



Recensione

Sicurezza dei vaccini COVID-19 in pazienti con malattie autoimmuni, in pazienti con problemi cardiaci e nella popolazione sana

Loredana Frasca ^{*}, Giuseppe Ocone e Raffaella Palazzo

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, 00199 Roma, Italia
^{*} Corrispondenza: loredana.frasca@iss.it

Abstract: La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è stata una sfida per tutto il mondo dall'inizio del 2020 e i vaccini COVID-19 sono stati considerati cruciali per l'eradicazione della malattia. Invece di produrre vaccini classici, alcune aziende hanno puntato a sviluppare prodotti che funzionano principalmente inducendo, nell'ospite, la produzione della proteina antigenica del SARS-CoV-2 chiamata Spike, iniettando un'istruzione basata su RNA o una sequenza di DNA. In questa sede, ci proponiamo di fornire una panoramica del profilo di sicurezza e degli effetti avversi effettivamente noti di questi prodotti in relazione al loro meccanismo d'azione. Discutiamo l'uso e la sicurezza di questi prodotti nelle persone a rischio, in particolare in quelle affette da malattie autoimmuni o da miocarditi precedentemente segnalate, ma anche nella popolazione generale. Si discute sulla reale necessità di somministrare questi prodotti dagli effetti a lungo termine poco chiari a persone a rischio con patologie autoimmuni, così come a persone sane, al momento delle varianti omicron. Questo, considerando l'esistenza di interventi terapeutici, oggi molto più chiaramente valutati rispetto al passato, e la natura relativamente meno aggressiva delle nuove varianti virali.

Parole chiave: COVID-19; vaccini COVID-19; sicurezza; malattie autoimmuni; effetti collaterali; rapporto rischio/beneficio; miocardite



Citazione: Frasca, L.; Ocone, G.; Palazzo, R. Safety of COVID-19 Vaccines in Patients with Autoimmune Diseases, in Patients with Cardiac Issues, and in the Healthy Population. *Pathogens* **2023**, *12*, 233. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020233>

Editore accademico: Roberto Paganelli

Ricevuto: 28 dicembre 2022
Revisione: 25 gennaio 2023
Accettato: 29 gennaio 2023
Pubblicato: 2 febbraio 2023



Copyright: © 2023 dagli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso libero distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribuzione (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduzione

La pandemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), mediata dal coronavirus SARS-CoV-2, ha rappresentato una grande sfida per tutto il mondo [1,2]. I vaccini COVID-19 sono stati considerati cruciali per l'eradicazione della malattia e diversi vaccini sono stati sviluppati in tutto il mondo utilizzando approcci produttivi innovativi o più tradizionali. Alcuni di questi approcci si sono basati su virus interamente inattivati e questi tipi di vaccini sono stati utilizzati principalmente nei Paesi a basso e medio reddito. Come riportato dai dati dell'OMS nel 2022, ci sono diversi vaccini in varie fasi di sviluppo in tutto il mondo, con 153 e 196 vaccini in studi clinici e preclinici, rispettivamente [3-5]. I prodotti sviluppati con basi genetiche sono utilizzati principalmente nei Paesi ad alto reddito (Stati Uniti, Europa, Australia) e l'uso di vaccini basati su mRNA è predominante [6,7]. La variabilità del virus SARS-CoV-2 è impegnativa e i vaccini non sono in grado di ridurre efficacemente la diffusione del virus, il che rende difficile raggiungere l'immunità di gregge [8]. Tuttavia, i vaccini più "tradizionali" e quelli genetici sembrano avere un'efficacia simile. Ad esempio, un recente studio sul vaccino Soberana di Cuba ha dimostrato un'elevata immunogenicità, con promozione di immunoglobuline G (IgG) neutralizzanti e risposte specifiche delle cellule T contro le varianti (le varianti Omicron non sono state testate come i vaccini genetici) [3]. In questa sede, discutiamo dei vaccini genetici e, in particolare, dei vaccini più diffusi in Europa e negli Stati Uniti, i vaccini a mRNA. Attualmente, la reale efficacia dei vaccini a mRNA contro le varianti di Omicron non è chiara e sembra essere inferiore a quella ottenuta con le varianti precedenti, anche con una quarta dose [9,10]. Esistono infatti studi che dimostrano che, dopo diversi mesi dall'inoculazione, la protezione contro la malattia COVID-19 ottenuta con mRNA

vaccini si esaurisce quasi completamente, a meno che non vengano assunte ulteriori dosi, e questo è stato notato già al momento della diffusione della variante Delta [11-16].

Poiché ci sono persone che sono state colpite negativamente dalle vaccinazioni COVID-19 - come alcune persone che hanno sviluppato condizioni tra cui la cardiomiopatia infiammatoria, come la miocardite o la pericardite, oltre a problemi neurologici, trombotici [17-22] e altre sindromi più rare - è possibile che ripetuti boost aumentino il verificarsi degli eventi avversi menzionati. Dato che le varianti di Omicron sembrano più infettive ma meno letali [23,24], il calcolo del rapporto rischio/beneficio, come sottolineato da una recente pubblicazione [18], potrebbe richiedere un aggiornamento. In questa sede, ci proponiamo di fornire una panoramica del profilo di sicurezza di questi prodotti e di fornire dettagli molecolari che possano spiegare i rischi insiti nella loro somministrazione ripetuta, sulla base del loro meccanismo d'azione. Questa revisione prende spunto da un commento di un recente studio pubblicato su questa rivista [25] riguardo alla sicurezza, distinta dall'efficacia, di questi interventi farmacologici COVID-19 in persone affette da malattie autoimmuni con una storia di miocardite. Prendiamo spunto da questo argomento per discutere dell'opportunità di somministrare questi prodotti a persone a rischio con malattie autoimmuni, ma anche a persone sane, in occasione delle varianti Omicron [22]. È importante considerare che sono state segnalate nuove diagnosi di malattie autoimmuni in relazione temporale con la somministrazione della dose, anche se la prova del nesso di causalità non è sempre chiara [26-31], mentre diverse terapie funzionano per quanto riguarda la malattia COVID-19 [32,33]. Soprattutto, la cardiomiopatia infiammatoria (miocardite/pericardite) sembra essere tra gli effetti collaterali indesiderati predominanti dei vaccini genetici (vedi paragrafi successivi). Questo aspetto è molto rilevante per i pazienti con malattie autoimmuni per due motivi principali. Da un lato, è ben noto e supportato da una pletora di pubblicazioni nella letteratura scientifica che le malattie autoimmuni aumentano il rischio cardiovascolare [34-37]. Un recente studio su un ampio set di dati di pazienti con 19 diverse malattie autoimmuni nel Regno Unito ha identificato la sclerosi sistemica (SSc) e il lupus eritematoso sistemico (LES) come alcune delle condizioni maggiormente associate alla cardiomiopatia [34,38]. Sotto un altro aspetto, gli effetti immuno-mediati e l'autoimmunità svolgono un ruolo nell'infiammazione cardiaca e nella miocardite. Infatti, la cardiomiopatia infiammatoria rientra nel gruppo delle malattie autoimmuni organo-specifiche e gli anticorpi specifici per il cuore sono presenti nel 60% dei pazienti affetti [39-41].

Una revisione della letteratura sull'efficacia di questi prodotti non è l'oggetto della presente rassegna, in quanto questo argomento è stato ampiamente affrontato e rivisto al momento della diffusione delle prime varianti virali, tra cui la variante Delta e, successivamente, le prime varianti Omicron. In questa sede si discute l'aspetto della sicurezza, con una sezione finale dedicata alla discussione dei meccanismi di fuga dei virus mutanti e del fenomeno ADE (antibody-dependent enhancement, vedi sotto), che è un ulteriore effetto collaterale indesiderato di questi vaccini. Quest'ultimo effetto, così come la variabilità del virus, che compromette la durata della protezione dei vaccini COVID-19 dalla morte o dalla malattia grave, è anche l'oggetto della presente rassegna.

2. Sicurezza dei vaccini COVID-19 in persone con autoimmunità e in persone sane

Nelle sottosezioni che seguono, riportiamo gli effetti della vaccinazione con vaccini genetici in persone affette da alcune malattie autoimmuni e nella popolazione sana, con particolare attenzione all'infiammazione cardiaca.

2.1. Vaccinazione COVID-19 tra i soggetti a rischio come i pazienti con autoimmunità

Le malattie autoimmuni comprendono un gruppo di malattie non trasmissibili che colpiscono milioni di persone nel mondo; esse uccidono 41 milioni di persone ogni anno, pari al 74% di tutti i decessi a livello globale [42]. Tra le malattie non trasmissibili, vi sono le malattie autoimmuni. Il LES rappresenta il prototipo delle malattie autoimmuni guidate da anticorpi [43]. Il LES è una malattia autoimmune con coinvolgimento multiorgano, caratterizzata da una firma di interferone di tipo I (IFN-I) e neutrofila [44,45]. Non esiste una cura definitiva per il LES e la malattia è caratterizzata da un'alternanza di remissioni e riacutizzazioni.

Anche altre malattie autoimmuni, come la sclerosi multipla (SM), sono caratterizzate da riacutizzazioni e remissioni. In generale, le malattie autoimmuni sono difficili da trattare e il trattamento farmacologico comprende terapie immunosoppressive e antinfiammatorie, nonché terapie biologiche dirette a diverse molecole coinvolte nella risposta immunitaria e nella regolazione immunitaria [46]. L'equilibrio tra l'attivazione della risposta immunitaria per contrastare le infezioni e la sua inibizione per evitare un'infiammazione eccessiva e la progressione della malattia è incredibilmente delicato. Quando la campagna di immunizzazione COVID-19 è iniziata alla fine del 2020, predominavano le varianti più aggressive del SARS-CoV-2 [47]. Ciò ha fornito il razionale per l'arruolamento di pazienti a rischio, compresi quelli con malattie autoimmuni, per ricevere la vaccinazione COVID-19. Questi pazienti sono stati considerati a rischio per la malattia. Questi pazienti sono stati considerati ad alto rischio di complicazioni dovute sia all'influenza che alla COVID-19. Tuttavia, esiste un'interessante meta-analisi che mostra come l'uso di una monoterapia come gli agenti del fattore di necrosi antitumorale (anti-TNF- α) in questi pazienti sia associato a un minor rischio di ospedalizzazione e morte per la malattia COVID-19 [48]. Le pubblicazioni sul rischio di questi pazienti e di altri soggetti a rischio per la COVID-19 risalgono per lo più al 2021 e si riferiscono prevalentemente alle precedenti varianti della SARS-CoV-2. Oggi, le varianti prevalenti sono quelle della SARS-CoV-2. Oggi le varianti prevalenti derivano da Omicron e tutte le varianti di Omicron mostrano finora una minore letalità [23,24]. L'evidenza clinica ha iniziato a mostrare che i sintomi della malattia autoimmune potrebbero aumentare dopo la vaccinazione con COVID-19. Ad esempio, una meta-analisi condotta nel 2021 ha mostrato che non solo sono comparse manifestazioni neurologiche dopo le prime dosi di diversi vaccini COVID-19 in alcuni pazienti, ma anche che più della metà di questi effetti sono stati osservati in persone con una precedente storia di autoimmunità (53%). In particolare, i vaccini a base di mRNA, seguiti da quelli a base di vettori virali [49], hanno scatenato molti episodi simili alla SM. Tra le segnalazioni più recenti, c'è uno studio su pazienti con SM provenienti dal Regno Unito e dalla Germania che ha riportato eventi avversi dopo i vaccini di AstraZeneca e Pfizer. Questo studio ha riportato un peggioramento del 19% della SM nella coorte tedesca trattata con il vaccino a mRNA [50].

Un altro lavoro ha riportato un aumento significativo delle ricadute nei pazienti affetti da SM, soprattutto nelle donne di giovane età, che si è verificato anche dopo la malattia da COVID-19. Anche in questo studio, i dati relativi alle infezioni da SARS-CoV-2 si riferiscono alle prime ondate (dal 1° marzo 2020 a ottobre 2021) [51,52].

Uno studio più recente riporta una ricaduta nell'1,31% dei pazienti analizzati, ma il 5,5% dei pazienti ha riferito un peggioramento dei sintomi [53]. Sono state osservate nuove riacutizzazioni in pazienti con LES o artrite reumatoide (RA), così come casi di nuove diagnosi di RA dopo la vaccinazione con COVID-19. Riportiamo due esempi: Terracina et al. hanno riportato il caso di un uomo di 55 anni che ha sviluppato un'eruzione di RA 12 ore dopo la seconda dose [54]; Watanabe et al. hanno riportato una nuova insorgenza di RA in un uomo di 53 anni solo quattro settimane dopo la somministrazione del vaccino [55]. Sempre per quanto riguarda la RA, sono stati riportati altri casi di flares, anche se sono considerati eventi rari [56]. C'è stato uno studio chiamato VACOLUP, che ha incluso 696 partecipanti e che ha esplorato le infiammazioni nel LES. Si tratta di uno studio trasversale e osservazionale basato su un sondaggio via web tra il 22 marzo 2021 e il 17 maggio 2021. In questo studio, il 3% dei 696 pazienti ha riportato una riacutizzazione del LES confermata dal medico dopo la vaccinazione [57]. Le ricadute o il peggioramento della malattia nel 3%-19% (a seconda dello studio) dei pazienti con malattie autoimmuni non sono irrilevanti.

2.2. Rischio di mielite/pericardite nelle infezioni da COVID-19 e nei vaccini COVID-19

Di particolare importanza sono la miocardite e la pericardite, in parte perché determinano innegabili effetti a lungo termine dell'evento avverso della vaccinazione. Subito dopo l'inizio dell'inoculazione di massa, non era chiaro se i vaccini genetici COVID-19 potessero essere associati a miocardite/pericardite e con quale frequenza. Un articolo pubblicato su JAMA [58] riportava un'incidenza di casi di miocardite pari a 1 su 100.000. Per la pericardite, la frequenza calcolata è stata di 1,8 su 100.000. Ciò significa

che quasi 3 persone su 100.000, ovvero quasi 1 su 33.300, potrebbero soffrire di infiammazione cardiaca dopo l'inoculazione del vaccino COVID-19. Questo documento mostra due grafici che dimostrano che il rischio di miocardite e pericardite è aumentato nel tempo durante la campagna vaccinale COVID-19. Tuttavia,

I numeri potrebbero essere più alti, come riportato in uno studio sul personale militare [59] negli Stati Uniti, dove l'incidenza della miocardite è 3,5 volte superiore nell'intero gruppo militare analizzato e più di 4 volte superiore per il personale maschile, come riportato nella Tabella 1 dello studio. Ciò si traduce in una frequenza di infiammazione cardiaca di circa 1:25.000 nel personale militare maschile. La differenza tra i due studi può essere dovuta al fatto che il personale militare è sottoposto a frequenti controlli sanitari, anche se non sempre garantiti. Un fattore determinante in questi studi di frequenza è il tipo di indagine (passiva o attiva), poiché i dati sulla frequenza dei problemi cardiaci sono spesso derivati da un'indagine passiva, che potrebbe sottostimare gli eventi avversi [60]. Questo vale anche per un altro studio, che ha fatto riferimento al database del "Clalit Health Services" in Israele [61]. Nonostante questa limitazione, questo studio ha stimato una frequenza di miocardite di 2,13 su 100.000, con una frequenza molto più alta (di 1:10.000) per i giovani uomini (di età compresa tra 16 e 29 anni). In un altro studio condotto in Israele su adolescenti maschi è stata calcolata una frequenza di 1:12.361 [62]. Un altro lavoro riporta un aumento del rischio di miocardite, soprattutto dopo la seconda dose e in particolare dopo il vaccino mRNA-1273, con un rapporto di incidenza (RRI) di 23,10 (più basso con gli altri vaccini). Tuttavia, il rischio dopo la positività al SARS-CoV-2 era di IRR 31,08, ma solo dopo 7 giorni dal test positivo [63]; successivamente, l'IRR tendeva a diminuire. Sebbene l'articolo sostenesse che i casi di miocardite sono più frequenti nella malattia COVID-19 che dopo i vaccini COVID-19, i risultati dell'eccesso di presentazione di casi di miocardite riportati in seguito alla somministrazione del prodotto mRNA-1273 sono comunque elevati e superano la frequenza di questi eventi dopo i primi sette giorni dalla positività al SARS-CoV-2. In questo lavoro non è immediatamente chiaro se i pazienti con miocardite fossero persone a rischio, se avessero una malattia COVID-19 lieve o grave o se fossero stati precedentemente vaccinati, il che potrebbe cambiare il significato dei dati. Inoltre, la frequenza dei problemi cardiaci è stata misurata su un periodo di tempo ridotto. In effetti, oltre al problema dell'indagine passiva, l'altro fattore determinante per lo studio degli eventi avversi di questi prodotti è il tempo, in particolare l'intervallo di osservazione. Infatti, dati i meccanismi d'azione di questi prodotti farmaceutici e la loro persistenza nell'organismo (vedi sotto), è probabile che i problemi cardiaci vengano osservati anche più tardi.

