

Ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità sottolineano la rischiosità dei vaccini COVID. Nuovo studio appena pubblicato

 sabinopaciolla.com/ricercatori-dellistituto-superiore-di-sanita-sottolineano-la-rischiosita-dei-vaccini-covid-nuovo-studio-appena-pubblicato/

Sabino Paciolla

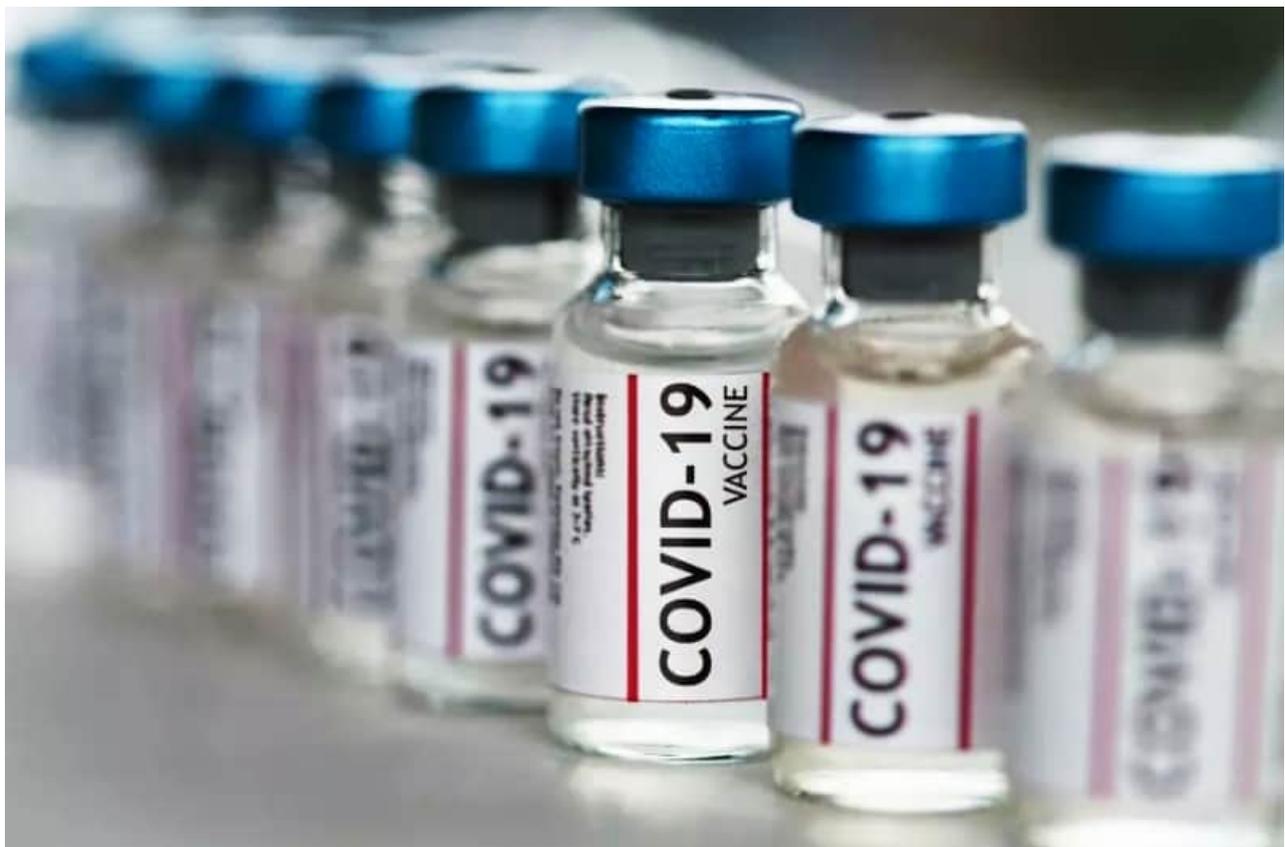
3 febbraio 2023

*Riporto ampia sintesi di un interessantissimo studio condotto da Loredana Frasca (Istituto Superiore di Sanità), Giuseppe Ocone (Istituto Superiore di Sanità) e Raffaella Palazzo (Istituto Superiore di Sanità), pubblicato su **Pathogens** il 02 febbraio 2023. Il titolo dello studio è: *Safety of COVID-19 Vaccines in Patients with Autoimmune Diseases, in Patients with Cardiac Issues, and in the Healthy Population*. Lo studio sembra un sommario di tutte le ricerche che abbiamo pubblicato lungo questi oltre due anni. Ecco la sintesi nella mia traduzione. L'evidenziazione in giallo è mia.*

