

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

di Loredana Frasca, Giuseppe Ocone e Raffaella Palazzo

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, 00199 Roma, Italia

SOMMARIO

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 sull'RNA o una sequenza di DNA. Qui, miriamo a fornire una panoramica del profilo di sicurezza e degli effetti avversi noti effettivi di questi prodotti in relazione al loro meccanismo d'azione.

Discutiamo dell'uso e della sicurezza di questi prodotti nelle persone a rischio, in particolare quelle con malattie autoimmuni o con miocardite precedentemente segnalata, ma anche nella popolazione generale. **Discutiamo sulla reale necessità di somministrare questi prodotti con effetti a lungo termine poco chiari a persone a rischio con condizioni autoimmuni, così come a persone sane, al tempo delle varianti di omicron.** Ciò, considerata l'esistenza di interventi terapeutici, valutati oggi molto più nettamente rispetto al passato, e l'aggressività relativamente inferiore delle nuove varianti virali.

1.Introduzione

La pandemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), mediata dal coronavirus SARS-CoV-2, è stata una grande sfida per il mondo intero [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 di produzione innovativi o più tradizionali. Alcuni di questi approcci si basavano sull'intero virus inattivato e questi tipi di vaccini sono stati utilizzati principalmente nei paesi a basso e medio reddito del mondo. 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 rispettivamente negli studi clinici e preclinici [3,4,5]. I prodotti sviluppati con basi genetiche sono utilizzati principalmente nei paesi ad alto reddito (Stati Uniti, Europa, Australia) e l'uso di vaccini a base di mRNA è predominante [6,7]. La variabilità del virus SARS-CoV-2 è impegnativa e i vaccini non possono ridurre efficacemente la diffusione del virus, il che rende difficile ottenere l'immunità di gregge [8].

Tuttavia, i vaccini più "tradizionali" e i vaccini genetici sembrano avere un'efficacia simile. Ad esempio, un recente studio sul vaccino Soberana di Cuba ha dimostrato un'elevata immunogenicità, con la promozione dell'immunoglobulina G neutralizzante (IgG) e risposte specifiche delle cellule T contro le varianti (le varianti Omicron non sono state testate come con i vaccini genetici) [3]. Qui discutiamo di 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 nei confronti della malattia da COVID-19 ottenuta con i vaccini a mRNA viene quasi del tutto a mancare, a meno che non vengano assunte ulteriori dosi, e questo si era notato già al momento della diffusione della variante Delta [11,12,13,14,15,16].

Perché ci sono persone che sono state influenzate negativamente dalle vaccinazioni COVID-19, poiché alcune persone hanno sviluppato condizioni tra cui cardiomiopatia infiammatoria, come miocardite o pericardite, così come problemi neurologici, trombosi [17,18,19,20,21, 22] e altre sindromi più rare: è possibile che ripetuti aumenti aumentino il verificarsi degli eventi avversi menzionati.

Dato che le varianti di Omicron appaiono più infettive ma meno letali [23,24], il calcolo rischio/beneficio, come sottolineato da una recente pubblicazione [18], potrebbe probabilmente richiedere un aggiornamento. Qui, ci proponiamo di fornire una panoramica del profilo di sicurezza di questi prodotti e fornire dettagli molecolari che possano spiegare i rischi inerenti alla loro somministrazione ripetuta, sulla base del loro meccanismo d'azione. Questa recensione prende spunto da un commento in un recente studio pubblicato su questa rivista [25] per quanto riguarda la sicurezza, che è distinta dall'efficacia, di questi interventi farmacologici COVID-19 nelle persone con malattie autoimmuni con una storia di miocardite. Prendiamo spunto da questo argomento per discutere l'opportunità di somministrare questi prodotti a persone a rischio con malattie autoimmuni, ma anche a persone sane, ai tempi delle varianti Omicron [22]. **È importante considerare che ci sono state segnalazioni di nuove diagnosi di malattie autoimmuni in relazione temporale con la somministrazione della dose, sebbene la prova del nesso di causalità non sia sempre chiara [26,27,28,29,30,31], mentre diverse terapie funzionano con 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 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 [34,35,36,37]. 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]. Da un altro aspetto, gli effetti immuno-mediati e l'autoimmunità svolgono un ruolo nell'infiammazione cardiaca e nella miocardite. Infatti, la cardiomiopatia infiammatoria è compresa nel gruppo delle malattie autoimmuni organo-specifiche e gli anticorpi specifici per il cuore sono presenti nel 60% dei pazienti affetti [39,40,41].

Una revisione della letteratura sull'efficacia di questi prodotti non è oggetto della presente panoramica, in quanto questo argomento è stato ampiamente affrontato e rivisto al momento della diffusione delle prime varianti del virus, tra cui la variante Delta, e, successivamente, il prime varianti di Omicron. Discutiamo qui l'aspetto della sicurezza, con una sezione finale sulla discussione dei meccanismi di fuga dei virus mutanti, e il fenomeno ADE (potenziamento dipendente dall'anticorpo, 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 revisione.

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

Nelle seguenti sottosezioni riportiamo gli effetti della vaccinazione con vaccini genetici nelle persone con determinate malattie autoimmuni e nella popolazione sana, con particolare enfasi sull'infiammazione cardiaca.

2.1 Vaccinazione COVID-19 tra individui a rischio come pazienti con autoimmunità

Le malattie autoimmuni comprendono un gruppo di malattie non trasmissibili, che colpiscono milioni di persone nel mondo; uccidono 41 milioni di persone ogni anno, che equivale al 74% di tutti i decessi a livello globale [42]. Tra le malattie non trasmissibili ci 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 ed è caratterizzato da un interferone di tipo I (IFN-I) e da una firma neutrofila [44,45]. Non esiste una cura definitiva per il LES e la malattia è caratterizzata da remissioni e riacutizzazioni alternate.

Anche altre malattie autoimmuni, ad esempio 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'eccessiva infiammazione e la progressione della malattia è incredibilmente delicato.** Quando la campagna di

immunizzazione COVID-19 è iniziata alla fine del 2020, predominavano le varianti SARS-CoV-2 più aggressive [47]. Ciò ha fornito il razionale per l'arruolamento di pazienti a rischio, compresi quelli con malattie autoimmuni, per ricevere vaccinazioni COVID-19. Questi pazienti sono stati considerati ad alto rischio di complicanze dovute sia all'influenza che al COVID-19. Tuttavia, esiste un'interessante meta-analisi che mostra che l'uso di una monoterapia come gli agenti del fattore di necrosi antitumorale (anti-TNF- α) in questi pazienti era associato a un minor rischio di ospedalizzazione e morte a causa della malattia COVID-19 [48]. Le pubblicazioni sul rischio per questi pazienti e altre persone a rischio per COVID-19 sono per lo più del 2021 e si riferiscono prevalentemente alle precedenti varianti SARS-CoV-2. Oggi, le varianti prevalenti derivano da Omicron e tutte le varianti di Omicron mostrano finora una letalità inferiore [23,24]. **Le prove cliniche hanno iniziato a dimostrare che i sintomi della malattia**

autoimmune potrebbero aumentare dopo le vaccinazioni COVID-19. Ad esempio, una meta-analisi nel 2021 ha mostrato che non solo c'erano manifestazioni neurologiche dopo le prime dosi di diversi vaccini COVID-19 in alcuni pazienti, ma anche più della metà di questi effetti sono stati osservati in persone con precedente storia di autoimmunità (53%). In particolare, i vaccini basati su mRNA, seguiti da vaccini basati su vettori virali [49], hanno innescato molti episodi simili alla SM. Tra i rapporti più recenti, c'è uno studio su pazienti con SM del Regno Unito e della Germania che ha riportato eventi avversi dopo i vaccini AstraZeneca e Pfizer. Questo studio ha riportato un deterioramento del 19% della SM nella coorte tedesca trattata con il vaccino a mRNA [50].