Per il calcolo del rapporto rischio/beneficio, è fondamentale stabilire se il COVID-19 costituisca davvero, ad esempio, un rischio maggiore di mio/pericardite rispetto ai vaccini. Vale la pena menzionare uno studio interessante: la frequenza della mio/pericardite è stata esaminata in un periodo di follow-up più lungo e in un numero elevato di persone non vaccinate in Israele che stavano guarendo dalla malattia COVID-19 [64]. Sorprendentemente, questo studio non ha rilevato alcun aumento del rischio di mio/pericardite nelle persone affette da COVID-19. Questo dato è interessante per l'elevato numero di persone analizzate e per il follow-up più lungo rispetto agli studi precedenti. Questi risultati sembrano contraddire i dati del CDC (Center of Disease Control, Clifton Road Atlanta, GA, USA), secondo i quali gli autori hanno mostrato un aumento della mio/pericardite nelle persone affette da COVID-19 negli ospedali [65]. È stata riportata una frequenza di 146 su 100.000 (0,146%); tuttavia, la popolazione campione potrebbe non rappresentare il numero reale di persone affette da COVID-19 all'epoca, ma solo quelle ospedalizzate. Le analisi retrospettive (come quelle effettuate dallo studio in Israele [64]) si basano di solito su una sorveglianza passiva, e si può obiettare che altri studi hanno dimostrato una frequenza più elevata di miocardite o pericardite indotta da COVID-19. Due di questi studi [66,67] hanno dimostrato una frequenza più elevata di miocardite o pericardite. Due di questi studi [66,67] hanno rilevato che circa il 20% e il 27% delle persone ricoverate per COVID-19 presentavano miocardite, anche in forma subclinica, perché i medici hanno misurato la troponina T in questi pazienti. Tale screening è un esempio di vera e propria sorveglianza attiva, anche se, anche in questo caso, si tratta di dati di frequenza in pazienti ricoverati. Per confrontare la frequenza dei casi di miocardite nella malattia COVID-19 con la miocardite indotta dal vaccino, è necessario confrontare studi comparabili, ovvero studi di sorveglianza passiva rispetto a studi simili di sorveglianza passiva e studi di sorveglianza attiva rispetto a studi corrispondenti che utilizzano anche un approccio di monitoraggio attivo. Per esempio, c'è uno studio della Thailandia [68] che

rappresenta un'indagine intrapresa in modo attivo e che ha permesso di scoprire 7 partecipanti su 300 (2,33%) con almeno un'infezione da vaccino.

un biomarcatore cardiaco elevato o un test di laboratorio positivo dopo la vaccinazione [68]. Questo studio ha analizzato i sintomi, i segni vitali, l'ECG e l'ecocardiografia al basale, al giorno 3, al giorno 7 e al giorno 14 per più di 300 partecipanti di età compresa tra i 13 e i 18 anni dopo le dosi di vaccino COVID-19. I marcatori cardiaci sono stati raccolti sistematicamente. Le manifestazioni cardiovascolari, che vanno dalla tachicardia/palpitazione alla mio/pericardite, si sono manifestate nel 29,24% dei pazienti. La mio/pericardite è stata confermata in un paziente dopo il vaccino. Questo dato è importante perché qui abbiamo almeno un caso di mio/pericardite ogni 300 individui. Inoltre, il 2,3% dei problemi cardiaci si è verificato in soggetti giovani e sani, il che sembra indicare una maggiore incidenza di problemi cardiaci nei vaccinati, molto più alta di quanto precedentemente indicato. Inoltre, lo studio riporta anche due pazienti con sospetta pericardite e quattro pazienti con sospetta miocardite subclinica. Il documento dichiara che i sintomi sono scomparsi in 14 giorni. Un follow-up a lungo termine sarà interessante e potrebbe informare i ricercatori sulle reali conseguenze che questi adolescenti potrebbero avere più avanti nella vita. In particolare, la cardiomiopatia dilatativa cronica (DCM) può essere collegata a una miocardite in progressione [69].

Possiamo paragonare più appropriatamente questo studio a un'altra relazione che ha analizzato, tramite un sondaggio attivo, giovani studenti non vaccinati (al momento dello studio) di diverse università statunitensi (atleti) [70]. A quanto pare, i ricercatori hanno riscontrato che il 2,3% di questi atleti era affetto da miocardite o miocardite subclinica attribuibile alla COVID-19. Il rischio dopo la vaccinazione COVID-19 e quello dopo la vaccinazione COVID-19 sembrano quindi paragonabili, secondo questi dati. Tuttavia, bisogna considerare che l'effettiva valutazione del rischio/beneficio dei vaccini COVID-19 si basa sulla capacità delle varianti iniziali del SARS-CoV-2, fino alle varianti Delta, di causare miocardite, come in tutti gli studi sopra citati. È interessante notare che non è disponibile quasi nessun dato sulla capacità delle varianti Omicron di causare queste patologie cardiache. Un articolo pubblicato nell'ottobre 2022 riporta quello che probabilmente è uno dei pochissimi esempi in cui un'infezione da variante Omicron si è presentata con miocardite in due persone [71]. I due pazienti erano stati precedentemente inoculati con vaccini anti-COVID-19 per tre volte. Vale la pena notare che il rischio di miocardite dopo COVID-19 era progressivamente più alto nei pazienti anziani, mentre per il rischio associato ai vaccini COVID-19 la tendenza è opposta [65,72].

In generale, con l'estensione dell'arco temporale di osservazione e l'avanzamento della campagna di inoculazione del vaccino COVID-19, la diffusione di altre varianti del virus e le ripetizioni delle dosi, la maggior parte delle persone infette sono spesso anche vaccinate (prima e dopo la malattia). Pertanto, è necessario analizzare attentamente i dati relativi alla diffusione del COVID-19 e alle vaccinazioni per evitare di sottovalutare l'effetto del vaccino COVID-19 sullo sviluppo di patologie cardiache. Questo è particolarmente importante nei pazienti più giovani. A questo proposito, uno studio riporta una maggiore incidenza di chiamate al pronto soccorso per problemi cardiaci nei giovani in Israele durante la campagna vaccinale COVID-19 [73]. In altri studi è stata osservata una frequenza di infiammazioni cardiache pari a 1 su 6000 nei giovani, e sono state riportate frequenze ancora più elevate, come esaminato di recente [74,75]. Un articolo più recente del JAMA riporta una frequenza di 299,5 casi ogni 1.000.000 di persone inoculate nei giovani di età compresa tra i 18 e i 24 anni (il che significa 1 caso ogni 3300 giovani che ricevono la seconda dose di mRNA-1273 [76]). Uno studio italiano riporta che, per i giovani destinatari del vaccino, i casi in eccesso sono stati fino a 12,0 per 100.000 [77], mentre uno studio statunitense riporta una frequenza di miocardite fino a 1 su 6250 destinatari del vaccino [78]. Alcuni di questi studi sono indicati come indagini attive. Tuttavia, non misurano sistematicamente alcun marker di miocardite, che rivelerebbe una miocardite subclinica che potrebbe portare a morte improvvisa in una fase successiva.

Un'ultima considerazione sui lavori citati sulla mio/pericardite indotta da vaccino è che alcuni di questi studi considerano solo gli eventi registrati negli ospedali, escludendo quindi i pazienti ambulatoriali e sottostimando i casi subclinici (identificati attraverso esami strumentali/di laboratorio). La maggior parte degli studi tende a escludere dal conteggio gli eventi che si verificano in persone con precedenti

COVID-19, in quanto gli eventi sono attribuiti alla COVID-19. Anche le persone con precedenti mio/pericarditi possono essere escluse con l'ipotesi che questi casi di miocardite siano dovuti alla predisposizione individuale e non all'effetto dei vaccini [79].

Uno studio recente ha riscontrato un rischio molto elevato di miocardite nei giovani adulti e gli autori discutono di come l'obbligo di richiamo nelle università degli Stati Uniti dovrebbe causare un danno netto, in quanto per ogni ospedalizzazione COVID-19 evitata, si possono prevedere almeno 18,5 eventi avversi gravi da vaccini mRNA. Tra questi eventi, vi sono casi di miocardite/pericardite associati al richiamo nei maschi che richiedono un'ospedalizzazione [80]. Una recente meta-analisi (non ancora sottoposta a peer-review) di documenti che riportano eventi avversi dichiara che molti di questi documenti non sono chiari. Essi indicano una frequenza variabile di miocardite (e di diversi eventi avversi diversi dai problemi cardiaci). Il ricalcolo effettuato dagli autori in alcuni casi indica frequenze che vanno da 1 su 5000 a 1 su 200, che dovrebbero essere analizzate più attentamente [81]. Per quanto riguarda l'incidenza della miocardite nei giovani riceventi il vaccino, un altro studio, condotto a Hong Kong, ha rilevato che l'incidenza complessiva era di 18,52 per 100.000 (che non è bassa: 1,8 per 10.000), con un'incidenza elevata dopo la seconda dose (21,22 per 100.000). L'incidenza più elevata riguarda i maschi inoculati con una seconda dose di vaccini a mRNA:

3,7 su 10.000, ovvero 1 caso ogni 2700 adolescenti con un'età media di 15 anni, una popolazione per la quale il rischio di COVID-19 era già basso con le varianti precedenti [82]. Un recente lavoro del Canada riporta anche la frequenza dei casi di miocardite che hanno richiesto l'ospedalizzazione. In questo studio, la frequenza è passata da un tasso complessivo di miocardite di

0,97 su 100.000 dosi di vaccino mRNA (non individui) a un tasso osservato di 148,32 su 100.000 dosi di vaccino mRNA dopo la seconda dose nei maschi di età compresa tra 18 e 29 anni che hanno ricevuto il vaccino mRNA-1273. Vale la pena notare che 148,32 su 100.000 è più di un caso su 1000 dosi somministrate [83].

Nel complesso, sembra che i dati sullo sviluppo della miocardite dopo le dosi di COVID-19 non siano trascurabili e non siano inferiori ai casi di miocardite osservati durante le infezioni con varianti di SARS-CoV-2 attualmente estinte. Dato che milioni di persone sono state inoculate indiscriminatamente, questo fatto pone alcuni problemi. I risultati della letteratura mostrano sicuramente che la miocardite e la pericardite si verificano dopo le dosi di vaccino COVID-19 e sono preoccupanti. Inoltre, studiando le caratteristiche molecolari della miocardite indotta dal SARS-CoV-2 (non-Omicron) e dai vaccini COVID-19, un recente lavoro ha trovato un modello comune che suggerisce che le due condizioni sono indotte da meccanismi simili [84].

Uno studio condotto utilizzando l'approccio della biologia dei sistemi mirava a far luce sulla miocardite post-vaccino indotta [85]. Questo studio è partito dall'analisi dei dati VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System) negli Stati Uniti. Il lavoro ha rilevato chiaramente un segnale di miocardite, soprattutto nei maschi di età compresa tra 18 e 29 anni, già nel 2021. È interessante per diversi motivi. Il primo è che lo studio analizza anche l'effetto di altri vaccini che utilizzano una tecnologia diversa. Gli autori mostrano che i vaccini a mRNA sono stati responsabili dell'87,19% degli eventi di mio/pericardite segnalati nel VAERS, mentre gli altri vaccini con il maggior numero di eventi sono stati quelli contro il vaiolo e l'antrace (basati sull'uso di virus vivi), con frequenze di eventi avversi segnalati rispettivamente del 12,31% e del 3,48%. L'approccio dello studio ha identificato un profilo di firma per la via dell'interferone- γ nelle reazioni avverse post-vaccino, e questa via dell'interferone- γ è aumentata anche dopo l'infezione virale. Ciò potrebbe indicare che i vaccini a mRNA, e possibilmente quelli basati su vettori adenovirali, agiscono in modo simile ai vaccini vivi attenuati. Questo studio propone anche una spiegazione per la miocardite osservata nei giovani maschi, in quanto le vie IFN- γ (più la via TNF- α) aumentano nella pubertà e poi diminuiscono, suggerendo influenze ormonali. Una minore sensibilità alla via IFN- γ nelle donne può spiegare la minore incidenza di casi di miocardite nel sesso femminile, in parte attribuita alla presenza di estradiolo nelle donne. L'IFN- γ è un componente chiave delle normali risposte immunitarie alle infezioni virali. I dati sull'attivazione della via dell'IFN- γ sono discussi anche alla luce del ben noto effetto di questa citochina nell'aumentare la presentazione dell'antigene da parte delle cellule endoteliali, consentendo la migrazione delle cellule T effettrici verso i tessuti. Questi tipi di studi sono utili per valutare la probabilità che un certo gruppo di individui sviluppi una miocardite, con la possibilità di rivalutare per loro il rapporto rischio/beneficio.

Tabella 1. Cont.

Publicazione	Sondaggio attivo o passivo e periodo di follow-up	Popolazione analizzata	Frequenza della miocardite	Frequenza di pericardite e Altri eventi cardiaci
Massari et al. doi: 10.1371/journal.pmed.1004056 [77]	Indagine passiva, studio di coorte retrospettivo. Tempo di osservazione di almeno 21 giorni.	Adolescenti/giovani (12-39 anni).	441 casi (12-39 anni) miocardite/pericardite M: 3: 100.000. F: 1:100.000 dopo la prima dose, dopo la seconda dose: 0,7:100.000.	A 53 giorni dalla seconda dose è stato registrato 1 decesso per pericardite.
Naved et al. doi: 10.1503/cmaj.220676 [83]	Indagine passiva, studio di coorte retrospettivo. Tempo di osservazione di almeno 7 o 21 giorni.	Popolazione totale >1 anno. 99 casi a 7 giorni (80 M) e 141 casi a 21 giorni (105 M).	Frequenza totale a 7 giorni, M, 12-17 anni: 2,64:100.000 e 18-29 anni (2,63:100.000). A 21 giorni in 12-17 anni: 2,95:100.000, e 18-29 anno 2,97:100.000. Frequenza > per le seconde dosi (148:100.000).	179 casi di mio/pericardite a 7 giorni e 308 casi a 21 giorni. Frequenza mio/pericardite: 1,75:100.000 nei 18-29 anni.
Montgomery et al. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2833 [59]	Indagine passiva, retrospettiva Studio di coorte. Tempo di osservazione di almeno 30 giorni.	Popolazione totale 3,5:100.000 per anno.	4,36:100.000/M per anno.	Non riportato.
Mevorach et al. doi: 10.1056/NEJMc2116999 [62]	Indagine passiva, retrospettiva studio di coorte. Tempo di osservazione di almeno 30 giorni per le seconde dosi.	Solo adolescenti (12-15 anni).	1:12.361 per M, 12-15 anni. 1:144.439 per F, 12-15 anni.	Non riportato
Boehmer et al. doi: 10.15585/mmwr.mm7035e5 [65]	Indagine passiva, retrospettiva Studio di coorte. Tempo di osservazione non riportato.	Tutte le età 146:100.000 per l'intera popolazione.	187:100.000 per M, e 109:100.000 per F.	Non riportato
Shi et al. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950 [66]	Attivo ma ricoverato in ospedale	Popolazione totale. Nessuna classificazione per età e sesso, ma studio sui pazienti ricoverati.	19,7% di incidenza per le persone ricoverate per COVID-19	Non riportato
Guo T. et al. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017 [67]	Attivo ma ricoverato in ospedale.	Popolazione totale. Nessuna classificazione per età e sesso, ma studio condotto su pazienti ricoverati.	27,80% di incidenza per le persone ricoverate per COVID-19.	Non riportato.
Daniels et al. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2065 [70]	Indagine attiva sugli studenti universitari COVID-19, non vaccinati, con storia di COVID-19.	Popolazione totale. Nessuna classificazione per età e sesso, ma studio sui pazienti ricoverati.	2,3% di incidenza per i pazienti con COVID-19.	Troponina ad alto livello.
Chiu et al. doi.org/ 10.1007/s00431-022-04786-0 [86]	Indagine attiva	Il vaccino BNT162b2 somministrato a studenti in età scolare (tra i 12 e i 18 anni) attraverso un programma di sistema scolastico.	ECG anormale nell'1% dei casi.	Il 17,1% degli studenti ha avuto una sintomi cardiaci dopo la seconda dose di vaccino.

3. Sicurezza del vaccino COVID-19 in pazienti autoimmuni e con una storia di miocardite

Per quanto riguarda il rischio di miocardite e il rischio della vaccinazione COVID-19 e COVID-19 per le persone con malattie autoimmuni, vale la pena di citare l'articolo di Ramirez et al. [25], pubblicato di recente su questa rivista. Infatti, questo lavoro ha preso in considerazione non solo le problematiche relative alla somministrazione del vaccino COVID-19 a persone con malattie autoimmuni, in questo caso pazienti con LES, ma anche la loro storia di miocardite. Sebbene diversi lavori si siano concentrati sulla somministrazione di vaccini COVID-19 a persone con autoimmunità, questo è il primo a considerare il problema della somministrazione di vaccini COVID-19 a pazienti affetti da LES con una storia di miocardite. A questo proposito, il lavoro è interessante perché sottolinea un aspetto importante da tenere in considerazione quando si utilizzano questi interventi farmacologici per le persone a rischio. Nel LES, la miocardite può essere presente in diversi pazienti ma non sempre viene diagnosticata [84,87].

Purtroppo, data la frequenza precedentemente riportata di miocardite osservata dopo l'uso di vaccini genetici COVID-19, a causa del numero di pazienti analizzati in questo studio, è improbabile che si riveli un effetto. Lo studio ha incluso solo 13 pazienti,

Le persone affette da patologie autoimmuni come il LES possono soffrire di una precedente miocardite e, pertanto, devono essere monitorate con maggiore attenzione. Questo vale anche per altre malattie autoimmuni, ad esempio la sclerosi sistemica (SSc), una patologia autoimmune mediata da anticorpi, che coinvolge il cuore. In molti pazienti è presente una miocardite, difficile da rilevare senza l'uso della risonanza magnetica cardiovascolare (CMR) [88]. Vale la pena notare che l'articolo di Ramirez et al. ha riportato che tutti i pazienti monitorati hanno mostrato un aumento della troponina T, un marker di danno cardiaco [89,90], dopo l'inoculazione. Ciò suggerisce che quasi tutte le iniezioni di vaccino COVID-19 causano potenzialmente un danno alle cellule cardiache, poiché la misurazione della troponina indica sempre un danno cardiaco [91].

Sebbene il marker sia diminuito nel tempo, il fatto che in un piccolo gruppo di pazienti questo fenomeno fosse presente in tutti gli individui dovrebbe invitare alla cautela nella somministrazione di questi interventi farmacologici a persone a rischio con una storia di miocardite.

I pazienti affetti da LES sono stati seguiti per diversi mesi, e questo è un altro fattore cruciale nello studio di Ramirez et al., poiché il rischio di miocardite o pericardite è elevato dopo 14-21 giorni dalla somministrazione della dose, ma la miocardite subclinica può mostrare i suoi effetti in una fase successiva. Senza gli esami strumentali e le analisi del sangue, gli studi citati non avrebbero mai scoperto una miocardite o una miocardite subclinica. Si può ipotizzare che i problemi cardiaci possano manifestarsi anche a distanza di mesi (per i possibili motivi, si vedano i paragrafi successivi). È fondamentale monitorare i pazienti prestando attenzione ai sintomi riferiti dai pazienti, ma anche utilizzando esami strumentali, come l'ecocardiografia, ed esami del sangue specifici. Nel lavoro di Ramirez et al. è stata eseguita questa indagine attiva, anche se non per tutti i pazienti.