Loredana Frasca: *Ha conseguito un dottorato di ricerca in immunologia e biologia cellulare ed è leader di un gruppo di studi sull'immunologia delle malattie autoimmuni.*

Giuseppe Ocone: *Laboratorio di Radiobiologia, Dipartimento di Scienze Biotecnologiche e Cliniche Applicate, Università dell'Aquila*

Raffaella Palazzo: *National Center for Drug Research and Evaluation*



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 con malattie autoimmuni o con miocardite precedentemente segnalata, 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.

(...)

1. Introduzione

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 i vaccini a mRNA si esaurisce quasi completamente, a meno che non vengano somministrate ulteriori dosi, e questo è stato notato già al momento della diffusione della variante Delta.

Poiché ci sono persone che sono state colpite negativamente dalle vaccinazioni COVID-19 – dato che alcune persone hanno sviluppato malattie tra cui la cardiomiopatia infiammatoria, come la miocardite o la pericardite, nonché problemi neurologici, trombosi [17,18,19,20,21,22] 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 della causalità non è sempre chiara [26,27,28,29,30,31], 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 affetti da malattie autoimmuni per due motivi principali. Da un lato, è ben noto e supportato da una pletera 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]. 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.

(...)

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

(...)

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

L'evidenza clinica ha iniziato a mostrare che i sintomi della malattia autoimmune potrebbero aumentare dopo la vaccinazione COVID-19. Ad esempio, una meta-analisi condotta nel 2021 ha dimostrato 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 Sclerosi Multipla (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 mRNA [50].

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 lupus eritematoso sistemico (LES) o artrite reumatoide (RA), così come casi di nuove diagnosi di RA dopo la vaccinazione COVID-19.

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

Particolarmente importanti 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] ha riportato 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 di vaccinazione COVID-19. Tuttavia, i numeri potrebbero essere più alti, in quanto il rischio di infiammazione cardiaca potrebbe essere più elevato. 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 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 importante 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.

(...)

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 un aumento del rischio di mio/pericardite nei soggetti affetti 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), con 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.

(...)

Ad esempio, esiste uno studio thailandese [68] che rappresenta un'indagine intrapresa 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 i sintomi, i segni vitali, l'ECG e l'ecocardiografia al basale, al giorno 3, al giorno 7 e al giorno 14 di oltre 300 partecipanti di età compresa tra i 13 e i 18 anni dopo la somministrazione del vaccino COVID-19. I marcatori cardiaci sono stati raccolti sistematicamente. 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.

(...)

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].

(...)

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 segnalate frequenze ancora più elevate, come recensito 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 (cioè che non manifesta sintomi pur presente la

malattia, ndr) 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 a 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 associata al richiamo nei maschi che richiedono l'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 da quelli 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 ricevuti 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 precedenti varianti [82]. Un recente lavoro del Canada riporta anche la frequenza dei casi di miocardite che hanno richiesto l'ospedalizzazione.

(...)

Nel complesso, sembra che i dati sullo sviluppo di 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 miocardite e 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].

(...)

Gli autori mostrano che i vaccini a mRNA sono stati responsabili dell'87,19% degli eventi di mio/pericardite segnalati nel VAERS

(...)

Da notare che la frequenza di miocardite evidenziata dopo COVID-19 sintomatico è quella misurata al momento delle varianti iniziali; a volte includevano le varianti Delta. Tuttavia, tutte queste varianti virali non esistono più, mentre, come detto, i casi di miocardite riportati dopo infezioni da varianti Omicron sono stati finora estremamente rari. Sono necessari studi più mirati e vere e proprie indagini attive, per tutte le classi di età e nei casi di infezioni con le varianti virali attuali (o almeno con le varianti Omicron iniziali). Infine, uno studio recente va ancora menzionato per due motivi: la frequenza delle manifestazioni cardiache e il costo del monitoraggio delle persone dopo la vaccinazione. Questo studio rappresenta un'indagine attiva, anche se limitata, sui giovani nelle scuole. In questo studio, dopo aver analizzato 4928 studenti dopo la seconda dose di vaccino mRNA, gli autori hanno scoperto che il 17,1% degli studenti era affetto da anomalie cardiache. Il gruppo colpito è passato da palpitazioni, aritmia, bradicardia o intervalli QT alterati alla presentazione di miocardite. Purtroppo, come affermano gli autori, non tutti gli studenti hanno potuto essere sottoposti al test della troponina. L'incidenza complessiva dell'aritmia e della 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].