Un altro documento ha riportato un aumento significativo delle ricadute nei pazienti con SM, soprattutto nelle donne di giovane età, che si sono verificate 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 recidiva nell'1,31% dei pazienti analizzati, ma il 5,5% dei pazienti ha riportato un peggioramento dei sintomi [53]. Nuove riacutizzazioni sono state osservate in pazienti con LES o artrite reumatoide (AR), nonché casi di nuove diagnosi di AR dopo la vaccinazione COVID-19. Riportiamo due esempi: Terracina et al. riportato un caso di un uomo di 55 anni che ha sviluppato riacutizzazioni di RA 12 ore dopo la seconda dose [54]; Watanabe et al. riportato una nuova insorgenza di RA in un maschio di 53 anni solo quattro settimane dopo la somministrazione del vaccino [55]. Ancora, per quanto riguarda l'AR, ci sono state altre segnalazioni di riacutizzazioni, sebbene siano considerate eventi rari [56]. C'era uno studio chiamato VACOLUP che includeva 696 partecipanti e che esplorava le riacutizzazioni del LES. Questo studio era uno studio trasversale e osservazionale basato su un sondaggio basato sul 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 punto di vista medico dopo la vaccinazione [57]. Le riacutizzazioni o il deterioramento della malattia nel 3-19% (a seconda dello studio) dei pazienti con malattie autoimmuni non sono irrilevanti.

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

Di particolare importanza sono le miocarditi e le pericarditi, anche perché determinano innegabili effetti a lungo termine dell'evento avverso della vaccinazione. Non era chiaro subito dopo l'inizio dell'inoculazione di massa che i vaccini genetici COVID-19 potessero essere associati a miocardite/pericardite e con quale frequenza. Un articolo su JAMA [58] ha riportato un'incidenza di casi di miocardite di 1 su 100.000. Per la pericardite, la frequenza calcolata era di 1,8 su 100.000. Ciò significa che quasi 3 persone su 100.000, cioè quasi 1 su 33.300, potrebbero soffrire di infiammazione cardiaca dopo l'inoculazione con il vaccino COVID-19. Questo documento mostra due grafici che dimostrano che il rischio sia di miocardite che di pericardite è aumentato nel tempo durante la campagna vaccinale contro il COVID-19. Tuttavia, i numeri potrebbero essere più alti, come riportato in uno studio sul personale militare [59] negli Stati Uniti, dove l'incidenza di miocardite è 3,5 volte superiore nell'intero gruppo militare analizzato e più di 4 volte superiore per il personale maschile, come riportato in 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 potrebbe essere dovuta al fatto che il personale militare è sottoposto a frequenti controlli sanitari, anche se questo non è sempre garantito. Un fattore determinante in questi studi sulla 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 faceva riferimento al database dei "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 (età 16-29). Una frequenza di 1:12.361 è stata calcolata in un altro studio in Israele su adolescenti maschi [62]. Un altro documento riporta anche un aumento del rischio di miocardite, soprattutto dopo la seconda dose, e in particolare dopo il vaccino mRNA-1273, con un rapporto del tasso di incidenza (RRI) di 23,10 (inferiore con gli altri vaccini). Tuttavia, il rischio dopo la positività a SARS-CoV-2 era IRR 31,08, ma solo dopo 7 giorni dopo il test

positivo [63]; in seguito, l'IRR tendeva a diminuire. Sebbene il documento affermasse che i casi di miocardite sono più frequenti nella malattia COVID-19 che dopo i vaccini COVID-19, i risultati dell'eccessiva presentazione di casi di miocardite riportati dopo la somministrazione del prodotto mRNA-1273 sono comunque elevati e superano la frequenza di questi eventi dopo i primi sette giorni successivi alla positività SARS-CoV-2. In questo documento, 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 in un periodo di tempo ridotto. Infatti, oltre al problema dell'indagine passiva, l'altro determinante cruciale per lo studio degli eventi avversi di questi prodotti è il tempo, nello specifico 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 problemi cardiaci si manifestino anche successivamente.

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 di 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 si stavano riprendendo 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 è interessante a causa dell'elevato numero di persone analizzate e del 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), in base ai quali gli autori hanno mostrato un incremento di mio/pericardite nelle persone affette da COVID-19 negli ospedali [65]. È stata segnalata una frequenza di 146 per 100.000 (0,146%); tuttavia, la popolazione campione potrebbe non rappresentare il numero reale di persone affette da COVID-19 in quel momento, ma solo quelle ricoverate in ospedale. Le analisi retrospettive (come quelle eseguite dallo studio in Israele [64]) si basano solitamente su una sorveglianza passiva, e si può obiettare che altri studi hanno dimostrato una maggiore frequenza di miocardite o pericardite indotta da COVID-19. Due di questi studi [66,67] hanno rilevato che circa il 20% e il 27% delle persone ricoverate in ospedale per COVID-19 presentavano miocardite, anche 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 nei pazienti ricoverati. Per confrontare la frequenza dei casi di miocardite nella malattia COVID-19 con la miocardite indotta da vaccino, si dovrebbero confrontare studi comparabili, il che significa studi di sorveglianza passiva rispetto a studi di sorveglianza passiva simili e studi di sorveglianza attiva rispetto a studi corrispondenti che anche utilizzano un approccio di monitoraggio attivo. Ad esempio, esiste uno studio dalla Thailandia [68] che rappresenta un'indagine condotta in modo attivo e che ha permesso di scoprire 7 partecipanti su 300 (2,33%) con almeno un biomarcatore cardiaco elevato o un test di laboratorio positivo dopo la vaccinazione [68]. Questo studio ha analizzato sintomi, segni vitali, ECG ed ecocardiografia al basale, giorno 3, giorno 7 e giorno 14 per più di 300 partecipanti di età compresa tra 13 e 18 anni dopo le dosi del vaccino COVID-19. I marcatori cardiaci sono stati raccolti sistematicamente. Manifestazioni cardiovascolari, che vanno da tachicardia/palpitazione a mio/pericardite, si sono manifestate nel 29,24% dei pazienti. La mio/pericardite è stata confermata in un paziente dopo il vaccino. Questo 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 menzionato. Inoltre, lo studio riporta anche due pazienti con sospetta pericardite e quattro pazienti con sospetta miocardite subclinica. Il giornale 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 loro vita. In particolare, la cardiomiopatia dilatativa cronica (DCM) può essere collegata a una miocardite in progressione [69].

Possiamo confrontare più appropriatamente questo studio con un altro rapporto che ha analizzato, tramite un sondaggio attivo, giovani studenti non vaccinati (al momento dello studio) di diverse università statunitensi (atleti) [70]. Apparentemente, i ricercatori hanno scoperto che il 2,3% di questi atleti aveva miocardite o miocardite subclinica attribuibile a COVID-19. Il rischio dopo COVID-19 e quello dopo la vaccinazione COVID-19 sembrano quindi comparabili, secondo questi dati. Tuttavia, va considerato che l'effettiva valutazione rischio/beneficio dei vaccini COVID-19 si basa sulla capacità delle varianti iniziali di SARS-CoV-2, fino alle varianti Delta, di causare mio/pericardite, come in tutte le studi sopra citati. È interessante notare che non sono disponibili quasi dati sulla capacità delle varianti Omicron di causare queste condizioni cardiache. Un articolo pubblicato nell'ottobre 2022 riporta quello che è probabilmente uno degli esempi molto limitati in cui un'infezione da variante Omicron si è presentata con miocardite in due persone [71]. I due pazienti erano stati precedentemente inoculati tre volte con vaccini anti-COVID-19. Vale la pena notare che il rischio di mio/pericardite dopo COVID-19 era progressivamente più alto nei pazienti più anziani, mentre per il rischio associato ai vaccini COVID-19, la tendenza è opposta [65,72].

