



## Tossicità della proteina Spike SARS-CoV-2 dal virus e prodotta da vaccini mRNA COVID-19 o DNA adenovirale

Jean-François Lesgards<sup>\*, 1</sup>, Dominique Cerdan<sup>2</sup>, Christian Perronne<sup>3</sup>, Jean-Marc Sabatier<sup>4</sup>, Saverio Azalbertos<sup>5</sup>, Elizabeth A. Rodgers<sup>6</sup>, Peter A. McCullough<sup>7</sup>

### Astratto

COVID-19 ha già ucciso milioni di persone in tutto il mondo attraverso l'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave seguita da processi di immunoinfiammazione indotti da proteine virali, in particolare la proteina Spike. I vaccini COVID-19, in particolare i vaccini mRNA e DNA, sono stati proposti e utilizzati in tutto il mondo, ma è stato riconosciuto che sono associati o causa di vari effetti collaterali. Sono stati osservati effetti collaterali generalmente lievi ma anche più gravi come trombosi, miocardite, epatite, effetti collaterali neurologici e disturbi delle mestruazioni che sono accessibili e descritti nei registri ufficiali (Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS-CDC, EudraVigilance). Lo scopo di questo articolo è riassumere e discutere i meccanismi immuno-infiammatori e altri meccanismi biochimici che possono essere comuni sia alla patologia COVID-19 che agli effetti collaterali della vaccinazione utilizzando le tecnologie dell'mRNA e del DNA che inducono la produzione da parte del corpo umano di una replica fedele della proteina spike di SARS-CoV-2. Proponiamo che la principale via infiammatoria possa essere l'attivazione del sistema del complemento (lectina e vie alternative). Altre vie tossiche chiave sono l'attivazione di [des-Arg9]-bradichinina (asse ACE2/bradichinina B1R/DABK), la disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e l'attenuazione dell'attività del recettore Mas (asse ACE2/MasR). Anche l'importanza cruciale dello stress ossidativo associato ai processi infiammatori è stata largamente sottovalutata.

**Parole chiave:** Spike protein - Effetti collaterali dei vaccini COVID-19 - Immuno-infiammazione - Via della lectina - Bradichinina - renina angiotensina aldosterone

**Parole chiave MeSH:** Spike protein - SARS-CoV-2 - COVID-19 - Vaccino COVID-19 - Infiammazione - Sangue - Coagulazione - Microglia

### introduzione

La proteina spike consente a SARS-CoV-2 di ancorarsi alle cellule umane tramite il suo recettore Enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) che è una peptidasi legata alla membrana [1]. Successivamente, la proteina spike viene scissa dalla proteasi transmembrana serina 2 (TMPRSS2) per mediare la fusione del virus con la membrana cellulare e il suo assorbimento [2]. ACE2 è una proteina chiave per la nostra salute. Si tratta infatti di un enzima che ha ruoli cruciali per l'organismo umano: aiuta a regolare la pressione sanguigna attraverso il sistema renina angiotensina aldosterone (RAAS), ed è fondamentale per combattere l'infiammazione nel nostro corpo, che è

### Affiliazione:

<sup>1</sup>Université Aix-Marseille, Ingénierie des peptides thérapeutiques, Ambrilia-Cellpep, Faculté de Médecine, Boulevard Pierre Dramard, 13015 - Marsiglia, Francia

<sup>2</sup>Immunologia, Université Victor Segalen, 3 Place de la Victoire, 33000 Bordeaux, Francia

<sup>3</sup>Malattie infettive e tropicali, Parigi, Francia

<sup>4</sup>Université Aix-Marseille, Institut de Neuro-Physiopathologie (INP), UMR 7051, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385, Marseille Cedex, Francia

<sup>5</sup>Ecole d'Economie de Toulouse - TSE, 1988 Econometria, Francia

<sup>6</sup>Dipartimento di Epidemiologia, Graduate School of Public Health, Università di Pittsburgh, 4200 Fifth Ave, 15260 Pittsburgh, USA

<sup>7</sup>Chief Medical Advisor Truth for Health Foundation, Post Office Box 64507, 85728 Tucson, AZ

### \* Autore corrispondente:

Jean-François Lesgards, Université Aix-Marseille, Ingénierie des peptides thérapeutiques, Ambrilia-Cellpep, Faculté de Médecine, Boulevard Pierre Dramard, 13015 - Marsiglia, Francia. E-mail: jf.lesgards@gmail.com

**Citazione:** Jean-François Lesgards, Dominique Cerdan, Christian Perronne, Jean-Marc Sabatier, Xavier Azalbert, Elizabeth A. Rodgers, Peter A. McCullough. Tossicità della proteina Spike SARS-CoV-2 dal virus e prodotta da mRNA COVID-19 o vaccini a DNA adenovirale. Archivi di microbiologia e immunologia. 7 (2023): 121-138.

**Ricevuto:** 10 luglio 2023

**Accettato:** 19 luglio 2023

**Pubblicato:** Luglio 28, 2023

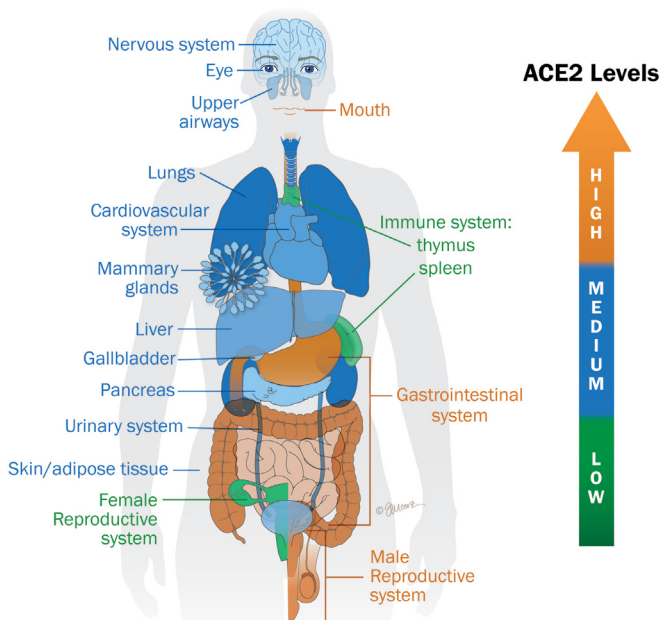
particolarmente chiave nella patologia di COVID-19. Quando ACE2 è occupato dal suo legame con il virus, non può più svolgere il suo ruolo antinfiammatorio essenziale. In particolare che induce uno squilibrio con un altro enzima con cui ACE2 è normalmente in equilibrio, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che attiva l'infiammazione e che viene lasciato libero dal virus. Questo squilibrio ACE2/ACE partecipa all'iperinfiammazione in COVID-19 che si sviluppa attraverso i principali percorsi biochimici descritti in questa recensione. Legandosi all'ACE2, la proteina spike del virus innesca una parte significativa dell'infiammazione, la cosiddetta "tempesta di citochine", la polmonite e la potenziale sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con coagulazione e infine la morte. È molto simile alla stessa proteina spike che i vaccini mRNA e DNA producono in quantità grandi e incontrollate nel corpo e che possono avere un'affinità simile per il recettore ACE2 [3, 4]. Pertanto, la proteina spike dei vaccini, in particolare nella sua forma libera, è potenzialmente in grado di innescare gli stessi processi infiammatori della proteina spike del virus. La tossicità infiammatoria della proteina spike è segnalata e ben nota nella letteratura scientifica da almeno dieci anni. Il secondo fattore che aumenta la tossicità dell'interazione spike/ACE2 è che i recettori ACE2 sono presenti quasi ovunque nel corpo: faringe, trachea, polmoni, sangue, cuore, vasi, intestino, cervello, genitali maschili e reni, e anche nei fluidi corporei. (muco, saliva, urina, liquido cerebrospinale, sperma e latte materno) [5].

Di conseguenza, la proteina spike è in grado di innescare l'infiammazione in molti organi e sistemi. Infatti, la maggior parte dei pazienti con COVID-19 presenta vari altri sintomi oltre ai disturbi respiratori, tra cui disfunzioni neurologiche, cardiovascolari, intestinali e renali [6, 7, 8, 9, 10]. Poiché la proteina spike è presente nel SARS-CoV-2 (e nelle sue varianti) e prodotta dai vaccini, tale tossicità vale quindi sia per il COVID-19 (forme gravi e anche COVID lungo) ma potenzialmente anche per tutti i vaccini che si basano sulla produzione incontrollata di questa proteina spike da parte di varie cellule rispetto ai vaccini prodotti da virus intero disattivato o basati su proteina spike disattivata. È noto che dopo l'iniezione di vaccini a mRNA, la proteina spike si trova sia sulla superficie delle cellule (dove i produttori hanno detto che sarebbe stata trovata) ma anche in quantità significative sotto forma libera circolando nel sangue raggiungendo così diversi organi tra cui cuore, cervello, fegato, reni e cervello [11]. Inoltre, è stato dimostrato che l'intera proteina spike da sola così come la S1, che contiene il dominio di legame del recettore ACE-2 (RBD), può interagire con i recettori ACE2 espressi da varie cellule, comprese le piastrine e le cellule endoteliali, inducendo infiammazione processi [11,12]. Pertanto, è imperativo che le aziende produttrici di vaccini forniscano informazioni complete non solo sulla tossicità dell'mRNA incapsulato nelle nanoparticelle lipidiche (LNP) ma anche sulla proteina spike del vaccino.

### Descrizione dei processi immunoinfiammatori indotti dalla proteina spike e delle vie biochimiche associate

Il segno distintivo principale dei casi gravi di COVID-19 è la polmonite, con potenziale sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) che richiede il trattamento dei pazienti in unità di terapia intensiva. Dopo la fase di replicazione del virus si verifica una forte infiammazione. Il 15% dei pazienti sviluppa una malattia procoagulante e infiammatoria disfunzionale e dannosa, che si traduce in insufficienza respiratoria pericolosa per la vita. La famosa "tempesta di citochine" è un rilascio incontrollato di citochine che è stato osservato in alcune malattie infettive e non infettive. Ma il termine è spesso usato, anche da molti medici e ricercatori, senza specificare sufficientemente i percorsi biochimici coinvolti, il che ha un impatto negativo sulla ricerca di potenziali terapie più precise. La proteina spike consente una grande diffusione del virus attraverso gli epiteli e quindi attraverso il flusso sanguigno a vari organi. Questo vale anche per i vaccini. In questi organi e vasi, le proteine spike possono diffondere l'infiammazione attraverso i 4 principali percorsi seguenti (figura 2):

1. Disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (asse ACE/angiotensina II/AT1R)
2. Attenuazione dell'attività del recettore Mas (asse ACE2/MasR)



**Figura 1:** Panoramica del livello di espressione dei recettori ACE2

Il gradiente di colore dall'arancione al verde indica un livello alto o basso di espressione di ACE2 nei tessuti e nei fluidi corporei. I livelli più elevati sono rilevati nella cavità orale, nel tratto gastrointestinale e nel sistema riproduttivo maschile [5].

3. Attivazione di [des-Arg9]-bradichinina (asse ACE2/bradichinina B1R/DABK)
4. Attivazione del sistema del complemento (lectina e percorsi alternativi) compresi i componenti C5a e C5b-9

### Disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (asse ACE/angiotensina II/AT1R)

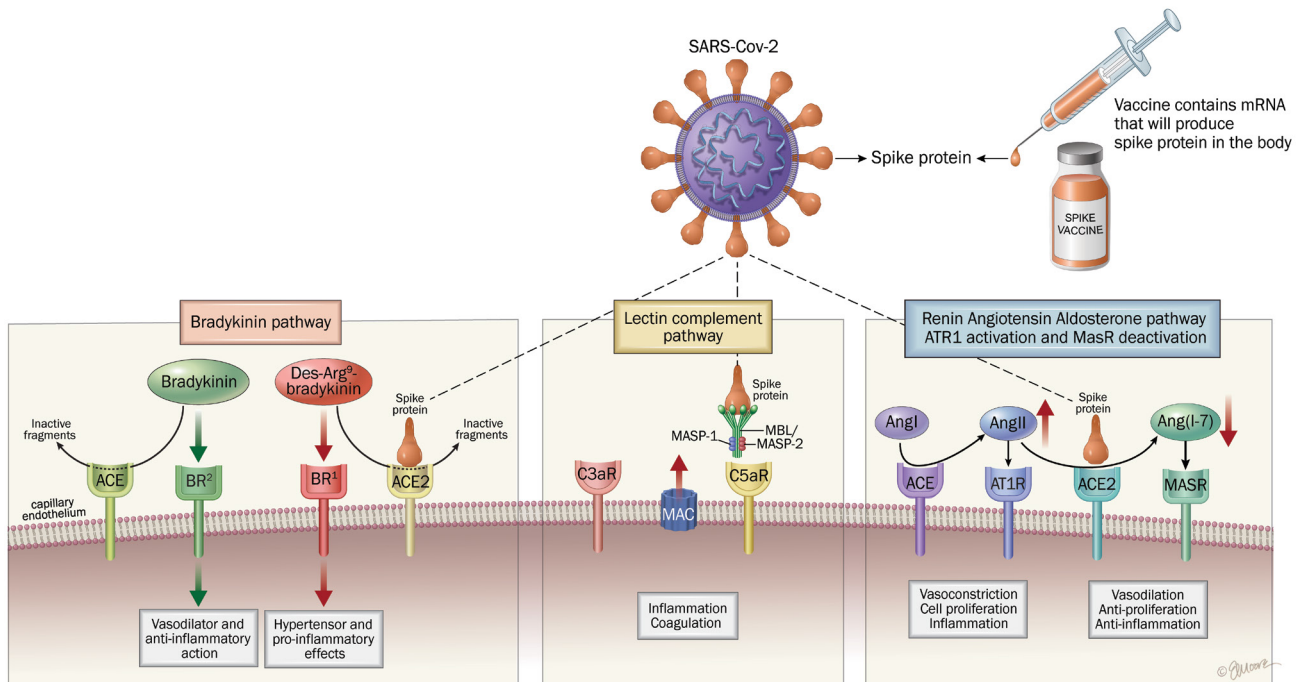
Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è, nei mammiferi, uno dei sistemi regolatori più importanti per le funzioni autonome, cardiovascolari e polmonari. È un sistema ormonale organizzato attorno al rene, che permette di preservare l'omeostasi idrosodica. Il RAAS regola la pressione sanguigna e svolge anche un ruolo importante nell'infiammazione [14]. Come accennato in precedenza, la proteina ACE2 svolge un ruolo benefico: vasodilatatore, antiossidante e antinfiammatorio mentre la sua controparte, la proteina ACE, è invece vasoconstrictrice, pro-ossidante e pro-infiammatoria. L'ACE2 svolge questo ruolo controllando la quantità di un peptide essenziale, l'angiotensina II, prodotto dall'ACE da un'altra piccola proteina o peptide, l'angiotensina I. L'angiotensina I è prodotta dal rene come risultato dell'enzima renina dal peptide angiotensinogenico che si forma nel fegato e viene rilasciato nel plasma. Man mano che l'ACE2 si esaurisce a causa della presenza e moltiplicazione del virus, la bilancia pende a favore dell'infiammazione prodotta dall'angiotensina II che non viene più degradata attraverso i numerosi mediatori che ne derivano soprattutto nei polmoni. Questa infiammazione si verifica attraverso l'interazione tra l'angiotensina II e il recettore AT1 (recettore dell'angiotensina II tipo 1, AT1R) nel rene l'equilibrio pende a favore dell'infiammazione prodotta dall'angiotensina II che non viene più degradata attraverso i numerosi mediatori che ne derivano soprattutto a livello polmonare. Questa infiammazione si verifica attraverso l'interazione tra l'angiotensina II e il recettore AT1 (recettore dell'angiotensina II tipo 1, AT1R) nel rene l'equilibrio pende a favore dell'infiammazione prodotta dall'angiotensina II che non viene più degradata attraverso i numerosi mediatori che ne derivano soprattutto a livello polmonare. Questa infiammazione si verifica attraverso l'interazione tra l'angiotensina II e il recettore AT1 (recettore dell'angiotensina II tipo 1, AT1R) nel rene

