⁵ e neuropsichiatrici.¹⁶ Sebbene ci siano sottili differenze nel metabolismo del GSH all'interno del sistema nervoso centrale rispetto ad altri tessuti, i concetti di base sono gli stessi: il GSH è sintetizzato prevalentemente nel citoplasma delle cellule e dipende dall'afflusso di cisteina per guidare il passaggio limitante della velocità di sintesi del GSH.

Il principale attore nel trasporto della cisteina nei neuroni è il trasportatore di aminoacidi eccitatori C1 (ECAAC1); gli astrociti impiegano anche l'antiporter cistina/glutammato (Xc-) per integrare il pool tiolico intracellulare.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3497002/>

Lo schema descrive le potenziali modalità di fornitura di GSH (e l'amminoacido cisti(e)ina che limita la velocità) attraverso la BBB. Questi sono considerati negli studi di [37], ma una stima esplicita e quantitativa del trasporto netto di GSH dal plasma al liquido cerebrospinale non è nota. Dai dati limitati forniti per l'afflusso e l'efflusso di GSH con modelli di cellule endoteliali e astrociti sembra improbabile che il trasporto diretto di GSH possa contribuire in modo sostanziale al contenuto di GSH cerebrale, soprattutto perché la maggior parte degli studi sull'assorbimento di GSH di Kannan et al. sono stati condotti con una concentrazione extracellulare di GSH di 1 mM, quasi 3 ordini di grandezza superiore alla tipica concentrazione di GSH nel plasma o nel liquido cerebrospinale [38,39]. Le molecole attraversano la BBB (qui rappresentata solo dalla cellula endoteliale) a varie concentrazioni e attraverso differenti meccanismi. Il farmaco N-acetilcisteina (NAC) può attraversare la BBB tramite diffusione non ionica passiva senza un trasportatore.

Le concentrazioni stimate di cisteina [40,41], GSH [42] e glucosio [43] nel plasma e nel liquido cerebrospinale (CSF) sono mostrate nel diagramma. A causa della sua natura idrofila, il glucosio deve attraversare la BBB utilizzando i trasportatori GLUT anche se il gradiente chimico favorisce la diffusione attraverso la BBB. È importante sottolineare che la cisteina viene trasportata nelle cellule endoteliali tramite il trasportatore Xc- e la corrispondente cisteina viene trasportata nel liquido cerebrospinale tramite LAT1. Alcuni studi riportano che il GSH intatto può passare attraverso la BBB mediante l'uso di un meccanismo di trasporto, tuttavia la caratterizzazione del trasportatore effettivo è limitata e il contributo relativo di questo meccanismo putativo alla fornitura di GSH alle cellule cerebrali è probabilmente molto piccolo

Dato che la cisteina è fondamentale per la sintesi neuronale del GSH, il NAC è stato sperimentato in una serie di disturbi neurologici e neuropsichiatrici in cui lo squilibrio redox è stato implicato nell'eziologia.¹⁷

¹⁵ Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV.

N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities.

Brain Behav. 2014;4(2):108-122. doi:10.1002/brb3.208

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3967529/>

¹⁶ Johnson WM, Wilson-Delfosse AL, Mieyal JJ.

Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases.

Nutrients. 2012 Oct 9;4(10):1399-440. doi: 10.3390/nu4101399. PMID: 23201762; PMCID: PMC3497002.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3497002/>

¹⁷ Unnithan AS, Choi HJ, Titler AM, Posimo JM, Leak RK.

Rescue from a two hit, high-throughput model of neurodegeneration with N-acetyl cysteine.