In generale, con l'allungamento del periodo 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 viene spesso vaccinata anche (prima e dopo patologia). Pertanto, si dovrebbero analizzare molto attentamente i dati relativi alla diffusione e alle vaccinazioni di COVID-19 per evitare di sottovalutare l'effetto dei vaccini COVID-19 sullo sviluppo di patologie cardiache. Questo è particolarmente importante nei pazienti più giovani. A questo proposito, c'è uno studio che riporta una maggiore incidenza di chiamate ai dipartimenti di emergenza per problemi cardiaci nei giovani in Israele durante la campagna di vaccinazione COVID-19 [73]. In altri studi, è stata osservata una frequenza di infiammazione cardiaca di 1 su 6000 nei giovani, e sono state riportate frequenze anche più elevate, come rivisto di recente [74,75]. Un documento JAMA più recente ha riportato una frequenza di 299,5 casi ogni 1.000.000 di persone vaccinate in giovani di età compresa tra 18 e 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 erano 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 mio/pericardite, che rivelerebbe mio/pericardite subclinica che potrebbe portare a morte improvvisa in una fase successiva.

Un'ultima considerazione circa i lavori citati sulla mio/pericardite da vaccino è che alcuni di questi studi considerano solo gli eventi registrati negli ospedali, escludendo quindi i pazienti ambulatoriali e sottovalutando i casi subclinici (identificati attraverso test strumentali/di laboratorio). La maggior parte degli studi tende a escludere dal conteggio gli eventi che si verificano in persone con precedente COVID-19, in quanto gli eventi sono attribuiti a COVID-19. Le persone con pregressa miocardite/pericardite possono anche essere escluse

supponendo che quei casi di miocardite siano dovuti alla predisposizione individuale e non all'effetto dei vaccini [79].

Uno studio recente ha rilevato un rischio molto elevato di miocardite nei giovani adulti e gli autori discutono di come si prevede che i mandati di richiamo presso le università negli Stati Uniti causino danni netti in quanto per ogni ricovero evitato per COVID-19, si possono prevedere almeno 18,5 eventi avversi gravi da vaccini a mRNA. Tra questi eventi, vi sono casi di mio/pericardite associati al richiamo nei maschi che richiedono il ricovero in ospedale [80]. Una recente meta-analisi (non ancora sottoposta a revisione paritaria) di documenti che riportano eventi avversi dichiara che molti di tali documenti non sono chiari. Indicano una frequenza variabile di miocardite (e di diversi eventi avversi diversi dai problemi cardiaci). Il ricalcolo da parte degli 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 vaccinati, 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 maggiore riguarda i maschi inoculati con una seconda dose di vaccino a mRNA: 3,7 su 10.000, il che significa 1 caso ogni 2700 adolescenti con un'età media di 15 anni, popolazione per la quale il rischio di COVID-19 era già basso con la precedente variante [82]. Un recente documento dal Canada riporta anche la frequenza dei casi di miocardite che hanno richiesto il ricovero in ospedale. In quello studio, la frequenza è passata da un tasso complessivo di miocardite di 0,97 per 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 l'mRNA -1273 vaccino. 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 di miocardite dopo 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 vaccinate indiscriminatamente, questo fatto pone alcuni problemi. I risultati della letteratura mostrano chiaramente che la miocardite e la pericardite si verificano dopo le dosi del vaccino COVID-19 e sono preoccupanti. Inoltre, studiando le caratteristiche molecolari della miocardite indotta da SARS-CoV-2 (non-Omicron) e dai vaccini COVID-19, un recente articolo ha trovato uno schema 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 mio/pericardite indotta post-vaccino [85]. Questo studio è partito dall'analisi dei dati VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System) negli USA. Il documento ha chiaramente trovato un segnale per la miocardite, soprattutto nei maschi di età compresa tra 18 e 29 anni, già nel 2021. È interessante per diversi motivi. **La prima è che lo studio analizzi 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 riportati nel VAERS, mentre gli altri vaccini con gli eventi più elevati sono stati i vaccini contro il vaiolo e l'antrace (basati sull'uso di virus vivi), con frequenze riportate di eventi avversi rispettivamente del 12,31% e del 3,48%.** L'approccio dello studio ha identificato un profilo distintivo 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 i vaccini a base di vettori adenovirali, agiscono in modo simile ai vaccini vivi attenuati. Questo studio propone anche una spiegazione per la miocardite osservata nei giovani maschi, poiché le vie dell'IFN- γ (più la via del TNF- α) aumentano durante la pubertà e

successivamente diminuiscono, suggerendo l'influenza degli ormoni. Una minore sensibilità alla via dell'IFN- γ nelle donne può spiegare la minore incidenza di casi di miocardite nelle femmine, che sono in parte attribuiti alla presenza di estradiolo nelle femmine. L'IFN- γ è un componente chiave nelle normali risposte immunitarie alle infezioni virali. I dati sull'attivazione della via dell'IFN- γ sono discussi anche alla luce dell'effetto ben noto di questa citochina nell'aumento della presentazione dell'antigene da parte delle cellule endoteliali, consentendo la migrazione delle cellule T effettrici ai tessuti. Questi tipi di studi sono utili per affrontare la probabilità per un certo gruppo di individui di sviluppare miocardite con la possibilità di rivalutare per loro il rapporto rischio/beneficio.

Sfortunatamente, le discrepanze nei dati generati dalle indagini passive e attive sull'infiammazione cardiaca indotta da vaccino creano confusione. Abbiamo cercato di riassumere gli studi citati ed evidenziare le frequenze relative di mio/pericardite e altre anomalie cardiache dopo l'inoculazione di vaccini genetici COVID-19 e dopo la malattia COVID-19 (Tabella 1). Da notare che la frequenza di miocardite evidenziata dopo COVID-19 sintomatica è quella misurata al momento delle varianti iniziali; a volte includevano le varianti Delta. Tuttavia, tutte queste varianti del virus non esistono più, mentre, come accennato, i casi di miocardite riportati dopo infezioni da varianti di Omicron sono stati finora estremamente rari. Servono studi più mirati e vere e proprie indagini attive, per tutte le classi di età e nei casi di contagi con le attuali varianti del virus (o almeno le iniziali varianti Omicron).

Va, infine, citato uno studio recente per due ragioni: frequenza delle manifestazioni cardiache e costo del monitoraggio delle persone dopo la vaccinazione. Questo studio rappresenta un'indagine attiva, anche se limitata, sui giovani a scuola. In questo studio, dopo aver analizzato 4928 studenti dopo la seconda dose del vaccino a mRNA, gli autori hanno scoperto che il 17,1% degli studenti era affetto da anomalie cardiache. Il gruppo interessato è passato dall'esperienza di palpitazioni, aritmie, bradicardia o intervalli QT alterati alla presentazione di miocardite. Sfortunatamente, come affermato dagli autori, non tutti gli studenti hanno potuto essere testati per la troponina. L'incidenza complessiva di aritmia e miocardite è stata dello 0,1%, il che significa che le manifestazioni più gravi hanno una frequenza di 1 su 1000. Gli autori affermano che il costo della valutazione degli eventi avversi indotti dall'mRNA a livello cardiaco dovrebbe stimolare la discussione [86].