(...)

Vale la pena notare che l'articolo di Ramirez et al. riporta che tutti i pazienti monitorati hanno mostrato un aumento della troponina T nel sangue, che è un marcatore 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.

(...)

...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.

(...)

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 drammatiche alterazioni 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 [95,96,97,98]. Alcuni di questi virus possono a loro volta causare miocardite [99].

(...)

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 una ridotta attivazione dopo la somministrazione del vaccino COVID-19. Tra i 36 pazienti studiati, 2 (5,56%) hanno avuto ricadute di lupus con induzione di trombocitopenia e nefrite, patologie 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].

(...)

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).

(...)

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

In questa sezione vengono descritti i meccanismi molecolari che possono spiegare gli eventi avversi genetici del COVID-19, nonché i meccanismi immunologici alla base dell'evasione dei virus varianti dalle risposte immunitarie.

4.1. Diffusione e persistenza della proteina spike della 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 ripetevano 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]. Studi di biodistribuzione, come quelli condotti in ref. [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 nel caso di una traduzione incontrollata di Spike e di un'elevata lisciviazione dai tessuti [106,107,108]. Attualmente, diversi lavori in letteratura dimostrano che i vaccini a base di mRNA e lo Spike tradotto viaggiano in vari distretti corporei, con un'espressione che non è così transitoria [106,107,108], 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 [106,107,108]. 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 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 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 di COVID-19 grave. 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 (vedi paragrafo successivo).

(...)

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 di 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'inflammazione (epatite). Infatti, l'antigene Spike non è solo assorbito dalle cellule, ma è anche prodotto endogenamente grazie al materiale genetico internalizzato.

(...)

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 infatti 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.

(...)

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].

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

La biodistribuzione dell'mRNA e della Spike, la persistenza relativamente lunga di questa proteina nelle persone inoculate e la presenza della proteina nel distretto di danno tissutale a seguito degli 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 su cellule immunitarie e cellule endoteliali, ed esiste una pleora di articoli su questo argomento. Lo Spike può danneggiare i cardiomiociti [132] e i periciti cardiaci [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.

(...)

I cambiamenti nell'immunità possono essere trasmessi alle generazioni successive in modelli animali [137].

(...)

Lo Spike danneggia le cellule endoteliali negli animali, promuove l'infiammazione e l'apoptosi cellulare e altera l'integrità della barriera emato-encefalica [142,143,144,145]. Lo spike induce un'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.

(...)

Vale la pena notare che la sequenza Spike presenta un frammento aminoacidico con 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 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.

(...)

La 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 immunoevasione dei virus mutanti e dei vaccini

(...)

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 [170,171,172,173]. 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

(...)

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

(...)

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 uno specifico distretto corporeo, 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 [192,193,194]. 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.

(...)

Oltre al meccanismo descritto relativo all'espressione di Spike in sedi indesiderate di organi vitali, l'autoimmunità già consolidata può aumentare a causa della somministrazione di dosi continue.

(...)

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 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 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

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

(...)

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].

(...)

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.

(...)

Il sistema immunitario è a rischio quando ha a che fare con 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 aumenti di vaccini basati su mRNA, ma non su DNA, inducano una classe di anticorpi (IgG4), che sono antinfiammatori e dotati di scarse funzioni effettrici (ad 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 stimoli ripetuti in modo convenzionale, utilizzando una proteina ricombinante del dominio di legame del recettore della SARS-CoV-2 (RDB). 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 patologie 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. 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 anormali 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].

ATTENZIONE: Questo articolo, molto probabilmente, subirà la censura dei social e dei motori di ricerca. Per questo, se volete che altri sappiano, condividetelo ANCHE sui vostri contatti e chat. Grazie!

Le opinioni espresse in questo articolo sono dell'autore e non riflettono necessariamente le opinioni del responsabile di questo blog. Sono ben accolti la discussione qualificata e il dibattito amichevole.

Sostieni il Blog di Sabino Paciolla

Facebook Comments