Neurochem Int. 2012 Aug;61(3):356-68. doi: 10.1016/j.neuint.2012.06.001. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22691629.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691629/>

Disease	Mechanism
Neurodegenerative disorders: SCD, tardive dyskinesia, myoclonus epilepsy, Unverricht–Lundborg type	Antioxidant effect by free-radical scavenging and increased levels of glutathione (Arakawa and Ito 2007)
Down syndrome	Increase and modulation of the level of super oxidase dismutase (Busciglio and Yankner 1995 ; Behar and Colton 2003)
Multiple sclerosis	Free-radical scavenging and inhibition of TNF toxicity (Lehmann et al. 1994 ; Stanislaus et al. 2005)
Amyotrophic lateral sclerosis	Increasing the level of glutathione peroxidase and free-radical scavenging (Rosen et al. 1993 ; Louwerse et al. 1995)
Parkinson's disease	Increasing the level of glutathione and free-radical scavenging (Schapira et al. 1990 ; Martínez et al. 1999)
Huntington's disease	Free-radical trapping and preventing mitochondrial dysfunction (Fontaine et al. 2000 ; Stanislaus et al. 2005)
Alzheimer's disease	Increasing the level of glutathione (Adair et al. 2001 ; Tchanchou et al. 2005 ; Tucker et al. 2005)
Focal cerebral ischemia	NOS inhibition, regeneration of endothelium-derived relaxing factor, increasing glutathione levels, improving microcirculatory blood flow, and tissue oxygenation (Dawson and Dawson 1997 ; Cuzzocrea et al. 2000b)
Subarachnoid hemorrhage	Free-radicals scavenger, endothelial apoptosis inhibition, lipid peroxidation reduction, increasing glutathione levels, and SOD enzymatic activities, endothelial integrity protection (Findlay et al. 1989 ; Sen et al. 2006)
Traumatic brain injury	Repair of TBI-induced mitochondrial dysfunction, increasing the reduced antioxidant enzyme and glutathione levels, inhibition of the activation of NF- κ B and TNF- α (Hoffer et al. 2002 ; Akca et al. 2005 ; Hsu et al. 2006 ; Chen et al. 2008)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3967529/>
 Riepilogo dei meccanismi d'azione della NAC nei diversi disturbi neurologici.

In alcuni casi, è stato suggerito che il NAC potrebbe essere utile in questo contesto, non solo a causa della replezione di GSH, ma anche perché la cistina derivata dal NAC ha il potenziale di portare ad un aumento del rilascio di glutammato dagli astrociti attraverso gli antiporter Xc⁻, con conseguente attivazione dei recettori neuronali del glutammato e rilascio di dopamina. ¹⁸

Un ulteriore effetto positivo è stato riscontrato nei confronti delle proteinopatie. E' noto che i tessuti postmortem di pazienti con malattie neurodegenerative dimostrano un errato ripiegamento proteico da stress ossidativo (passaggio dalla conformazione ad alfa elica a foglietto beta) e ridotta attività del proteasoma che degrada le proteine con errato ripiegamento. Questo effetto ad ampio spettro dello stress proteotossico ha portato al termine "proteinopatie" per le malattie neurodegenerative. Unnithan e il suo team ritengono che le proteinopatie correlate alla tossicità con perdita di GSH abbiano una buona risposta al NAC in quanto è in grado di ripristinare la perdita di GSH e prevenire la tossicità associata allo stress proteotossico. ¹⁹

¹⁸ Dean O, Giorlando F, Berk M.
 N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action.
 J Psychiatry Neurosci. 2011;36(2):78-86. doi:10.1503/jpn.100057
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044191/>

Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM.
 The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry.
 Trends Pharmacol Sci. 2013 Mar;34(3):167-77. doi: 10.1016/j.tips.2013.01.001. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23369637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369637/>

¹⁹ Unnithan AS, Choi HJ, Titler AM, Posimo JM, Leak RK.
 Rescue from a two hit, high-throughput model of neurodegeneration with N-acetyl cysteine.
 Neurochem Int. 2012 Aug;61(3):356-68. doi: 10.1016/j.neuint.2012.06.001. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22691629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691629/>

Katz M, Won SJ, Park Y, Orr A, Jones DP, Swanson RA, Glass GA. Cerebrospinal fluid concentrations of N-acetylcysteine after oral administration in Parkinson's disease.
 Parkinsonism Relat Disord. 2015 May;21(5):500-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.020. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25765302.
<https://escholarship.org/uc/item/5nf226nc>