e il sistema vascolare [15, 16]. Ne deriva una produzione significativa di citochine, come il fattore di crescita TGF-β. L'angiotensina II può quindi attivare la via cardine del fattore nucleare kappa B (NF-κB), un componente centrale della risposta infiammatoria, che è anche associato e indotto da altre importanti citochine in COVID-19: IL-1B, IL-6, TNFα, IL-10, MCP1 (proteina 1 chemiotattica dei monociti), AT1 e fattore di crescita derivato dalle piastrine beta (PDGF-B) [17, 18, 19].

### Attenuazione dell'attività del recettore Mas (ACE2/asse MasR)

I recettori ACE2/MasR e Ang- (1-7) sono i costituenti dell'altro braccio del sistema RAAS che contrasta e attenua gli effetti del primo asse ACE-Ang II-AT1R descritto sopra e illustrato nella Figura 3 [20].

L'angiotensinogeno è secreto dal fegato e viene convertito in angiotensina I (AngI) tramite la renina, una proteasi prodotta nei reni. AngI viene quindi convertito in AngII dall'azione catalitica dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e si lega ai recettori dell'angiotensina II di tipo 1 (AT1) e di tipo 2 (AT2). AngII si lega al recettore dell'angiotensina di tipo 1 (AT1R) per promuovere azioni come vasoconstrizione, proliferazione cellulare, fibrosi e infiammazione. ACE2 converte Ang-I e Ang-II in angiotensina (1-7). Ang (1-7) si lega al recettore MAS (MASR) per promuovere azioni di vasodilatazione, protezione vascolare, antifibrosi, antiproliferazione, antiinfiammatoria e antiangiogenesi [20].



**Figura 2:**Principali vie infiammatorie che spiegano la tossicità della proteina spike SARS-CoV-2 con infezione respiratoria e prodotta da vaccini a mRNA COVID-19 e DNA adenovirale.

**Citazione:**Jean-François Lesgards, Dominique Cerdan, Christian Perronne, Jean-Marc Sabatier, Xavier Azalbert, Elizabeth A. Rodgers, Peter A. McCullough. Tossicità della proteina della punta SARS-CoV-2 con infezione respiratoria e prodotta dai vaccini del mRNA COVID-19 e del DNA adenovirale. Archivi di microbiologia e immunologia. 7 (2023): 121-138.

Questo è un asse di protezione contro l'infiammazione che è indebolito a causa della monopolizzazione del recettore ACE2 da parte del virus. L'effetto benefico dell'ACE2 si verifica attraverso la scissione dell'angiotensina II nel peptide Ang-(1-7). È quest'ultima molecola che ha un effetto vasodilatatore, proprietà antiproliferative (antitumorali), antitrombotiche e antinfiammatorie e si trova quindi in deficit. Ang-(1-7) riduce l'espressione di fattori infiammatori come NF-κB, IL-6, TNFα e IL-8 [21, 22, 23].

### Attivazione di [des-Arg9]-bradichinina (asse ACE2/bradichinina B1R/DABK)

L'infezione da SARS-CoV-2 mediante l'esaurimento di ACE2 aumenta anche i livelli di des-Arg9-bradichinina (DABK), che è un noto fattore peptidico infiammatorio polmonare. DABK è un metabolita bioattivo della bradichinina che è associato a danno polmonare e infiammazione, principalmente attraverso i recettori del recettore 1 della bradichinina (BR1) nelle cellule endoteliali dei polmoni. Il sistema chinina-callicreina comprende il chininogeno, il

enzima callicreina, bradichinina (BK-1-9 o BK) e DABK (figura 4). L'ACE2 partecipa alla degradazione del DABK, un processo in ultima analisi dalla downregulation dell'ACE2 indotta dal virus e che porta quindi a una perdita di controllo di questa via infiammatoria [24]. Il crosstalk tra angiotensina, il sistema chinina-callicreina, così come i sistemi infiammatori e di coagulazione svolgono un ruolo fondamentale in COVID-19. Le complicanze cardiache e le coagulopatie comportano incroci tra questi sistemi e dovrebbero essere una via di studio più testata per prevenire o controllare l'ARDS nei pazienti con COVID-19 grave [25, 26, 27].

Una revisione della letteratura suggerisce che il controllo della via della bradichinina può essere un'opzione fattibile nella gestione di COVID-19 nei pazienti con patologie vascolari e che un trattamento di supporto delle complicanze respiratorie e cardiologiche è necessario nei pazienti COVID-19, in particolare da C1-inibitori (C1-INH) [26, 28, 29]. Questa via infiammatoria sembra essere molto più importante in COVID-19 rispetto alle prime due descritte.

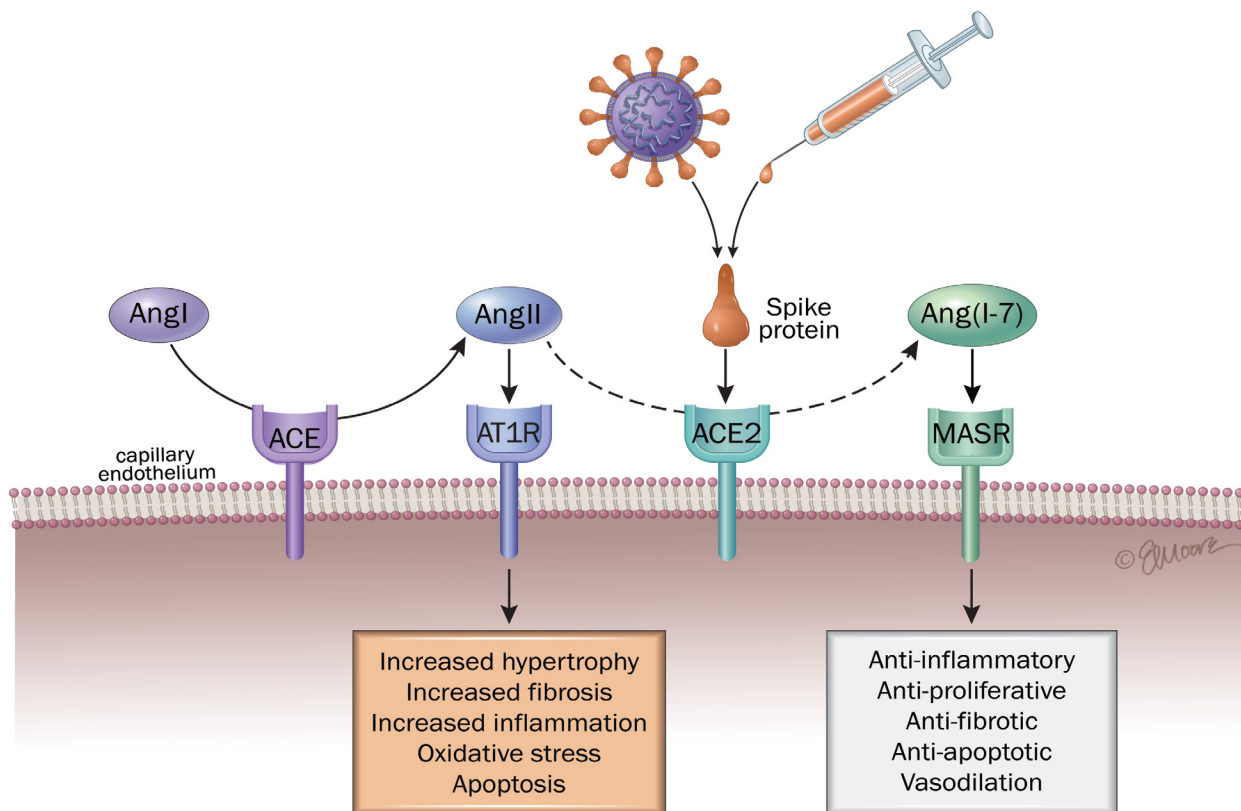
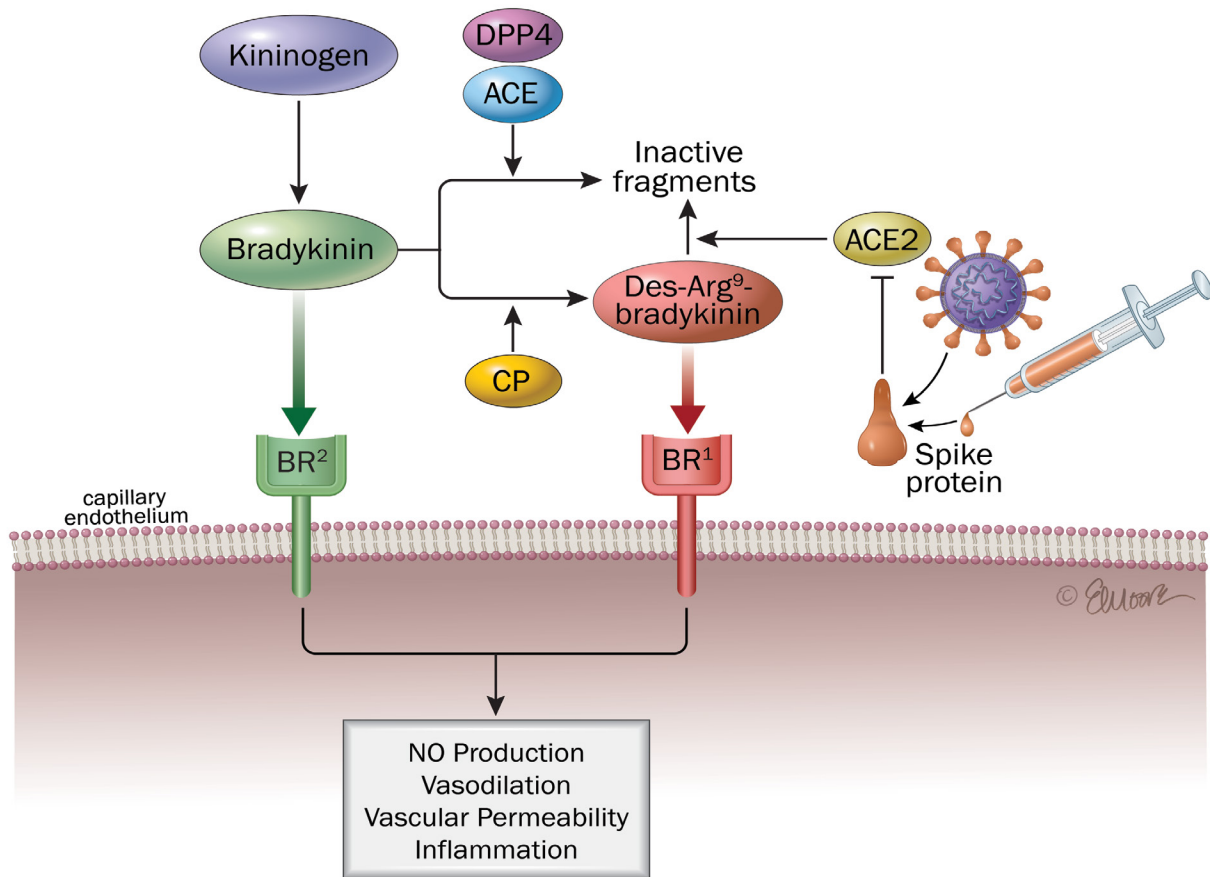


Figura 3:Panoramica schematica della perturbazione RAAS da parte della proteina spike (virus o picco del vaccino)

L'angiotensinogeno è secreto dal fegato e viene convertito in angiotensina I (Ang I) tramite la renina, una proteasi prodotta nei reni. Ang I viene quindi convertito in Ang II dall'azione catalitica dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e si lega ai recettori dell'angiotensina II di tipo 1 (AT1) e di tipo 2 (AT2). Ang II si lega al recettore dell'angiotensina di tipo 1 (AT1R) per promuovere azioni come vasocostrizione, proliferazione cellulare, fibrosi e infiammazione. ACE2 converte Ang I e Ang II in angiotensina (1-7). Ang (1-7) si lega al recettore MAS (MASR) per promuovere azioni di vasodilatazione, protezione vascolare, antifibrosi, antiproliferazione, anti-infiammatoria e anti-angiogenesi [20].