3. Sicurezza dei vaccini COVID-19 nei pazienti autoimmuni e nei pazienti con una storia di miocardite

Sui temi del rischio di miocardite e del rischio di vaccinazione COVID-19 e COVID-19 per le persone con malattie autoimmuni, il lavoro di Ramirez et al. [25], recentemente pubblicato su questa rivista. In effetti, questo documento ha considerato non solo i problemi nella somministrazione di vaccini COVID-19 a persone con malattie autoimmuni, in questo caso pazienti affetti da LES, ma anche la loro storia di miocardite. Sebbene vari articoli 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 documento 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 diagnosticata [84,87].

Sfortunatamente, 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 riveli un effetto. Lo studio ha incluso solo 13 pazienti, rendendo difficile

trovare un caso di miocardite. Tuttavia, il documento introduce il concetto che i pazienti con condizioni autoimmuni come il LES possono soffrire di miocardite pregressa e, pertanto, dovrebbero essere monitorati più attentamente. Questo vale anche per altre malattie autoimmuni, ad esempio la sclerosi sistemica (SSc), una condizione autoimmune mediata da anticorpi, che coinvolge il cuore. In diversi pazienti, la miocardite è presente ed è difficile da rilevare senza utilizzare la risonanza magnetica cardiovascolare (CMR) [88]. Vale la pena notare che l'articolo di Ramirez et al. hanno riferito che tutti i loro pazienti monitorati hanno mostrato un aumento della troponina T analizzata nel sangue, che è un marker di danno cardiaco [89,90], dopo l'inoculazione. Ciò suggerisce che quasi ogni iniezione di vaccino COVID-19 causa potenzialmente danni 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 richiedere cautela nella somministrazione di questi interventi farmacologici a persone a rischio con una storia di miocardite.

I pazienti con LES sono stati seguiti per diversi mesi, e questo è un altro fattore cruciale nello studio di Ramirez et al., in quanto 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 a una fase successiva. Senza gli esami strumentali e gli esami del sangue, gli studi sopra 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 le possibili ragioni, vedi paragrafi successivi). È fondamentale monitorare i pazienti prestando attenzione ai sintomi riportati dai pazienti ma anche utilizzando esami strumentali, come l'ecocardiografia, ed esami del sangue specifici. Nell'articolo di Ramirez et al., questa indagine attiva è stata eseguita, anche se non per tutti i pazienti.

Un'altra questione importante nell'articolo di Ramirez et al. è che più della metà dei pazienti analizzati assumeva immunomodulanti e immunosoppressori al momento del vaccino COVID-19. Ciò potrebbe aver influenzato le risposte immunitarie infiammatorie dei pazienti alla terapia basata sull'mRNA riducendone l'ampiezza. Pertanto, è possibile che l'eccessiva infiammazione indotta dal vaccino possa essere in parte superata dai farmaci che questi pazienti assumono abitualmente. Ciò è effettivamente riportato nella meta-analisi sopra menzionata, in cui terapie soppressive eccessive hanno provocato più ospedalizzazioni e decessi, mentre la monoterapia soppressiva era protettiva [48] in questi pazienti. Lo scenario di Ramirez et al. il documento è rappresentativo di ciò che di solito accade nella pratica reumatologica (vengono utilizzate 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 condizioni autoimmuni. Naturalmente, al momento non è del tutto chiaro se ciò si traduca in un minor effetto di protezione dalla malattia da COVID-19. Bilanciare l'infiammazione con immunosoppressori a basso dosaggio avrebbe potuto essere un modo per ridurre al minimo gli eventi avversi in questi pazienti, pur fornendo protezione dal COVID-19 grave. Tuttavia, questo vantaggio non è 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 i pazienti con cancro [92,93], possono sviluppare una risposta inferiore ai vaccini. Questa scoperta è sempre presa come una dimostrazione che questi pazienti dovrebbero ricevere continui boost. Tuttavia, considerando l'effetto additivo delle dosi rispetto alla continua espressione della proteina Spike nel corpo (vedi sotto), si dovrebbe fare attenzione con la somministrazione di

vaccinazioni continue. Ancora più importante, 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 nelle 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 i patogeni con la riattivazione di virus endogeni, ad esempio virus dell'herpes, soprattutto nei pazienti immunodepressi ma anche nelle persone sane [95,96,97,98]. Alcuni di questi virus stessi possono causare miocardite [99]. A questo proposito, come riportato in una revisione esaustiva sugli effetti molecolari dei vaccini a mRNA, il tipo di sostituzioni di base nell'mRNA inoculato con liposomi [100] potrebbe svolgere un ruolo nel deprimere le normali risposte immunitarie. In effetti, sono stati proposti interventi farmacologici sull'mRNA per altre condizioni in cui era presente N-metil pseudouridina (la stessa sostituzione di base presente nei vaccini mRNA COVID-19) per sopprimere o attenuare l'immunità [100,101,102]. L'effetto è probabilmente dovuto all'induzione di meccanismi regolatori che hanno smorzato 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 al sé, la stessa modifica può provocare un'immunità depressa dopo ripetute somministrazioni di vaccino mRNA tramite meccanismi simili descritti nel Krienke et al. articolo sulla rivista Science [101]. Questi problemi 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]) nel corpo ma persistono per periodi di tempo relativamente lunghi.**

Uno studio recente 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 affermano che le cellule T autoreattive hanno avuto un'attivazione ridotta dopo la somministrazione della vaccinazione COVID-19. Tra i 36 pazienti studiati, 2 (5,56%) hanno manifestato recidive di lupus con induzione di trombocitopenia e nefrite, che non sono condizioni lievi. Questo studio in qualche modo conferma 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 accennato in precedenza, la soppressione immunitaria può essere dovuta alle sostituzioni di basi nella molecola di mRNA [101].

Infine, nel lavoro di Ramirez et al. un aumento significativo del dominio costituzionale dell'indice BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) è stato osservato nei pazienti affetti da LES dopo la somministrazione del vaccino COVID-19. Nessun paziente ha avuto bisogno di alcun cambiamento di trattamento a medio termine nella terapia. Tuttavia, gli autori concordano sul fatto che un monitoraggio regolare dei pazienti con malattie autoimmuni, specialmente in caso di fenotipi più gravi, dovrebbe far parte della loro cura standard. In considerazione dell'elevazione dei marcatori di danno cardiaco, dell'aumento di BILAG e dell'indicazione in letteratura che la frequenza della miocardite indotta da COVID-19 non è più frequente e più rischiosa della miocardite indotta dai vaccini, il rapporto rischio/beneficio della continua la somministrazione della dose può richiedere una revisione. Questa revisione è particolarmente necessaria nel caso di pazienti giovani, sia nella popolazione a rischio che nella popolazione sana. Non da ultimo, i pazienti con LES possono spesso sviluppare problemi renali (nefrite da lupus) e uno studio recente ha riscontrato un rischio raddoppiato di recidiva della

malattia nei pazienti con una malattia renale, sebbene considerasse la vaccinazione COVID-19 sicura per questi pazienti [105].