Un altro aspetto importante del lavoro di Ramirez et al. è che più della metà dei pazienti analizzati assumeva immunomodulanti e immunosoppressori al momento del vaccino COVID-19. Questo potrebbe aver influenzato le risposte immunitarie infiammatorie dei pazienti alla terapia a base di mRNA, riducendone l'ampiezza. Questo potrebbe aver influenzato le risposte immunitarie infiammatorie dei pazienti alla terapia a base di mRNA, riducendone l'ampiezza. Pertanto, è possibile che l'eccesso di infiammazione indotto dal vaccino possa essere in parte superato dai farmaci che questi pazienti assumono di routine. Ciò è effettivamente riportato nella meta-analisi citata in precedenza, in cui un eccesso di terapie soppressive ha comportato un maggior numero di ricoveri e decessi, mentre la monoterapia soppressiva è risultata protettiva [48] in questi pazienti. Lo scenario dell'articolo di Ramirez et al. è rappresentativo di ciò che avviene di solito nella pratica reumatologica (utilizzo di terapie soppressive), il che aumenta il valore traslazionale dei dati per i clinici. È probabile che l'assunzione di immunosoppressori possa ridurre il rischio di eventi avversi nelle persone con LES e altre patologie autoimmuni. Naturalmente, se questo si traduca in un minore effetto di protezione dalla malattia COVID-19 non è del tutto chiaro al momento. Bilanciare l'infiammazione con immunosoppressori a basso dosaggio potrebbe essere un modo per ridurre al minimo gli eventi avversi in questi pazienti, garantendo al contempo la protezione dalla COVID-19 grave. Tuttavia, questo beneficio non è stato dimostrato. Al contrario, è stato riportato che i pazienti affetti da malattie autoimmuni, così come altre categorie di persone a rischio, come i pazienti trapiantati o affetti da cancro [92,93], probabilmente sviluppano una risposta inferiore ai vaccini. Questo dato viene sempre considerato come una dimostrazione del fatto che questi pazienti dovrebbero ricevere continui boost. Tuttavia, considerando l'effetto additivo delle dosi rispetto all'espressione continua della proteina Spike nell'organismo (si veda sotto), si dovrebbe essere cauti nel somministrare vaccinazioni continue. Soprattutto, e questo fatto ha rilevanza sia per le persone a rischio che per quelle sane, è stato dimostrato che questo tipo di vaccinazioni altera le risposte immunitarie naturali [94]. Una tecnica di *scRNA-seq* ha rivelato alterazioni drammatiche nell'espressione genica delle cellule immunitarie dopo la vaccinazione e una diminuzione delle cellule T CD8- positive. Quest'ultima alterazione può compromettere la capacità del sistema immunitario di combattere gli agenti patogeni con la riattivazione di virus endogeni, ad esempio gli herpes virus, soprattutto nei pazienti immunodepressi ma anche nelle persone sane [95-98]. Alcuni di questi virus possono a loro volta causare miocardite [99]. A questo proposito, come riportato in

un'esauriente rassegna sugli effetti molecolari dei vaccini a mRNA, il tipo di sostituzioni di basi nell'mRNA inoculato dal liposoma [100] potrebbe avere un ruolo nel deprimere le normali risposte immunitarie. In effetti, gli interventi farmacologici a base di mRNA per altre condizioni in cui

La presenza di N-metil pseudouridina (la stessa sostituzione di base presente nei vaccini con mRNA COVID-19) è stata proposta per sopprimere o attenuare l'immunità [100-102]. L'effetto è probabilmente dovuto all'induzione di meccanismi regolatori che smorzano la produzione di interferone di tipo I ed è stato fortemente favorito dal tipo di mRNA modificato utilizzato. Se questa modifica può essere utile in contesti autoimmuni per smorzare l'eccessiva risposta immunitaria verso il self, la stessa modifica può provocare una depressione dell'immunità dopo ripetute somministrazioni di mRNA-vaccino attraverso meccanismi simili a quelli descritti nell'articolo di Krienke et al. pubblicato sulla rivista *Science* [101]. Questi aspetti potrebbero essere studiati più in dettaglio [101,102]. Infatti, come discusso di seguito, sia l'mRNA dei vaccini che l'antigene Spike stesso non sono espressi transitoriamente (o localmente [103]) nell'organismo, ma persistono per periodi di tempo relativamente lunghi.

Un recente studio conferma che, rispetto ai donatori sani, i pazienti con LES sviluppano una risposta anticorpale inferiore dopo la somministrazione del vaccino COVID-19, anche in assenza di farmaci che sopprimono le risposte immunitarie [104]. Gli autori sostengono che le cellule T autoreattive hanno avuto un'attivazione ridotta dopo la somministrazione del vaccino COVID-19. Tra i 36 pazienti studiati, 2 (5,56%) hanno avuto ricadute di lupus con induzione di trombo-citopenia e nefrite, condizioni non lievi. Questo studio conferma in qualche modo che i vaccini a mRNA possono smorzare la risposta immunitaria. Pertanto, l'inibizione generale delle cellule T autoreattive è probabilmente dovuta alla soppressione immunitaria generale causata dai vaccini a mRNA. Come già detto, la soppressione immunitaria può essere dovuta alle sostituzioni di basi nella molecola di mRNA [101].

Infine, nel lavoro di Ramirez et al. è stato osservato un aumento significativo del dominio costituzionale dell'indice BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) nei pazienti affetti da LES dopo la somministrazione del vaccino COVID-19. Nessun paziente ha avuto bisogno di modifiche al trattamento a medio termine della terapia. Tuttavia, gli autori concordano sul fatto che un monitoraggio regolare dei pazienti con malattie autoimmuni, soprattutto in caso di fenotipi più gravi, dovrebbe far parte delle loro cure standard. In considerazione dell'innalzamento dei marcatori di danno cardiaco, dell'aumento di BILAG e dell'indicazione in letteratura che la frequenza delle miocarditi indotte da COVID-19 non è più frequente e più rischiosa di quella delle miocarditi indotte dai vaccini, il rapporto rischio/beneficio della somministrazione di dosi continue potrebbe richiedere una revisione. Questa revisione è particolarmente necessaria nel caso di pazienti giovani, sia nella popolazione a rischio che in quella sana. Non da ultimo, i pazienti affetti da LES possono spesso sviluppare problemi renali (nefrite lupica) e un recente studio ha riscontrato un rischio raddoppiato di ricaduta della malattia nei pazienti con una malattia renale, pur considerando la vaccinazione COVID-19 sicura per questi pazienti [105].

4. Possibili meccanismi del danno tissutale/organo indotto dal vaccino sull'mRNA COVID-19 e strategie di evasione immunitaria del virus

In questa sezione, descriviamo i meccanismi molecolari che possono spiegare gli eventi avversi genetici del COVID-19, nonché i meccanismi immunologici alla base della fuga dei virus varianti dalle risposte immunitarie.

4.1. Diffusione e persistenza della proteina spike del SARS-CoV-2 nell'organismo

All'inizio della campagna di immunizzazione COVID-19, molti mass media e organi dei servizi sanitari di tutto il mondo hanno ripetuto che il materiale inoculato sarebbe rimasto nel muscolo deltoide, e solo per pochi giorni. La percezione del pubblico era che l'mRNA si degradasse rapidamente, cosa che non vale per l'mRNA modificato utilizzato nei vaccini COVID-19 [100,103,106]. Gli studi di biodistribuzione, come ad esempio nel rif. [103], sulle microparticelle liposomiali (LNPs) hanno dimostrato che il materiale non si ferma al sito di inoculazione. In uno studio successivo, gli autori propongono un nuovo tipo di vaccini a base di mRNA che utilizzano un diverso tipo di microparticelle lipidiche per incapsulare l'mRNA. In effetti, gli autori dichiarano che ciò è utile "per consentire la ritenzione delle particelle di vaccino nel sito di iniezione, evitando così che le particelle di vaccino

scatenino effetti collaterali organo-specifici" [106]. Questi risultati sono rilevanti almeno per i prodotti a base di mRNA. Tuttavia, i vaccini a DNA possono avere effetti simili, soprattutto in caso di traduzione incontrollata di Spike e di elevata lisciviazione dai tessuti [106-108]. Attualmente,

diversi lavori in letteratura dimostrano che l'mRNA vaccinale e la Spike tradotta viaggiano in vari distretti corporei, con un'espressione che non è così transitoria [106-108], un concetto che viene rivisto anche in [109]. Il prodotto mRNA della proteina Spike persiste nei linfonodi per almeno due mesi ed è presente nelle microvescicole per almeno 3 mesi dopo l'inoculazione [106-108]. Spike, in particolare la sua subunità 1 (S1), circola nel sangue dopo l'inoculazione fino a 29 giorni, come dimostrato in un altro studio [108]. In persone senza effetti avversi apparenti durante il breve periodo di osservazione successivo all'inoculazione, una media di 50/70 pg/mL di proteina Spike era misurabile nel sangue [108]. È interessante notare che questa concentrazione è comunque nello stesso intervallo della quantità di Spike misurata dagli stessi autori in un altro studio, in cui era rilevabile la presenza di Spike (subunità S1) nella circolazione di persone ricoverate per COVID-19 [110]. In quel lavoro, il criterio scelto dagli autori per classificare i pazienti "a basso" e "ad alto Spike" è stato fissato a 50 pg/mL (quindi questa concentrazione è stata considerata rilevante). I livelli circolanti di S1 più elevati erano quelli correlati a un caso grave di COVID-19. Ciò può riflettere una carica virale più elevata. Ciò potrebbe riflettere una carica virale più elevata in questi pazienti gravemente colpiti. È anche possibile che l'associazione di una maggiore concentrazione di proteina Spike (e in particolare di S1) con la gravità della COVID-19 rifletta anche la tossicità intrinseca della proteina Spike stessa (si veda il paragrafo successivo).

In uno studio pubblicato di recente, diretto dallo stesso ricercatore principale dei due lavori sopra citati e che ha analizzato casi di miocardite negli adolescenti, gli autori hanno documentato livelli più elevati di espressione delle proteine Spike a lunga durata circolanti nei pazienti con miocardite rispetto ai pazienti senza miocardite [111].

È interessante, a questo proposito, che i livelli di proteina Spike in una donna con eventi avversi dopo l'inoculazione erano molto più alti in circolazione [112]. In particolare, la proteina Spike è stata trovata in particolari tipi di macrofagi dopo 16 mesi dall'ultima inoculazione [113]. È interessante notare che i monociti/macrofagi reclutati svolgono un ruolo nell'infiammazione cardiaca e un'analisi trascrittomica dopo la vaccinazione con mRNA ha rivelato una profonda alterazione di queste cellule nelle persone con miocardite indotta da vaccino [114]. Se i monociti/macrofagi reclutati esprimono Spike, e questo processo non è escluso dal lavoro in ref [113], la risoluzione dell'infiammazione potrebbe essere ritardata. Pertanto, l'espressione di Spike da parte dei macrofagi infiltranti il cuore merita di essere valutata in studi futuri.

La proteina Spike è stata visualizzata anche nelle biopsie cardiache di persone affette da miocardite dopo l'inoculazione del vaccino COVID-19, che presentavano una consistente infiltrazione di cellule immunitarie nel cuore [115]. Spike, o l'mRNA che lo codifica, potrebbe aver raggiunto il cuore, provocando l'effetto indesiderato di attivare una risposta citotossica contro questo organo. Vale la pena di notare che questo fenomeno è stato osservato con diversi tipi di vaccini, sia a RNA che a DNA COVID-19. Recentemente sono stati visualizzati spike nel cuore e nel cervello di una persona morta 15 giorni dopo la terza dose di un vaccino a mRNA [116]. Lo spike è stato rilevato nelle lesioni cutanee da herpes zoster di una persona inoculata che ha sofferto di questa infezione dopo l'inoculazione [117]. L'mRNA che codifica per la proteina Spike è stato rilevato mediante ibridazione in situ in una biopsia epatica di un paziente che ha presentato epatite dodici giorni dopo il vaccino Pfizer [118]. È interessante notare che in un precedente lavoro è stato analizzato l'infiltrato cellulare di una biopsia epatica di un paziente affetto da epatite dopo la vaccinazione con COVID-19; è stato dimostrato che la biopsia conteneva cellule T CD8 specifiche per Spike attivate, identificate mediante tetrameri peptide-MHC [119].

I due esempi riportati nel lavoro di Martin-Navarro et al. e Boettler et al. [118,119], dimostrano quanto già discusso e illustrato in un precedente lavoro [120], in cui si sottolineava come *"ogni cellula umana che assume le LNP e traduce la proteina virale (nel caso dei vaccini a mRNA), o che viene infettata dall'adenovirus ed esprime e traduce la proteina virale (nel caso dei vaccini a base di adenovirus), viene inevitabilmente riconosciuta come una minaccia dal sistema immunitario e uccisa"*. In questo caso, quindi, la risposta immunitaria inizierà sempre come un insulto citotossico. Se l'antigene viene espresso nel posto sbagliato (in questo caso, il fegato), si verificherà un'infiammazione (epatite). Infatti, l'antigene Spike non è solo assorbito dalle cellule, ma è anche prodotto endogenamente grazie al materiale genetico internalizzato. Ciò implica che la sua

degradazione avverrà anche attraverso la via proteasomica, portando a un'inflammazione (epatite).

a una massiccia (in caso di elevata traduzione) presentazione incrociata attraverso il complesso proteico MHC I, che si trova sulla membrana cellulare di potenzialmente tutti i tipi di cellule nucleate, guidando l'effetto citotossico dei linfociti CD8. Di solito, le vie di presentazione incrociata avvengono in cellule specializzate nella presentazione dell'antigene di un tipo particolare chiamate cellule dendritiche, che sono quelle che portano l'antigene ai linfociti per adescare le cellule immunitarie adattative [121]. I vaccini genetici, soprattutto quelli a mRNA, possono quindi comportarsi in modo simile ai virus senza uno specifico tropismo cellulare [122], alterando così la normale interazione tra il sistema immunitario e gli agenti patogeni. In questo caso, l'antigene può entrare, essere espresso per un lungo periodo di tempo e guidare la rappresentazione incrociata in qualsiasi tipo di cellule del pool immunitario. Qualsiasi cellula immunitaria sarà percepita dal sistema immunitario adattativo come infetta e verrà distrutta, inducendo potenzialmente una soppressione immunitaria. Questo è il motivo per cui l'articolo richiedeva una valutazione approfondita della biodistribuzione sia per i vaccini a mRNA che a DNA [120]. L'autore ricorda uno studio farmacocinetico condotto da Pfizer per l'agenzia regolatoria giapponese, in cui è stato riscontrato che gli LNP si accumulano nella milza, nel fegato, nell'ipofisi, nella tiroide, nelle ovaie e in altri tessuti.

Tutti questi lavori concordano nel sostenere i risultati di studi recenti e passati, che dimostrano che un liposoma ha la capacità di viaggiare in vari distretti corporei [103,123]. Purtroppo, lo stesso può accadere con i vettori a base di DNA [115]. Inoltre, indicano definitivamente che l'espressione di Spike dopo l'inoculazione non è transitoria, ma può durare molte settimane o mesi. Questa evidenza solleva la questione se sia corretto considerare gli eventi avversi della vaccinazione COVID-19 esclusivamente entro 14-21 giorni dall'inoculazione, dato che i prodotti inoculati persistono per più tempo. Cosentino M. et al. sostengono che i vaccini a mRNA devono essere considerati alla stregua di prodotti farmaceutici e la loro farmacocinetica deve essere studiata in modo più approfondito [124]. Sia l'mRNA che lo Spike sono stati trovati nel latte materno di donne vaccinate, il che dimostra che questi prodotti viaggiano nell'organismo e possono essere escreti con i fluidi biologici [125].

Come già menzionato, l'induzione della via IFN- γ è stata proposta come una componente importante nell'induzione degli effetti collaterali dei vaccini a mRNA [85]; gli autori propongono il concetto che i vaccini a mRNA agiscano in modo simile ai vaccini vivi-attenuati. La stessa firma IFN- γ è stata riscontrata in uno studio successivo [126], che ha utilizzato anche analisi di biologia dei sistemi e di firma trascrizionale, e potrebbe spiegare anche il meccanismo della trombosi (che è anche correlata a problemi cardiaci). Una delle proteine più rilevanti up-regolate dall'IFN- γ è l'IP10 (interferon gamma-inducible protein 10), che è fondamentale nella trombosi e nelle tempeste di citochine. Il vaccino mRNA BNT162b2 è stato trovato in grado di dare un segnale simile all'attivazione delle piastrine indotta dall'LPS, che rilascia, tra i vari fattori, il PF4 (fattore 4 delle piastrine), noto anche come CXCL4. Vorremmo sottolineare che le vie evidenziate da questi studi sono molto rilevanti per la patogenesi delle malattie autoimmuni. Sia l'IP10 che il CXCL4 sono elevati nelle vasculiti e sia il CXCL4 che l'IP10 sono notoriamente up-regolati e svolgono un ruolo significativo in diverse malattie croniche, tra cui la SSa, il LES e la psoriasi [127-130].