**Citazione:**Jean-François Lesgards, Dominique Cerdan, Christian Perronne, Jean-Marc Sabatier, Xavier Azalbert, Elizabeth A. Rodgers, Peter A. McCullough. Tossicità della proteina della punta SARS-CoV-2 con infezione respiratoria e prodotta dai vaccini del mRNA COVID-19 e del DNA adenovirale. Archivi di microbiologia e immunologia. 7 (2023): 121-138.



**Figura 4:** Azione degli enzimi ACE e ACE2 nel sistema KKK (kininogen-kinin-kallikrein)

A. L'ACE degrada la bradichinina, un peptide vasodilatatore che agisce principalmente attraverso i recettori BR2. La bradichinina può anche essere convertita dalla chininasi I in des-Arg9-bradichinina (DABK), che promuove la vasocostrizione e gli effetti pro-infiammatori in seguito all'interazione con i recettori BR1.

B. Squilibrio mediato da SARS-CoV2 nel sistema KKK con effetto pro-infiammatorio predominante della des-Arg9-bradichinina [27].

### Attivazione del sistema del complemento (lectina e vie alternative) compresi i componenti C5a e C5b-9

Il sistema del complemento contribuisce alla risposta immunitaria innata che include le cellule e i meccanismi che consentono immediatamente la difesa dell'organismo contro gli agenti infettivi in assenza di anticorpi. Non richiede la divisione cellulare, al contrario del sistema immunitario adattativo che conferisce una protezione successiva ma più duratura e che richiede la divisione cellulare (linfociti B e T). La sua eccessiva attivazione durante il COVID-19 è coinvolta nella tempesta di citochine, nell'infiammazione endoteliale e nella trombosi che accompagna la malattia nelle forme più gravi e nella morte.

Esistono tre vie biochimiche che attivano il sistema del complemento: la via classica del complemento, la via alternativa del complemento e la via delle lectine che legano i residui di mannosio e N-acetilglucosamina degli zuccheri presenti nelle membrane batteriche e virali. IL

il coinvolgimento del sistema del complemento nella patogenesi dell'infezione da virus sinciziale, MERS-CoV e SARS-CoV-1, è già noto da diversi studi [30, 31, 32]. L'iperattivazione dei componenti del complemento include C5a nel siero e C5b-9 nei polmoni è stata osservata nei topi transgenici hDPP4 infetti da MERS-CoV. Il danno indotto ai polmoni e alla milza e le risposte infiammatorie sono state attenuate bloccando l'asse C5a - C5aR in questi topi transgenici [33].

La via della lectina è una via prioritaria in COVID-19 [32]. È attivato dal legame di un complesso di lectina legante mannan (MBL)-lectina serina proteasi 2 (MASP-2) legante mannan alla superficie di un agente patogeno. Questo complesso, legato al patogeno, scinde quindi C4 e C2. Queste scissioni formano una convertasi C3 (C4b2a). Studi e revisioni della letteratura evidenziano il ruolo del legame MASP con SARS-CoV-2, l'attivazione della via della lectina e la coagulazione del sangue, nonché le loro associazioni con le comorbidità COVID-19. Pertanto, è probabilmente un collegamento di percorso chiave

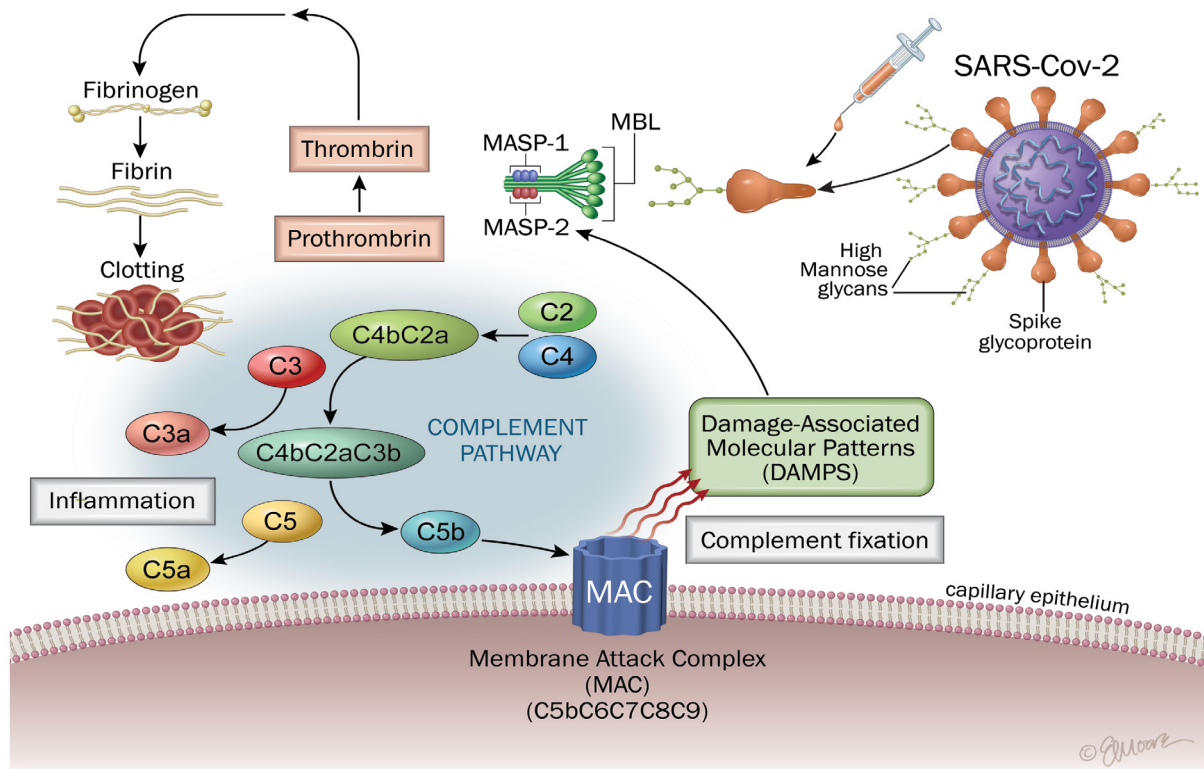
infiammazione e i fenomeni di coagulazione allo stadio terminale delle forme gravi di COVID-19. Sebbene la proteina N attivi la via del complemento della lectina, è stato dimostrato che anche la proteina spike attiva questa via [34, 35, 36, 37]. Di importante nota, diverse molecole del percorso biochimico delle lectine sono state trovate nei tessuti polmonari recuperati durante le autopsie di soggetti che sono stati segnalati come morti di COVID-19: MBL, MASP-2, C4alfa, C3 o C5b-anticorpo 9 [30].

Recettori di tipo lectina (CLR), in particolare molecola di adesione intercellulare specifica per cellule dendritiche-3-Grabbing non-integrina (DC-SIGN) (e anche molecola di adesione intercellulare specifica per fegato/linfonodi-3-integrina [L-SIGN], recettore del mannosio [MR] e la lectina del galattosio dei macrofagi [MGL]), sulla superficie delle cellule del sistema immunitario innato (come i macrofagi e le cellule dendritiche) possono dirigere le risposte immunitarie dell'ospite contro il virus (proteine S in particolare) identificare zuccheri specifici (glicani: oligomannosio N-glicani) associati a proteine virali [38].

L'inattivazione virale da parte della cascata del complemento comporta l'assorbimento e l'eliminazione del virus mediante fagocitosi, che impedisce l'attaccamento ai loro recettori, la lisi del virus mediante

la formazione di pori e la distruzione della sua membrana mediante la formazione di un complesso di attacco alla membrana (C5b-9) (MAC) [39]. L'aumento della produzione di Ang II e l'attivazione di AT1R sono accompagnati da una risposta pro-infiammatoria attraverso l'attivazione della cascata del complemento comprendente C5a e C5b-9. Il fattore complementare 5a (C5a) è il peptide infiammatorio più potente nella cascata del complemento che induce il rilascio di numerose citochine pro-infiammatorie tra cui IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, l'attivatore Protein-1 (AP-1) [40]. Inoltre, l'aumento della produzione di C3a porta alla produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Se il virus non è stato eliminato dal sistema immunitario alla barriera epiteliale, allora progredirà all'endotelio vascolare che esprime i ricevitori ACE2.

La penetrazione virale in queste cellule causerà un'infiammazione endoteliale chiamata endotelite o endotelialite [41]. L'endotelite è associata ai fenomeni trombotici osservati in COVID-19, come la microtrombosi e la trombosi macrovascolare, nonché l'embolia polmonare [42, 43]. Il complemento è stato associato a



**Figura 5:** La via del complemento di lectina ha indotto la proteina spike dei vaccini SARS-CoV2 e mRNA

La via della lectina è attivata dal legame di un complesso MBL (lectina legante il mannosio)-MASP-2 (lectina serina proteasi 2 legante il mannosio) alla superficie di un agente patogeno. Questo complesso, legato al patogeno, scinde quindi il C4 e il C2. Queste scissioni formano una convertasi C3 (C4b2a). L'attivazione della via classica è avviata dal legame del complesso C1 alle immunoglobuline o ai ligandi endogeni. Questo complesso sarà in grado di scindere C4 e C2 per formare la classica C3 convertasi (C4b2a) che scinde il C3 in C3a, un'anafilatossina, e in C3b, provocando la formazione della C5 convertasi (C4b2a3b o C3bBb3b). Il C5 viene quindi scisso in C5a e C5b, che avvieranno le fasi finali della cascata del complemento. Ciò porta alla formazione del complesso di attacco alla membrana (C5b-9, MAC) che consente la lisi dei patogeni.

lesioni endotelitiche osservate nelle forme gravi di COVID-19. Depositi istologici di MASP-2, C4 e MAC, così come macrofagi che sovraesprimono il recettore C5a, C5aR1, sono stati infatti trovati nelle lesioni endotelitiche e nei microtrombi [44]. Il complemento e la coagulazione (fase di contatto, o via intrinseca della coagulazione) sono strettamente collegati [45]. Infatti, MASP-1 e MASP-2 hanno un ruolo catalitico per la protrombina e il fibrinogeno, portando a complicanze trombotiche (figura 5) [46, 47]. Infine, MASP 1 e/o 2 hanno una maggiore espressione in pazienti con fattori di rischio per COVID-19: diabete, ipertensione e malattie cardiovascolari, malattie renali croniche, malattie polmonari croniche ostruttive e malattie cerebrovascolari [33].

### Un confronto tra la tossicità indotta dalla proteina spike nel contesto dell'infezione da SARS-CoV-2 rispetto alle iniezioni di mRNA COVID-19 e vaccini a DNA adenovirale. Proposta di meccanismi biochimici

Come accennato in precedenza, durante il COVID-19, le vie immunoinfiammatorie si verificano non solo nei polmoni, ma anche in tutti gli organi che contengono i recettori ACE2 [5]. Questo è anche potenzialmente il caso della proteina spike generata in quantità elevate nel corpo e di cui una parte circola liberamente in circolo [11]. Pertanto, è giustificato indagare più a fondo e proporre meccanismi sia per la malattia COVID-19 che per gli effetti collaterali del vaccino in tutti gli organi in cui sono stati segnalati. Gli effetti collaterali gravi sono difficili da valutare e attualmente non c'è consenso sui conteggi esatti. Da notare che il database US VAERS fornisce un segnale che appare significativo e talvolta associato alla mortalità che può essere ampiamente sottovalutata. In effetti, si stima che le segnalazioni di effetti collaterali rappresentino solo il 10% circa della realtà [48].

### Danno su navi e sistema cardiovascolare

Lei et al. (2021) hanno mostrato che l'uso di uno pseudo-virus che esprime la proteina S (pseudo-spike privo di RNA virale), in particolare la parte S1 che contiene l'RBD di SARS-CoV2 ha causato infiammazione e danno nelle arterie e nei polmoni dei topi esposti per via intratracheale [49]. Lo stesso fenomeno è stato osservato sulle cellule epiteliali umane con conseguente attacco dei mitocondri. Il lavoro di questi ricercatori mostra chiaramente che la sola proteina spike, non associata al resto del genoma virale, è sufficiente a causare il danno cardiovascolare associato a COVID-19. Ciò suggerisce che sia il SARS-CoV-2 che il picco libero rilasciato dopo la vaccinazione contro il COVID-19 potrebbero causare gli stessi danni cardiovascolari. Inoltre, in un *in vitro* studio, i ricercatori hanno dimostrato che il solo picco (parte S1) ha indotto una perdita di integrità della barriera emato-encefalica (che separa i vasi che riforniscono il cervello dal sistema nervoso centrale) su un modello che ricostruisce questa barriera, suggerendo

la possibilità di infiammazione nei vasi cerebrali [50]. Per i vaccini, oltre al picco libero trovato nella circolazione, la proteina spike può essere espressa sulle cellule endoteliali e può attivare le piastrine del sangue e la coagulazione, che porta anche alla trombosi (rilasciando il fattore piastrinico 4 o PF4) [51, 52].