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

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

4.1. Diffusione e persistenza della proteina della Spike SARS-CoV-2 nel corpo

All'inizio della campagna di immunizzazione contro il 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 da parte del pubblico era che l'mRNA si degradasse rapidamente, il che non si applica all'mRNA modificato utilizzato nei vaccini COVID-19 [100,103,106]. Studi di biodistribuzione, come in rif. [103], su microparticelle di liposomi (LNP) hanno mostrato che il materiale non si ferma nel sito di inoculazione. In uno studio successivo, gli autori propongono un nuovo tipo di vaccini a mRNA che utilizzano un diverso tipo di microparticelle lipidiche per incapsulare l'mRNA. Infatti, gli autori dichiarano che ciò è utile “per consentire la ritenzione delle particelle di vaccino nel sito di iniezione, impedendo così alle particelle di vaccino di innescare 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, specialmente nel caso di traduzione incontrollata di Spike e alta leccatura dal tessuto [106,107,108]. **Attualmente, diversi articoli in letteratura dimostrano che i vaccini a mRNA e lo Spike tradotto viaggiano in vari distretti corporei, con un'espressione che non è così transitoria [106,107,108], concetto che viene rivisto anche in [109]. La proteina Spike prodotta dall'mRNA persiste nei linfonodi per almeno due mesi ed è presente nelle microvescicole per almeno 3 mesi dopo l'inoculazione [106,107,108].** Spike, in particolare la sua subunità 1 (S1), circola nel sangue dopo l'inoculazione fino a 29 giorni, come mostrato in un altro studio [108]. Nelle persone senza apparenti effetti avversi durante il breve periodo di osservazione successivo all'inoculazione, nel sangue era misurabile una media di 50/70 pg/mL di proteina Spike [108]. È interessante notare che questa concentrazione è comunque nello stesso range 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 documento, il criterio scelto dagli autori per classificare i pazienti con "basso" e "alto Spike" era fissato a 50 pg/mL (quindi questa concentrazione era considerata rilevante). I livelli S1 più alti in circolazione erano i livelli correlati a un caso grave di COVID-19. Ciò può riflettere una carica virale più elevata in questi pazienti gravemente colpiti. È anche possibile che l'associazione di una maggiore concentrazione della proteina Spike (e in particolare della S1) con la gravità del COVID-19 possa riflettere anche la tossicità intrinseca della proteina Spike stessa (vedi paragrafo seguente).

In uno studio di recente pubblicazione, diretto dallo stesso ricercatore principale dei due articoli sopra menzionati e che ha analizzato i casi di miocardite negli adolescenti, gli autori hanno documentato livelli di espressione più elevati delle proteine Spike circolanti di lunga durata in 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 fossero molto più alti in circolo [112]. In particolare, la proteina

Spike è stata trovata in particolari tipi di macrofagi dopo 16 mesi dalle ultime inoculazioni [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 di qualsiasi infiammazione potrebbe essere ritardata. Pertanto, l'espressione di Spike da parte dei macrofagi che si infiltrano nel cuore merita di essere valutata in studi futuri.

La proteina Spike è stata anche visualizzata nelle biopsie cardiache di persone con miocardite dopo l'inoculazione del vaccino COVID-19, che hanno mostrato una consistente infiltrazione di cellule immunitarie nei loro cuori [115]. Spike, o l'mRNA che codifica Spike, potrebbe aver viaggiato fino al cuore, provocando l'effetto indesiderato di attivare una risposta citotossica contro questo organo. Vale la pena notare che questo fenomeno è stato osservato con diversi tipi di vaccini, sia vaccini RNA che DNA COVID-19. Spike è stato recentemente visualizzato nel cuore e nel cervello di una persona morta 15 giorni dopo la terza dose di un vaccino a mRNA [116]. Spike è stato rilevato nelle lesioni cutanee da herpes zoster di una persona vaccinata che soffriva di questa infezione dopo l'inoculazione [117]. La codifica dell'mRNA per la proteina Spike è stata rilevata mediante ibridazione in situ in una biopsia epatica di un paziente che ha presentato l'epatite dodici giorni dopo il vaccino Pfizer [118]. È interessante notare che un articolo precedente ha analizzato l'infiltrato cellulare di una biopsia epatica di un paziente affetto da epatite dopo la vaccinazione COVID-19, e la biopsia ha dimostrato di contenere cellule T CD8 specifiche per Spike attivate, che sono state identificate dai tetrameri peptide-MHC [119].

I due esempi nell'articolo di Martin-Navarro et al. e Bottler et al. [118,119], dimostrano quanto già discusso e illustrato in un precedente lavoro [120], che sottolineava come “ogni cellula umana che ingerisce gli LNP e traduce la proteina virale (nel caso dei vaccini a mRNA), o che viene infettata dal 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”. Pertanto, in questo caso la risposta immunitaria inizierà sempre come un'offesa citotossica. Se l'antigene viene espresso nel posto sbagliato (in questo caso, il fegato), si verificherà un'infiammazione (epatite). Infatti, l'antigene Spike non solo viene assorbito dalle cellule, ma viene anche prodotto endogenamente a causa del materiale genetico interiorizzato. Ciò implica anche che la sua degradazione procederà anche attraverso la via proteasomica, portando a una presentazione incrociata massiccia (in caso di alta traduzione) attraverso il complesso proteico MHC I, che si trova sulla membrana cellulare di potenzialmente qualsiasi tipo di cellula nucleata, guidando l'effetto citotossico dei linfociti CD8. Di solito, i percorsi di presentazione incrociata si verificano in cellule specializzate che presentano l'antigene di un particolare tipo chiamate cellule dendritiche, che sono quelle che portano l'antigene ai vasi linfatici per innescare le cellule immunitarie adattative [121]. I vaccini genetici, in particolare i vaccini 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 i patogeni. Qui, l'antigene può entrare, essere espresso per un lungo periodo di tempo e guidare la presentazione incrociata in qualsiasi tipo di cellula del pool di cellule immunitarie. **Qualsiasi cellula immunitaria sarà percepita dal sistema immunitario adattativo come infetta e verrà distrutta, inducendo potenzialmente la soppressione immunitaria. Questo è il motivo per cui questo documento richiedeva una valutazione approfondita della biodistribuzione sia per i vaccini a mRNA che per quelli a DNA [120]. In effetti, l'autore ricorda uno studio di farmacocinetica eseguito da Pfizer per**

l'agenzia di regolamentazione giapponese in cui si è scoperto che gli LNP si accumulano nella milza, nel fegato, nella ghiandola pituitaria, nella tiroide, nelle ovaie e in altri tessuti.

Tutti questi lavori concorrono a sostenere i risultati degli studi recenti e passati, i quali dimostrano che un liposoma ha la capacità di viaggiare in vari distretti corporei [103,123].

Sfortunatamente, lo stesso può accadere con i vettori basati sul DNA [115]. Inoltre indicano sicuramente 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 eventuali eventi avversi della vaccinazione COVID-19 esclusivamente entro 14-21 giorni dall'inoculazione, dato che i prodotti inoculati persistono più a lungo. Cosentino M. et al. discutere che i vaccini a mRNA devono essere considerati prodotti farmaceutici e la loro farmacocinetica dovrebbe essere studiata in maggior dettaglio [124]. Sia mRNA che Spike sono stati trovati nel latte materno di donne vaccinate, il che dimostra che questi prodotti viaggiano nel corpo e possono essere escreti con fluidi biologici [125].