4.2. Ruolo patogeno della proteina spike del SARS-CoV-2

La biodistribuzione dell'mRNA e dello Spike, la persistenza relativamente lunga di questa proteina nelle persone inoculate e la presenza della proteina nel distretto di danno tissutale successivo agli eventi avversi sopra riportati inducono a chiedersi quale sia il ruolo della proteina Spike prodotta dopo l'inoculazione del vaccino. Questa Spike interferisce con la fisiologia naturale della persona vaccinata, contribuendo al danno tissutale/organico e, in ultima analisi, nello scenario peggiore, alla morte? In effetti, bisogna considerare che l'antigene Spike (e lo stesso mRNA modificato) non è un fattore biologicamente inattivo, ma può entrare in una serie di percorsi molecolari che si verificano in un organismo, compresi i percorsi guidati dagli anti-oncogeni [102]. La somministrazione agli animali della sola proteina Spike ha ricapitolato la maggior parte delle caratteristiche della prima malattia COVID-19, suggerendo che Spike esercita una parte consistente degli effetti tossici del SARS-CoV-2 [131]. L'effetto dello Spike del SARS-CoV-2 è stato studiato in vivo in

modelli animali e in vitro sulle cellule immunitarie e sulle cellule endoteliali, e si sono

è una pletora di articoli su questo argomento. Lo spike può danneggiare i cardiomiociti [132] e i periciti cardiologici [133] e ha una serie di effetti patogeni, tra cui l'interferenza con le vie che tengono sotto controllo lo sviluppo del cancro (per una rassegna, si veda [102]). Lo spike è anche causa indipendente di malattie cardiovascolari [134]. L'iniezione endovenosa di mRNA di COVID-19 da vaccini ha indotto una miocardite nei topi [135]. Questo lavoro potrebbe indicare che anche la proteina Spike codificata dai vaccini a mRNA possiede un effetto patogeno (la sua funzione non è diversa da quella della Spike naturale). Sono necessari altri studi affiancati che utilizzino la Spike naturale e quella prodotta dal vaccino. Ciò implica che alti livelli di proteina Spike circolante possono essere dannosi. È ovvio chiedersi se il verificarsi di eventi avversi sia in qualche modo correlato alla quantità di proteina tossica espressa. La Spike può raggiungere organi bersaglio vitali attraverso la circolazione. Alcune persone potrebbero produrre più Spike o produrlo nel posto sbagliato. Infatti, i liposomi entrano in qualsiasi cellula e non possono distinguere tra i tessuti. I liposomi possono anche entrare e indurre l'espressione di Spike nelle cellule immunitarie. In effetti, è stato dimostrato che il vaccino a base di mRNA riprogramma l'immunità sia adattativa che innata [136], interferendo così con le risposte immunitarie naturali. I cambiamenti nell'immunità possono essere trasmessi alle generazioni successive in modelli animali [137]. Lo Spike, legandosi al suo recettore ACE2, può modificare l'attività catalitica di questo recettore e dell'enzima o direttamente down-regolare il recettore, impedendone le funzioni [138]. L'ACE2 è importante per attenuare l'infiammazione e la pressione sanguigna, e dopo la somministrazione del vaccino COVID-19 è stato osservato un aumento della pressione sanguigna che dura alcuni giorni [139,140]. In un caso, secondo un altro studio, 1 partecipante su 797 è stato ricoverato in ospedale a causa dell'ipertensione arteriosa dopo la somministrazione del vaccino COVID-19 [141]. Sebbene sia considerato raro, un aumento della pressione sanguigna, anche se transitorio, in persone a rischio con patologie cardiache o con pressione alta stabile può essere fatale. Lo Spike danneggia le cellule endoteliali negli animali, promuove l'infiammazione e l'apoptosi cellulare e altera l'integrità della barriera emato-encefalica [142-145]. Lo spike induce l'infiammazione endoteliale mediata dalla segnalazione dell'integrina [146] e compromette le funzioni delle cellule endoteliali attraverso l'ACE2 [147]. La persistenza e l'attività dello spike possono essere responsabili della manifestazione della COVID-19 lunga [148]. Questa proteina antigenica può anche attivare la cascata del complemento inducendo l'aggregazione piastrinica [149], il che potrebbe spiegare l'induzione della trombosi, una pericolosa reazione avversa causata da questi vaccini, come riportato sopra. Lo Spike media il danno delle cellule staminali ematopoietiche [150] attivando l'inflammasoma. Modifica il metabolismo delle cellule endoteliali cerebrali e destabilizza l'omeostasi microvascolare [151,152]. Vale la pena notare che la sequenza Spike presenta un frammento aminoacidico con caratteristiche di "superantigene" [153], che può favorire l'infiammazione e la tempesta di citochine [154]. I superantigeni [153] sono un gruppo di molecole che hanno in comune un'attività stimolatoria estremamente potente per i linfociti T. Il prototipo di superantigene è il virus della febbre di Alzheimer. Il prototipo di superantigene è l'enterotossina B stafilococcica (SEB), prodotta da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Sono state descritte somiglianze strutturali tra la SEB e un frammento della proteina Spike del SARS-CoV-2 [154]. Questo effetto superantigene di Spike potrebbe spiegare la "*sindrome infiammatoria multisistemica*" (MIS-C) nei bambini/adolescenti dopo il COVID-19, un fenomeno osservato anche dopo i vaccini COVID-19 [155-159]. Tuttavia, un recente lavoro ha dimostrato che Spike non è in grado di agire come superantigene in linee cellulari umane in vitro [160]. Sarà interessante verificare l'effetto di parti più piccole della proteina Spike in relazione al loro possibile effetto citotossico per capire cosa causa un'infiammazione così elevata.

Spike è anche responsabile della formazione di sincizi che mediano l'eliminazione dei linfociti [161], un effetto non condiviso da Omicron [24]; concorre allo stress ossidativo inducendo l'apoptosi dei macrofagi [162]. In conclusione, nella letteratura attuale esistono una miriade di rapporti sugli effetti patogeni dello Spike del SARS-CoV-2 (per quanto riguarda lo Spike delle varianti iniziali). Una pubblicazione preprint su Spike ha dimostrato che la proteina entra nel nucleo delle cellule epiteliali umane grazie alla presenza di un nuovo segnale di localizzazione nucleare [163], assente in altri

coronavirus. Spike potrebbe trasportare l'mRNA nel nucleo, un fenomeno che potrebbe avere diverse implicazioni per il mantenimento genetico delle cellule [[164](#)].

4.3. Meccanismo di invasione immunitaria dei virus mutanti e dei vaccini

Un altro problema nella produzione di vaccini genetici, ma anche di vaccini più tradizionali basati sull'uso dello Spike come antigene unico, è il fatto che i virus a RNA sono solitamente inclini a mutare [165]. Tra questi virus, il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e il virus dell'epatite-C (HCV) sono i più variabili e questa variabilità ha reso lo sviluppo di vaccini una sfida [166-169]. I vaccini antinfluenzali non sempre funzionano correttamente [168] a causa di meccanismi simili (vedi sotto). Infatti, un'insidia è dovuta alla formazione di varianti virali di fuga e al potenziamento anticorpo-dipendente, che si verifica anche nel COVID-19 (ADE) [170-173]. L'ADE è un fenomeno per cui gli anticorpi antivirali non neutralizzano gli epitopi della variante, ma aiutano il virus mutante a entrare nelle cellule, aumentando paradossalmente il potenziale infettivo. Può essere collegato al ben noto fenomeno precedentemente denominato "*peccato antigenico originale*", che è anche chiamato "*imprinting immunitario*"; questo fenomeno è impartito dal riconoscimento di precedenti varianti virali [170-173]. L'imprinting immunitario si verifica quando il sistema immunitario ha riconosciuto una determinata variante virale e poi incontra una seconda variante molto simile. Il fenomeno dell'imprinting immunitario, che rovina il meccanismo di difesa immunitaria e causa la fuga del virus, è noto da decenni [170-174]. Riguarda gli anticorpi, ma anche le risposte delle cellule T. Sia le cellule citotossiche che quelle T-helper possono essere attivate in modo improprio in presenza di epitopi di varianti del virus [174,175]. Le cellule T sono cruciali nell'immunità e nell'immunità indotta dal vaccino, poiché orchestrano l'attivazione delle cellule T citotossiche e le risposte immunitarie umorali (le cellule T helper follicolari, Thf, sono necessarie per l'instaurazione della risposta anticorpale neutralizzante), e questo vale per lo sviluppo della risposta immunitaria anti-SARS-CoV2 [176]. Tuttavia, mutazioni spontanee nei siti di contatto dei recettori delle cellule T (TCR) all'interno di singoli epitopi virali possono, in alcune circostanze, abrogare o "antagonizzare" il riconoscimento dell'epitopo wild-type corrispondente; tali mutazioni possono contribuire alla persistenza virale. In passato, alcuni lavori fondamentali hanno riportato il fenomeno dell'antagonismo del TCR: Le cellule T specifiche per un epitopo antigenico non sono in grado di rispondere, o rispondono in modo alterato, a un secondo epitopo antigenico, che definiamo ligando peptidico alterato (APL) e che è molto simile all'epitopo antigenico incontrato in precedenza [174,177]. L'effetto APL è stato dimostrato per l'antigene dell'emoagglutinina dell'influenza (HA) [177] e successivamente per il riconoscimento degli epitopi variabili dell'HCV [178]. È stato dimostrato che le varianti dell'HIV agiscono come agonisti parziali, cioè attivatori parziali del TCR [179]. Dato che l'antigene Spike degli attuali vaccini a mRNA, anche di quelli nuovi, è derivato da varianti di coronavirus non più predominanti, potrebbe essere in atto un fenomeno di antagonismo del TCR e di imprinting immunitario. Da un lato, data la persistenza dello Spike del vaccino riportato sopra, è probabile che gli epitopi derivati dalle nuove varianti vengano presentati alle cellule immunitarie adattative, insieme allo Spike codificato dai prodotti mRNA. L'interazione di un TCR con un APL può dare luogo a fenotipi molto diversi delle cellule T, che vanno dall'induzione di funzioni stimolatorie selettive al completo spegnimento della capacità funzionale delle cellule T [179]. Un vaccino contro più proteine, o un vaccino diretto a una regione meno variabile, potrebbe essere più efficace e attenuare questi meccanismi di evasione che agiscono sulle cellule T. A sua volta, poiché le cellule T sono necessarie per la produzione di anticorpi neutralizzanti, potrebbe verificarsi una neutralizzazione inefficiente delle nuove varianti [180,181]. Queste vie, insieme all'incapacità degli anticorpi di neutralizzare le nuove varianti, possono essere alla base dell'ADE. I vaccini aggiornati non possono superare questo meccanismo perché le nuove varianti si diffondono continuamente in tutto il mondo.

4.4. Autoimmunità dopo la somministrazione di COVID-19

Come già menzionato, esistono prove cliniche di autoimmunità e di insorgenza di malattie autoimmuni sia dopo l'infezione da SARS-CoV-2 sia dopo la vaccinazione con i prodotti genetici di COVID-19 [182,183]. È interessante notare che il recettore ACE2 che si lega allo Spike diventa il bersaglio degli autoanticorpi [184] nel COVID-19. Sarà importante verificare se i vaccini inducono questo tipo di autoanticorpi. Vale la pena notare che gli anticorpi anti-ACE2 sono

già presente nei pazienti con vasculite e LES come parte del repertorio autoreattivo di questi pazienti [185].

Esistono prove in silico di una potenziale reattività incrociata tra la proteina Spike del SARS-CoV-2 e le autoproteine umane [186,187]. In linea con questo fenomeno, gli anticorpi monoclonali umani contro il SARS-CoV-2 reagiscono in vitro a molteplici autoantigeni, compresi gli antigeni cardiaci [188]. Sono state riportate evidenze istopatologiche di infiammazione miocardica in soggetti con miocardite post-vaccino con infiltrato linfocitario, suggestivo della presenza di un attacco autoimmune [189,190].

L'elenco delle modalità di possibile "mimetismo molecolare" è consistente in letteratura e non possiamo citare tutti i lavori in questa sede. Esistono anche rapporti che negano l'evidenza di una reattività incrociata tra la sequenza della proteina Spike e i classici epitopi auto-associati alla miocardite [191]. Naturalmente, lo sviluppo di autoimmunità dopo la vaccinazione COVID-19 può essere dovuto a una particolare predisposizione del singolo individuo. Questo è il motivo per cui ogni individuo che riceve uno dei vaccini COVID-19 attualmente in uso necessita di un'anamnesi prima di assumere ulteriori dosi. La vaccinazione indiscriminata di massa non è una strategia, soprattutto nella fase attuale, caratterizzata da una minore letalità delle nuove varianti e da un protocollo di cura consolidato. Un attacco di tipo autoimmune può verificarsi se l'informazione genica per Spike viene trasportata in un distretto corporeo specifico, favorendo l'espressione di Spike in tessuti indesiderati (per esempio, organi vitali come il fegato o il cuore) e la presentazione dell'epitopo di Spike alle cellule T. La conseguenza del meccanismo d'azione di questi vaccini potrebbe essere un attacco di tipo autoimmune da parte delle cellule T all'organo, come se il virus [115] infettasse quest'ultimo. Suggerimenti sul ruolo di questi meccanismi nell'infiammazione d'organo sono stati riportati in precedenza per i casi di epatite post-vaccino indotta. In effetti, dopo la vaccinazione sono stati osservati non solo casi di miocardite ma anche di epatite [192-194]. Sarebbe preferibile che i vaccini a base di mRNA o addirittura di DNA inducessero una reazione locale (come i vaccini classici), invece di una reazione di tipo sistemico, che imita un'infezione disseminata.

Tornando all'articolo di Ramirez et al. [25], non è stata trovata alcuna evidenza clinica di esacerbazione della miocardite nei pazienti con LES analizzati. Questo è un buon inizio, ma, ancora una volta, sono necessari studi più ampi. L'esacerbazione dell'autoimmunità può svilupparsi successivamente. Oltre al meccanismo descritto relativo all'espressione di Spike in sedi indesiderate di organi vitali, l'autoimmunità già consolidata può aumentare a causa di somministrazioni di dosi continue. Gli autori tendono a escludere l'induzione *de novo* dell'autoimmunità nei pazienti con LES, ma ciò deve essere dimostrato. È stato infatti osservato che i pazienti con una malattia autoimmune possono soffrire di ulteriori condizioni autoimmuni [195] e sono suscettibili di sviluppare una malattia più grave e sistemica in alcuni momenti della loro vita. Ad esempio, i pazienti affetti da psoriasi possono sviluppare l'artrite psoriasica nel 30-40% dei casi [196] e le persone affette da lupus cutaneo possono sviluppare il LES nel 18% dei casi [197]. Il lavoro di Ramirez et al. riporta che gli eventi avversi possono essere maggiori con le infezioni naturali che dopo la vaccinazione, sia nella popolazione generale che nei pazienti con disturbi immunomediati. Abbiamo discusso in precedenza che lo scenario riportato da Ramirez et al. non è proprio così, almeno per quanto riguarda la miocardite. Soprattutto, bisogna sempre tenere presente che questa ipotesi non è confermata con le varianti Omicron. Purtroppo, a seconda del tipo di vaccino a mRNA, gli eventi avversi possono essere importanti, soprattutto se il cuore viene danneggiato. Gli eventi avversi comprendono una pletora di manifestazioni diverse, ognuna delle quali è rara di per sé, ma queste manifestazioni non sono più rare se considerate nel loro insieme. Se i vaccini prevenissero le infezioni, l'inoculazione continua potrebbe avere un senso. Poiché le persone che hanno ricevuto tre o più richiami possono comunque avere infezioni sintomatiche e rischiare l'ospedalizzazione, il rischio potrebbe essere duplice: i rischi della malattia COVID-19 e della vaccinazione COVID-19 potrebbero agire in modo additivo.

5. Conclusioni

Questa panoramica sugli eventi avversi del vaccino COVID-19 e COVID-19 non intende

discutere l'efficacia del vaccino COVID-19 contro la variante originale e le prime varianti del SARS-CoV-2, poiché tale efficacia è stata documentata da pubblicazioni in occasione del primo lancio del vaccino.

vaccini genetici. Le pubblicazioni seminali hanno mostrato una protezione dalla morte e dalla malattia grave dopo due mesi dalla somministrazione del vaccino. Diversi studi hanno documentato un rapido calo dell'efficacia di queste sostanze, calo che è più evidente dopo la diffusione delle diverse varianti di Omicron. Poiché molti studi indicano che le attuali varianti del virus sono meno letali e che esistono terapie efficaci per il trattamento della malattia COVID-19, potrebbe essere il momento giusto per rivedere il rapporto rischio/beneficio di questi interventi farmacologici. Un ulteriore fattore, che mancava all'epoca dei primi studi di efficacia, è che un gran numero di persone acquisisce naturalmente l'immunità anche attraverso le infezioni, comprese quelle pauci-sintomatiche. Pertanto, attualmente, può essere possibile e utile riflettere sugli eventi avversi documentati di questi vaccini basati sui geni. Un piccolo studio, dopo aver analizzato i dati dell'Agenzia per la Sicurezza Sanitaria del Regno Unito, ha rivelato che il tasso di mortalità nelle persone non vaccinate (per cause diverse dal COVID-19) era inferiore a quello osservato nelle persone che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino COVID-19 [198]. Un recente documento dell'"Office for National statistics" del Regno Unito (<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/deathsbyvaccinationstatusengland>) (consultato il 10 ottobre 2022) riporta i dati di mortalità per il COVID-19 e per tutte le cause, escluso il COVID-19, al momento della campagna vaccinale COVID-19. Un'analisi statistica accurata e trasparente di tali dati, che dovrebbe tenere conto di tutte le variabili in gioco, può chiarire i reali effetti dei vaccini genetici. Ad esempio, se si verifica un maggior numero di decessi nelle persone vaccinate, si dovrebbe tenere conto del fatto che, tra queste persone, ci sono molti pazienti a rischio e anziani. Un'analisi dovrebbe essere condotta con la consapevolezza di questa distorsione e dovrebbe dividere i casi in diverse classi di età, stimando la percentuale di persone a rischio nella popolazione più colpita.

Le somministrazioni ripetute (fino a quattro o cinque e oltre) non erano incluse negli studi clinici seminali dei produttori di vaccini, quindi l'intensità e la frequenza degli eventi avversi possono ora cambiare di fronte a un'infezione che ha una mortalità attuale paragonabile o addirittura inferiore a quella dell'influenza [199]. Non sono disponibili studi sull'uomo di grandi dimensioni sui prodotti mRNA aggiornati, che codificano per due tipi di proteine Spike allo stesso tempo, per quanto riguarda la protezione dalla malattia. In un recente rapporto, l'immunogenicità del vaccino bivalente è stata studiata dopo 28 giorni, ma la valutazione della sicurezza si è fermata al giorno 7 [200]. Rispetto alle altre varianti, la variante Omicron ha un'affinità almeno tre volte maggiore per l'ACE2 (l'affinità si basa sull'interazione della proteina Spike con il suo recettore) [24]. Questo potrebbe influenzare la funzione di ACE2 in modo più marcato dopo l'inoculazione, quando diverse molecole Spike del tipo Omicron vengono tradotte e diffuse nell'organismo. Un articolo in preprint ha analizzato, fianco a fianco, le reazioni avverse al vaccino vecchio e a quello bivalente tra 76 operatori sanitari e ha riscontrato un maggior numero di reazioni e una maggiore incapacità lavorativa a causa del vaccino bivalente [201]. Sono necessari altri studi più precisi per il vaccino bivalente e quello precedente.