Trombosi dopo vaccinazione sono state descritte, così come miocardite e pericardite, ictus, in associazione ad alti livelli di D-dimero (marker della coagulazione) e CRP (proteina C-reattiva: marker dell'infiammazione) [52, 53, 54]. Da notare, in uno studio post-vaccinazione con il vaccino AstraZeneca, sono state osservate trombosi su soggetti giovani (tra 22 e 49 anni, età media 36 anni) mentre il COVID-19 grave si verifica essenzialmente in persone molto più anziane e anziane [52]. Hanno sviluppato trombosi venose, inclusi nove pazienti con trombosi cerebrale, tre con embolia polmonare e sei degli undici pazienti sono morti. Quando il virus circolante e le proteine spike per il vaccino reagiscono con i recettori ACE2 ubiquitari nel corpo, ciò sconvolge l'equilibrio ACE2/ACE in questi siti [3, 55]. È noto che in quasi tutte le condizioni patologiche,

Sono stati descritti anche alcuni casi di morte cardiaca improvvisa. Gli stessi quattro meccanismi evidenziati in questa revisione (tra cui RAAS, la via del complemento e la bradichinina) potrebbero essere in parte implicati, ma proponiamo qui anche l'ipotesi che una rottura del sincizio cardiaco possa verificarsi soprattutto dopo varie iniezioni. Come è stato proposto e dimostrato per alcuni casi di COVID-19, la proteina spike potrebbe guidare la fusione della membrana cellula-cellula tra i cardiomiociti che porterebbe ad attività elettrofisiologica aberrante, disfunzione elettromeccanica e aritmia fatale [61, 62]. In una giovane donna morta improvvisamente e con diagnosi post mortem di COVID-19, alcuni autori hanno osservato un'infezione miocardica altamente focale da SARS-CoV-2 che si diffondeva da un cardiomiocita all'altro,

La formazione di cellule giganti multinucleate sinciziali facilitata dal dominio spike S2 potrebbe portare alla fine a disfunzione elettrofisiologica irreversibile e arresto cardiaco improvviso [63, 64, 65]. Nel caso dei vaccini potrebbe essere facilitato dalla presenza di LNP [66].

Un'altra ipotesi potrebbe essere la formazione della struttura amiloide. È stato proposto che una grave malattia infiammatoria inclusa l'ARDS in combinazione con l'aggregazione proteica SARS-CoV-2 possa indurre amiloidosi AA sistemica [67]. Sono stati descritti casi che hanno mostrato depositi di amiloide nei vasi poco dopo la vaccinazione [68]. Inoltre diverse sequenze di proteine spike di circa 20 amminoacidi (192–211, 601–620, 1166–1185) soddisfano i criteri della fibrilla amiloide

[69]. Elastasi neutrofila che è sovraespressa nei siti di infiammazione dell'infezione virale, proteina spike scissa, consentendo così l'esposizione di segmenti amiloidogenici.

## Tossicità e danni neurologici

SARS-CoV-2 non è solo un virus respiratorio ma è in realtà multi-bersaglio. In particolare, ha un elevato tropismo per il sistema nervoso centrale (SNC) come dimostrato da diversi studi precedenti [70, 71, 72]. Uno studio condotto su 214 pazienti affetti da COVID-19 ha riportato che 78 (36,4%) presentavano manifestazioni neurologiche che includevano malessere, cefalea e perdita dell'olfatto (anosmia) e del gusto (disgeusia), oltre a complicanze più gravi, come l'ictus ischemico associato a mortalità significativamente più alta [70, 73]. SARS-CoV-2 viene rilevato anche nel cervello della maggior parte dei pazienti esaminati [71]. I recettori ACE2 sono espressi nel sistema nervoso centrale umano, in particolare nel midollo spinale, nel ganglio spinale, nel tronco cerebrale, nei plessi coroidei, nell'ipotalamo, nell'ippocampo, nel giro temporale medio e nella corteccia cingolata posteriore [74, 75].

È stato dimostrato che il virus passa attraverso il nervo olfattivo o vago, così come la barriera emato-encefalica (BBB) [70, 74, 76]. Un'altra via è la barriera emato-liquido cerebrospinale (CSF), che è una barriera più permeabile rispetto alla BBB, formata da un singolo strato di cellule endoteliali del plesso coroideo [77, 78]. L'infiammazione indotta dall'infezione da SARS-CoV-2 nel sistema nervoso centrale sembra essere collegata all'attivazione della microglia e all'infiammazione degli astrociti [79]. L'attivazione della microglia è stata osservata in diversi studi, inclusi studi post mortem [71, 80, 81]. Dopo la vaccinazione, la proteina spike potrebbe anche avviare l'infiammazione nel sistema nervoso centrale attraverso la microglia e gli astrociti, nonché i meccanismi descritti in precedenza (lectina-complemento, bradichinina e RAAS).

Bahl et al. hanno dimostrato che l'mRNA dei vaccini può raggiungere il cervello, come specificato anche dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) fino al 2% della concentrazione plasmatica di mRNA [83, 84]. Altri autori hanno dimostrato che la neuroinfiammazione indotta da S1 nella microglia è mediata dall'attivazione di NF-κB e p38 MAPK e da un aumento del rilascio di TNF-α, IL-6 e IL-1β e NO [85]. Spike da solo (parte S1) ha indotto una perdita di integrità di BBB su un modello che ricostruisce questa barriera, suggerendo la possibilità di infiammazione nei vasi cerebrali e nel cervello stesso [50, 82]. Inoltre, la microglia attivata e l'attivazione del complemento rappresentano una caratteristica patologica comune di diverse malattie neurodegenerative, inclusa la malattia di Alzheimer [86, 87, 88, 89].

Pertanto, la malattia neurodegenerativa nella popolazione globale deve essere osservata da vicino per quanto riguarda i pazienti COVID lunghi e gli effetti collaterali a lungo termine della vaccinazione COVID-19 [90]. L'aumento della permeabilità BBB attraverso alterazioni della giunzione stretta osservate in condizioni infiammatorie

come il diabete dovrebbero essere presi in considerazione durante la vaccinazione [91]. Inoltre, la proteina spike di SARS-CoV-2 e il vaccino inducono una diminuzione della serotonina mobilitando ACE2, che aggrava o può causare stati depressivi o addirittura suicidari [91, 93]. Da notare che l'anosmia è stata descritta a seguito della vaccinazione in soggetti negativi al COVID-19. Ciò dimostra che i sintomi identici a COVID-19 possono comparire e sono stati attivati solo dalla proteina spike [94]. È probabile che la condizione cronica caratterizzata da affaticamento e sintomi neuropsichiatrici, definita lunga-COVID e grave danno al sistema nervoso centrale, possa essere indotta dall'attività della microglia e dall'infiammazione negli astrociti indotta dalla proteina spike di SARS-CoV-2 e dallo spike prodotto dal vaccino [95].

## Fegato

Anche il fegato è un bersaglio di COVID-19. Per quanto riguarda i vaccini, dopo 48 ore (con concentrazioni massime osservate tra 8 e 48 ore), l'mRNA si trova principalmente nel fegato (fino al 21,5%), nelle ghiandole surrenali, nella milza (≤ 1,1%) e nelle ovaie (≤ 0,1%). Pertanto, il fegato è l'organo in cui l'mRNA si concentra maggiormente dopo le iniezioni del vaccino COVID-19. Inoltre, la proteina spike circolante può anche accumularsi nella vena porta dopo la vaccinazione, poiché è un passaggio chiave nell'organismo per quanto riguarda il ruolo centrale del fegato. I meccanismi di infiammazione indotti da spike descritti in questa recensione possono contribuire alla trombosi nella vena porta. È stato proposto che tra i pazienti cirrotici infetti da COVID-19, la trombosi della vena porta possa essere una potenziale complicanza anche in assenza di carcinoma epatocellulare [96]. La trombosi della vena porta che si verifica dopo iniezioni di mRNA e DNA è stata descritta in diversi studi [97, 98, 99]. In particolare l'aspirazione meccanica ha rivelato massicci trombi acuti dalla vena porta extraepatica e dalle vene mesenteriche superiore e inferiore. I venogrammi di controllo hanno mostrato una ricanalizzazione del sistema venoso portale con minimi trombi residui nella vena mesenterica superiore [98]. Il paziente aveva ricevuto la prima dose di vaccinazione ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 11 giorni prima. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente, in quanto può indurre ipertensione portale e varici esofagee che possono essere mortali. Altri rapporti descrivono l'epatite dopo la vaccinazione, che potenzialmente comporta reazioni autoimmuni, alcune delle quali fatali [100, 101, 102]. In particolare l'aspirazione meccanica ha rivelato massicci trombi acuti dalla vena porta extraepatica e dalle vene mesenteriche superiore e inferiore. I venogrammi di controllo hanno mostrato una ricanalizzazione del sistema venoso portale con minimi trombi residui nella vena mesenterica superiore [98]. Il paziente aveva ricevuto la prima dose di vaccinazione ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 11 giorni prima. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente, in quanto può indurre ipertensione portale e varici esofagee che possono essere mortali. Altri rapporti descrivono l'epatite dopo la vaccinazione, che potenzialmente comporta reazioni autoimmuni, alcune delle quali fatali [100, 101, 102]. In particolare l'aspirazione meccanica ha rivelato massicci trombi acuti dalla vena porta extraepatica e dalle vene mesenteriche superiore e inferiore. I venogrammi di controllo hanno mostrato una ricanalizzazione del sistema venoso portale con minimi trombi residui nella vena mesenterica superiore [98]. Il paziente aveva ricevuto la prima dose di vaccinazione ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 11 giorni prima. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente, in quanto può indurre ipertensione portale e varici esofagee che possono essere mortali. Altri rapporti descrivono l'epatite dopo la vaccinazione, che potenzialmente comporta reazioni autoimmuni, alcune delle quali fatali [100, 101, 102]. In particolare l'aspirazione meccanica ha rivelato massicci trombi acuti dalla vena porta extraepatica e dalle vene mesenteriche superiore e inferiore. I venogrammi di controllo hanno mostrato una ricanalizzazione del sistema venoso portale con minimi trombi residui nella vena mesenterica superiore [98]. Il paziente aveva ricevuto la prima dose di vaccinazione ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) 11 giorni prima. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente, in quanto può indurre ipertensione portale e varici esofagee che possono essere mortali. Altri rapporti descrivono l'epatite dopo la vaccinazione, che potenzialmente comporta reazioni autoimmuni, alcune delle quali fatali [100, 101, 102].

## Problemi di mestruazioni

I problemi delle mestruazioni sono stati descritti in COVID-19. Ma sembrano essere più frequenti dopo la vaccinazione. Lee KMN et al. ha riferito che il 42% delle donne con cicli mestruali regolari sanguinava più pesantemente del solito dopo la vaccinazione [103]. Sono stati osservati mestruazioni eccessive e/ o prolungate con o senza sanguinamento irregolare (metrorragia e menorragia), perdita delle mestruazioni (amenorrea) e peggioramento della condizione dell'endometriosi. Un'analisi sui dati VAERS dal 1990 al 12 novembre 2021 ha rilevato 14.331 segnalazioni di disturbi mestruali (1,36% dei



totale), di cui 13.118 (90,90%) sono stati esposti al vaccino COVID-19 e 13,13 (9,10%) sono stati esposti a un altro vaccino (ROR=7,83 per i vaccini COVID-19) [104]. I disturbi mestruali sono stati riscontrati in aumento in particolare nel gruppo di donne di età compresa tra 30 e 49 anni, con un picco al 97,4% associato ai vaccini COVID-19 tra tutti gli altri vaccini (rispetto al 75% per le altre età), con un aumento di quasi dieci volte rispetto al pre periodo di commercializzazione del vaccino [104].

Vari studi riportano cambiamenti dopo la prima dose tra il 25% [105] e il 50-60% delle donne in età riproduttiva [106] e fino al 70% dopo la seconda dose [106]. Nel frattempo, questi valori elevati possono essere collegati a qualche pregiudizio, ad esempio quando i dati erano basati su auto-questionari dei social media (LinkedIn, Facebook e Twitter) tra la popolazione generale, quindi le donne con problemi mestruali avrebbero potuto essere più motivate a rispondere rispetto a donne che non hanno avuto eventi [106]. I principali effetti collaterali sono stati menorragia, metrorragia e polimenorrea (in 78.138 donne vaccinate, 14 studi) [107] ma anche dolore o crampi mestruali e sanguinamento anormalmente abbondante o prolungato [108, 109]. Anche le donne con endometriosi sembrano avere maggiori probabilità di sperimentare cambiamenti nei modelli di sanguinamento (donne con endometriosi: 39,5%, gruppo di controllo: 31,0%,  $p = 0,02$ ) e un significativo peggioramento dei sintomi associati all'endometriosi con un peggioramento di quasi 4,3 volte nella dismenorrea [95% CI 1,9-9,9,  $p < 0,01$ ] e probabilità di 5,5 volte per qualsiasi peggioramento dei sintomi nelle pazienti con endometriosi, rispetto al gruppo di controllo [IC 95% 2,7-11,1,  $p < 0,01$ ] [110]. Nella maggior parte dei lavori, le irregolarità mestruali dopo la prima e la seconda dose del vaccino si sono risolte da sole in circa la metà dei casi entro due mesi. Nel frattempo Zhang et al, nello studio VAERS, precisano anche che solo il 18,01% dei pazienti ha riferito che le loro reazioni avverse erano scomparse e il 62,88% dei pazienti ha riferito di avere ancora reazioni avverse legate alla vaccinazione [104]. Probabilità di 5 volte per qualsiasi peggioramento dei sintomi nei pazienti con endometriosi, rispetto al gruppo di controllo [IC 95% 2,7-11,1,  $p < 0,01$ ] [110]. Nella maggior parte dei lavori, le irregolarità mestruali dopo la prima e la seconda dose del vaccino si sono risolte da sole in circa la metà dei casi entro due mesi. Nel frattempo Zhang et al, nello studio VAERS, precisano anche che solo il 18,01% dei pazienti ha riferito che le loro reazioni avverse erano scomparse e il 62,88% dei pazienti ha riferito di avere ancora reazioni avverse legate alla vaccinazione [104]. Probabilità di 5 volte per qualsiasi peggioramento dei sintomi nei pazienti con endometriosi, rispetto al gruppo di controllo [IC 95% 2,7-11,1,  $p < 0,01$ ] [110]. Nella maggior parte dei lavori, le irregolarità mestruali dopo la prima e la seconda dose del vaccino si sono risolte da sole in circa la metà dei casi entro due mesi. Nel frattempo Zhang et al, nello studio VAERS, precisano anche che solo il 18,01% dei pazienti ha riferito che le loro reazioni avverse erano scomparse e il 62,88% dei pazienti ha riferito di avere ancora reazioni avverse legate alla vaccinazione [104].

