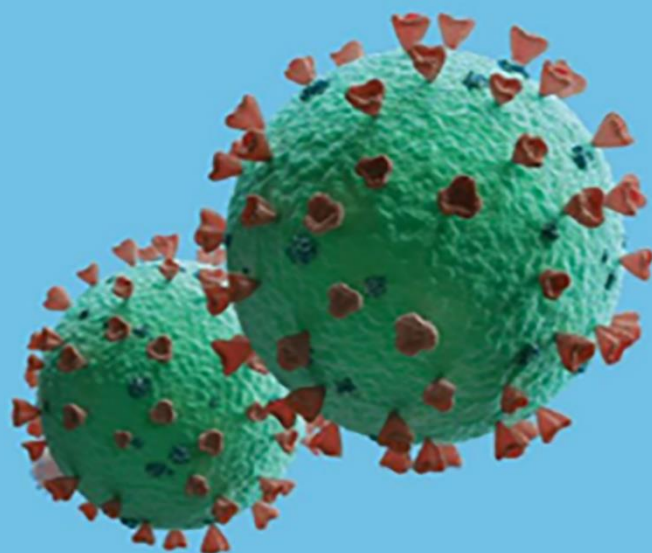


# MECCANISMO D'INDUZIONE DEL DANNO DA VACCINI A mRNA

## DR.SSA LORETTA BOLGAN

Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche  
Dottorato in Scienze Farmaceutiche  
Consulente Scientifico  
[loretta.bolgan@gmail.com](mailto:loretta.bolgan@gmail.com)



[rinascimentoitalia.it](http://rinascimentoitalia.it)

## MECCANISMO D'INDUZIONE DEL DANNO DA VACCINI A mRNA

Tra i vari meccanismi d'induzione di immunopatologie causate dalla vaccinazione COVID-19 si possono elencare le seguenti:

### IL POTENZIAMENTO DIPENDENTE DALL'ANTICORPO (ADE). <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lee, W.S., Wheatley, A.K., Kent, S.J. et al.

Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies.  
Nat Microbiol 5, 1185–1191 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>  
<https://www.nature.com/articles/s41564-020-00789-5>

Arvin, A.M., Fink, K., Schmid, M.A. et al.

A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2.  
Nature 584, 353–363 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8>  
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2538-8>

Fan Wu, et al

Antibody-dependent enhancement (ADE) of SARS-CoV-2 infection in recovered COVID-19 patients: studies based on cellular and structural biology analysis  
medRxiv 2020.10.08.20209114; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.08.20209114>  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.08.20209114v1.full.pdf>

Wen J, Cheng Y, Ling R, Dai Y, Huang B, Huang W, Zhang S, Jiang Y.

Antibody-dependent enhancement of coronavirus.  
Int J Infect Dis. 2020 Nov;100:483-489. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.015. Epub 2020 Sep 11.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7483033/>

Fierz W, Walz B.

Antibody Dependent Enhancement Due to Original Antigenic Sin and the Development of SARS.  
Front Immunol. 2020;11:1120. Published 2020 Jun 5. doi:10.3389/fimmu.2020.01120  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291596/>

Wan Y, Shang J, Sun S, et al.

Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry.  
J Virol. 2020;94(5):e02015-19. Published 2020 Feb 14. doi:10.1128/JVI.02015-19  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7022351/>

de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE.

Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development.  
EBioMedicine. 2020 May;55:102768. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102768. Epub 2020 Apr 16.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161485/>

Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME.

COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement.  
Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):347-348. doi: 10.1038/s41577-020-0323-4. Epub 2020 Apr 28.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187801/>

Desheva, Yulia & Mamontov, Andrey & Nazarov, Peter

Contribution of antibody-dependent enhancement to the pathogenesis of coronavirus infections.  
AIMS Allergy and Immunology.(2020).4. 50-59. 10.3934/Allergy.2020005.  
[https://www.researchgate.net/publication/344087225\\_Contribution\\_of\\_antibody-dependent\\_enhancement\\_to\\_the\\_pathogenesis\\_of\\_coronavirus\\_infections](https://www.researchgate.net/publication/344087225_Contribution_of_antibody-dependent_enhancement_to_the_pathogenesis_of_coronavirus_infections)

Wang J and Zand MS.

The potential for antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection: Translational implications for vaccine development.  
Journal of Clinical and Translational Science, page 1 of 4. doi: 10.1017/cts.2020.39  
[https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/504FE38E2475590EFE93872BC6D67D3D/S2059866120000394a.pdf/potential\\_for\\_antibodydependent\\_enhancement\\_of\\_sarscov2\\_infection\\_translational\\_implications\\_for\\_vaccine\\_development.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/504FE38E2475590EFE93872BC6D67D3D/S2059866120000394a.pdf/potential_for_antibodydependent_enhancement_of_sarscov2_infection_translational_implications_for_vaccine_development.pdf)

Karthik K, Senthikumar TMA, Udhayavel S, Raj GD.

Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19.  
Hum Vaccin Immunother. 2020 Dec 1;16(12):3055-3060. doi: 10.1080/21645515.2020.1796425. Epub 2020 Aug 26.  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2020.1796425>

Peron JPS, Nakaya H.

Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE).  
Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e1912. doi:10.6061/clinics/2020/e1912  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213670/>

## Questa reazione avversa particolarmente grave è nota nel meccanismo biologico perché è stata riscontrata nel corso degli studi preclinici con i vaccini contro il SARS-Cov-1<sup>2</sup>

Jennifer K DeMarco, MSc, William E Severson, PhD, Daniel R DeMarco, PhD, Jon Gabbard, PhD, Kenneth E Palmer, PhD, Activation of Macrophages Enhances Susceptibility to SARS-CoV-2 Antibody-Dependent Enhancement and Promotes Damage to Downstream Epithelial Cells, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue Supplement\_1, October 2020, Page S319, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.701>  
[https://academic.oup.com/ofid/article/7/Supplement\\_1/S319/6057001](https://academic.oup.com/ofid/article/7/Supplement_1/S319/6057001)

Garber K.  
Coronavirus vaccine developers wary of errant antibodies.  
*Nat Biotechnol.* 2020 Jun 5. doi: 10.1038/d41587-020-00016-w.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641838/>

Cegolon L, Pichierrì J, Mastrangelo G, et al.  
Hypothesis to explain the severe form of COVID-19 in Northern Italy.  
*BMJ Glob Health.* 2020;5(6):e002564. doi:10.1136/bmjgh-2020-002564  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295427/>

Negro F.  
Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis?  
*Swiss Med Wkly.* 2020 Apr 16;150:w20249. doi: 10.4414/smw.2020.20249. PMID: 32298458.  
<https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20249>

Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, Shi Z, Zhou Y, Du L, Li F.  
Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry.  
*J Virol.* 2020 Feb 14;94(5):e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19. PMID: 31826992;  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7022351/>

Bournazos S, Gupta A, Ravetch JV.  
The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement.  
*Nat Rev Immunol.* 2020 Oct;20(10):633-643. doi: 10.1038/s41577-020-00410-0. Epub 2020 Aug 11.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782358/>

Ulrich H, Pillat MM, Tárnok A.  
Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective.  
*Cytometry A.* 2020 Jul;97(7):662-667. doi: 10.1002/cyto.a.24047. Epub 2020 Jun 7.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300451/>

Zhou Y, et al  
Enhancement versus neutralization by SARS-CoV-2 antibodies from a convalescent donor associates with distinct epitopes on the RBD.  
*Cell Rep.* 2021 Feb 2;34(5):108699. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108699. Epub 2021 Jan 12.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802522/>

Zaichuk TA, Nechipurenko YD, Adzhubey AA, Onikienko SB, Chereshev VA, Zainutdinov SS, Kochneva GV, Netesov SV, Matveeva OV.  
The Challenges of Vaccine Development against Betacoronaviruses: Antibody Dependent Enhancement and Sendai Virus as a Possible Vaccine Vector.  
*Mol Biol.* 2020 Sep 4;1-15. doi: 10.1134/S0026893320060151.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473411/>

Dapeng Li, et al  
The functions of SARS-CoV-2 neutralizing and infection-enhancing antibodies in vitro and in mice and nonhuman primates  
*bioRxiv* 2020.12.31.424729; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.424729>  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.424729v1.full>

Wørzner K, Sheward DJ, Schmidt ST, Hanke L, Zimmermann J, McInerney G, Hedestam GBK, Murrell B, Christensen D, Pedersen GK.  
Adjuvanted SARS-CoV-2 spike protein elicits neutralizing antibodies and CD4 T cell responses after a single immunization in mice.  
*EBioMedicine.* 2021 Jan;63:103197. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103197. Epub 2021 Jan 7.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7808923/>

Fan Wu, et al  
Antibody-dependent enhancement (ADE) of SARS-CoV-2 infection in recovered COVID-19 patients: studies based on cellular and structural biology analysis  
*medRxiv* 2020.10.08.20209114; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.10.08.20209114>  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.08.20209114v1>

<sup>2</sup> Hong Kong Med J. 2016 Jun;22(3 Suppl 4):25-31.  
Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS.  
Yip MS1, Leung HL1, Li PH1, Cheung CY2, Dutry I1, Li D1, Daëron M3, Bruzzone R4, Peiris JS1, Jaume M1.