A questo proposito, un recente studio retrospettivo, condotto in una provincia italiana, afferma che non è stato possibile osservare un aumento del rischio di eventi avversi gravi potenzialmente causati dai vaccini nella popolazione di riferimento. Lo studio afferma di aver effettuato osservazioni per 18 mesi. Tuttavia, dalle tabelle presentate, sembra che le persone vaccinate una volta, e soprattutto quelle vaccinate due volte, ma non quelle vaccinate tre volte, abbiano un rischio maggiore di morte per cause non correlate al vaccino 19 e abbiano il doppio o il triplo delle probabilità di avere un infarto o un ictus, rispetto alle persone non vaccinate. Dopo la terza dose, non sono stati osservati eventi avversi rilevanti. Tuttavia, il follow-up di 18 mesi è valido solo per i non vaccinati, perché i vaccinati sono stati seguiti solo dalla data della prima, seconda o terza dose. In effetti, i giorni di follow-up dei soggetti non vaccinati sono doppi, o più che doppi, rispetto a quelli dei soggetti con una, due o tre dosi. Non è chiaro cosa renda solo i soggetti con tripla vaccinazione meno suscettibili di morte e altri incidenti. Esiste la possibilità, non discussa, che coloro che sono stati meno colpiti dai vaccini abbiano deciso di ricevere la terza dose più tempestivamente. Come affermato anche dagli autori,

nei prossimi anni saranno necessarie ulteriori ricerche per valutare la sicurezza a lungo termine dei vaccini COVID-19 [202]. Sono necessari altri studi. Il rischio di interferenze (anche attraverso i meccanismi sopra descritti di

antagonismo del TCR e imprinting immunitario), poiché questo rischio dipende dal particolare background genetico di ciascun individuo. Il sistema immunitario è a rischio quando affronta più varianti epitopiche contemporaneamente, e questo rischio comporta esiti che, al momento, non è possibile prevedere; tra questi esiti, l'ADE può essere considerata uno dei possibili effetti. "L'anergia dei linfociti T coinvolti nell'immunità antivirale potrebbe derivare dalla continua stimolazione del sistema immunitario. Sebbene ciò non sia provato, un recente lavoro pubblicato su *Science Immunology* mostra come ripetuti stimoli di vaccini basati su mRNA, ma non su DNA, inducano una classe di anticorpi (IgG4), che sono antinfiammatori e dotati di scarse funzioni effettrici (per esempio, minore citotossicità anticorpo-dipendente, ADCC) [203]. Le IgG4 si sviluppano solitamente contro gli allergeni per proteggere l'organismo da risposte immunitarie eccessive. Tuttavia, se questo meccanismo smorza la risposta immunitaria al virus nei riceventi del vaccino a mRNA, invece di indurre una risposta protettiva, è necessario valutare questo processo. Per il momento, sappiamo che gli anticorpi IgG4 anti-Spike sono stati associati a una progressione più grave della COVID-19 e a una prognosi sfavorevole in studi precedenti [204,205]. Altri vaccini convenzionali, studiati dagli autori in un altro lavoro [164], non hanno mostrato l'induzione di questa classe IgG4, anche dopo inoculazioni ripetute [203]. Poiché la produzione di anticorpi corretti dipende dall'aiuto delle cellule T, la tolleranza nelle cellule T è un effetto indesiderato. Per quanto riguarda l'induzione dell'anergia delle cellule T, che porta alla tolleranza, un recente lavoro ha dimostrato l'induzione della tolleranza sia cellulare che umorale dopo la somministrazione ripetuta di booster di vaccino in un modello murino. L'approccio adottato è stato quello di stimolare i topi con stimolazioni ripetute in modo convenzionale, utilizzando una proteina ricombinante del dominio di legame del recettore (RDB) della SARS-CoV-2. Il risultato è stato una drastica riduzione delle cellule T in seguito alla somministrazione ripetuta del vaccino. Il risultato è stato una drastica riduzione degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 e un'alterata attivazione delle cellule T CD4 e CD8; le cellule T hanno acquisito un fenotipo che promuove la tolleranza immunitaria adattativa. Ciò significa anche che la perdita di efficacia della risposta immunitaria potrebbe essere indipendente dal tipo di vaccino e potrebbe riguardare l'effetto negativo di stimolazioni ripetute verso un singolo determinante antigenico per restringere e focalizzare la risposta immunitaria [206].

Le persone a rischio non sono solo i pazienti anziani. Oltre al cancro, che può colpire sia pazienti giovani che anziani, anche le malattie immunomediate e autoimmuni come il diabete, la sclerosi multipla, la psoriasi e altre possono svilupparsi nei giovani. Anche i pazienti pediatrici e i giovani con queste condizioni croniche possono essere a rischio di sviluppare la miocardite, poiché i casi di miocardite non sono rari nei giovani, come riportato sopra. Nella presente revisione, abbiamo riportato frequenze di casi di miocardite fino a 1:300 (indagine attiva) o 1:1000 (indagine passiva) in pazienti giovani e adolescenti. In caso di esami strumentali, queste analisi hanno rivelato frequenze più elevate. In un recente lavoro, giovani pazienti con miocardite indotta da vaccino sono stati seguiti per diversi mesi; non tutti i pazienti hanno avuto sintomi risolti, anche se la maggior parte di essi ha risposto al trattamento. Gli autori hanno dimostrato la persistenza di reperti anomali alla risonanza magnetica cardiaca [207] e l'innalzamento di altri parametri che possono essere associati a esiti sfavorevoli. La miocardite è una forma di infiammazione cardiaca che può portare a futuri problemi di salute aggiuntivi in pazienti giovani a rischio con possibilità di vita già compromesse. La comunità scientifica deve essere consapevole e discutere se l'uso degli attuali vaccini genetici COVID-19, giustificato all'epoca delle precedenti varianti mortali del coronavirus, debba essere ancora incoraggiato all'epoca delle varianti Omicron. Un altro recente lavoro ha collegato la formazione di coaguli di sangue alla vaccinazione con vaccini genetici in persone di età pari o superiore a 65 anni [208]. Pertanto, in questa fase, il rapporto rischio/beneficio potrebbe essere rivalutato anche per le persone anziane. Lo sviluppo di vaccini più tradizionali basati su antigeni molto meno variabili e non dotati di effetti tossici intrinseci è altamente auspicabile per proteggere gli anziani e le persone a rischio, comprese quelle con autoimmunità [209,210]. Questi vaccini dovrebbero essere in grado di indurre le IgA oltre alle IgG per bloccare la trasmissione. Un lavoro del 2021 ha dimostrato che le IgA possono essere aumentate dai vaccini a base di mRNA di COVID-

19, ma solo in persone con una precedente infezione da SARS-CoV-2 e malattia da COVID-19 [211].

Contributi degli autori: L.F. ha studiato la letteratura citata, ha organizzato il testo e la tabella e ha scritto l'articolo. G.O. ha studiato la letteratura sulla mio/pericardite e ha preparato la Tabella 1. R.P. ha preparato la parte dei riferimenti e ha condotto la ricerca su PubMed. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento: Questo studio non ha ricevuto alcun finanziamento esterno.

Dichiarazione di disponibilità dei dati: Non applicabile.

Ringraziamenti: Si ringrazia Roberto Lande per la lettura critica del manoscritto.

Conflitti di interesse: Gli autori non dichiarano alcun conflitto di interesse.

Riferimenti

1. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Decorso clinico e fattori di rischio per la mortalità di pazienti adulti ricoverati con COVID-19 a Wuhan, Cina: Uno studio di coorte retrospettivo. *Lancet* **2020**, *395*, 1054-1062. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Organizzazione Mondiale della Sanità. L'OMS annuncia che il focolaio di COVID-19 è una pandemia. Disponibile online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies> (consultato il 10 ottobre 2022).
3. Toledo-Romaní, M.E.; García-Carmenate, M.; Valenzuela-Silva, C.; Baldoquín-Rodríguez, W.; Martínez-Pérez, M.; Rodríguez-González, M.; Paredes-Moreno, B.; Mendoza-Hernández, I. Sicurezza ed efficacia del vaccino SOBERANA-02 COVID-19 a base di proteine coniugate in due dosi e di un vaccino eterologo a tre dosi. combinazione con SOBERANA-Plus: Uno studio clinico di fase 3 in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo. *Lancet Reg. Health-Am.* **2023**, *18*, 100423. [[CrossRef](#)]
4. Durusu Tanriover, M.; Dog̃ anay, H.L.; Akova, M.; Güner, H.R.; Azap, A.; Akhan, S.; Köse, S.; Erdinç, F.S.; Akalın, E.H.; Tabak, Ö.F.; et al. Efficacia e sicurezza di un vaccino inattivato a virus intero SARS-CoV-2 (CoronaVac): Risultati intermedi di uno studio di fase 3 in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo in Turchia. *Lancet* **2021**, *398*, 213-222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Li, M.; Wang, H.; Tian, L.; Pang, Z.; Yang, Q.; Huang, T.; Fan, J.; Song, L.; Tong, Y.; Fan, H. Sviluppo del vaccino COVID-19: Pietre miliari, lezioni e prospettive. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7*, 146-178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Agenzia Europea dei Medicinali. Rapporto di valutazione del comitato. EMA/707383/2020. 2020. Disponibile online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf (consultato il 20 ottobre 2022).
7. Rapporto di valutazione del vaccino Moderna. EMA/15689/2021. 2021. Disponibile online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf (consultato il 20 ottobre 2022).
8. Olson, S.M.; Newhams, M.M.; Halasa, N.B.; Price, A.M.; Boom, J.A.; Sahni, L.C.; Pannaraj, P.S.; Irby, K.; Walker, T.C.; Schwartz, S.P. Efficacia del vaccino BNT162b2 contro il COVID-19 critico negli adolescenti. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 713-723. [[CrossRef](#)]
9. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Perez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603-2615. [[CrossRef](#)]
10. Mayr, F.B.; Talisa, V.B.; Shaikh, O.; Yende, S.; Butt, A.A. Effectiveness of Homologous or Heterologous COVID-19 Boosters in Veterans. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 1375-1377. [[CrossRef](#)]
11. Chemaitelly, H.; Tang, P.; Hasan, M.R.; AlMukdad, S.; Yassine, H.M.; Benslimane, F.M.; Al Khatib, H.A.; Coyle, P.; Ayoub, H.H.; Al Kanaani, Z.; et al. Calo della protezione del vaccino BNT162b2 contro l'infezione da SARS-CoV-2 in Qatar. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, e83. [[CrossRef](#)]
12. Tseng, H.F.; Ackerson, B.K.; Luo, Y.; Sy, L.S.; Talarico, C.A.; Tian, Y.; Bruxvoort, K.J.; Tubert, J.E.; Florea, A.; Ku, J.H.; et al. Efficacia di mRNA-1273 contro le varianti SARS-CoV-2 Omicron e Delta. *Nat. Med.* **2022**, *28*, 1063-1071. [[CrossRef](#)]
13. Tartof, S.Y.; Slezak, J.M.; Puzniak, L.; Hong, V.; Xie, F.; Ackerson, B.K.; Valluri, S.R.; Jodar, L.; McLaughlin, J.M. Durabilità del vaccino BNT162b2 contro i ricoveri ospedalieri e i reparti di emergenza dovuti alle varianti omicron e delta in un grande sistema sanitario degli Stati Uniti: uno studio caso-controllo test-negativo. *Lancet Respir. Med.* **2022**, *10*, 689-699. [[CrossRef](#)]
14. Meggiolaro, A.; Sane Schepisi, M.; Farina, S.; Castagna, C.; Mammone, A.; Siddu, A.; Stefanelli, P.; Boccia, S.; Rezza, G. Efficacia della vaccinazione contro l'infezione da SARS-CoV-2 variante Omicron, malattia sintomatica e ospedalizzazione: Una revisione sistematica e una meta-analisi. *Expert Rev. Vaccines* **2022**, *21*, 1831-1841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Gram, M.A.; Emborg, H.D.; Schelde, A.B.; Friis, N.U.; Nielsen, K.F.; Moustsen-Helms, I.R.; Legarth, R.; Lam, J.U.H.; Chaine, M.; Malik, A.Z.; et al. Efficacia del vaccino contro l'infezione da SARS-CoV-2 o l'ospedalizzazione da COVID-19 con la variante SARS-CoV-2 Alfa, Delta o Omicron: Uno studio di coorte danese su scala nazionale. *PLoS Med.* **2022**, *19*, e1003992. [[CrossRef](#)]
16. Monge, S.; Rojas-Benedicto, A.; Olmedo, C.; Mazagatos, C.; Jose Sierra, M.; Limia, A.; Martin-Merino, E.; Larrauri, A.; Hernan, M.A. Efficacia dei booster del vaccino mRNA contro l'infezione con la variante SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) in Spagna: Uno studio di coorte su scala nazionale. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, *22*, 1313-1320. [[CrossRef](#)]
17. Law, B.; Pim, C. SO2-D2.1.3 Elenco prioritario di eventi avversi COVID-19 di particolare interesse [Internet]. 2021. Disponibile on line: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/SO2_D2.1.3_COVID-19_AESI-update_V1.0_Part-2_09_Nov2021.pdf (visitato il 17 febbraio 2022).
18. Fraiman, J.; Erviti, J.; Jones, M.; Greenland, S.; Whelan, P.; Kaplan, R.M.; Doshi, P. Eventi avversi gravi di particolare interesse a seguito della vaccinazione con mRNA COVID-19 in studi randomizzati negli adulti. *Vaccine* **2022**, *40*, 5798-5805.

19. Malayala, S.V.; Mohan, G.; Vasireddy, D.; Atluri, P. Rash purpurico e trombocitopenia dopo il vaccino mRNA-1273 (Moderna) COVID-19. *Cureus* **2021**, *13*, e14099. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Greinacher, A.; Langer, F.; Makris, M.; Pai, M.; Pavord, S.; Tran, H.; Warkentin, T.E. Trombocitopenia immune indotta da vaccino (VITT): Aggiornamento sulla diagnosi e sulla gestione considerando diverse risorse. *J. Thromb. Haemost.* **2022**, *20*, 149-156. [[CrossRef](#)]
21. Gardellini, A.; Guidotti, F.; Maino, E.; Steffanoni, S.; Zancanella, M.; Turrini, M. Trombocitopenia immunitaria grave dopo vaccinazione COVID-19: Relazione di quattro casi e revisione della letteratura. *Blood Cells Mol. Dis.* **2021**, *92*, 102615. [[CrossRef](#)]
22. Yamamoto, K. Effetti avversi dei vaccini COVID-19 e misure per prevenirli. *Virol. J.* **2022**, *19*, 100-103. [[CrossRef](#)]
23. Ward, I.L.; Bermingham, C.; Ayoubkhani, D.; Gethings, O.J.; Pouwels, K.B.; Yates, T.; Khunti, K.; Hippisley-Cox, J.; Banerjee, A.; Walker, A.S.; et al. Rischio di decessi correlati a COVID-19 per SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) rispetto al delta (B.1.617.2): Studio retrospettivo di coorte. *BMJ* **2022**, *378*, e070695. [[CrossRef](#)]
24. Meng, B.; Abdullahi, A.; Ferreira, I.; Goonawardane, N.; Saito, A.; Kimura, I.; Yamasoba, D.; Gerber, P.P.; Fatihi, S.; Rathore, S.; et al. L'uso alterato di TMPRSS2 da parte di SARS-CoV-2 Omicron ha un impatto sull'infettività e sulla fusogenicità. *Nature* **2022**, *603*, 706-714. [[CrossRef](#)]
25. Ramirez, G.A.; Batani, V.; Moroni, L.; De Luca, G.; Pizzetti, G.; Sala, S.; Peretto, G.; Campochiaro, C.; Della-Torre, E.; Bozzolo, E.P.; et al. Cardiac Safety of mRNA-Based Vaccines in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-like Disorders with a History of Myocarditis. *Pathogens* **2022**, *11*, 1001. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Al-Allaf, A.W.; Neethu, M.; Al-Allaf, Y. Una serie di casi e una revisione della letteratura sull'associazione della vaccinazione COVID-19 con le malattie autoimmuni: Causalità o caso? *Cureus* **2022**, *14*, e28677. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Chee, Y.J.; Liew, H.; Hoi, W.H.; Lee, Y.; Lim, B.; Chin, H.X.; Lai, R.T.R.; Koh, Y.; Tham, M.; Seow, C.J.; et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccinazione e malattia di Graves: Report di 12 casi e revisione della letteratura. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2022**, *107*, e2324-e2330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Fazio, S.; Bellavite, P.; Zanolin, E.; McCullough, P.A.; Pandolfi, S.; Affuso, F. Studio retrospettivo degli esiti e dei tassi di ospedalizzazione dei pazienti in Italia con diagnosi confermata di COVID-19 precoce e trattati a domicilio entro 3 giorni o dopo 3 giorni dall'esordio dei sintomi con trattamenti prescritti e non prescritti tra novembre 2020 e agosto 2021. *Med. Sci. Monit.* **2021**, *27*, e935379. [[CrossRef](#)]
29. Perico, N.; Cortinovis, M.; Suter, F.; Remuzzi, G. La domiciliarità come nuova frontiera per il trattamento della COVID-19: Il caso degli agenti antinfiammatori. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, *23*, e22-e33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Vera-Lastra, O.; Ordinola Navarro, A.; Cruz Domiguez, M.P.; Medina, G.; Sanchez Valadez, T.I.; Jara, L.J. Due casi di malattia di Graves in seguito a vaccinazione contro la SARS-CoV-2: Una sindrome autoimmune/infiammatoria indotta dagli adiuvanti. *Thyroid* **2021**, *31*, 1436-1439. [[CrossRef](#)]
31. Jara, L.J.; Vera-Lastra, O.; Mahroum, N.; Pineda, C.; Shoenfeld, Y. Sindromi autoimmuni post vaccino COVID: Lo spettro di sindromi autoimmuni/infiammatorie di si amplia? *Clin. Rheumatol.* **2022**, *41*, 1603-1609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Sachinidis, A.; Garyfallos, A. La vaccinazione COVID-19 può occasionalmente scatenare fenomeni autoimmuni, probabilmente attraverso l'induzione di cellule B associate all'età. *Int. J. Rheum. Dis.* **2021**, *25*, 83-85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Nordstrom, P.; Ballin, M.; Nordstrom, A. Rischio di infezione, ospedalizzazione e morte fino a 9 mesi dopo una seconda dose di vaccino COVID-19: Uno studio retrospettivo di coorte sulla popolazione totale in Svezia. *Lancet* **2022**, *399*, 814-823. [[CrossRef](#)]
34. Conrad, N.; Verbeke, G.; Molenberghs, G.; Goetschaleckx, L.; Callender, T.; Cambridge, G.; Mason, J.C.; Rahimi, K.; McMurray, J.J.V.; Verbakel, J.V. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: Uno studio basato sulla popolazione su 19 malattie autoimmuni e 12 malattie cardiovascolari in 22 milioni di individui nel Regno Unito. *Lancet* **2022**, *400*, 733-743. [[CrossRef](#)]
35. Comarmond, C.; Cacoub, P. Miocardite nelle malattie autoimmuni o autoinfiammatorie. *Autoimmun. Rev.* **2017**, *16*, 811-816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Butt, S.A.; Jeppesen, J.L.; Torp-Pedersen, C.; Sam, F.; Gislason, G.H.; Jacobsen, S.; Andersson, C. Manifestazioni cardiovascolari della sclerosi sistemica: A Danish Nationwide Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* **2019**, *8*, e013405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Liu, Y.; Kaplan, M.J. Malattie cardiovascolari nel lupus eritematoso sistemico: Un aggiornamento. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2018**, *30*, 441-448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Cheng, C.Y.; Baritussio, A.; Giordani, A.S.; Iliceto, S.; Marcolongo, R.; Caforio, A.L.P. Miocardite nelle malattie sistemiche immunomediate: Prevalenza, caratteristiche e prognosi. Una revisione sistematica. *Autoimmun. Rev.* **2022**, *21*, 103037. [[CrossRef](#)]
39. Reddy, J.; Massilamany, C.; Buskiewicz, I.; Huber, S.A. Miocardite autoimmune-mediata. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2013**, *25*, 502-508. [[CrossRef](#)]
40. Simpson, K.E.; Cunningham, M.W.; Lee, C.K.; Ward, K.; Tong, A.; Danon, S.; Simon, C.; Delaney, J.W.D.; Canter, C.E. Autoimmunità contro il cuore e la miosina cardiaca nei bambini con miocardite. *J. Card. Fail.* **2016**, *22*, 520-528. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Tschöpe, C.; Ammirati, E.; Bozkurt, B.; Caforio, A.L.P.; Cooper, L.T.; Felix, S.B.; Hare, J.M.; Heidecker, B.; Heymans, S.; Hübner, N.; et al. Miocardite e cardiomiopatia infiammatoria: Evidenze attuali e direzioni future. *Nat. Rev. Cardiol.* **2021**, *18*, 169-193. [[CrossRef](#)]
42. Disponibile online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (consultato il 25 ottobre 2022).
43. Tsokos, G.C. Lupus eritematoso sistemico. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 2110-2121. [[CrossRef](#)]