Alcuni autori suggeriscono di considerare questi elementi durante la consulenza delle donne che ricevono il vaccino COVID-19, che per lo più non viene fatto [106]. Per quanto riguarda il meccanismo di tossicità, la tempistica del ciclo mestruale è regolata dall'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, che può essere influenzato dalla vita, dall'ambiente e dai fattori di stress per la salute. I vaccini a mRNA creano una robusta risposta immunitaria o fattore di stress, che potrebbe influenzare temporaneamente l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [111]. Gli autori aggiungono che i loro risultati non possono essere spiegati dallo stress pandemico generalizzato perché il gruppo di controllo non vaccinato non ha mostrato cambiamenti in un periodo di tempo simile [111]. Il recettore della proteina spike ACE2 è espresso nelle ovaie, nell'utero, nella vagina e nella placenta. Le citochine e i glucocorticoidi agiscono sull'asse gonadico ipotalamo-ipofisario, sulle vie dell'acido arachidonico e sull'utero, che porta a disturbi mestruali ed eventi avversi correlati alla gravidanza come parto pretermine e aborti spontanei [112]. Inoltre, l'infiammazione indotta dalla proteina spike del virus o dopo

iniezione di vaccino, potrebbe verificarsi direttamente nelle ovaie e nell'utero poiché l'evidenza suggerisce che l'ACE2 è ampiamente espresso nell'ovaio, nell'utero, nella vagina e nella placenta [113]. Dopo 48 ore dall'iniezione (con concentrazioni massime osservate da 8 a 48 ore), l'mRNA si trova principalmente nel fegato (fino al 21,5%), nelle ghiandole surrenali, nella milza ( $\leq 1,1\%$ ) ma anche nelle ovaie ( $\leq 0,1\%$ ).

Pertanto, proponiamo che i percorsi infiammatori descritti in questa recensione possano verificarsi anche attraverso le proteine di picco circolanti a livello microvascolare sia nelle ovaie che nell'utero, portando a perturbazioni mestruali. Ipotizziamo anche che possa provocare l'induzione della fase luteinica spiegando quindi mestruazioni più brevi fino all'arresto dei cicli in alcuni casi. Ulteriori studi dovrebbero osservare, anche retrospettivamente, se possibile, l'evoluzione dei livelli ormonali e dell'infiammazione nelle donne dopo il COVID-19 grave e la vaccinazione. È stato dimostrato che tale infiammazione nel COVID-19 grave induce condizioni di preeclampsia [114] e potrebbe verificarsi anche con l'infiammazione indotta da vaccino con sur-attivazione della via del complemento, ad esempio [115]. Finalmente,

### Il problema del potenziamento dipendente dall'anticorpo (ADE) con SARS-CoV-2 e dopo la vaccinazione COV-ID-19

L'ADE è un fenomeno in cui anticorpi cross-reattivi neutralizzanti o non neutralizzanti subottimali si legano al virus e facilitano l'ingresso potenziato mediato dal recettore Fc $\gamma$  nelle cellule ospiti, seguito dalla sua replicazione, aumentando così la carica virale cellulare. La produzione di anticorpi facilitanti è stata osservata in molte malattie virali e dopo la vaccinazione per febbre dengue, Zika, Ebola, HIV, SARS-CoV, MERS-CoV e peritonite infettiva felina [117, 118, 119, 120, 121, 122, 123]. Nel contesto attuale, se gli anticorpi acquisiti da persone vaccinate con i vaccini attuali, basati sull'mRNA del SARS-CoV-2 iniziale (febbraio 2020), diventano inefficaci nel distruggere la variante delta o le varianti future, allora questi varianti potrebbero produrre anticorpi facilitatori. Di conseguenza,

Il lavoro di modellazione pubblicato da Yahi et al. mostra che gli anticorpi che facilitano la diffusione del virus (ADE) hanno più affinità con la proteina spike rispetto agli anticorpi neutralizzanti per quanto riguarda la variante delta (al contrario di quanto osservato con il ceppo originale di SARS-CoV-2 del 2020, Wuhan / D614G) [124]. Questo lavoro evidenzia la necessità di valutare il bilancio neutralizzazione/ADE delle varianti successive al virus iniziale nei sieri di individui vaccinati, soprattutto nell'ambito di una vaccinazione massiva

campagna al fine di adattare i vaccini alla variante più rilevante e attuale [124]. Lo stesso team ha anche dimostrato che un epitopo facilitante situato nella parte inferiore del dominio N-terminale della proteina spike sembrava essere altamente conservato tra la maggior parte delle varianti SARS-CoV-2, il che potrebbe rappresentare un rischio di potenziamento dipendente dall'anticorpo. ADE) [125]. Inoltre, il fenomeno ADE si verifica molto più frequentemente con i vaccini che con gli anticorpi prodotti durante un'infezione [126, 127]. Nel loro insieme, questo potrebbe spiegare l'inefficacia osservata dei vaccini COVID-19 contro la contaminazione e il numero molto elevato di persone vaccinate che hanno sviluppato COVID-19 e sono morte a causa di esso.

Alcuni studi clinici hanno mostrato indicazioni di ADE. Secondo Sridhar et al., l'ADE potrebbe essere considerato responsabile dell'aggravamento del COVID-19 nel caso di una donna recentemente vaccinata (7 giorni) con il vaccino mRNA BNT162b2 e morta per ARDS [128]. Non c'era traccia di infezione da COVID-19, tuttavia gli anticorpi anti-spike sono stati trovati il giorno 13 dopo l'iniezione. In un altro studio, 2 pazienti con COVID-19 in fase acuta sono stati vaccinati contro COVID-19 con vaccino BNT162b2 (entrambi il 26° giorno della loro malattia COVID-19) [129]. Entrambi i pazienti avevano la polmonite da COVID-19 prima di ricevere la vaccinazione SARS-CoV-2 e subito dopo presentavano nuove opacità a vetro smerigliato e insufficienza respiratoria. Gli autori suggeriscono che la reazione immunitaria al COVID-19 sia stata riattivata dalla vaccinazione sebbene non facciano riferimento all'ADE. Anche, le autopsie di 170 persone decedute per COVID-19 (o che erano portatrici del virus al momento della morte) hanno mostrato cariche virali polmonari molto più elevate nel gruppo vaccinato (n=29) rispetto a quello non vaccinato (n=141) (45 % vs. 16%, rispettivamente P = 0,008) e questo era più significativo nei parzialmente vaccinati (n=16). Gli autori non escludono il ruolo dell'ADE in questo fenomeno [130]. Infine, porta anche la discussione sulla questione della sicurezza di una vaccinazione su larga scala durante un'epidemia o una pandemia a causa di un virus a RNA con un'elevata propensione a mutare. Gli autori non escludono il ruolo dell'ADE in questo fenomeno [130]. Infine, porta anche la discussione sulla questione della sicurezza di una vaccinazione su larga scala durante un'epidemia o una pandemia a causa di un virus a RNA con un'elevata propensione a mutare.

## Tossicità infiammatoria specifica associata ai vaccini a mRNA

È noto che la biomolecola extracellulare di mRNA può provocare infiammazione, attraverso i recettori Toll-like (TLR) e il gene I inducibile dall'acido retinoico (RIG-I) tra gli altri meccanismi, e predisporre a danno endoteliale, edema, ipercoagulazione ed eventi tromboembolici, aumenta la permeabilità delle cellule endoteliali nel cervello [131] [132]. Inoltre, prima che avvenga la traduzione, l'mRNA può anche legarsi ai recettori di riconoscimento del modello (PRR) all'interno degli endosomi o del citosol e può anche attivare reazioni pro-infiammatorie come le piattaforme dell'inflammasoma, la risposta dell'interferone di tipo I (IFN) e la traslocazione di NF-κB [133].

Anche se la presenza di N1-metil-pseudouridina nell'mRNA,

dovrebbe ridurne l'immunogenicità, ciò resta da dimostrare con ulteriori prove [134] e pochissimi vaccini a mRNA sono stati finora testati su soggetti umani e solo molto recentemente [135]. Oltre all'mRNA e alla tossicità del picco, è da notare che anche le nanoparticelle lipidiche (LNP) sono note per causare problemi di coagulazione. Questo grave problema è presente in un brevetto di Moderna sull'iniezione di vaccino mRNA incapsulato in LNP come nei vaccini COVID-19: "In alcune forme di realizzazione, l'effetto avverso include coagulopatia, coagulazione intravascolare disseminata (DIC), trombosi vascolare, attivazione del complemento- pseudo-allergia correlata (CARPA), risposta di fase acuta (APR) o una loro combinazione" [136].

Questo brevetto prevede anche l'aggiunta di anticoagulanti, antiallergici: "In alcune forme di realizzazione, l'agente (molecola che può essere aggiunta) inibisce l'attivazione piastrinica. In alcune forme di realizzazione, l'agente è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. In alcune forme di realizzazione, l'inibitore dell'aggregazione piastrinica è l'aspirina o il clopidogrel (Plavix®). In alcune forme di realizzazione, l'inibitore dell'aggregazione piastrinica è selezionato tra aspirina/pravastatina, cilostazolo, prasugrel, aspirina/dipiridamolo, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, dipiridamolo e ticlopidina. In alcune forme di realizzazione, l'agente inibisce CD36. [136]. Chiaramente, gli effetti infiammatori sia dell'mRNA che della PNL possono essere comuni e sommarsi a quelli dei processi infiammatori indotti da spike,

## Discussione

La proteina spike di SARS-CoV-1 è identica al 76-78% a quella di SARS-CoV-2 [138]. La tossicità della proteina spike è stata documentata per più di dieci anni con SARS-CoV-1 [139]. *In vivo* studi hanno dimostrato che la proteina spike di SARS-CoV-1 peggiora l'insufficienza polmonare acuta attraverso percorsi infiammatori simili a SARS-CoV-2 [140, 141]. Inoltre, studi risalenti alle epidemie di SARS-CoV-1 e MERS-CoV, hanno dimostrato che i vaccini basati sull'intera proteina spike potrebbero indurre una forte risposta immunitaria infiammatoria in molti organi e in particolare nei polmoni e nel fegato [142, 143]. In questi *in vivo* studi sui furetti, non solo la vaccinazione non è riuscita a prevenire l'infezione, ma gli animali vaccinati hanno mostrato risposte infiammatorie significativamente più forti rispetto agli animali di controllo e necrosi focale nel tessuto epatico. Questi studi e altri hanno dimostrato che vaccinare contro i coronavirus è molto impegnativo [144].

Uno studio di Pfizer mostra che l'mRNA radioattivo è stato rilevato nella maggior parte dei tessuti fin dai primi istanti dopo l'iniezione (15 minuti) e i risultati confermano che il sito di iniezione e il fegato sono i principali siti di distribuzione [84]. Bassi livelli di radioattività sono stati rilevati nella maggior parte dei tessuti, con i livelli più alti nel plasma osservati da una a quattro ore

post dose. Come indicato in precedenza, a 48 ore l'mRNA si trova principalmente nel fegato (fino al 21,5%), nelle ghiandole surrenali, nella milza ( $\leq 1,1\%$ ) e nelle ovaie ( $\leq 0,1\%$ ). È imperativo che vengano fatte ulteriori ricerche per valutare con precisione per quanto tempo questa proteina tossica viene prodotta e rimane presente nelle cellule dei nostri organi ma anche nel flusso sanguigno. Sembra che si riscontrino dopo diverse settimane, con la possibilità di produrre infiammazione cronica in molti organi [3, 4, 5, 6, 83, 84]. I vaccini, che inducono la produzione di proteina spike, hanno un fortissimo potenziale infiammatorio e ossidativo per un periodo di tempo indeterminato, dato che gli studi delle case produttrici non hanno ancora fornito questa informazione. Uno studio ha dimostrato che la proteina è stata trovata per almeno 15 giorni dopo la vaccinazione con Moderna, con un picco tra uno e cinque giorni a circa 68 ng/L [3]. Con la seconda iniezione (da 21 giorni) vengono prodotte nuove proteine spike, anche se gli anticorpi e il corpo stanno lavorando per eliminare questa proteina. Anche se Ogata e il suo team hanno osservato una presenza molto più breve rispetto alla prima dose (pochi giorni), è potenzialmente presente un'infiammazione che può essere cronica e diffondersi per diverse settimane, potendo così destabilizzare l'equilibrio infiammatorio nei vasi sanguigni in a lungo termine, fegato, cervello, reni, ecc. [3]. Röltgen K et al. hanno dimostrato che la vaccinazione con mRNA ha stimolato robusti centri germinativi contenenti mRNA del vaccino e antigene spike fino a 8 settimane dopo la vaccinazione in alcuni casi [4]. Inoltre, la quantità di proteina spike libera nel sangue dopo la vaccinazione contro il COVID-19 è risultata essere equivalente a quella raggiunta durante un'infezione (fino a 150 pg/ml) che potrebbe attivare i recettori ACE2 soprattutto negli organi dove la proteina spike è più concentrata [145]. Di conseguenza, il vaccino può causare gli stessi sintomi del COVID-19 ma anche promuovere potenzialmente tutte le malattie infiammatorie a medio e lungo termine (cardiovascolari, neurologiche, tumorali, autoimmuni).