Jaume M1, Yip MS, Kam YW, Cheung CY, Kien F, Roberts A, Li PH, Dutry I, Escriou N, Daëron M, Bruzzone R, Subbarao K, Peiris JS, Nal B, Altmeyer R.  
SARS CoV subunit vaccine: antibody-mediated neutralisation and enhancement.  
*Hong Kong Med J.* 2012 Feb;18 Suppl 2:31-6.

ma è stata approfondita anche per la MERS<sup>3</sup>, la Dengue<sup>4</sup>, lo Zika virus<sup>5</sup>, l'Ebola<sup>6</sup>, l'HIV<sup>7</sup> e l'influenza stagionale<sup>8</sup>. Il meccanismo del potenziamento dipendente dall'anticorpo è piuttosto complesso, ma si può riassumere in questo modo: quando un soggetto che possiede un livello anticorpale sub-ottimale (in seguito ad un'infezione primaria o a vaccinazione) viene a contatto con un virus simile e si infetta, il suo **sistema immunitario favorisce l'infezione e le complicazioni fatali della malattia**. In altre parole, **una parte dei vaccinati sono predisposti dalla vaccinazione proprio a manifestare le complicazioni gravi e fatali della malattia dalla quale si vogliono proteggere**.

**Quando il virus infetta i macrofagi**, anziché venire processato per essere presentato alle altre cellule del sistema immunitario, da un lato inibisce il segnale degli IFN di tipo I e dall'altro consente l'espressione pro-infiammatoria di IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , contribuendo alla sindrome della **tempesta di citochine** e al **potenziamento fatale della malattia**. In questi casi lo sviluppo della malattia respiratoria acuta coincide con la sierconversione IgG antivirale.

E' importante sottolineare che il potenziamento della malattia si manifesta con una patologia polmonare grave e potenzialmente fatale sia in seguito all'infezione naturale in soggetti predisposti che soprattutto in seguito alla vaccinazione. I due casi però sono distinguibili, in quanto la polmonite da ADE post-infettiva presenta prevalentemente infiltrazione macrofagica, mentre la polmonite da ADE post-vaccinale è di tipo eosinofila.<sup>9</sup>

Le risposte infiammatorie correlate alla COVID-19 potrebbero **anche** essere indotte dalla **disregolazione del sistema del complemento**, un componente critico dell'immunità innata dell'ospite.

---

Jaume M1, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, Dutry I, Callendret B, Escriu N, Altmeyer R, Nal B, Daëron M, Bruzzone R, Peiris JS. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent Fc $\gamma$ R pathway. *J Virol*. 2011 Oct;85(20):10582-97. doi: 10.1128/JVI.00671-11.

Wang SF1, Tseng SP2, Yen CH3, Yang JY4, Tsao CH5, Shen CW6, Chen KH7, Liu FT5, Liu WT8, Chen YM9, Huang JC10. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Aug 22;451(2):208-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.090

<sup>3</sup> *J Virol*. 2020 Feb 14;94(5). pii: e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19.

Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry.

Wan Y#1, Shang J#1, Sun S2, Tai W3, Chen J4, Geng Q1, He L2, Chen Y2, Wu J1, Shi Z4, Zhou Y2, Du L5, Li F6.

<sup>4</sup> *J Infect Dis*. 2020 Apr 1. pii: jiz618. doi: 10.1093/infdis/jiz618.

Antibody-Dependent Enhancement of Severe Disease Is Mediated by Serum Viral Load in Pediatric Dengue Virus Infections.

Waggoner JJ1,2, Katzelnick LC3, Burger-Calderon R4, Gallini J5, Moore RH5, Kuan G6, Balmaseda A4,7, Pinsky BA8,9, Harris E3.

Halstead SB1.

Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns.

*Microbiol Spectr*. 2014 Dec;2(6). doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0022-2014.

Katzelnick LC1, Gresh L2, Halloran ME3,4, Mercado JC5, Kuan G6, Gordon A7, Balmaseda A5, Harris E1.

Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans.

*Science*. 2017 Nov 17;358(6365):929-932. doi: 10.1126/science.aan6836.

<sup>5</sup> *mBio*. 2019 Sep 3;10(5). pii: e01849-19. doi: 10.1128/mBio.01849-19.

Complex Scenario of Homotypic and Heterotypic Zika Virus Immune Enhancement.

Marques ETA1,2, Drexler JF3,4.