44. Banchereau, J.; Pascual, V. L'interferone di tipo I nel lupus eritematoso sistemico e in altre malattie autoimmuni. *Immunity* **2006**, *25*, 383-392. [[CrossRef](#)]
45. Kaplan, M.J. I neutrofili nella patogenesi e nelle manifestazioni del LES. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2011**, *7*, 691-699. [[CrossRef](#)]
46. Singh, J.A.; Saag, K.G.; Bridges, S.L.; Akl, E.A.; Bannuru, R.R.; Sullivan, M.C.; Vaysbrot, E.; McNaughton, C.; Osani, M.; Shmerling, R.H.; et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **2016**, *68*, 1-26. [[CrossRef](#)]
47. Chan, W.S.; Lam, Y.M.; Law, J.H.Y.; Chan, T.L.; Ma, E.S.K.; Tang, B.S.F. Geographical prevalence of SARS-CoV-2 variants, August 2020 to July 2021. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 4704. [[CrossRef](#)]
48. Akiyama, S.; Hamdeh, S.; Micic, D.; Sakuraba, A. Prevalenza ed esiti clinici di COVID-19 nei pazienti con malattie autoimmuni : Una revisione sistematica e una meta-analisi. *Ann. Rheum. Dis.* **2021**, *80*, 384-391. [[CrossRef](#)]
49. Ismail, I.I.; Salama, S. Una revisione sistematica dei casi di demielinizzazione del sistema nervoso centrale in seguito alla vaccinazione COVID-19. *J. Neuroimmunol.* **2022**, *15*, 362. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Frahm, N.; Fneish, F.; Ellenberger, D.; Haas, J.; Loebermann, M.; Parciak, T.; Peters, M.; Pohlau, D.; Rodgers, J.; Roper, A.L.; et al. Vaccinazione contro la SARS-CoV-2 in pazienti con sclerosi multipla in Germania e Regno Unito: Risultati specifici per genere da uno studio osservazionale longitudinale . *Lancet Reg. Health-Eur.* **2022**, *22*, 100502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Stastna, D.; Menkyova, I.; Drahota, J.; Hrnciarova, T.; Kubala Havrdova, E.; Vachova, M.; Anelova, M.; Kleinova, P.; Kovarova, I.; Krasulova, E.; et al. Essere o non essere vaccinati: Il rischio di recidiva di SM o NMOSD dopo la vaccinazione e l'infezione da COVID-19. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2022**, *65*, 104014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Nistri, R.; Barbuti, E.; Rinaldi, V.; Tufano, L.; Pozzilli, V.; Ianniello, A.; Marinelli, F.; De Luca, G.; Prosperini, L.; Tomassini, V.; et al. Case Report: Ricadute di sclerosi multipla dopo vaccinazione contro il SARS-CoV2: Una serie di casi clinici. *Front. Neurol.* **2021**, *12*, 765954. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Alroughani, R.; Al-Hashel, J.; Abokalawa, F.; AlMojel, M.; Farouk Ahmed, S. Vaccinazione COVID-19 in persone con sclerosi multipla , esperienza di vita reale. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2022**, *220*, 107374. [[CrossRef](#)]
54. Terracina, K.A.; Tan, F.K. Riaccutizzazione dell'artrite reumatoide dopo la vaccinazione con COVID-19. *Lancet Rheumatol.* **2021**, *3*, e469-e470. [[CrossRef](#)]
55. Watanabe, T.; Minaga, K.; Hara, A.; Yoshikawa, T.; Kamata, K.; Kudo, M. Caso clinico: Artrite reumatoide di nuova insorgenza in seguito a vaccinazione COVID-19. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 859926. [[CrossRef](#)]
56. Dawoud, R.; Haddad, D.; Shah, V.; Patel, V.; Abbas, G.; Guduru, S.; Dakka, A.; Kaushik, V.; Cheriyaath, P. COVID-19 Vaccine- Related Arthritis: A Descriptive Study of Case Reports on a Rare Complication. *Cureus* **2022**, *14*, e26702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Rai, A.; Aashish, P.; Karmani, S.; Abbas, W.; Khatri, G. Prevalenza dell'artrite reumatoide in seguito al vaccino COVID-19: Un disturbo autoimmune . *Ann. Med. Surg.* **2022**, *82*, 104628. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Diaz, G.A.; Parsons, G.T.; Gering, S.K.; Meier, A.R.; Hutchinson, I.V.; Robicsek, A. Miocardite e pericardite dopo vaccinazione per COVID-19. *JAMA* **2021**, *326*, 1210-1212. [[CrossRef](#)]
59. Montgomery, J.; Ryan, M.; Engler, R.; Hoffman, D.; McClenathan, B.; Collins, L.; Loran, D.; Hrnair, D.; Herring, K.; Platzer, M.; et al. Miocardite a seguito di immunizzazione con vaccini mRNA COVID-19 in membri dell'esercito statunitense. *JAMA Cardiol.* **2021**, *6*, 1202-1206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Hazell, L.; Shakir, S.A. Under-reporting of adverse drug reactions: Una revisione sistematica. *Drug Saf.* **2006**, *29*, 385-396. [[CrossRef](#)]
61. Witberg, G.; Barda, N.; Hoss, S.; Richter, I.; Wiessman, M.; Aviv, Y.; Grinberg, T.; Auster, O.; Dagan, N.; Balicer, R.D.; et al. Myocarditis after COVID-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 2132-2139. [[CrossRef](#)]
62. Mevorach, D.; Anis, E.; Cedar, N.; Hasin, T.; Bromberg, M.; Goldberg, L.; Parnasa, E.; Dichtiar, R.; Hershkovitz, Y.; Ash, N.; et al. Myocarditis after BNT162b2 Vaccination in Israeli Adolescents. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 998-999. [[CrossRef](#)]
63. Patone, M.; Mei, X.W.; Handunnetthi, L.; Dixon, S.; Zaccardi, F.; Shankar-Hari, M.; Watkinson, P.; Khunti, K.; Harnden, A.; Coupland, C.A.C.; et al. Rischi di miocardite, pericardite e aritmie cardiache associati alla vaccinazione COVID-19 o all'infezione da SARS-CoV-2. *Nat. Med.* **2021**, *28*, 410-422. [[CrossRef](#)]
64. Tuvali, O.; Tshori, S.; Derazne, E.; Hannuna, R.R.; Afek, A.; Haberman, D.; Sella, G.; George, J. The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2219. [[CrossRef](#)]
65. Boehmer, T.K.; Kompaniyets, L.; Lavery, A.M.; Hsu, J.; Ko, J.Y.; Yusuf, H.; Romano, S.D.; Gundlapalli, A.V.; Oster, M.E.; Harris, A.M. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data-United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* **2021**, *70*, 1228-1232. [[CrossRef](#)]
66. Shi, S.; Qin, M.; Shen, B.; Cai, Y.; Liu, T.; Yang, F.; Gong, W.; Liu, X.; Liang, J.; Zhao, Q.; et al. Associazione dell'infarto cardiaco con mortalità in pazienti ospedalizzati con COVID-19 a Wuhan, Cina. *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 802-810. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Guo, T.; Fan, Y.; Chen, M.; Wu, X.; Zhang, L.; He, T.; Wang, H.; Wan, J.; Wang, X.; Lu, Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 811-818. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Mansanguan, S.; Charunwatthana, P.; Piyaphanee, W.; Dechkhajorn, W.; Poolcharoen, A.; Mansanguan, C. Manifestazione cardiovascolare del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 negli adolescenti. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2022**, *7*, 196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Kasper, E.K.; Agema, W.R.; Hutchins, G.M.; Deckers, J.W.; Hare, J.M.; Baughman, K.L. Le cause della cardiomiopatia dilatativa: Una revisione clinicopatologica di 673 pazienti consecutivi. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1994**, *23*, 586-590. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

70. Daniels, C.J.; Rajpal, S.; Greenshields, J.T.; Rosenthal, G.L.; Chung, E.H.; Terrin, M.; Jeudy, J.; Mattson, S.E.; Law, I.H.; Borchers, J.; et al. Prevalenza di miocardite clinica e subclinica in atleti agonisti con infezione recente da SARS-CoV-2: Risultati dal registro cardiaco Big Ten COVID-19. *JAMA Cardiol.* **2021**, *6*, 1078-1087. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Fishman, B.; Goitein, O.; Berkovitch, A.; Rahav, G.; Matetzky, S. Prima segnalazione di miocardite in due pazienti con variante COVID-19 Omicron: Caso clinico. *Eur. Heart J.-Case Rep.* **2022**, *6*, 1-6. [[CrossRef](#)]
72. Rathore, S.S.; Rojas, G.A.; Sondhi, M.; Pothuru, S.; Pydi, R.; Kancherla, N.; Singh, R.; Ahmed, N.K.; Shah, J.; Tousif, S.; et al. Miocardite associata alla malattia COVID-19: Una revisione sistematica dei casi pubblicati e delle serie di casi. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, *75*, e14470. [[CrossRef](#)]
73. Sun, C.L.F.; Jaffe, E.; Levi, R. Aumento degli eventi cardiovascolari di emergenza tra la popolazione sotto i 40 anni in Israele durante il rollout del vaccino e la terza ondata COVID-19. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 6978. [[CrossRef](#)]
74. Malhotra, A. Curare la pandemia di disinformazione sui vaccini a mRNA COVID-19 attraverso una vera medicina basata sull'evidenza.
1. *J. Insul. Resist.* **2022**, *5*, a71. [[CrossRef](#)]
75. Malhotra, A. Curare la pandemia di disinformazione sui vaccini a mRNA COVID-19 attraverso una vera medicina basata sull'evidenza.
2. *J. Insul. Resist.* **2022**, *5*, a72. [[CrossRef](#)]
76. Buchan, S.A.; Seo, C.Y.; Johnson, C.; Alley, S.; Kwong, J.C.; Nasreen, S.; Calzavara, A.; Lu, D.; Harris, T.M.; Yu, K.; et al. Epidemiologia della miocardite e della pericardite a seguito di vaccinazione con mRNA in base al prodotto vaccinale, al programma e all'intervallo interdose tra gli adolescenti e gli adulti in Ontario, Canada. *JAMA Netw. Open* **2022**, *5*, e2218505. [[CrossRef](#)]
77. Massari, M.; Spila Alegiani, S.; Morciano, C.; Spuri, M.; Marchione, P.; Felicetti, P.; Belleudi, V.; Poggi, F.R.; Lazzaretto, M.; Ercolanoni, M.; et al. Sorveglianza attiva post-marketing di miocardite e pericardite a seguito di vaccinazione con vaccini COVID-19 mRNA in persone di età compresa tra 12 e 39 anni in Italia: Uno studio di serie di casi autocontrollato e multi-database. *PLoS Med.* **2022**, *19*, e1004056. [[CrossRef](#)]
78. Krug, A.; Stevenson, J.; Høeg, T.B. La miopericardite associata al vaccino BNT162b2 negli adolescenti: A Stratified Risk-Benefit Analysis. *Eur. J. Clin. Investig.* **2022**, *52*, e13759. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Le Vu, S.; Bertrand, M.; Jabagi, M.J.; Botton, J.; Drouin, J.; Baricault, B.; Weill, A.; Dray-Spira, R.; Zureik, M. Rischi specifici per età e sesso di miocardite e pericardite in seguito a vaccini a RNA messaggero COVID-19. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 3633. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Bardosh, K.; Krug, A.; Jamrozik, E.; Keshavjee, S.; Prasad, V.; Makary, M.A.; Baral, S.; Høeg, T.B. Booster del vaccino COVID-19 per giovani adulti: Una valutazione dei rischi e dei benefici e un'analisi etica delle politiche di mandato nelle università. *J. Med. Ethics* **2022**, 1-13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Götzsche, P.C.; Demasi, M. Seri danni dei vaccini COVID-19: Una revisione sistematica. *medRxiv* **2022**. [[CrossRef](#)]
82. Chua, G.T.; Kwan, M.Y.W.; Chui, C.S.L.; Smith, R.D.; Cheung, E.C.L.; Ma, T.; Leung, M.T.Y.; Tsao, S.S.L.; Kan, E.; Ng, W.K.C. Epidemiologia della miocardite/pericardite acuta negli adolescenti di Hong Kong dopo la vaccinazione anti-comparsa. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *75*, 673-681. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Naveed, Z.; Li, J.; Spencer, M.; Wilton, J.; Naus, M.; García, H.A.V.; Otterstatter, M.; Janjua, N.Z. Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: Uno studio di coorte basato sulla popolazione. *CMAJ* **2022**, *94*, E1529-E1536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Altman, N.L.; Berning, A.A.; Saxon, C.E.; Adamek, K.E.; Wagner, J.A.; Slavov, D.; Quaipe, R.A.; Gill, E.A.; Minobe, W.A.; Bristow, M.R.; et al. Lesioni miocardiche e alterazioni dell'espressione genica associate all'infezione da SARS-CoV-2 o alla vaccinazione con mRNA. *JACC Basic Transl. Sci.* **2022**, in stampa. [[CrossRef](#)]
85. Hajjo, R.; Sabbah, D.A.; Bardaweel, S.K.; Tropsha, A. Shedding the Light on Post-Vaccine Myocarditis and Pericarditis in COVID-19 and Non-COVID-19 Vaccine Recipients. *Vaccini* **2021**, *9*, 1186. [[CrossRef](#)]
86. Chiu, S.N.; Chen, Y.S.; Hsu, C.C.; Hua, Y.C.; Tseng, W.C.; Lu, C.W.; Lin, M.T.; Chen, C.A.; Wu, M.H.; Chen, Y.T.; et al. Cambiamenti dei parametri ECG dopo il vaccino BNT162b2 negli studenti dell'ultimo anno delle scuole superiori. *Eur. J. Pediatr.* **2023**, *5*, 1-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Thomas, G.; Cohen Aubart, F.; Chiche, L.; Haroche, J.; Hie, M.; Hervier, B.; Costedoat-Chalumeau, N.; Mazodier, K.; Ebbo, M.; Luzel, P.; et al. Lupus Myocarditis: Presentazione iniziale ed esiti a lungo termine in una serie multicentrica di 29 pazienti. *J. Rheumatol.* **2016**, *44*, 24-32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Mavrogeni, S.; Koutsogeorgopoulou, L.; Karabela, G.; Stavropoulos, E.; Katsifis, G.; Raftakis, J.; Plastiras, S.; Noutsias, M.; Markousis-Mavrogenis, G.; Kolovou, G. Silent myocarditis in systemic sclerosis detected by cardiovascular magnetic resonance using Lake Louise criteria. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2016**, *17*, 187-194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Eisenman, A. Test della troponina per la diagnosi di infarto miocardico e sindrome coronarica acuta: A che punto siamo? *Espresso. Rev. Cardiovasc. Ther.* **2006**, *4*, 509-514. [[CrossRef](#)]
90. Chaulin, A. Troponine cardiache: dati biologici contemporanei e nuovi metodi di determinazione. *Vasc. Health Risk Manag.* **2021**, *17*, 299-316. [[CrossRef](#)]
91. Wu, A.H.B. Rilascio di troponina cardiaca da miocardio sano e danneggiato. *Front. Lab. Med.* **2017**, *1*, 144-150. [[CrossRef](#)]
92. Sattler, A.; Schrezenmeier, E.; Weber, U.A.; Potekhin, A.; Bachmann, F.; Straub-Hohenbleicher, H.; Budde, K.; Storz, E.; Pross, V.; Bergmann, Y.; et al. Immunità umorale e cellulare compromessa dopo la vaccinazione prime-boost con SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) in riceventi di trapianto renale. *J. Clin. Investig.* **2021**, *131*, e150175. [[CrossRef](#)]
93. Herishanu, Y.; Avivi, I.; Aharon, A.; Shefer, G.; Levi, S.; Bronstein, Y.; Morales, M.; Ziv, T.; Shorer Arbel, Y.; Scarfo, L.; et al. Efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 in pazienti con leucemia linfocitica cronica. *Blood* **2021**, *137*, 3165-3173. [[CrossRef](#)]