Ciò rappresenterà una minaccia particolare per coloro che hanno già una malattia infiammatoria (ad esempio il diabete) o una storia familiare di diabete o malattie infiammatorie e autoimmuni [146]. È importante sottolineare che l'infiammazione è sempre associata allo stress ossidativo nei tessuti. L'importanza cruciale dello stress ossidativo nella patologia di COVID-19 è stata ampiamente sottovalutata e dovrebbe essere oggetto di ulteriori sforzi di ricerca per identificare trattamenti antiossidanti/antinfiammatori [147, 148]. I biomarcatori dello stress ossidativo hanno predetto la gravità e il ricovero in terapia intensiva dei pazienti. Spike innesca l'infiammazione e lo stress ossidativo associato in COVID-19 attraverso i percorsi biochimici descritti in questo articolo [149]. Inoltre, è noto che lo stress ossidativo, l'accorciamento dei telomeri, la senescenza cellulare e l'invecchiamento corporeo sono associati [150, 151]. In COVID-19, la lunghezza dei telomeri nei linfociti del sangue periferico di pazienti di età compresa tra 29 e 85 anni è risultata ridotta in associazione con l'aumento della gravità della malattia [152]. Ciò potrebbe essere collegato all'invecchiamento indotto dai picchi, come mostrato nello studio che ha misurato l'età biologica di 117 anni

Sopravvissuti al COVID-19 e 144 volontari non infetti. Gli autori hanno notato un aumento significativo dell'età biologica dei pazienti con COVID-19 di 10,45 anni (+/- 7,29 anni o 5,25 anni oltre la norma) rispetto a 3,68 anni (+/- 8,17 anni) nelle persone non infette [153].

Questo fenomeno può verificarsi sia dopo l'infezione da COVID-19 quando non trattata, in caso di COVID lungo, sia dopo il vaccino in particolare dopo varie iniezioni [154]. La tossicità della proteina spike nei vaccini deve essere studiata e valutata meglio. Non è chiaro se i vaccini abbiano avuto un ruolo nell'arrestare la pandemia e non si può escludere che le sperimentazioni sui vaccini possano aver contribuito alla fuga delle varianti emergenti preoccupanti (COV) (Regno Unito, Brasile, Sud Africa, India) dall'immunità vaccinale e all'emergere di varianti di interesse [155]. Molti scienziati hanno chiesto maggiori informazioni sulla sicurezza dei vaccini, soprattutto per i bambini, vista l'alta percentuale di persone che sono state vaccinate. Inoltre, va notato che studi preliminari sui vaccini, come ad esempio quello di AstraZeneca, erano su soggetti abbastanza giovani ed escludevano partecipanti con malattie cardiovascolari, gastrointestinali, epatiche, renali, endocrine/metaboliche, neurologiche gravi e/o non controllate, nonché persone immunocompromesse e donne in gravidanza [156]. Questo probabilmente ha portato a una sottovalutazione dei gravi effetti collaterali tra le popolazioni più vulnerabili.

In conclusione, sono necessarie ulteriori ricerche sulla tossicità del picco da SARS-CoV-2 ma anche dalla proteina del picco prodotta dai vaccini mRNA e DNA. Sono inoltre necessarie maggiori informazioni sulla sicurezza di LNP, mRNA e adiuvanti dei vaccini COVID-19 che possono contribuire ai gravi effetti collaterali osservati dopo la vaccinazione, inclusa la trombosi. La letalità (rapporto caso-fatalità) per COVID-19 è in media tra lo 0,5 e l'1% rispetto allo 0,1% per l'influenza in tutto il mondo [157]. Sono necessari studi urgenti per comprendere i benefici e i rischi di questa vaccinazione, in particolare tra i giovani che sono colpiti in minima parte dalla malattia, e sul fatto che la vaccinazione non ha impedito la contaminazione. Questo è ancora vero per la pandemia di COVID-19 così come per i futuri vaccini a mRNA, sia per i vaccini a mRNA per future pandemie, o vaccini a mRNA per malattie infettive prevenibili con vaccino "classico" o "normale", in particolare quelli sviluppati per i bambini. Questi sviluppi dovrebbero essere anticipati e discussi con maggiore chiarezza, attraverso un dialogo scientifico ed etico. Ciò potrebbe incoraggiare molti cittadini, illuminati e non, a vaccinarsi, altrimenti si corre il rischio indotto di una significativa diminuzione della fiducia nella ricerca e nelle cure medicoscientifiche [158].

Il nostro tentativo, in questa recensione, è stato quello di evidenziare le principali vie immuno-infiammatorie nonché il ruolo chiave dello stress ossidativo in COVID-19. Questo è di fondamentale importanza, soprattutto dopo 3 anni di pandemia, al fine di proporre trattamenti migliori che affrontino proprio questi immuno-

vie infiammatorie. Pensiamo che questo non sia stato ancora fatto e che potrebbe portare a risultati migliori di quanto osservato ad esempio con il desametasone. Inoltre, la tossicità della proteina spike indotta dal vaccino è stata trascurata e sottovalutata dall'inizio della più grande vaccinazione di massa della storia, soprattutto per quanto riguarda l'elevata tossicità della proteina spike. Abbiamo proposto varie ipotesi biochimiche e fisiologiche per spiegare i gravi effetti collaterali osservati utilizzando le tecnologie di iniezione di mRNA e DNA, spesso comuni con le forme gravi di patologia COVID-19 e COVID lungo. Questo tema andrà guardato con attenzione e attenzione negli anni successivi, soprattutto sull'incidenza delle patologie infiammatorie (malattie cardiovascolari, neurodegenerative e tumori in particolare) e dell'invecchiamento.

#### Finanziamento

Gli autori dichiarano che questo studio ha ricevuto finanziamenti dall'Associazione BonsSens.org per coprire le spese di pubblicazione.

#### Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Erin E. Moore, MA, per il suo lavoro sulle figure.

#### Conflitto di interessi

Tutti gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

#### Riferimenti

1. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Struttura Cryo-EM del picco 2019-nCoV nella conformazione di prefusione. *Scienza*367 (2020): 1260-1263.
2. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. Il recettore SARS-CoV-2 ACE2 e TMPRSS2 sono espressi principalmente nelle cellule secretorie transitorie bronchiali. *EMBO J*39 (2020): e105114.
3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, et al. Sindrome respiratoria acuta grave circolante Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antigene del vaccino rilevato nel plasma dei destinatari del vaccino mRNA-1273. *Clin infetta Dis*74 (2022): 715-718.
4. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, Younes SF, Zaslavsky M, Costales C, et al. Imprinting immunitario, ampiezza del riconoscimento delle varianti e risposta del centro germinale nell'infezione e nella vaccinazione umane da SARS-CoV-2. *Cellula* 185 (2022): 1025-1040.
5. Trypsteen W, Van Cleemput J, Snippenberg WV, Gerlo S, Vandekerckhove L. Sul luogo in cui si trova SARS-CoV-2 nel corpo umano: una revisione sistematica. *PLoS Pathog* 16 (2020): e1009037.
6. Argentiano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Caratterizzazione e decorso clinico di 1000 pazienti con malattia da coronavirus 2019 a New York: serie di casi retrospettivi. *BMJ*369 (2020): m1996.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Caratteristiche cliniche dei pazienti infettati dal nuovo coronavirus del 2019 a Wuhan, in Cina. *Lancetta*395 (2020): 497-506.
8. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Sintomi gastrointestinali di 95 casi con infezione da SARS-CoV-2. *Intestino*69 (2020): 997-1001.
9. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Compromissione renale acuta nella sindrome respiratoria acuta grave associata a coronavirus. *Rene Int*67 (2005): 698-705.
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Manifestazioni neurologiche di pazienti ospedalizzati con malattia da coronavirus 2019 a Wuhan, Cina. *JAMA Neuro*77 (2020): 683-690.
11. Angeli F, Spanevello A, Reboldi G, Visca D, Verdecchia Vaccini P. SARS-CoV-2: luci e ombre. *Eur J Intern Med* 88 (2021): 1-8.
12. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 lega l'ACE2 piastrinico per migliorare la trombosi in COVID-19. *J Hematol Oncol*13 (2020): 120.
13. Nuovo GJ, Magro C, Shaffer T, Awad H, Suster D, Mikhail S, et al. Il danno delle cellule endoteliali è la parte centrale di COVID-19 e un modello murino indotto dall'iniezione della subunità S1 della proteina spike. *Ann Diagn Pathol*51 (2021): 151682.
14. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone nell'infiammazione vascolare e nel rimodellamento. *Int J Infiamma*(2014): 689360.
15. Crowley SD, Rudemiller NP. Effetti immunologici del sistema renina-angiotensina. *J Am Soc Nephro*28 (2017): 1350-1361.
16. Jia H. Enzima di conversione dell'angiotensina polmonare 2 (ACE2) e malattia polmonare infiammatoria. *Shock*46 (2016): 239-248.
17. Okamoto H, Ichikawa N. Il ruolo fondamentale dell'asse angiotensina-II-NF-κB nello sviluppo della fisiopatologia COVID-19. *Ris. Hypertens*44 (2021): 126-128.
18. Jamaluddin M, Meng T, Sun J, Boldogh I, Han Y, Brasier AR. L'angiotensina II induce le isoforme del fattore nucleare (NF)-κappaB1 a legare l'elemento di risposta della fase acuta del gene dell'angiotensinogeno: un percorso specifico dello stimolo per l'attivazione di NFκappaB. *Mol Endocrinol*14 (2000): 99-113.

**Citazione:** Jean-François Lesgards, Dominique Cerdan, Christian Perronne, Jean-Marc Sabatier, Xavier Azalbert, Elizabeth A. Rodgers, Peter A. McCullough. Tossicità della proteina della punta SARS-CoV-2 con infezione respiratoria e prodotta dai vaccini del mRNA COVID-19 e del DNA adenovirale. *Archivi di microbiologia e immunologia*. 7 (2023): 121-138.

19. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Rupérez M, Egido J. Azioni proinfiammatorie di angiotensina. *Curr Opin Nephrol Hypertens*10 (2001): 321-329.
20. Medina-Enríquez MM, Lopez-León S, Carlos-Escalante JA, Aponte-Torres Z, Cuapio A, Wegman-Ostrosky T. ACE2: la porta molecolare per SARS-CoV-2. *Cell Biosci*10 (2020): 148.
21. Peiró C, Moncada S. Sostituzione dell'angiotensina-(1-7) per prevenire danni ai polmoni nell'infezione da SARS-CoV-2. *Circolazione*141 (2020): 1665-1666.
22. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. Il legame fondamentale tra carenza di ACE2 e infezione da SARS-CoV-2. *Eur J Intern Med*76 (2020): 14-20.
23. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. Tempesta di citochine COVID-19: La rabbia dell'infiammazione. *Citochina*133 (2020): 155151.
24. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. L'attenuazione dell'attività polmonare di ACE2 compromette l'inattivazione dell'asse des-Arg9 bradichinina/BKB1R e facilita l'infiltrazione dei neutrofili indotta da LPS. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*314 (2018): L17-L31.
25. Tolouian R, Vahed S, Ghiyasvand S, Tolouian A, Ardalan M. Interazioni di COVID-19 con l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 e il sistema chinina alla ricerca di un potenziale trattamento. *J. Ren. Inj. Prec*9 (2020): e19.
26. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Blocco di Kallikreinkinina in pazienti con COVID-19 per prevenire la sindrome da distress respiratorio acuto. *Evita*9 (2020): e57555.
27. Goldin CJ, Vázquez R, Polack FP, Alvarez-Paggi D. Identificazione delle basi fisiopatologiche della malattia in COVID-19. *Transl Med Commun*5 (2020): 15.
28. Haybar H, Maniati M, Saki N, Zayeri ZD. COVID-19: squilibrio di più sistemi durante l'infezione e importanza della scelta terapeutica e del dosaggio delle terapie cardiache e anticoagulanti. *Mol Biol Rep*48 (2021): 2917-2928.
29. Mansour E, Bueno FF, de Lima-Júnior JC, Palma A, Monfort-Pires M, Bombassaro B, Araujo EP, et al. Valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'icatibant e dell'inibitore dell'esterasi C1/callicreina nel COVID-19 grave: protocollo di studio per uno studio controllato randomizzato a tre bracci. *Prove*22 (2021): 71.
30. Gao T, Zhu L, Liu H, Zhang X, Wang T, Fu Y, et al. La proteina N del coronavirus altamente patogena aggrava l'infiammazione del complemento di lectina mediato da MASP-2 iperattivazione del percorso. *Segnale Transduct Target Ther*7 (2022): 318.
31. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. L'attivazione del complemento contribuisce alla patogenesi del coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave. *mBio*9 (2018): e01753-18.
32. Jiang Y, Zhao G, Song N, Li P, Chen Y, Guo Y, et al. Il blocco dell'asse C5a-C5aR allevia il danno polmonare nei topi transgenici hDPP4 infettati da MERS-CoV. *I microbi emergenti infettano*7 (2018): 77.
33. Bumiller-Bini V, de Freitas Oliveira-Toré C, Carvalho TM, Kretzschmar GC, Gonçalves LB, Alencar NM, et al. MASP all'incrocio tra il complemento e le cascate della coagulazione: il caso del COVID-19. *Genet Mol Biol*44 (2021): e20200199.
34. Shajahan A, Supekar NT, Gleinich AS, Azadi P. Deduzione del profilo N- e O-glicosilazione della proteina spike del nuovo coronavirus SARS-CoV-2. *Glicobiologia*30 (2020): 981-988.
35. Zhou Y, Lu K, Pfefferle S, Bertram S, Glowacka I, Drosten C, et al. Un singolo sito di glicosilazione legato all'asparagina della glicoproteina del picco del coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave facilita l'inibizione legando la lectina al mannosio attraverso molteplici meccanismi. *J Virolo*84 (2010): 8753-8764.
36. Ali YM, Ferrari M, Lynch NJ, Yaseen S, Dudler T, Gragerov S, et al. La via della lectina media l'attivazione del complemento da parte delle proteine SARS-CoV-2. *Front Immunol*12 (2021): 714511.
37. Thépaut M, Luczkowiak J, Vivès C, Labiod N, Bally I, Lasala F, et al. Il riconoscimento DC/L-SIGN della glicoproteina spike promuove la transinfezione da SARS-CoV-2 e può essere inibito da un antagonista glicomimetico. *PLoS Pathog*17 (2021): e1009576.
38. Gao C, Zeng J, Jia N, Stavenhagen K, Matsumoto Y, Zhang H, et al. La proteina della punta SARS-CoV-2 interagisce con i recettori immunitari innati multipli. *bioRxiv*(2020).
39. Lancia GT, Hart M, Olinger GG, Hashemi FB, Saifuddin M. Il ruolo del sistema del complemento nelle infezioni virali. *Curr Top Microbiol Immunol*260 (2001): 229-245.
40. Viedt C, Hänsch GM, Brandes RP, Kübler W, Kreuzer J. Il complesso del complemento terminale C5b-9 stimola la produzione di interleuchina-6 nelle cellule muscolari lisce umane attraverso l'attivazione dei fattori di trascrizione NF-kappa B e AP-1. *FASEB J*14 (2000): 2370-2372.
41. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Endotelialiti vascolari polmonari, trombosi e angiogenesi in