Come accennato in precedenza, l'induzione della via dell'IFN- γ è stata proposta come una componente importante nell'induzione degli effetti collaterali del vaccino 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 trovata in uno studio successivo [126], che ha utilizzato anche la biologia dei sistemi e l'analisi della firma trascrizionale, e potrebbe anche spiegare il meccanismo della trombosi (che è anche correlato a problemi cardiaci). Una delle proteine più rilevanti sovraregolate dall'IFN- γ è IP10 (proteina 10 inducibile dall'interferone gamma), che è fondamentale nella trombosi e nelle tempeste di citochine. È stato scoperto che il vaccino a mRNA BNT162b2 fornisce un segnale simile all'attivazione delle piastrine indotta da LPS, che rilasciano, tra i vari fattori, PF4 (fattore piastrinico 4), noto anche come CXCL4. Vorremmo sottolineare che i percorsi evidenziati da questi studi sono molto rilevanti per la patogenesi delle malattie autoimmuni. Sia IP10 che CXCL4 sono elevati nella vasculite, e sia CXCL4 che IP10 sono noti per essere sovraregolati e svolgono un ruolo significativo in varie malattie croniche, tra cui SSc, SLE e psoriasi [127,128,129,130].

4.2. Ruolo patogeno della proteina della Spike di SARS-CoV-2

La bio-distribuzione di mRNA e Spike, la persistenza relativamente lunga di questa proteina nelle persone inoculate, e la presenza della proteina nel distretto del danno tissutale a seguito degli eventi avversi sopra riportati, impongono interrogativi sul ruolo della proteina Spike prodotta dopo il vaccino inoculazione. Questo Spike interferisce con la fisiologia naturale della persona vaccinata, contribuendo al danno tissutale/d'organo e, in ultima analisi, nel peggiore dei casi, alla morte? In effetti, si dovrebbe 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 da anti-oncogeni [102]. La somministrazione agli animali della sola proteina Spike ha ricapitolato la maggior parte delle caratteristiche della prima malattia da COVID-19, suggerendo che la Spike eserciti una parte consistente degli effetti tossici della SARS-CoV-2 [131]. L'effetto di Spike of SARS-CoV-2 è stato studiato in vivo in modelli animali e in vitro su cellule immunitarie e cellule endoteliali, e c'è una pletora di articoli su questo argomento. Spike può danneggiare i cardiomiociti [132] e i periciti cardiaci [133] e ha una serie di effetti patogeni, inclusa l'interferenza con i percorsi al lavoro per tenere sotto controllo lo sviluppo del cancro (per la revisione, vedere [102]). Spike causa anche indipendentemente malattie cardiovascolari [134]. L'iniezione endovenosa di mRNA di COVID-19 da vaccini ha indotto mio/pericardite nei topi [135]. Questo documento potrebbe indicare che anche la proteina

Spike codificata dai vaccini a mRNA possiede un effetto patogeno (non è diversa nella funzione dalla Spike naturale).

Sono necessari ulteriori studi paralleli che utilizzino Spike naturale e prodotto da vaccino. Ciò implica che alti livelli di proteine Spike circolanti possono essere dannosi. La domanda ovvia è se il verificarsi di eventi avversi sia in qualche modo correlato alle quantità di proteine tossiche espresse. Spike può raggiungere organi bersaglio vitali attraverso la circolazione. Alcune persone potrebbero produrre più Spike o produrlo nel posto sbagliato. In effetti, 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 mRNA riprogramma sia l'immunità adattativa che quella innata [136], interferendo così con le risposte immunitarie naturali. I cambiamenti nell'immunità possono essere trasmessi alle generazioni successive nei modelli animali [137]. Spike, legandosi al suo recettore ACE2, può modificare l'attività catalitica di questo recettore ed enzima o sottoregolare direttamente 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 per alcuni giorni [139,140]. In un caso, 1 partecipante su 797 è stato ricoverato in ospedale a causa dell'ipertensione dopo la somministrazione del vaccino COVID-19, secondo un altro studio [141]. Anche se considerato raro, un aumento della pressione arteriosa, anche transitorio, in soggetti a rischio cardiopatici o con pressione alta stabile può essere fatale. Spike danneggia le cellule endoteliali negli animali, promuove l'infiammazione e l'apoptosi cellulare e interrompe l'integrità della barriera emato-encefalica [142,143,144,145]. Spike induce l'infiammazione endoteliale mediata dalla segnalazione dell'integrina [146] e compromette le funzioni delle cellule endoteliali tramite ACE2 [147]. La persistenza e l'attività del picco possono essere responsabili della manifestazione del COVID-19 lungo [148]. Questa proteina antigenica può anche attivare la cascata del complemento inducendo l'aggregazione piastrinica [149], che può spiegare l'induzione della trombosi, una pericolosa reazione avversa causata da questi vaccini, come riportato sopra. 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 di amminoacidi con un carattere 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 superantigene prototipo è l'enterotossina stafilococcica B (SEB), prodotta da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Sono state descritte somiglianze strutturali tra SEB e un frammento proteico SARS-CoV-2 Spike [154]. Questo effetto superantigenico di Spike potrebbe spiegare la "sindrome infiammatoria multisistemica" (MIS-C) nei bambini/adolescenti dopo COVID-19, un fenomeno osservato anche dopo i vaccini COVID-19 [155,156,157,158,159]. Tuttavia, un recente articolo ha dimostrato che Spike non è in grado di agire come superantigene in linee cellulari umane in vitro [160]. Sarà interessante accertare l'effetto di parti più piccole della proteina Spike in relazione al loro possibile effetto citotossico per capire cosa sta causando un'infiammazione così elevata.

Spike è anche responsabile della formazione del sincizio che media l'eliminazione dei linfociti [161], un effetto non condiviso da Omicron [24]; concorda con lo stress ossidativo inducendo l'apoptosi dei macrofagi [162]. In conclusione, ci sono una miriade di segnalazioni sugli effetti patogenetici dello Spike di SARS-CoV-2 (per quanto riguarda lo Spike delle varianti iniziali) nella letteratura attuale. Una pubblicazione prestampata su Spike ha dimostrato che la proteina

entra nel nucleo nelle cellule epiteliali umane a causa della presenza di un nuovo segnale di localizzazione nucleare [163], che è 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 evasione immunitaria di virus mutanti e vaccini