94. Liu, J.; Wang, J.; Xu, J.; Xia, H.; Wang, Y.; Zhang, C.; Chen, W.; Zhang, H.; Liu, Q.; Zhu, R.; et al. Indagini complete hanno rivelato alterazioni fisiopatologiche consistenti dopo la vaccinazione con vaccini COVID-19. *Cell Discov.* **2021**, *7*, 99-114. [[CrossRef](#)]
95. Prèta, L.H.; Contejean, A.; Salvo, F.; Treluyer, J.M.; Charlier, C.; Chouchana, L. Studio di associazione tra segnalazione di herpes zoster e vaccini COVID-19 a mRNA (BNT162b2 e mRNA-1273). *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2022**, *88*, 3529-3534. [[CrossRef](#)]
96. Agrawal, S.; Verma, K.; Verma, I.; Gandhi, J. Riattivazione del virus dell'herpes zoster dopo la vaccinazione COVID-19: Esiste un'associazione? *Cureus* **2022**, *14*, e25195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Musialik, J.; Kolonko, A.; Wiecek, A. Aumento della DNAemia da EBV dopo la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei trapianti di organi solidi. *Vaccini* **2022**, *10*, 992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Blank, L.J.; Polydefkis, M.J.; Moore, R.D.; Gebo, K.A. Herpes zoster tra le persone affette da HIV nell'attuale era della terapia antiretrovirale. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2012**, *61*, 203-207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Pluß, M.; Mese, K.; Kowallick, J.T.; Schuster, A.; Tampe, D.; Tampe, B. Case Report: Riattivazione del citomegalovirus e pericardite in seguito a vaccinazione ChAdOx1 nCoV-19 contro la SARS-CoV-2. *Front. Immunol.* **2022**, *12*, 784145. [[CrossRef](#)]
100. Park, J.W.; Lagniton, P.N.P.; Liu, Y.; Xu, R.H. Vaccini a mRNA per COVID-19: Cosa, perché e come. *Int. J. Biol. Sci.* **2021**, *17*, 1446-1460. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
101. Krienke, C.; Kolb, L.; Diken, E.; Streuber, M.; Kirchhoff, S.; Bukur, T.; Akilli-Ozturk, O.; Kranz, L.M.; Berger, H.; Petschenka, J.; et al. Un vaccino a mRNA non infiammatorio per il trattamento dell'encefalomielite autoimmune sperimentale. *Science* **2021**, *371*, 145-153. [[CrossRef](#)]
102. Seneff, S.; Nigh, G.; Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Soppressione dell'immunità innata da parte delle vaccinazioni con mRNA del SARS-CoV-2: Il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei microRNA. *Food Chem. Toxicol.* **2022**, *164*, 113008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Yang, R.; Deng, Y.; Huang, B.; Huang, L.; Lin, A.; Li, Y.; Wang, W.; Liu, J.; Lu, S.; Zhan, Z.; et al. Un vaccino a mRNA COVID-19 strutturato a guscio centrale con un modello di biodistribuzione favorevole e un'immunità promettente. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2021**, *6*, 213-223. [[CrossRef](#)]
104. Mageau, A.; Tchen, J.; Ferré, V.M.; Nicaise-Roland, P.; Descamps, D.; Delory, N.; François, C.; Mendes, C.; Papo, T.; Goulenok, T.; et al. Impatto del vaccino BNT162b2 mRNA anti-SARS-CoV-2 sulla produzione di interferone-alfa da parte delle cellule dendritiche plasmacitoidi e delle cellule T autoreattive in pazienti con lupus eritematoso sistemico: Il progetto COVALUS. *J. Autoimmun.* **2023**, *134*, 102987. [[CrossRef](#)]
105. Canney, M.; Atiquzzaman, M.; Cunningham, A.M.; Zheng, Y.; Er, L.; Hawken, S.; Zhao, Y.; Barbour, S.J. A Population-Based Analysis of the Risk of Glomerular Disease Relapse after COVID-19 Vaccination. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2022**, *33*, 2247-2257. [[CrossRef](#)]
106. Bansal, S.; Perincheri, S.; Fleming, T.; Poulson, C.; Tiffany, B.; Bremner, R.M.; Mohanakumar, T. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. *J. Immunol.* **2021**, *207*, 2405-2410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Röltgen, K.; Nielsen, S.C.A.; Silva, O.; Younes, S.F.; Zaslavsky, M.; Costales, C.C.; Yang, F.; Wirz, O.F.; Solis, D.; Hoh, R.A.; et al. Imprinting immunitario, ampiezza del riconoscimento delle varianti e risposta del centro germinale nell'infezione umana da SARS-CoV-2 e nella vaccinazione. *Cell* **2022**, *185*, 1025-1040. [[CrossRef](#)]
108. Ogata, A.F.; Cheng, C.A.; Desjardins, M.; Senussi, Y.; Sherman, A.C.; Powell, M.; Novack, L.; Von, S.; Li, X.; Baden, L.R.; et al. Antigene vaccinale circolante della Sindrome Respiratoria Acuta Severa Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) rilevato nel plasma dei riceventi del vaccino mRNA-1273. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *74*, 715-718. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Cosentino, M.; Marino, F. L'ipotesi del picco negli effetti avversi indotti da vaccino: Domande e risposte. *Trends Mol. Med.* **2022**, *28*, 797-799. [[CrossRef](#)]
110. Ogata, A.F.; Maley, A.M.; Wu, C.; Gilboa, T.; Norman, M.; Lazarovits, R.; Mao, C.P.; Newton, G.; Chang, M.; Nguyen, K.; et al. Profilazione seriale ultrasensibile degli antigeni e degli anticorpi del SARS-CoV-2 nel plasma per comprendere la progressione della malattia in pazienti COVID-19 con malattia grave. *Clin. Chem.* **2020**, *66*, 1562-1572. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Yonker, L.M.; Swank, Z.; Bartsch, Y.C.; Burns, M.D.; Kane, A.; Boribong, B.P.; Davis, J.P.; Loiselle, M.; Novak, T.; Senussi, Y.; et al. Proteine di punta circolanti rilevate nella miocardite post-COVID-19 da vaccino mRNA. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *74*, 715-718. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Appelbaum, J.; Arnold, D.M.; Kelton, J.G.; Gernsheimer, T.; Jevtic, S.D.; Ivetic, N.; Smith, J.W.; Nazy, I. L'attivazione piastrinica dipendente dal picco SARS-CoV-2 nella trombocitopenia indotta dal vaccino COVID-19. *Blood Adv.* **2022**, *6*, 2250-2253. [[CrossRef](#)]
113. Patterson, B.K.; Francisco, E.B.; Yogendra, R.; Long, E.; Plise, A.; Beaty, C.; Osgood, E.; Bream, J.; Kreimer, M.; Heide, R.V.; et al. Persistenza della proteina S1 del SARS-CoV-2 in individui post-vaccinazione negativi al SARS-CoV-2 con sintomi simili a COVID/PASC di lunga durata. 2022. PREPRINT (Versione 1). Disponibile online: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1844677/v1> (accesso a il 15 novembre 2022). [[CrossRef](#)]
114. Hwang, N.; Huh, Y.; Bu, S.; Seo, K.J.; Kwon, S.H.; Kim, J.W.; Yoon, B.K.; Ahn, H.S.; Fang, S. Single-cell sequencing of PBMC characterizes the altered transcriptomic landscape of classical monocytes in BNT162b2-induced myocarditis. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 979188. [[CrossRef](#)]

115. Baumeier, C.; Aleshcheva, G.; Harms, D.; Gross, U.; Hamm, C.; Assmus, B.; Westenfeld, R.; Kelm, M.; Rammos, S.; Wenzel, P.; et al. Infiammazione intramiocardica dopo la vaccinazione COVID-19: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 6940. [[CrossRef](#)]
116. Morz, M. Un caso clinico: Encefalite necrotizzante multifocale e miocardite dopo la vaccinazione con mRNA BNT162b2 contro COVID-19. *Vaccini* **2022**, *10*, 1651. [[CrossRef](#)]
117. Yamamoto, M.; Kase, M.; Sano, H.; Kamijima, R.; Sano, S. L'infezione persistente da virus della varicella zoster dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19 è stata associata alla presenza della proteina spike codificata nella lesione. *J. Cutan. Immunol. Allergy* **2022**, 1-6. [[CrossRef](#)]
118. Martin-Navarro, L.; de Andrea, C.; Sangro, B.; Argemi, J. Rilevazione in situ dell'mRNA del vaccino nel citoplasma degli epatociti durante l'epatite correlata al vaccino COVID-19. *J. Hepatol.* **2023**, *78*, e20-e22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
119. Boettler, T.; Csernalabics, B.; Salié, H.; Luxenburger, H.; Wischer, L.; Alizei, E.S.; Zoldan, K.; Krimmel, L.; Bronsert, P.; Schwabensland, M.; et al. La vaccinazione SARS-CoV-2 può provocare un'epatite dominante da cellule T CD8. *J. Hepatol.* **2022**, *77*, 653-659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Polykretis, P. Ruolo del processo di presentazione dell'antigene nel meccanismo di immunizzazione dei vaccini genetici contro COVID-19 e necessità di valutazioni della biodistribuzione. *Scand. J. Immunol.* **2022**, *96*, e13160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
121. Ho, N.I.; Huis In't Veld, L.G.M.; Raaijmakers, T.K.; Adema, G.J. Adjuvants Enhancing Cross-Presentation by Dendritic Cells: La chiave per vaccini più efficaci? *Front. Immunol.* **2018**, *13*, 2874. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Nomaguchi, M.; Fujita, M.; Miyazaki, Y.; Adachi, A. Tropismo virale. *Front. Microbiol.* **2012**, *3*, 281. [[CrossRef](#)]
123. Oussoren, C.; Storm, G. Liposomi per la somministrazione sottocutanea ai linfatici. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *50*, 143-156. [[CrossRef](#)]
124. Cosentino, M.; Marino, F. Comprendere la farmacologia dei vaccini a mRNA COVID-19: Giocare a dadi con il picco? *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 10881. [[CrossRef](#)]
125. Hanna, N.; Heffes-Doon, A.; Lin, X.; Manzano De Mejia, C.; Botros, B.; Gurzenda, E.; Nayak, A. Rilevamento dell'RNA messaggero dei vaccini COVID-19 nel latte materno umano. *JAMA Pediatr.* **2022**, *176*, 1268-1270. [[CrossRef](#)]
126. Hajjo, R.; Sabbah, D.A.; Tropsha, A. Analisi degli effetti della biologia dei sistemi dei vaccini a mRNA COVID-19 per valutarne la sicurezza e i potenziali effetti collaterali. *Pathogens* **2022**, *11*, 743. [[CrossRef](#)]
127. Hsu, Y.W.; Lu, H.F.; Chou, W.H.; Kuo, H.C.; Chang, W.C. Correlazioni funzionali tra polimorfismi del gene CXCL10/IP10 e rischio di malattia di Kawasaki. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2021**, *32*, 363-370. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Liu, X.; Mayes, M.D.; Tan, F.K.; Wu, M.; Reveille, J.D.; Harper, B.E.; Draeger, H.T.; Gonzalez, E.B.; Assassi, S. Correlazione tra i livelli plasmatici di chemochine inducibili dall'interferone e la gravità della malattia nella sclerosi sistemica. *Arthritis Rheum.* **2013**, *65*, 226-235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
129. Elia, G. Le chemochine indotte dall'interferone- γ nel lupus eritematoso sistemico. *Clin. Ter.* **2015**, *166*, e41-e46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
130. van Bon, L.; Affandi, A.J.; Broen, J.; Christmann, R.B.; Marijnissen, R.J.; Stawski, L.; Farina, G.A.; Stifano, G.; Mathes, A.L.; Cossu, M.; et al. Proteome-wide Analysis and CXCL4 as a Biomarker in Systemic Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 433-443. [[CrossRef](#)]
131. Colunga Biancatelli, R.M.L.; Solopov, P.A.; Sharlow, E.R.; Lazo, J.S.; Marik, P.E.; Catravas, J.D. La subunità S1 della proteina spike del SARS-CoV-2 induce un danno polmonare acuto simile al COVID-19 in topi transgenici Kappa18-hACE2 e una disfunzione di barriera nelle cellule endoteliali umane. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2021**, *321*, L477-L484. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
132. Huang, X.; Huang, B.; He, Y.; Feng, L.; Shi, J.; Wang, L.; Peng, J.; Chen, Y. SARS-CoV-2 Spike Protein-Induced Damage of hiPSC-Derived Cardiomyocytes. *Adv. Biol.* **2022**, *6*, e2101327. [[CrossRef](#)]
133. Avolio, E.; Carrabba, M.; Milligan, R.; Kavanagh Williamson, M.; Beltrami, A.P.; Gupta, K.; Elvers, K.T.; Gamez, M.; Foster, R.R.; Gillespie, K.; et al. La proteina Spike del SARS-CoV-2 altera la funzione dei periciti cardiaci umani attraverso la segnalazione mediata dal recettore CD147: Un potenziale meccanismo non infettivo della malattia microvascolare COVID-19. *Clin. Sci.* **2021**, *135*, 2667-2689. [[CrossRef](#)]
134. Imig, J.D. La proteina spike della SARS-CoV-2 causa malattie cardiovascolari indipendenti dall'infezione virale. *Clin. Sci.* **2022**, *136*, 431-434. [[CrossRef](#)]
135. Li, C.; Chen, Y.; Zhao, Y.; Lung, D.C.; Ye, Z.; Song, W.; Liu, F.F.; Cai, J.P.; Wong, W.M.; Yip, C.C.; et al. L'iniezione endovenosa di mRNA di Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) può indurre una miopericardite acuta in un modello murino. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *74*, 1933-1950. [[CrossRef](#)]
136. Föhse, F.K.; Geckin, B.; Overheu, L.G.; van de Maat, J.; Kilic, G.; Bulut, O.; Dijkstra, H.; Lemmers, H.; Sarlea, S.A.; Reijnders, M.; et al. Il vaccino a mRNA BNT162b2 contro la SARS-CoV-2 riprogramma le risposte immunitarie adattive e innate. *medRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
137. Qin, Z.; Bouteau, A.; Herbst, C.; Igyarto, B.Z. La pre-esposizione a mRNA-LNP inibisce le risposte immunitarie adattive e altera l'idoneità immunitaria innata in modo ereditario. *PLoS Pathog.* **2022**, *18*, e1010830. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. Kiseleva, A.A.; Troisi, E.M.; Hensley, S.E.; Kohli, R.M.; Epstein, J.A. Il legame con la proteina spike della SARS-CoV-2 accelera selettivamente l'attività catalitica substrato-specifica dell'ACE2. *J. Biochem.* **2021**, *170*, 299-306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
139. Gurley, S.B.; Allred, A.; Le, T.H.; Griffiths, R.; Mao, L.; Philip, N.; Haystead, T.A.; Donoghue, M.; Breitbart, R.E.; Acton, S.L.; et al. Risposte pressorie alterate e fenotipo cardiaco normale in topi ACE2-null. *J. Clin. Investig.* **2006**, *116*, 2218-2225. [[CrossRef](#)]
140. Zappa, M.; Verdecchia, P.; Spanevello, A.; Visca, D.; Angeli, F. Aumento della pressione arteriosa dopo il vaccino SARS-CoV-2 Pfizer/BioNTech. *Eur. J. Intern. Med.* **2021**, *90*, 111-113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

141. Syrigos, N.; Kollias, A.; Grapsa, D.; Fyta, E.; Kyriakoulis, K.G.; Vathiotis, I.; Kotteas, E.; Syrigou, E. Aumento significativo della pressione arteriosa in seguito alla vaccinazione BNT162b2 mRNA COVID-19 tra gli operatori sanitari: Un evento raro. *Vaccini* **2022**, *10*, 745. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
142. Li, F.; Li, J.; Wang, P.H.; Yang, N.; Huang, J.; Ou, J.; Xu, T.; Zhao, X.; Liu, T.; Huang, X.; et al. Il picco SARS-CoV-2 promuove l'infiammazione e l'apoptosi attraverso l'autofagia grazie alla segnalazione PI3K/AKT/mTOR soppressa dai ROS. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2021**, *1867*, 166260. [[CrossRef](#)]
143. DeOre, B.J.; Tran, K.A.; Andrews, A.M.; Ramirez, S.H.; Galie, P.A. La proteina spike del SARS-CoV-2 altera l'integrità della barriera emato-encefalica attraverso l'attivazione di RhoA. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **2021**, *16*, 722-728. [[CrossRef](#)]
144. Barbosa, L.C.; Gonçalves, T.L.; de Araujo, L.P.; Rosario, L.V.O.; Ferrer, V.P. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul. Pharmacol.* **2021**, *137*, 106829. [[CrossRef](#)]
145. Petrovski, D.; Walter, F.R.; Vigh, J.P.; Kocsis, A.; Valkai, S.; Deli, M.A.; Der, A. Penetrazione della proteina spike del SARS-CoV-2 attraverso la barriera emato-encefalica, come rivelato da una combinazione di un sistema di coltura cellulare umana e di biosensing ottico. *Biomedicines* **2022**, *10*, 188. [[CrossRef](#)]
146. Robles, J.P.; Zamora, M.; Adan-Castro, E.; Siqueiros-Marquez, L.; Martinez de la Escalera, G.; Clapp, C. La proteina spike del SARS-CoV-2 induce l'infiammazione endoteliale attraverso l'integrina alfa5beta1 e la segnalazione NF-kappaB. *J. Biol. Chem.* **2022**, *298*, 101695. [[CrossRef](#)]
147. Lei, Y.; Zhang, J.; Schiavon, C.R.; He, M.; Chen, L.; Shen, H.; Zhang, Y.; Yin, Q.; Cho, Y.; Andrade, L.; et al. La proteina SARS-CoV-2 Spike compromette la funzione endoteliale attraverso la downregulation dell'ACE 2. *Circ. Res.* **2021**, *128*, 1323-1326. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Theoharides, T.C. La proteina spike del SARS-CoV-2 potrebbe essere responsabile della sindrome di Long-COVID? *Mol. Neurobiol.* **2022**, *59*, 1850-1861. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
149. Perico, L.; Morigi, M.; Galbusera, M.; Pezzotta, A.; Gastoldi, S.; Imberti, B.; Perna, A.; Ruggenti, P.; Donadelli, R.; Benigni, A.; et al. La SARS-CoV-2 Spike Protein 1 attiva le cellule endoteliali microvascolari e il sistema del complemento portando all'aggregazione delle piastrine. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 827146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
150. Kucia, M.; Ratajczak, J.; Bujko, K.; Adamiak, M.; Ciechanowicz, A.; Chumak, V.; Brzezniakiewicz-Janus, K.; Ratajczak, M.Z. Un'evidenza che la proteina spike (SP) di SARS-CoV-2/COVID-19 danneggia le cellule staminali/progenitrici ematopoietiche nel meccanismo di piroptosi in modo Nlrp3 inflammasoma-dipendente. *Leucemia* **2021**, *35*, 3026-3029. [[CrossRef](#)]
151. Kim, E.S.; Jeon, M.T.; Kim, K.S.; Lee, S.; Kim, S.; Kim, D.G. Spike Proteins of SARS-CoV-2 Induce cambiamenti patologici nella consegna molecolare e nella funzione metabolica nelle cellule endoteliali cerebrali. *Virus* **2021**, *13*, 2021. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
152. Panigrahi, S.; Goswami, T.; Ferrari, B.; Antonelli, C.J.; Bazdar, D.A.; Gilmore, H.; Freeman, M.L.; Lederman, M.M.; Sieg, S.F. SARS-CoV-2 Spike Protein destabilizza l'omeostasi microvascolare. *Microbiol. Spectr.* **2021**, *9*, e0073521. [[CrossRef](#)]
153. Fleischer, B. Superantigeni. *Istituto Behring Mitt.* **1994**, *94*, 104-112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
154. Cheng, M.H.; Zhang, S.; Porritt, R.A.; Noval Rivas, M.; Paschold, L.; Willscher, E.; Binder, M.; Arditi, M.; Bahar, I. Il carattere superantigenico di un inserto unico del picco SARS-CoV-2 è supportato da un repertorio TCR distorto in pazienti con iperinfiammazione. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 25254-25262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
155. Radia, T.; Williams, N.; Agrawal, P.; Harman, K.; Weale, J.; Cook, J.; Gupta, A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): Una revisione sistematica delle caratteristiche cliniche e della presentazione. *Paediatr. Respir. Rev.* **2021**, *38*, 51-57. [[CrossRef](#)]
156. Salzman, M.B.; Huang, C.W.; O'Brien, C.M.; Castillo, R.D. Sindrome infiammatoria multisistemica dopo infezione da SARS-CoV-2 e vaccinazione COVID-19. *Emerg. Infect. Dis.* **2021**, *27*, 1944-1948. [[CrossRef](#)]
157. Yousaf, A.R.; Cortese, M.M.; Taylor, A.W.; Broder, K.R.; Oster, M.E.; Wong, J.M.; Guh, A.Y.; McCormick, D.W.; Kamidani, S.; Schlaudecker, E.P.; et al. Casi segnalati di sindrome infiammatoria multisistemica in bambini di età compresa tra i 12 e i 20 anni negli Stati Uniti che hanno ricevuto il vaccino COVID-19 da dicembre 2020 ad agosto 2021: Un'indagine di sorveglianza. *Lancet Child Adolesc. Health* **2022**, *6*, 303-312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
158. Jain, E.; Donowitz, J.R.; Aarons, E.; Marshall, B.C.; Miller, M.P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children after SARS-CoV-2 Vaccination. *Emerg. Infect. Dis.* **2022**, *28*, 990-993. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
159. Rivas, M.N.; Porritt, R.A.; Cheng, M.H.; Bahar, I.; Arditi, M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 941009. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
160. Amormino, C.; Tedeschi, V.; Paldino, G.; Arcieri, S.; Fiorillo, M.T.; Paiardini, A.; Tuosto, L.; Kunkl, M. Il picco SARS-CoV-2 fa Non possiedono un'attività infiammatoria intrinseca simile al superantigene. *Cells* **2022**, *11*, 2526. [[CrossRef](#)]
161. Zhang, Z.; Zheng, Y.; Niu, Z.; Zhang, B.; Wang, C.; Yao, X.; Peng, H.; Franca, D.N.; Wang, Y.; Zhu, Y.; et al. La proteina SARS-CoV-2 spike detta l'eliminazione linfocitaria mediata dal sincizio. *Cell Death Differ.* **2021**, *28*, 2765-2777. [[CrossRef](#)]
162. Barhoumi, T.; Alghanem, B.; Shaibah, H.; Mansour, F.A.; Alamri, H.S.; Akiel, M.A.; Alroqi, F.; Boudjelal, M. SARS-CoV-2 Coronavirus Spike Protein-Induced Apoptosis, Inflammatory, and Oxidative Stress Responses in THP-1-Like-Macrophages: Potenziale ruolo dell'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (perindopril). *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 728896. [[CrossRef](#)]
163. Sattar, S.; Kabat, J.; Jerome, K.; Feldmann, F.; Bailey, K.; Mehedi, M. La traslocazione nucleare dell'mRNA e della proteina spike è una nuova caratteristica patogena del SARS-CoV-2. *bioRxiv* **2022**. [[CrossRef](#)]
164. Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A.; Nigh, G.; Seneff, S. Potential Mechanisms for Human Genome Integration of Genetic Code from SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Potential Mechanisms for Human Genome Integration of Genetic Code from SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *J. Neurol. Disord.* **2022**, *10*, 519. [[CrossRef](#)]