<sup>6</sup> *Cell Rep*. 2018 Aug 14;24(7):1802-1815.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.035.

Antibody-Dependent Enhancement of Ebola Virus Infection by Human Antibodies Isolated from Survivors.

Kuzmina NA1, Younan P1, Gilchuk P2, Santos RI1, Flyak AI3, Ilinykh PA1, Huang K1, Lubaki NM1, Ramanathan P1, Crowe JE Jr4, Bukreyev A5

<sup>7</sup> *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(10):3013-6. doi: 10.4161/21645515.2014.972148.

Could vaccination with AIDSVAX immunogens have resulted in antibody-dependent enhancement of HIV infection in human subjects?

Shmelkov E1, Nadas A, Cardozo T.

<sup>8</sup> *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jul 23;116(30):15194-15199. doi: 10.1073/pnas.1821317116.

Antibody-dependent enhancement of influenza disease promoted by increase in hemagglutinin stem flexibility and virus fusion kinetics.

Winarski KL1, Tang J1, Klenow L1, Lee J1, Coyle EM1, Manischewitz J1, Turner HL2, Takeda K1, Ward AB2, Golding H1, Khurana S3.

<sup>9</sup> <https://rinascimentoitalia.it/wp-content/uploads/2020/10/CAPITOLO-2-COMPLICAZIONI-RESPIRATORIE-PARTE-SECONDA-Immunopatologia.pdf>

È noto che un sottogruppo di pazienti con COVID-19 sviluppa **lesioni vasculitiche, occlusione dei vasi sanguigni e infarti**.

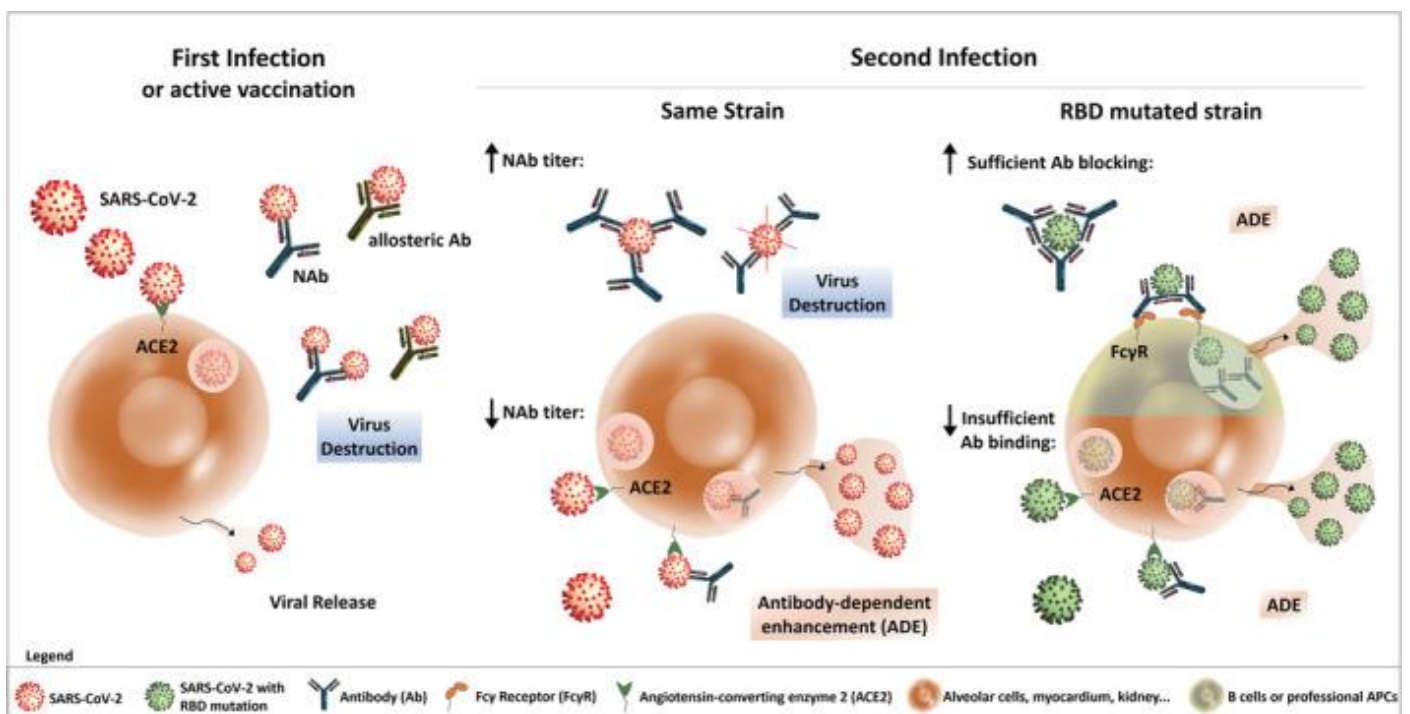
Rapporti istopatologici da sezioni di tessuto suggeriscono caratteristiche associate alla vasculite mediata dagli immunocomplessi, tra cui infiltrazione di monociti e linfociti all'interno e intorno ai vasi sanguigni, ispessimento delle pareti ed emorragia focale.<sup>10</sup>