- COVID-19. *N Inglese J Med*383 (2020): 120-128.
42. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Lesione microvascolare e trombosi associate al complemento nella patogenesi dell'infezione grave da COVID-19: un rapporto di cinque casi. *Transl Res*220 (2020): 1-13.
  43. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. Elevata incidenza di eventi tromboembolici venosi in pazienti COVID-19 severi anticoagulanti. *J Thromb Haemost*18 (2020): 1743-1746.
  44. Eriksson O, Hultström M, Persson B, Lipcsey M, Ekdahl KN, Nilsson B, et al. La lectina legante il mannosio è associata a trombosi e coagulopatia nei pazienti con COVID-19 in condizioni critiche. *Trombo Haemost*120 (2020): 1720-1724.
  45. Kenawy HI, Boral I, Bevington A. Cross-Talk di coagulazione del complemento: un potenziale mediatore dell'attivazione fisiologica del complemento a basso pH. *Front Immunol*6 (2015): 215.
  46. Berlino DA, Gulick RM, Martinez FJ. Grave Covid-19. *N Inglese J Med*383 (2020): 2451-2460.
  47. Jodele S, Köhl J. Affrontare l'infezione da COVID-19 attraverso l'immunoterapia mirata al complemento. *Br J Pharmacol*178 (2021): 2832-2848.
  48. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. [Farmacovigilanza dei vaccini]. *Arch Pediatr*13 (2006): 175-180.
  49. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, et al. La proteina della punta SARS-CoV-2 compromette la funzione endoteliale tramite la sottoregolazione dell'ACE 2. *Ris. Circ*128 (2021): 1323-1326.
  50. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, Bullock TA, McGary HM, Khan JA, et al. La proteina della punta SARS-CoV-2 altera la funzione della barriera nei modelli in-vitro microfluidici statici 2D e 3D della barriera ematomeningeale umana. *Neurobiol Dis*146 (2020): 105131.
  51. Hermans C, Goldman M. Thromboses et vaccins: un nouveau défi de la pandémie COVID-19. *Lovanio Med* 140 (2021): 207-215
  52. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia dopo la vaccinazione ChAdOx1 nCov-19. *N Inglese J Med*384 (2021): 2092-2101.
  53. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Miocardite e pericardite dopo la vaccinazione per COVID-19. *GIAMA*326 (2021): 1210-1212.
  54. Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, Baker AL, Powell AJ, Prakash A, et al. Associazione di miocardite con il vaccino BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 in una serie di casi di bambini. *JAMA Cardiol*6 (2021): 1446-1450.
  55. Seneff S, Nigh G. Peggio della malattia? Revisione di alcune possibili conseguenze indesiderate dei vaccini mRNA contro COVID-19. *Giornale internazionale di teoria, pratica e ricerca sui vaccini*2 (2021): 38-79.
  56. Bernardi S, Toffoli B, Zennaro C, Tikellis C, Monticone S, Losurdo P, et al. Una dieta ricca di sale aumenta il rapporto ACE/ACE2 glomerulare portando a stress ossidativo e danno renale. *Trapianto di Nephrol Dial*27 (2012): 1793-1800.
  57. Lavrentyev EN, Malik KU. I superossidi derivati da Nox1 indotti dal glucosio riducono la PKC-betaII, che successivamente diminuisce l'espressione di ACE2 e la formazione di ANG (1-7) nelle VSMC di ratto. *Am J Physiol Cuore Circ Physiol*296 (2009): H106-18.
  58. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, Ohashi Y, Tanaka Y, Miyagi M, et al. Espressione di ACE e ACE2 in individui con malattia renale diabetica e controlli sani. *Am J Rene Dis*51 (2008): 613-623.
  59. Yuan YM, Luo L, Guo Z, Yang M, Ye RS, Luo C. Attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) nel polmone dei ratti con ipertensione arteriosa polmonare (PAH) indotta dal fumo. *J Renina Angiotensina Aldosterone Syst*16 (2015): 249-253.
  60. Kehoe PG, Wong S, Al Mulhim N, Palmer LE, Miners JS. L'enzima di conversione dell'angiotensina 2 è ridotto nella malattia di Alzheimer in associazione con l'aumento della patologia amiloide- $\beta$  e tau. *Alzheimer Res Ther*8 (2016): 50.
  61. Schneider J, Pease D, Navaratnarajah C, Halfmann P, Clemens D, Ye D, et al. Danno cardiaco diretto SARS-CoV-2 attraverso la fusione di cardiomiociti mediata da spike. *Piazza della ricerca* (2020).
  62. Lazebnik Y. Fusione cellulare come collegamento tra la proteina spike SARS-CoV-2, le complicanze del COVID-19 e gli effetti collaterali del vaccino. *Oncotarget*12 (2021): 2476-2488.
  63. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: il sistema simile a CaMKII della proteina S guida la fusione della membrana e induce cellule giganti multinucleate sinciziali. *Immunol Res*69 (2021): 496-519.
  64. Navaratnarajah CK, Pease DR, Halfmann PJ, Taye B, Barkhymer A, Howell KG, et al. Infezione SARS-CoV-2 altamente efficiente dei cardiomiociti umani: fusione cellulare mediata dalla proteina Spike e sua inibizione. *J Virolo* 95 (2021): e0136821.

65. Clemens DJ, Ye D, Zhou W, Kim CSJ, Pease DR, Navaratnarajah CK, et al. La fusione dei cardiomiociti mediata dalla proteina spike SARS-CoV-2 può contribuire ad aumentare il rischio aritmico in COVID-19. *PLoS One*18 (2023): e0282151.
66. Sfera A. COVID-19 Vaccini a mRNA e fusione patologica cellula-cellula: una conseguenza non intenzionale. *J Immunol Res Infect Dis*2 (2022): 2771-4691.
67. Sinha N, Thakur AK. Probabilità di formazione di amiloide nell'ARDS indotto da COVID-19. *Tendenze Microbio*29 (2021): 967-969.
68. Yamakawa M, Lynch S, Townley RA. Caso di infiammazione correlata ad angiopatia amiloide cerebrale dopo vaccinazione contro SARS-CoV-2. *Rapporti di neuroimmunologia*2 (2022): 100120-100120.
69. Nyström S, Hammarström P. Amiloidogenesi della proteina della punta SARS-CoV-2. *J Am Chem Soc*144 (2022): 8945-8950.
70. Gonçalves de Andrade E, Šimončíčová E, Carrier M, Vecchiarelli HA, Robert MÈ, Tremblay MÈ. Microglia che combatte per la salute neurologica e mentale: sul sistema nervoso centrale in prima linea nella pandemia di COVID-19. *Neurosci delle cellule frontali*15 (2021): 647378.
71. Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, Del Duca F, La Russa R, Frati P, et al. SARS-CoV-2 e il cervello: una revisione delle attuali conoscenze sulla neuropatologia in COVID-19. *Patolo cerebrale*31 (2021): e13013.
72. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Spherhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropatologia dei pazienti con COVID-19 in Germania: una serie di casi post mortem. *Lancetta Neuro*19 (2020): 919-929.
73. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Manifestazioni neurologiche di pazienti ospedalizzati con malattia da coronavirus 2019 a Wuhan, Cina. *JAMA Neuro*77 (2020): 683-690.
74. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidenza del virus COVID-19 che colpisce il sistema nervoso centrale: distribuzione dei tessuti, interazione ospite-virus e meccanismi neurotropici proposti. *ACS Chem Neurosci*11 (2020): 995-998.
75. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, et al. La distribuzione spaziale e di tipo cellulare del recettore SARS-CoV-2 ACE2 nei cervelli umani e di topo. *Neurolo anteriore*11 (2020): 573095.
76. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Coronavirus umani e altri virus respiratori: patogeni opportunistici sottovalutati del sistema nervoso centrale. *Virus*12 (2019): 14.
77. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, Paul D, Carter AP, et al. SARS-CoV-2 infetta il plesso coroideo cerebrale e interrompe la barriera sangue-CSF negli organoidi cerebrali umani. *Cellula staminale cellulare*27 (2020): 951-961.
78. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Coinvolgimento del sistema nervoso centrale da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Viro*92 (2020): 699-702.
79. Schwabenland M, Salié H, Tanevski J, Killmer S, Lago MS, Schlaak AE, et al. La profilazione spaziale profonda dei cervelli umani COVID-19 rivela la neuroinfiammazione con interazioni microanatomiche distinte microglia-cellula T. *Immunità*54 (2021): 1594-1610.
80. Generoso JS, Barichello de Quevedo JL, Cattani M, Lodetti BF, Sousa L, Collodel A, Diaz AP, Dal-Pizzol F. Neurobiologia del COVID-19: come può il virus influenzare il cervello. *Braz J. Psichiatria*43 (2021): 650-664.
81. Lou JJ, Movassaghi M, Gordy D, Olson MG, Zhang T, Khurana MS, et al. Neuropatologia di COVID-19 (neuro-COVID): aggiornamento clinicopatologico. *Neuropatolo gratuito*2 (2021): 2.
82. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, et al. La proteina S1 di SARS-CoV-2 attraversa la barriera emato-encefalica nei topi. *Nat Neurosci*24 (2021): 368-378.
83. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Dimostrazione preclinica e clinica dell'immunogenicità dei vaccini a mRNA contro i virus influenzali H10N8 e H7N9. *Mol Ther*25 (2017): 1316-1327.
84. Rapporto di valutazione pubblica dell'EMA sul vaccino Pfizer-BioNTech (2020).
85. Olajide OA, Iwuanyanwu VU, Adegbola OD, Al-Hindawi AA. SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein S1 induce la neuroinfiammazione nella microglia BV-2. *Mol Neurobiol*59 (2022): 445-458.
86. Pekna M, Pekny M. Il sistema del complemento: un potente modulatore ed effettore della funzione degli astrociti nel sistema nervoso centrale sano e malato. *Cellule*10 (2021): 1812.
87. Lian H, Litvinchuk A, Chiang AC, Aithmitti N, Jankowsky JL, Zheng H. Astrocyte-Microglia Cross Talk attraverso l'attivazione del complemento modula la patologia amiloide nei modelli murini della malattia di Alzheimer. *J Neurosci*36 (2016): 577-589.
88. Sarlus H, Heneka MT. Microglia nella malattia di Alzheimer. *J Clin Invest*127 (2017): 3240-3249.
89. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li