Un altro problema nella produzione di vaccini genetici, ma anche in vaccini più tradizionali basati sull'uso di 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 dei vaccini una sfida [166,167,168,169]. I vaccini antinfluenzali non sempre funzionano correttamente [168] a causa di meccanismi simili (vedi sotto). In effetti, una trappola è dovuta alla formazione di varianti di fuga virale e al potenziamento dipendente dall'anticorpo, che si verifica anche in COVID-19 (ADE) [170,171,172,173]. L'ADE è un fenomeno per cui gli anticorpi anti-virus non neutralizzano gli epitopi varianti ma aiutano invece il virus mutante ad entrare nelle cellule, aumentando paradossalmente il potenziale infettivo. Si può ricollegare al noto fenomeno precedentemente denominato “peccato antigenico originale”, detto anche “immuno-imprinting”; questo fenomeno è impartito dal riconoscimento di precedenti varianti virali [170,171,172,173]. L'imprinting immunitario si verifica quando il sistema immunitario ha riconosciuto in primo luogo una determinata variante del virus, quindi successivamente incontra una seconda variante molto simile. Il fenomeno dell'imprinting immunitario, che rovina il meccanismo di difesa immunitaria e provoca la fuga del virus, è noto da decenni [170,171,172,173,174]. Riguarda gli anticorpi ma anche le risposte delle cellule T. Sia le cellule citotossiche che quelle T-helper possono essere attivate impropriamente in presenza di epitopi di varianti virali [174,175]. I linfociti T sono cruciali nell'immunità e nell'immunità indotta dal vaccino, poiché orchestrano l'attivazione dei linfociti T citotossici e le risposte immunitarie umorali (i linfociti T helper follicolari, Thf, sono necessari per l'instaurazione della risposta anticorpale neutralizzante), e questo è vero per lo sviluppo della risposta immunitaria anti-SARS-CoV2 [176]. Tuttavia, le mutazioni spontanee nei siti di contatto del recettore delle cellule T (TCR) all'interno dei singoli epitopi virali possono, in determinate circostanze, abrogare o "antagonizzare" il riconoscimento del corrispondente epitopo wild-type; tali mutazioni possono contribuire alla persistenza virale. Documenti fondamentali in passato hanno riportato il fenomeno dell'antagonismo del TCR: le cellule T che sono specifiche per un epitopo antigenico non sono in grado di rispondere, o rispondono in modo alterato, a un secondo epitopo antigenico, che definiamo come un ligando peptidico alterato (APL) e che è molto simile all'epitopo antigenico riscontrato in primo luogo [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 quelli nuovi, deriva da varianti di coronavirus che non sono più predominanti, il fenomeno dell'antagonismo del TCR e dell'imprinting immunitario potrebbe essere all'opera. Da un lato, data la persistenza dello Spike del vaccino sopra riportato, è probabile che gli epitopi derivati dalle nuove varianti vengano presentati alle cellule immunitarie adattative, insieme allo Spike codificato dai prodotti dell'mRNA. L'interazione di un TCR con un APL può portare a fenotipi radicalmente diversi delle cellule T, che vanno dall'induzione di funzioni stimolatorie selettive a un completo spegnimento della capacità funzionale delle cellule T [179]. Un vaccino contro diverse

proteine, o un vaccino diretto a una regione meno variabile, potrebbe essere più efficace e potrebbe attenuare questi meccanismi di fuga agendo sulle cellule T. A sua volta, poiché le cellule T sono necessarie per la produzione di anticorpi neutralizzanti, può 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 potrebbero non superare questo meccanismo perché nuove varianti si stanno diffondendo continuamente in tutto il mondo.

Spike è anche responsabile della formazione del sincizio che media l'eliminazione dei linfociti [161], un effetto non condiviso da Omicron [24]; concorda con lo stress ossidativo inducendo l'apoptosi dei macrofagi [162]. In conclusione, ci sono una miriade di segnalazioni sugli effetti patogenetici dello Spike di SARS-CoV-2 (per quanto riguarda lo Spike delle varianti iniziali) nella letteratura attuale. Una pubblicazione prestampata su Spike ha dimostrato che la proteina entra nel nucleo nelle cellule epiteliali umane a causa della presenza di un nuovo segnale di localizzazione nucleare [163], che è 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].

4.4. Autoimmunità dopo la somministrazione di COVID-19

Come già accennato, esistono prove cliniche di autoimmunità e insorgenza di malattie autoimmuni che si verificano sia dopo l'infezione da SARS-CoV-2 che dopo la vaccinazione con prodotti genetici COVID-19 [182,183]. È interessante notare che il recettore Spike-binding ACE2 diventa il bersaglio degli autoanticorpi [184] in COVID-19. Sarà importante verificare se i vaccini inducono questo tipo di autoanticorpi. Vale la pena notare che gli anticorpi anti-ACE2 sono già presenti nei pazienti con vasculite e LES come parte dei repertori autoreattivi di questi pazienti [185].

Esistono alcune prove in silico di una potenziale reattività crociata tra la proteina Spike di SARS-CoV-2 e le auto-proteine umane [186,187]. In linea con questo fenomeno, gli anticorpi umani monoclonali contro SARS-CoV-2 reagiscono a molteplici autoantigeni, inclusi gli antigeni cardiaci in vitro [188]. Ci sono segnalazioni di evidenza istopatologica di infiammazione miocardica in soggetti con miocardite post-vaccino con infiltrato linfocitario, che suggerisce la presenza di un attacco di tipo autoimmune [189,190].

L'elenco delle modalità di possibile "mimetismo molecolare" è coerente nella letteratura e non possiamo citare tutti i documenti qui. Ci sono anche segnalazioni che hanno negato l'evidenza di reattività crociata tra la sequenza della proteina Spike e gli autoepitopi associati alla miocardite classica [191]. Naturalmente, lo sviluppo dell'autoimmunità dopo la vaccinazione contro il COVID-19 può essere dovuto a una particolare predisposizione della singola persona. **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 di massa indiscriminata non è la strategia, soprattutto nella fase attuale, caratterizzata da una minore letalità delle nuove varianti e da un protocollo stabilito per la cura. 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 nei tessuti indesiderati (ad esempio organi vitali come il fegato o il cuore) e la presentazione dell'epitopo di Spike ai linfociti 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 svolto da questi meccanismi nell'infiammazione degli

organi sono stati riportati sopra per i casi di epatite indotta da vaccino. Infatti, dopo la vaccinazione sono stati osservati non solo casi di miocardite ma anche di epatite [192,193,194]. Sarebbe preferibile che i vaccini a base di mRNA e persino di DNA inducano 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], nessuna evidenza clinica di esacerbazione della miocardite è stata trovata 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 in seguito. A parte il meccanismo descritto per quanto riguarda l'espressione di Spike in posizioni indesiderate di organi vitali, l'autoimmunità già stabilita può aumentare a causa di somministrazioni di dosi continue. Gli autori tendono ad escludere l'induzione de novo dell'autoimmunità nei pazienti con LES, ma ciò necessita di dimostrazione. In effetti, è stato 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 determinati momenti della loro vita. Ad esempio, i pazienti con psoriasi possono sviluppare artrite psoriasica fino al 30-40% dei casi [196] e le persone con lupus cutaneo possono sviluppare LES fino al 18% dei casi [197]. Il documento di Ramirez et al. segnala che gli eventi avversi possono essere più elevati con le infezioni naturali che dopo la vaccinazione, sia nella popolazione generale che nei pazienti con disturbi immuno-mediati. Abbiamo discusso in precedenza che lo scenario riportato da Ramirez et al. non è proprio così, almeno per la miocardite. Ancora più importante, bisogna sempre essere consapevoli che questa ipotesi non è confermata con le varianti Omicron. Sfortunatamente, a seconda del tipo di vaccino a mRNA, gli eventi avversi possono essere importanti, soprattutto se il cuore è danneggiato. Gli eventi avversi comprendono una pletera 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 senso. Poiché le persone che hanno ricevuto tre o più boost possono ancora avere infezioni sintomatiche e rischiare il ricovero in ospedale, il rischio potrebbe essere duplice: i rischi della malattia COVID-19 e la vaccinazione COVID-19 possono agire in modo additivo.