Dal punto di vista del meccanismo d'induzione del danno, le complicazioni gravi/fatali associate all'infezione da SARS-Cov-2 possono essere considerate una conseguenza dell'ADE.

L'ADE spiega perché sono a **maggior rischio gli anziani** rispetto ai bambini e gli adulti sani, in quanto **possiedono una quantità maggiore di anticorpi non neutralizzanti provenienti da infezioni da coronavirus o da vaccinazioni (ad es. antinfluenzali) meno recenti, e presentano un sistema immunitario poco efficiente nel combattere le infezioni**.

Sono suscettibili al potenziamento della malattia **anche le donne in gravidanza e i neonati sotto l'anno di età, in caso di reinfezione**.

Il Sars-Cov-2, per la sua capacità di formare **quasispecie** (vedi sotto), può concretamente essere responsabile del fenomeno del potenziamento della malattia nei vaccinati, che andava necessariamente indagato ed escluso prima di procedere con la sperimentazione sull'uomo.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300451/>

Potenziali vie di aggravamento dell'infezione da SARS - CoV - 2 da ADE. Inizialmente, la proteina spike di SARS - CoV - 2 si lega attraverso il RBD all'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) sulla superficie della cellula ospite per l'invasione del virus. Dopo alcuni giorni, si sviluppano risposte umorali contro il virus, eliminando l'infezione attraverso anticorpi allosterici e neutralizzanti (NAb). Dopo una seconda infezione con lo stesso virus del ceppo SARS - CoV - 2, può verificarsi la distruzione, se il titolo NAb è sufficientemente alto. Tuttavia, in caso di un titolo NAb basso, si può osservare ADE in seguito al legame del complesso SARS - CoV - 2 / anticorpo ad ACE2, interiorizzazione del complesso e stimolazione indotta da IgG. Inoltre, i pazienti immunizzati possono essere reinfezati con un ceppo SARS - CoV - 2 diverso, come un ceppo mutato RBD. In questo contesto, gli Abs già esistenti potrebbero legarsi con ridotta affinità al RBD mutato, inducendo bassi livelli di complessi SARS - CoV - 2 / anticorpo, a seguito dell'internalizzazione attraverso il recettore ACE2 e l'ADE. D'altra parte, i pazienti immunizzati re - infettati da un ceppo RBD - mutato possono presentare un blocco Ab sufficiente del ceppo eterotipico SARS - CoV - 2. In questo caso, il SARS - CoV - 2 coperto da Abs può legarsi ai recettori Fcγ II (FcγRII) sulla superficie dei linfociti B o ad altre cellule professionali presentanti l'antigene (APC). Questo recettore media l'invasione della SARS - CoV - 2 nelle cellule immunitarie, diffondendo ulteriormente l'infezione virale in tutti gli organi e l'ADE.

<sup>10</sup> Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.

Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Feb 25]. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/pdf/main.pdf>

Ad oggi sono disponibili solo alcuni studi parziali in vitro e in vivo<sup>11</sup> che ne suggeriscono il rischio sull'uomo. Nonostante già a marzo 2020 sia stata posta la questione all'attenzione dell'EMA da parte della Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) e la Brighton Collaboration (BC) Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC)<sup>12</sup> non sono ancora disponibili risultati utili.

## LA SINDROME AUTOIMMUNE INFIAMMATORIA

**La presenza di autoanticorpi** in pazienti che hanno sviluppato la Covid-19 può suggerire che un meccanismo autoimmune/infiammatorio possa essere un ulteriore evento che determina la severità della malattia.<sup>13</sup>

<sup>11</sup> Dapeng Li, et al

The functions of SARS-CoV-2 neutralizing and infection-enhancing antibodies in vitro and in mice and nonhuman primates  
bioRxiv 2020.12.31.424729; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.424729>  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.424729v1.full>

<sup>12</sup> Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al.

Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines.  
Vaccine. 2020;38(31):4783-4791. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.064  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247514/>

<sup>13</sup> Bastard P, et al

Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585. Epub 2020 Sep 24.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857397/>

Zuo Y, et al

Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19.  
Sci Transl Med. 2020 Nov 18;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876. Epub 2020 Nov 2  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7724273/>

Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, Veronesi L, Ricci C, Pronesti A, Mazzanti L, Grondona A, Silvestri T, Zanuso S, Mazzolini M, Lalanne C, Quarneri C, Fusconi M, Giostra F, Granito A, Muratori L, Lenzi M, Muratori P. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful? Clin Transl Sci. 2020 Sep 29;10.1111/cts.12908. doi: 10.1111/cts.12908.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536986/>

Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al.

Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19.  
N Engl J Med. 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161262/>

Wang EY, et al

Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19.  
medRxiv [Preprint]. 2020 Dec 12:2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7743105/>

Talotta R.

Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases"  
[published online ahead of print, 2021 Jan 8]. Clin Immunol. 2021;224:108665. doi:10.1016/j.clim.2021.108665  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833091/>

Marino Gammazza A, Légaré S, Lo Bosco G, Fucarino A, Angileri F, Conway de Macario E, Macario AJ, Cappello F.

Human molecular chaperones share with SARS-CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19.  
Cell Stress Chaperones. 2020 Sep;25(5):737-741. doi: 10.1007/s12192-020-01148-3. Epub 2020 Aug 4.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402394/>

Lucchese G, Flöel A.

SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism.  
Cell Stress Chaperones. 2020 Sep;25(5):731-735. doi: 10.1007/s12192-020-01145-6. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32729001; PMCID: PMC7387880.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387880/>

Mina Kelleni.

SARS CoV-2 adenovirus and RNA based vaccines potential autoimmune complications: could we lower the chances?  
Authorea. November 30, 2020. DOI: 10.22541/au.160677062.20686503/v1  
<https://www.authorea.com/users/318758/articles/496102-sars-cov-2-adenovirus-and-rna-based-vaccines-potential-autoimmune-complications-could-we-lower-the-chances>

Si ritiene che alla base di questa **reazione avversa da vaccino, già riscontrata tra i vaccinati con il vaccino “Pfizer”<sup>14</sup>, e di complicanze gravi riportate in letteratura in seguito alla COVID-19,<sup>15</sup> ci sia un meccanismo di mimetismo molecolare, cioè di omologia di sequenza (similarità) tra le proteine della Spike e le proteine umane di vari tessuti.**

<https://osf.io/bh29f>

Potential Autoimmunity of SARS CoV-2 RNA and Adenovirus Vected Based Vaccines: A Call for an Immediate Suspension of Pfizer-BioNTech Vaccine.

Velikova T, Georgiev T.

SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis.

Rheumatol Int. 2021 Mar;41(3):509-518. doi: 10.1007/s00296-021-04792-9. Epub 2021 Jan 30.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846902/>

Autoimmun Rev. 2020 Mar 24:102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524.

Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?

Caso F1, Costa L2, Ruscitti P3, Navarini L4, Del Puente A2, Giacomelli R3, Scarpa R2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271072/>

Shoenfeld Y.

Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning.

Autoimmun Rev. 2020;19(6):102538. doi:10.1016/j.autrev.2020.102538

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7131471/>

Clin Exp Immunol. 2005 Sep;141(3):500-8.

Antibody to severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity.

Lin YS et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809466/>

Yonggang Zhou, et al

Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients,

National Science Review, , nwa041, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwa041>

<https://academic.oup.com/nsr/advance-article/doi/10.1093/nsr/nwa041/5804736>

J Transl Autoimmun. 2020; 3: 100051.10.1016/j.jtauto.2020.100051

Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity

James Lyons-Weiler

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142689/>

J Biomed Biotechnol. 2008;2008:326464.

Peptide mimicking between SARS coronavirus spike protein and human proteins reacts with SARS patient serum.

Hwa KY1, Lin WM, Hou YI, Yeh TM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254527/>

<sup>14</sup> <https://www.webmd.com/vaccines/covid-19-vaccine/news/20201217/fda-says-vaccine-recipients-should-be-monitored-for-facial-paralysis>

<sup>15</sup> Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C.

The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 - A systematic review of the literature.

J Autoimmun. 2021;117:102592. doi:10.1016/j.jaut.2020.102592

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833462/>

Liu Y, Sawalha AH, Lu Q.

COVID-19 and autoimmune diseases.

Curr Opin Rheumatol. 2021 Mar 1;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332890/>

Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al.

Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19.

J Autoimmun. 2020;114:102506. doi:10.1016/j.jaut.2020.102506

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296326/>

Ferri C; COVID-19 & ASD Italian Study Group.

COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series.