- S, Ramakrishnan S, et al. Il complemento e la microglia mediano la perdita precoce delle sinapsi nei modelli murini di Alzheimer. *Scienza*352 (2016): 712-716.
90. Yepes M. Complicazioni neurologiche dell'infezione da SARS-CoV-2 e vaccini COVID-19: dai meccanismi molecolari alle manifestazioni cliniche. *Curr obiettivi di droga*23 (2022): 1620-1638.
91. Li X, Cai Y, Zhang Z, Zhou J. Regolazione delle cellule gliali e vascolari della barriera emato-encefalica nel diabete. *Diabete Metab J*46 (2022): 222-238.
92. Klempin F, Mosienko V, Matthes S, Villela DC, Todiras M, Penninger JM, et al. La deplezione dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 riduce la serotonina cerebrale e compromette la risposta neurogenica indotta dalla corsa. *Cell Mol Life Sci*75 (2018): 3625-3634.
93. de Melo LA, Almeida-Santos AF. Proprietà neuropsichiatriche della via ACE2/Ang-(1-7)/Mas: una breve rassegna. *Peptidi proteici Lett*27 (2020): 476-483.
94. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Hähner A, de With K, Poulas K, Hummel T. Disfunzione olfattiva dopo la vaccinazione contro la malattia di coronavirus 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergia Rhino*11 (2021): 1399-1401.
95. Theoharides TC. La proteina Spike SARS-CoV-2 potrebbe essere responsabile della sindrome da COVID-lungo. *Mol Neurobiol*59 (2022): 1850-1861.
96. Hassnine AA, Elsayed AM. COVID-19 nei pazienti cirrotici: la trombosi della vena porta è una potenziale complicanza. *Può J Gastroenterol Hepato*(2022): 5900468.
97. Melas N. Trombosi della vena porta che si verifica dopo la prima dose di vaccino mRNA SARS-CoV-2 in un paziente con sindrome da anticorpi antifosfolipidi. *Aggiornamento sulla trombosi*5 (2021): 100069.
98. Öcal O, Stecher SS, Wildgruber M. Trombosi della vena porta associata alla vaccinazione ChAdOx1 nCov-19. *Lancetta Gastroenterol Hepato*6 (2021): 676.
99. Repp ML, Cohen S, Kibbey C. Trombosi acuta della vena porta secondaria alla vaccinazione COVID-19. *Cureo*14 (2022): e26825.
100. Bril F, Al Diffalha S, Dean M, Fettig DM. Epatite autoimmune che si sviluppa dopo il vaccino contro la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19): causalità o incidente. *J Hepato*75 (2021): 222-224.
101. Rocco A, Sgamato C, Compare D, Nardone G. Autoimmune hepatitis following SARS-CoV-2 vaccine: May not be a casualty. *J Hepato*75 (2021): 728-729.
102. RelaM, Jothimani D, Vij M, Rajakumar A, RammohanA. Epatite autoimmune dopo vaccinazione COVID. *J autoimmune*123 (2021): 102688.
103. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, De Kosky BJ. Miglioramento dipendente dall'anticorpo e vaccini e terapie SARS-CoV-2. *Microbiolo Nat*5 (2020): 1185-1191.
104. Zhang B, Yu X, Liu J, Liu J, Liu P. Vaccino COVID-19 e condizioni mestruali nelle donne: analisi dei dati del Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *BMC Salute delle donne*22 (2022): 403.
105. Muhaidat N, Alshrouf MA, Azzam MI, Karam AM, Al-Nazer MW, Al-Ani A. Sintomi mestruali dopo il vaccino COVID-19: un'indagine trasversale nella regione MENA. *Int J Salute delle donne*14 (2022): 395-404.
106. Laganà AS, Veronesi G, Ghezzi F, Ferrario MM, Cromi A, Bizzarri M, et al. Valutazione delle irregolarità mestruali dopo la vaccinazione contro il COVID-19: risultati dell'indagine MECOVAC. *Open Med (Guerre)*17 (2022): 475-484.
107. Nazir M, Asghar S, Rathore MA, Shahzad A, Shahid A, Ashraf Khan A, et al. Anomalie mestruali dopo i vaccini COVID-19: una revisione sistematica. *Vacunas*23 (2022): S77-S87.
108. Farland LV, Khan SM, Shilen A, Heslin KM, Ishimwe P, Allen AM, et al. Vaccinazione COVID-19 e cambiamenti nel ciclo mestruale tra le persone vaccinate. *Fertile Sterile*119 (2023): 392-400.
109. Lessans N, Rottenstreich A, Stern S, Gilan A, Saar TD, Porat S, et al. L'effetto del vaccino mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 sui sintomi del ciclo mestruale in donne sane. *Int J Gynaecol Obstet*160 (2023): 313-318.
110. Gilan A, Laster-Haim S, Rottenstreich A, Porat S, Lessans N, Saar TD, et al. L'effetto del vaccino SARS-CoV-2 BNT162b2 sui sintomi delle donne con endometriosi. *Arch Gynecol Obste*307 (2023): 121-127.
111. Edelman A, Boniface ER, Benhar E, Han L, Matteson KA, Favaro C, et al. Associazione tra durata del ciclo mestruale e vaccinazione contro la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19): una coorte statunitense. *Obstet Gyneco*139 (2022): 481-489.
112. Saadedine M, El Sabeh M, Borahay MA, Daoud G. L'influenza della risposta immunitaria associata all'infezione da COVID-19 sul sistema riproduttivo femminile. *Biol Reprod*108 (2023): 172-182.
113. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potenziale influenza di COVID-19/ACE2 sul sistema riproduttivo femminile. *Mol Hum Reprod*26 (2020): 367-373.



114. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Sindrome simile alla pre-eclampsia indotta da grave COVID-19: uno studio osservazionale prospettico. *BJOG*127 (2020): 1374-1380.
115. Girardi G, Lingo JJ, Fleming SD, Regal JF. Ruolo essenziale del complemento in gravidanza: dall'impianto al parto e oltre. *Front Immunol* 11 (2020): 1681.
116. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Ricezione di vaccini mRNA Covid-19 e rischio di aborto spontaneo. *N Inglese J Med*385 (2021): 1533-1535.
117. Beltramello M, Williams KL, Simmons CP, Macagno A, Simonelli L, Quyen NT, et al. La risposta immunitaria umana al virus Dengue è dominata da anticorpi altamente cross-reattivi dotati di attività neutralizzante e potenziante. *Microbo ospite cellulare*8 (2010): 271-283.
118. Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Miglioramento della patogenesi del virus Zika mediante immunità antinflavivirus preesistente. *Scienza*356 (2017): 175-180.
119. Takada A, Feldmann H, Ksiazek TG, Kawaoka Y. Potenziamento dipendente dall'anticorpo dell'infezione da virus Ebola. *J Virolo*77 (2003): 7539-7544.
120. Huisman W, Martina BE, Rimmelzwaan GF, Gruters RA, Osterhaus AD. Potenziamento indotto da vaccino delle infezioni virali. *Vaccino*27 (2009): 505-512.
121. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, et al. L'infezione da coronavirus SARS dipendente da anticorpi è mediata da anticorpi contro le proteine spike. *Biochem Biophys Res Commun*451 (2014): 208-214.
122. Du L, Tai W, Zhou Y, Jiang S. Vaccini per la prevenzione contro la minaccia di MERS-CoV. *Esperto Rev Vaccini*15 (2016): 1123-1134.
123. Vennema H, de Groot RJ, Harbor DA, Dalderup M, Gruffydd-Jones T, Horzinek MC, et al. Morte prematura dopo sfida del virus della peritonite infettiva felina a causa dell'immunizzazione del virus vaccinicco ricombinante. *J Virolo*64 (1990): 1407-1409.
124. Yahi N, Chahinian H, Fantini J. Gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 che potenziano l'infezione riconoscono sia il ceppo originale Wuhan/D614G che le varianti Delta. Un potenziale rischio per la vaccinazione di massa. *J Infettare*83 (2021): 607-635.
125. Guérin P, Yahi N, Azzaz F, Chahinian H, Sabatier JM, Fantini J. Dinamica strutturale della proteina Spike SARS-CoV-2: un'analisi retrospettiva di 2 anni di Le varianti SARS-CoV-2 (da Alpha a Omicron) rivelano una divergenza precoce tra epitopi conservati e variabili. *Molecole*27 (2022): 3851.
126. Ulrich H, Pillat MM, Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2) e potenziamento dipendente da anticorpi (ADE): una prospettiva. *Citometria A97* (2020): 662-667.
127. Cardozo T, Veazey R. Divulgazione del consenso informato ai soggetti della sperimentazione sui vaccini del rischio di peggioramento della malattia clinica da parte dei vaccini COVID-19. *Int J Clin Pratica*75 (2021): e13795.
128. Sridhar P, Singh A, Salomon N, Steiger D. Miglioramento dipendente dall'anticorpo indotto dal vaccino in Covid-19. *Petto* 162 (2022): A646-7.
129. Bando T, Takei R, Mutoh Y, Sasano H, Yamano Y, Yokoyama T, et al. Due casi di insufficienza respiratoria acuta a seguito della vaccinazione SARS-CoV-2 nella polmonite post-COVID-19. *Respirol Caso Rep*10 (2022): e0995.
130. Hirschbühl K, Schaller T, Märkl B, Claus R, Sipos E, Rentschler L, et al. Alte cariche virali: cosa guida i casi fatali di COVID-19 nei vaccinati? - uno studio autoptico. *Mod Patho*35 (2022): 1013-1021.
131. Doulberis M, Papaefthymiou A, Kotronis G, Gialamprinou D, Soteriades ES, Kyriakopoulos A, et al. La vaccinazione COVID-19 garantisce il principio classico "ofelein i mi vlaptin". *Medicina (Kaunas)*57 (2021): 253.
132. Halma MTJ, Rose J, Lawrie T. La novità dei vaccini virali mRNA e potenziali danni: una revisione dell'ambito. *J6* (2023): 220-235.
133. Talotta R. I vaccini a base di RNA COVID-19 mettono a rischio di malattie immuno-mediate? In risposta alla "potenziale cross-reattività antigenica tra SARS-CoV-2 e tessuto umano con possibile collegamento a un aumento delle malattie autoimmuni". *Clin Immunol*224 (2021): 108665.
134. Mouliou DS, Dardiotis E. Prove attuali nei vaccini mRNA SARS-CoV-2 e segnalazioni avverse post-vaccinazione: note e sconosciute. *Diagnostica (Basilea)* 12 (2022): 1555.
135. Moderna, Inc. Wo 2017/099823 Al. Composizioni e metodi per la somministrazione di agenti terapeutici (2017).
136. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. Il componente delle nanoparticelle lipidiche della piattaforma mRNA-LNP utilizzato negli studi preclinici sui vaccini è altamente infiammatorio. *iScience* 1724 (2021): 103479.

137. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Riconoscimento del recettore da parte del nuovo coronavirus di Wuhan: un'analisi basata su studi strutturali decennali sul coronavirus della SARS. *J Virolo*94 (2020): e00127-20.
138. Chen IY, Chang SC, Wu HY, Yu TC, Wei WC, Lin S, et al. Sovraregolazione del ligando 2 della chemochina (motivo CC) tramite una via di segnalazione del picco-ACE2 del coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave. *J Virolo*84 (2010): 7703-7712.
139. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. Un ruolo cruciale dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) nel danno polmonare indotto dal coronavirus della SARS. *Nat Med*11 (2005): 875-879.
140. Patra T, Meyer K, Geerling L, Isbell TS, Hoft DF, Brien J, et al. La proteina della punta SARS-CoV-2 promuove la trans-segnalazione di IL-6 mediante l'attivazione della segnalazione del recettore dell'angiotensina II nelle cellule epiteliali. *PLoS Pathog*16 (2020): e1009128.
141. Weingartl H, Czub M, Czub S, Neufeld J, Marszal P, Gren J, et al. Immunizzazione con vaccinia virus modificato Il vaccino ricombinante a base di Ankara contro la sindrome respiratoria acuta grave è associato a un aumento dell'epatite nei furetti. *J Virolo*78 (2004): 12672-12676.
142. Czub M, Weingartl H, Czub S, He R, Cao J. Valutazione del vaccino contro la SARS ricombinante a base di Ankara virus vaccino modificato nei furetti. *Vaccino*23 (2005): 2273-2279.
143. Jaume M, Yip MS, Kam YW, Cheung CY, Kien F, Roberts A, et al. Vaccino a subunità SARS CoV: neutralizzazione e potenziamento mediati da anticorpi. *Hong Kong Med J*18 (2012): 31-36.
144. Cosentino M, Marino F. L'ipotesi del picco negli effetti avversi indotti dal vaccino: domande e risposte. *Tendenze Mol Med*28 (2022): 797-799.
145. Yano M, Morioka T, Natsuki Y, Sasaki K, Kakutani Y, Ochi A, et al. Diabete di tipo 1 di nuova insorgenza dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19. *Tirocinante Med*61 (2022): 1197-1200.
146. Cecchini R, Cecchini AL. La patogenesi dell'infezione da SARS-CoV-2 è correlata allo stress ossidativo come risposta all'aggressione. *Ipotesi mediche*143 (2020): 110102.
147. Delgado-Roche, L, Mesta, F. Lo stress ossidativo come attore chiave nell'infezione da coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV). *Arch Med Res*51 (2020): 384-387.
148. Ducastel M, Chenevier-Gobeaux C, Ballaa Y, Meritet JF, Brack M, Chapuis N, et al. Stress ossidativo e biomarcatori infiammatori per la previsione della gravità e il ricovero in terapia intensiva in pazienti non selezionati ricoverati con COVID-19. *Int J Mol Sci*22 (2021): 7462.
149. Richter T, von Zglinicki T. Una continua correlazione tra stress ossidativo e accorciamento dei telomeri nei fibroblasti. *Exp Gerontol*42 (2007): 1039-1042.
150. Kawanishi S, Oikawa S. Meccanismo di accorciamento dei telomeri dovuto allo stress ossidativo. *Ann NY Acad Sci*1019 (2004): 278-284.
151. Sanchez-Vazquez R, Guío-Carrión A, Zapatero-Gaviria A, Martinez P, Blasco MA. Lunghezze dei telomeri più corte in pazienti con grave malattia da COVID-19. *Invecchiamento (Albany NY)*13 (2021): 1-15.
152. Mongelli A, Barbi V, Gottardi Zamperla M, Atlante S, Forleo L, Nesta M, et al. Prove per l'accelerazione dell'età biologica e l'accorciamento dei telomeri nei sopravvissuti a COVID-19. *Int J Mol Sci*22 (2021): 6151.
153. Azalbert X, Bouthors AT, Brack M, Cerdan D, Chesnut W, Guillaume G, et al. *FranciaSoir*(2021).
154. I vaccini Tan M, Lounnas V, Azalbert X, Perronne C. May selezionano le varianti SARS-CoV-2 che sfuggono più facilmente all'immunità - un'analisi dei dati pubblici. *Archivi di microbiologia e immunologia*5 (2021): 316-324.
155. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK. et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro SARS-CoV-2: un'analisi ad interim di quattro studi controllati randomizzati in Brasile, Sud Africa e Regno Unito. *Lancetta*397 (2021): 99-111.
156. Dati JHU. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
157. Deruelle F. L'industria farmaceutica è pericolosa per la salute. Ulteriore prova con COVID-19. *Surg Neurol Int* 13 (2022): 475.