5. Conclusioni

5. Conclusioni

Questa panoramica sul COVID-19 e sugli eventi avversi del vaccino COVID-19 non mira a discutere l'efficacia dei vaccini COVID-19 contro l'originale e le prime varianti SARS-CoV-2, poiché tale efficacia è stata documentata dalle pubblicazioni al primo lancio di i vaccini genetici Pubblicazioni seminali hanno mostrato protezione dalla morte e da malattie gravi 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 da COVID-19, questo potrebbe essere il momento giusto per rivedere il rapporto rischio/beneficio di questi interventi farmacologici. **Ora un ulteriore fattore, che mancava all'epoca dei primi studi di efficacia, è che un gran numero di persone sta acquisendo naturalmente l'immunità anche attraverso infezioni, anche pauci-sintomatiche. Pertanto, allo stato attuale, 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'Health Security Agency del Regno Unito, ha rivelato che il tasso di mortalità nelle persone non vaccinate (per cause non 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" nel Regno Unito (<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/deathsbyvaccinationstatusengland>) (consultato il 10 ottobre 2022) riporta i dati di mortalità per COVID -19 e per tutte le cause escluso il COVID-19 al momento della campagna vaccinale contro il COVID-19. Un'analisi statistica accurata e trasparente di tali dati, che tenga conto di tutte le variabili in gioco, può chiarire i reali effetti dei vaccini genetici. Ad esempio, se si verificano più decessi nelle persone vaccinate, bisogna tenere conto che, tra queste persone, ci sono molti pazienti a rischio e anziani. Un'analisi dovrebbe essere condotta con consapevolezza di questo pregiudizio 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 più) non sono state 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 di quello dell'influenza [199]. Non sono disponibili ampi studi sull'uomo sui prodotti mRNA aggiornati, che codificano per due tipi di proteine Spike contemporaneamente, 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 ad altre varianti, la variante Omicron ha almeno tre volte più affinità per ACE2 (l'affinità si basa sull'interazione della proteina Spike con il suo recettore) [24]. Ciò può influenzare la funzione di ACE2 in modo più forte dopo l'inoculazione, quando diverse molecole Spike del tipo Omicron vengono tradotte e diffuse in tutto il corpo. Un documento in pre stampa ha analizzato, fianco a fianco, le reazioni avverse al vaccino vecchio e bivalente tra 76 operatori sanitari e ha riscontrato più reazioni e maggiore incapacità di lavorare dal vaccino bivalente [201]. Altri e più precisi studi sono necessari per i vaccini bivalenti e per quelli precedenti.

A questo proposito, un recente studio retrospettivo, condotto in una provincia italiana, afferma che nella popolazione di riferimento non è stato osservato alcun aumento del rischio di eventi avversi gravi potenzialmente causati dai vaccini. Lo studio ha affermato 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 più elevato di morte per cause non correlate al COVID-19 e abbiano il doppio o il triplo delle possibilità di avere un infarto cardiaco o un ictus, rispetto agli individui non vaccinati. Dopo la terza dose, non sono stati osservati eventi avversi rilevanti. Tuttavia, il follow-up di 18 mesi è valido solo per le persone non vaccinate perché i vaccinati sono stati seguiti solo dalla data della loro prima, seconda o terza dose. Infatti, i giorni di follow-up dei soggetti non vaccinati sono doppi, o più del doppio, di quelli delle persone con una, due o tre dosi. Non è chiaro cosa renda solo le persone con tripla vaccinazione meno suscettibili alla morte e ad altri incidenti. C'è una possibilità, non discussa, che chi è stato meno colpito dai vaccini avrebbe potuto decidere di ricevere più tempestivamente le terze dosi. 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 interferenza (anche attraverso i meccanismi sopra descritti di antagonismo TCR e imprinting immunitario) potrebbe essere valutato, in quanto tale rischio dipende dal particolare background genetico di ciascun individuo. Il sistema immunitario è a rischio quando si ha a che fare con più di una variante epitopica contemporaneamente, e questo rischio comporta esiti che, al momento, non è possibile

prevedere; tra questi risultati, l'ADE può essere considerato uno dei possibili effetti. L'"anergia" delle cellule T coinvolte nell'immunità antivirale potrebbe derivare dalla continua stimolazione del sistema immunitario. Sebbene ciò non sia dimostrato, un recente articolo pubblicato su Science Immunology mostra come ripetuti boost di vaccini a base di mRNA, ma non di vaccini a base di DNA, abbiano indotto una classe di anticorpi (IgG4), che sono antinfiammatori e sono dotati di scarso effetto funzioni (ad esempio, minore citotossicità anticorpo-dipendente, ADCC) [203]. Le IgG4 di solito si sviluppano contro gli allergeni per proteggere il corpo da risposte immunitarie eccessive. Tuttavia, se questo meccanismo smorza la risposta immunitaria al virus nei destinatari del vaccino mRNA, invece di indurre una risposta protettiva, allora questo processo deve essere valutato. Per il momento, sappiamo che gli anticorpi IgG4 anti-Spike erano associati a una progressione più grave del COVID-19 e a una prognosi sfavorevole in studi precedenti [204,205]. Altri vaccini convenzionali, che sono stati studiati dagli autori in un altro articolo [164], non hanno mostrato l'induzione di questa classe di IgG4, anche dopo ripetute inoculazioni [203]. Poiché la produzione degli anticorpi giusti dipende dall'aiuto dei linfociti T, la tolleranza nei linfociti T è un effetto indesiderato. Per quanto riguarda l'induzione dell'anergia delle cellule T, che porta alla tolleranza, un recente articolo ha dimostrato l'induzione della tolleranza sia cellulare che umorale dopo la somministrazione ripetuta di richiami del vaccino in un modello murino. L'approccio in questo documento era quello di potenziare i topi con stimolazioni ripetute in modo convenzionale, utilizzando una proteina del dominio di legame del recettore (RDB) ricombinante SARS-CoV-2. Ciò ha provocato una drastica diminuzione degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 e un'attivazione compromessa delle cellule T CD4 e CD8; Le cellule T hanno mostrato l'acquisizione di un fenotipo, che ha promosso 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 pazienti anziani. Oltre al cancro, che può colpire sia pazienti giovani che anziani, nei giovani possono svilupparsi anche malattie immuno-mediate e autoimmuni come il diabete, la sclerosi multipla, la psoriasi e altre. Anche i pazienti pediatrici e i giovani con queste condizioni croniche possono essere a rischio di sviluppo di 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. Quando si svolgono i test strumentali, queste analisi hanno rivelato frequenze più alte. In un recente articolo, i giovani pazienti con miocardite indotta da vaccino sono stati seguiti per diversi mesi e non tutti i pazienti hanno manifestato sintomi risolti, sebbene la maggior parte dei pazienti abbia risposto al trattamento. Gli autori hanno dimostrato la persistenza di risultati anomali alla risonanza magnetica cardiaca [207] e l'aumento di altri parametri che possono essere associati a esiti negativi. La miocardite è una forma di infiammazione del cuore che può portare a futuri problemi di salute aggiuntivi nei giovani pazienti 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, che era giustificato al tempo delle precedenti varianti mortali del coronavirus, debba essere ancora incoraggiato al tempo delle varianti Omicron. Un altro documento recente ha collegato la formazione di coaguli di sangue alla vaccinazione con vaccini genetici nelle persone di età pari o superiore a 65 anni [208]. Pertanto, in questa fase, il rapporto rischio/beneficio potrebbe essere rivalutato anche per gli anziani. Lo sviluppo di vaccini più tradizionali basati su antigeni molto meno variabili e che non sono

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 IgA oltre a IgG per bloccare la trasmissione. Un documento del 2021 ha mostrato che le IgA possono essere aumentate dai vaccini mRNA COVID-19, ma solo nelle persone che avevano una precedente infezione da SARS-CoV-2 e malattia COVID-19 [211].

TESTO ORIGINALE IN INGLESI E FONTI NUMERATE CITATE QUI SOTTO

<https://www.mdpi.com/2076-0817/12/2/233>