165. Villa, T.G.; Abril, A.G.; Sanchez, S.; de Miguel, T.; Sanchez-Perez, A. Virus a RNA animali e umani: Variabilità genetica e capacità di superare i vaccini. *Arch. Microbiol.* **2021**, *203*, 443-464. [[CrossRef](#)]
166. Kim, J.; Vasan, S.; Kim, J.H.; Ake, J.A. Approcci attuali allo sviluppo di vaccini contro l'HIV: Una revisione narrativa. *J. Int. AIDS Soc.* **2021**, *24* (Suppl. S7), e25793. [[CrossRef](#)]
167. Chaqroun, A.; Hartard, C.; Schvoerer, E. Vaccini anti-SARS-CoV-2 e anticorpi monoclonali contro le varianti virali. *I virus* **2021**, *13*, 1171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
168. Nuwarda, R.F.; Alharbi, A.A.; Kayser, V. Una panoramica sui virus dell'influenza e sui vaccini. *Vaccini* **2021**, *9*, 1032. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
169. Yewdell, J.W.; Santos, J.J.S. Peccato originale antigenico: quanto originale? Quanto peccaminoso? *Cold Spring Harb Perspect. Med.* **2021**, *11*, a038786. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
170. Francis, T. Sulla dottrina del peccato originale antigenico. *Proc. Am. Philos. Soc.* **1960**, *104*, 572-578.
171. Lee, W.S.; Wheatley, A.K.; Kent, S.J.; DeKosky, B.J. Potenzamento anticorpo-dipendente e vaccini e terapie contro la SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 1185-1191. [[CrossRef](#)]
172. Zhang, A.; Stacey, H.D.; Mullarkey, C.E.; Miller, M.S. Original Antigenic Sin: How First Exposure Shapes Lifelong Anti-Influenza Virus Immune Responses. *J. Immunol.* **2019**, *202*, 335-340. [[CrossRef](#)]
173. Reynolds, C.J.; Pade, C.; Gibbons, J.M.; Otter, A.D.; Lin, K.M.; Munoz Sandoval, D.; Pieper, F.P.; Butler, D.K.; Liu, S.; Joy, G.; et al. Il potenziamento immunitario da parte di B.1.1.529 (Omicron) dipende dalla precedente esposizione al SARS-CoV-2. *Science* **2022**, *377*, eabq1841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
174. Franco, A.; Ferrari, C.; Sette, A.; Chisari, F.V. Mutazioni virali, antagonismo del TCR e fuga dalla risposta immunitaria. *Curr. Opin. Immunol.* **1995**, *7*, 524-531. [[CrossRef](#)]
175. Timm, J.; Walker, C.M. Mutational escape of CD8+ T cell epitopes: Implicazioni per la prevenzione e la terapia delle infezioni persistenti da virus dell'epatite. *Med. Microbiol. Immunol.* **2014**, *204*, 29-38. [[CrossRef](#)]
176. Sauer, K.; Harris, T. Un vaccino COVID-19 efficace ha bisogno di coinvolgere le cellule T. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 581807. [[CrossRef](#)]
177. De Magistris, M.T.; Alexander, J.; Coggeshall, M.; Altman, A.; Gaeta, F.C.; Grey, H.M.; Sette, A. Complessi analogo dell'antigeno-istocompatibilità maggiore agiscono come antagonisti del recettore delle cellule T. *Cell* **1992**, *68*, 625-634. [[CrossRef](#)]
178. Frasca, L.; Del Porto, P.; Tuosto, L.; Marinari, B.; Scotta, C.; Carbonari, M.; Nicosia, A.; Piccolella, E. Le varianti della regione ipervariabile 1 agiscono come antagonisti del TCR per le cellule T CD4+ specifiche del virus dell'epatite C. *J. Immunol.* **1999**, *163*, 650-658. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
179. Sloan-Lancaster, J.; Allen, P.M. Attivazione parziale delle cellule T indotta da ligandi peptidici alterati: Meccanismi molecolari e ruolo nella biologia delle cellule T. *Annu. Rev. Immunol.* **1996**, *14*, 1-27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
180. Boppana, S.; Qin, K.; Files, J.K.; Russell, R.M.; Stoltz, R.; Bibollet-Ruche, F.; Bansal, A.; Erdmann, N.; Hahn, B.H.; Goepfert, P.A. Le cellule T helper follicolari circolanti specifiche per la SARS-CoV-2 sono correlate agli anticorpi neutralizzanti e aumentano durante la convalescenza precoce. *PLoS Pathog.* **2021**, *17*, e1009761. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
181. Damoiseaux, J.; Dotan, A.; Fritzler, M.J.; Bogdanos, D.P.; Meroni, P.L.; Roggenbuck, D.; Goldman, M.; Landegren, N.; Bastard, P.; Shoenfeld, Y.; et al. Autoanticorpi e infezione da SARS-CoV2: Lo spettro dall'associazione all'implicazione clinica: Relazione di al 15° simposio di Dresda sugli autoanticorpi. *Autoimmun. Rev.* **2022**, *21*, 103012. [[CrossRef](#)]
182. Ehrenfeld, M.; Tincani, A.; Andreoli, L.; Cattalini, M.; Greenbaum, A.; Kanduc, D.; Alijotas-Reig, J.; Zinserling, V.; Semenova, N.; Amital, H.; et al. COVID-19 e autoimmunità. *Autoimmun. Rev.* **2020**, *19*, 102597. [[CrossRef](#)]
183. Chen, Y.; Zhiwei Xu, Z.; Wang, P.; Xiao-Mei, L.; Shuai, Z.W.; Ye, D.O.; Pan, H.F. Fenomeni autoimmuni di nuova insorgenza dopo la vaccinazione con il vaccino COVID-19. *Immunologia* **2021**, *165*, 386-401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
184. Arthur, J.M.; Forrest, J.C.; Boehme, K.W.; Kennedy, J.L.; Owens, S.; Herzog, C.; Liu, J.; Harville, T.O. Sviluppo di autoanticorpi ACE2 dopo l'infezione da SARS-CoV-2. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0257016. [[CrossRef](#)]
185. Takahashi, Y.; Haga, S.; Ishizaka, Y.; Mimori, A. Autoanticorpi contro l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 in pazienti con malattie del tessuto connettivo. *Arthritis Res. Ther.* **2010**, *12*, R85. [[CrossRef](#)]
186. Kanduc, D.; Shoenfeld, Y. Mimetismo molecolare tra la glicoproteina spike del SARS-CoV-2 e i proteomi dei mammiferi: Implicazioni per il vaccino. *Immunol. Res.* **2020**, *68*, 310-313. [[CrossRef](#)]
187. Mungmunpuntipantip, R.; Wiwanitkit, V. Pattern di mimetismo molecolare tra la proteina spike del SARS-CoV2 e la trombopoietina umana nelle varianti beta, delta e omicron: Un processo fisiopatologico di base della trombocitopenia correlata alla COVID-19. *Am. J. Blood Res.* **2022**, *12*, 60-63. [[PubMed](#)]
188. Vojdani, A.; Vojdani, E.; Kharratian, D. Reazione di anticorpi monoclonali umani alle proteine del SARS-CoV-2 con antigeni tissutali: Implicazioni per le malattie autoimmuni. *Front. Immunol.* **2021**, *11*, 617089. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
189. Kiblböeck, D.; Klingel, K.; Genger, M.; Traxler, S.; Braunsteiner, N.; Steinwender, C.; Kellermair, J. Miocardite a seguito di vaccinazione con mRNA COVID-19: Richiesta di biopsia endomiocardica. *ESC Heart Fail.* **2022**, *9*, 1996-2002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
190. Ilonze, O.J.; Guglin, M.E. Miocardite in seguito alla vaccinazione COVID-19 in adolescenti e adulti: Un'esperienza cumulativa di 2021. *Heart Fail. Rev.* **2022**, *27*, 2033-2043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
191. Marrama, D.; Mahita, J.; Sette, A.; Peters, B. Mancanza di prove di omologia significativa delle sequenze di spike del SARS-CoV-2 con gli antigeni associati alla miocardite di. *eBioMedicine* **2022**, *75*, 103807. [[CrossRef](#)]
192. Garrido, I.; Lopes, S.; Simões, M.S.; Liberal, R.; Lopes, J.; Carneiro, F.; Macedo, G. Epatite autoimmune dopo la COVID-19 vaccino: più di una coincidenza. *J. Autoimmun.* **2021**, *125*, 102741. [[CrossRef](#)]

193. Barary, M.; Sharifi-Razavi, A.; Rakhshani, N.; Sio, T.T.; Ebrahimpour, S.; Baziboroun, M. Epatite fulminante in seguito alla vaccinazione COVID-19 : Un caso clinico. *Clin. Case Rep.* **2022**, *10*, e06066. [[CrossRef](#)]
194. Kang, S.H.; Kim, M.Y.; Cho, M.Y.; Baik, S.K. Autoimmune Hepatitis Following Vaccination for SARS-CoV-2 in Korea: Coincidenza o autoimmunità? *J. Korean Med. Sci.* **2022**, *37*, e116. [[CrossRef](#)]
195. Matusiewicz, A.; Stróz' yn'ska-Byrska, J.; Olesin'ska, M. Poliautoimmunità nelle condizioni reumatologiche. *Int. J. Rheum. Dis.* **2019**, *22*, 386-391. [[CrossRef](#)]
196. Gladman, D.D.; Antoni, C.; Mease, P.; Clegg, D.O.; Nash, P. Artrite psoriasica: Epidemiologia, caratteristiche cliniche, decorso ed esito . *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 14-17. [[CrossRef](#)]
197. Grönhagen, C.M.; Fored, C.M.; Granath, F.; Nyberg, F. Lupus eritematoso cutaneo e associazione con il lupus eritematoso sistemico: Una coorte basata sulla popolazione di 1088 pazienti in Svezia. *Br. J. Dermatol.* **2011**, *164*, 1335-1341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
198. Oller, J.; Santiago, D. Mortalità per tutte le cause e iniezioni di COVID-19: Evidenze da 28 settimane di rapporti di sorveglianza del vaccino COVID-19 di Public Health England. *Int. J. Vaccine Theory Pract. Res.* **2022**, *2*, 301. [[CrossRef](#)]
199. Cosentino, M.; Vernocchi, V.; Martini, S.; Marino, F.; Allasino, B.; Bälzola, M.A.; Burigana, F.; Dallari, A.; Pagano, C.S.F.; Palma, A.; et al. Trattamento ambulatoriale precoce della COVID-19: Un'analisi retrospettiva di 392 casi in Italia. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 6138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
200. Hannawi, S.; Saifeldin, L.; Abuquta, A.; Alamadi, A.; Mahmoud, S.A.; Hassan, A.; Liu, D.; Yan, L.; Xie, L. Sicurezza e immuno- genicità di un vaccino di richiamo proteico bivalente contro la SARS-CoV-2, SCTV01C, in adulti precedentemente vaccinati con vaccino a mRNA: Uno studio clinico di fase 1/2 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, . *eBioMedicine* **2023**, *87*, 104386. [[CrossRef](#)]
201. Wagenhäuser, I.; Reusch, J.; Gabel, A.; Krone, L.B.; Kurzai, O.; Petri, N.N.; Krone, M. Vaccinazione booster bivalente BNT162b2mRNA originale/Omicron BA.4-5: Reazioni avverse e incapacità lavorativa rispetto al richiamo monovalente COVID-19. *medRxiv* **2023**. [[CrossRef](#)]
202. Flacco, M.E.; Acuti Martellucci, C.; Soldato, G.; Di Martino, G.; Carota, R.; De Benedictis, M.; Di Marco, G.; Parruti, G.; Di Luzio, R.; Caponetti, A.; et al. La vaccinazione COVID-19 non ha aumentato il rischio di eventi avversi gravi potenzialmente correlati: Studio di coorte di 18 mesi in una provincia italiana. *Vaccini* **2023**, *11*, 31. [[CrossRef](#)]
203. Irrgang, P.; Gerling, J.; Kocher, K.; Lapuente, D.; Steininger, P.; Habenicht, K.; Wytopil, M.; Beileke, S.; Schäfer, S.; Zhong, J.; et al. Passaggio di classe verso anticorpi IgG4 non infiammatori e specifici per i picchi dopo ripetute vaccinazioni con SARS-CoV-2 mRNA. *Sci. Immunol.* **2022**, *8*, 2798. [[CrossRef](#)]
204. Moura, A.D.; da Costa, H.H.M.; Correa, V.A.; Ana, A.K.; Lindoso, J.A.L.; De Gaspari, E.; Hong, M.A.; Cunha-Junior, J.P.; Prudencio, C.R. Valutazione dell'avidità correlata alle sottoclassi di IgG in pazienti brasiliani infettati da SARS-CoV-2. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 17642. [[CrossRef](#)]
205. Della-Torre, E.; Lanzillotta, M.M.; Strollo, M.; Ramirez, G.A.; Dagna, L.; Tresoldi, M. Gruppo di studio COVID-BioB, Il livello di IgG4 nel siero predice la mortalità correlata al COVID-19. *Eur. J. Intern. Med.* **2021**, *93*, 107-109. [[CrossRef](#)]
206. Gao, F.X.; Wu, R.X.; Shen, M.Y.; Huang, J.J.; Li, T.T.; Hu, C.; Luo, F.Y.; Song, S.Y.; Mu, S.; Hao, Y.N.; et al. SARS-CoV-2 esteso La vaccinazione di richiamo con RBD induce tolleranza immunitaria umorale e cellulare nei topi. *iScience* **2022**, *25*, 105479. [[CrossRef](#)]
207. Schauer, J.; Buddhé, S.; Gulhane, A.; Sagiv, E.; Studer, M.; Colyer, J.; Chikkabyrappa, S.M.; Law, Y.; Portman, M.A. Persistenti risultati di risonanza magnetica cardiaca in una coorte di adolescenti con miopericardite post-malattia da coronavirus 2019 mRNA vaccino . *J. Pediatr.* **2022**, *245*, 233-237. [[CrossRef](#)]
208. Weingarten-Gabbay, S.; Klaeger, S.; Sarkizova, S.; Pearlman, L.R.; Chen, D.Y.; Gallagher, K.M.E.; Bauer, M.R.; Taylor, H.B.; Dunn, W.A.; Tarr, C.; et al. La profilazione del peptidoma HLA-I del SARS-CoV-2 rivela epitopi per le cellule T da ORF out-of-frame. *Cell* **2021**, *184*, 3962-3980. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
209. Federico, M. Immunità delle cellule T CD8+ indotta dal virus e suo sfruttamento per contenere la pandemia di SARS-CoV-2. *Vaccini* **2021**, *9*, 922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
210. Wong, H.L.; Tworowski, E.; Ke Zhou, C.; Hu, M.; Thompson, D.; Lufkin, B.; Do, R.; Feinberg, L.; Chillarige, Y.; Dimova, R.; et al. Sorveglianza della sicurezza del vaccino COVID-19 tra gli anziani di età pari o superiore a 65 anni. *Vaccine* **2023**, *41*, 532-539. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
211. Sano, K.; Bhavsar, D.; Singh, G.; Floda, D.; Srivastava, K.; Gleason, C.; PARIS Study Group; Carreño, J.M.; Simon, V.; Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccination induces mucosal antibody responses in previously infected individuals. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 5135. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Nota dell'editore: Le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratori e non di MDPI e/o degli editori. MDPI e/o i redattori declinano ogni responsabilità per eventuali danni a persone o cose derivanti da idee, metodi, istruzioni o prodotti a cui si fa riferimento nel contenuto.