Clin Rheumatol. 2020 Nov;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7. Epub 2020 Aug 27.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7450255/>

Shah S, Danda D, Kavachanda C, Das S, Adarsh MB, Negi VS.

Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment.

Rheumatol Int. 2020;40(10):1539-1554. doi:10.1007/s00296-020-04639-9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360125/>

Gracia-Ramos AE, Saavedra-Salinas MA.

A questo scopo, in un recente studio la **prof.ssa Kanduc e il prof. Shoenfeld** hanno cercato di rispondere, mediante uno **studio bioinformatico di proteomica**, alla questione del perché il SARS-CoV-2 attacca in maniera così aggressiva l'apparato respiratorio. I loro risultati riportano una vasta condivisione di peptidi tra la glicoproteina spike del SARS-CoV-2 e le proteine correlate al surfattante polmonare (13 su 24 peptidi). **Sulla base di questi risultati gli autori segnalano il rischio dell'uso di vaccini contenenti la spike a lunghezza intera del SARS-Cov-2.**<sup>16</sup>

Ugualmente, il **dott. JL Wyler**, ha studiato l'omologia di sequenza tra le proteine del SARS-Cov-2 e le proteine umane e ha confermato **l'alta omologia di sequenza e il potenziale rischio di autoimmunità**.

Ipotizza inoltre che l'esposizione a questi peptidi specifici, attraverso l'infezione o la vaccinazione, potrebbe causare un **potenziamento della patogenicità in seguito all'esposizione futura dovuta a nuove pandemie, o focolai d'infezione, o attraverso programmi di vaccinazione di massa su scala mondiale**, e poiché questo fenomeno è

---

Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review [published online ahead of print, 2021 Feb 4].  
Rheumatol Int. 2021;1-11. doi:10.1007/s00296-021-04794-7  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7861004/>

Lima MA, Silva MTT, Soares CN, et al.  
Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19.  
J Neurovirol. 2020;26(6):941-944. doi:10.1007/s13365-020-00912-6  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7531061/>

Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R.  
Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2.  
J Clin Neurosci. 2020;77:230-232. doi:10.1016/j.jocn.2020.05.016  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221378/>

Costello F, Dalakas MC.  
Cranial neuropathies and COVID-19: Neurotropism and autoimmunity.  
Neurology. 2020 Aug 4;95(5):195-196. doi: 10.1212/WNL.0000000000009921. Epub 2020 Jun 2.  
<https://n.neurology.org/content/95/5/195.long>

Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Pioli C, Sesti G, Laganà B.  
Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity.  
Int J Mol Sci. 2020;21(9):3330. Published 2020 May 8. doi:10.3390/ijms21093330  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247555/>

Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al.  
Covid-19 and autoimmunity.  
Autoimmun Rev. 2020;19(8):102597. doi:10.1016/j.autrev.2020.102597  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289100/>

Angileri F, Legare S, Marino Gammazza A, Conway de Macario E, JI Macario A, Cappello F.  
Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19.  
Autoimmun Rev. 2020;19(8):102591. doi:10.1016/j.autrev.2020.102591  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289093/>

Icenogle T.  
COVID-19: Infection or Autoimmunity.  
Front Immunol. 2020;11:2055. Published 2020 Sep 11. doi:10.3389/fimmu.2020.02055  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7518086/>

Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al.  
The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19.  
Cell. 2020;183(4):968-981.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.09.016  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7474869/>

<sup>16</sup> Clin Immunol. 2020;215:108426. doi:10.1016/j.clim.2020.108426  
On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack  
Kanduc D, Shoenfeld Y.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165084/>

Kanduc D, Shoenfeld Y.  
Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine.  
Immunol Res. 2020;68(5):310-313. doi:10.1007/s12026-020-09152-6  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499017/>



plausibile riteneva indispensabile valutarlo prima di procedere con l'impiego di vaccini sull'uomo contro il SARS-Cov2.<sup>17</sup>

Infine, un altro gruppo di ricerca<sup>18</sup> ha testato 5 diversi campioni di sangue positivi per gli anticorpi IgG e IgM di SARS-CoV-2<sup>19</sup>. Da questo studio è emerso che **21 su 50 antigeni tissutali hanno avuto reazioni da moderate a forti con gli anticorpi contro il SARS-CoV-2**. Tale dato è un'indicazione sufficientemente robusta della reazione crociata tra le proteine del SARS-CoV-2 e una varietà di antigeni tissutali, oltre al tessuto polmonare, che potrebbe portare all'autoimmunità contro il tessuto connettivo, il sistema cardiovascolare, gastrointestinale e nervoso, anche nel medio e lungo termine, dopo la risoluzione della malattia acuta.<sup>20</sup>

## LA VACCINO-RESISTENZA

Questo fenomeno è legato alla formazione di popolazioni di mutanti detti quasispecie, tipica dei virus a RNA a catena singola, dimostrata anche per il SARS-Cov-2.<sup>21</sup>

<sup>17</sup> J Transl Autoimmun. 2020;3:100051. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100051

Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-19 via Autoimmunity  
Lyons-Weiler J.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142689/>

<sup>18</sup> Vojdani A, Kharraizian B D.

Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases [published online ahead of print, 2020 May 24]. Clin Immunol. 2020;108480. doi:10.1016/j.clim.2020.108480

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246018/>

<sup>19</sup> Whitman J.D., Hiatt J., Mowery C.T., Shy B.R., Yu R., Yamamoto T.N.

Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assay.

MedRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.25.20074856. (preprint)

<sup>20</sup> Salehi S, Reddy S, Gholamrezanezhad A.

Long-term Pulmonary Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know and What to Expect

J Thorac Imaging. 2020;10.1097/RTI.0000000000000534. doi:10.1097/RTI.0000000000000534

[https://journals.lww.com/thoracicimaging/Citation/9000/Long\\_term\\_Pulmonary\\_Consequences\\_of\\_Coronavirus.99412.aspx](https://journals.lww.com/thoracicimaging/Citation/9000/Long_term_Pulmonary_Consequences_of_Coronavirus.99412.aspx)

<sup>21</sup> Andrés C, et al.

Naturally occurring SARS-CoV-2 gene deletions close to the spike S1/S2 cleavage site in the viral quasispecies of COVID19 patients.

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):1900-1911. doi: 10.1080/22221751.2020.1806735.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1806735>

Karamitros T, Papadopoulou G, Bousali M, Mexias A, Tsiodras S, Mentis A.

SARS-CoV-2 exhibits intra-host genomic plasticity and low-frequency polymorphic quasispecies.

J Clin Virol. 2020 Oct;131:104585. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104585. Epub 2020 Aug 11.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418792/>

Jary A, et al

Evolution of viral quasispecies during SARS-CoV-2 infection.

Clin Microbiol Infect. 2020 Nov;26(11):1560.e1-1560.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.032. Epub 2020 Jul 24.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378485/>

Armero A, Berthet N, Avarre JC.

Intra-Host Diversity of SARS-Cov-2 Should Not Be Neglected: Case of the State of Victoria, Australia. Viruses. 2021 Jan 19;13(1):133. doi: 10.3390/v13010133.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833370/>

Gupta R, et al

SARS-CoV-2 (COVID-19) structural and evolutionary dynamicome: Insights into functional evolution and human genomics.

J Biol Chem. 2020 Aug 14;295(33):11742-11753. doi: 10.1074/jbc.RA120.014873. Epub 2020 Jun 25.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587094/>

Ghorbani A, et al

Quasi-species nature and differential gene expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and phylogenetic analysis of a novel Iranian strain.

Infect Genet Evol. 2020 Nov;85:104556. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104556. Epub 2020 Sep 13.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7487081/>

Li Q, et al

The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity.

Cell. 2020 Sep 3;182(5):1284-1294.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.07.012. Epub 2020 Jul 17.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366990/>

---

Kennedy DA, Read AF.

Monitor for COVID-19 vaccine resistance evolution during clinical trials.

PLoS Biol. 2020;18(11):e3001000. Published 2020 Nov 9. doi:10.1371/journal.pbio.3001000

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7676675/>

Lipsitch M, Dean NE.

Understanding COVID-19 vaccine efficacy.

Science. 2020 Nov 13;370(6518):763-765. doi: 10.1126/science.abe5938. Epub 2020 Oct 21.

<https://science.sciencemag.org/content/370/6518/763.long>

<https://www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/disease-understanding/the-natural-evolution-of-sars-cov-2.html>

<https://www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/disease-understanding/what-does-immunogenicity-mean-in-the-context-of-covid-19-vaccines.html>

Wang Z, Schmidt F, et al

mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants.

bioRxiv [Preprint]. 2021 Jan 19:2021.01.15.426911. doi: 10.1101/2021.01.15.426911. PMID: 33501451; PMCID: PMC7836122.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501451/>

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.426911v2>

Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Krammer F, Simon V, Martinez-Sobrido L, Garcia-Sastre A, Schotsaert M.

The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera.

medRxiv [Preprint]. 2021 Jan 29:2021.01.26.21250543. doi: 10.1101/2021.01.26.21250543. PMID: 33532796; PMCID: PMC7852247.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532796/>

Oberemok VV, Laikova KV, Yurchenko KA, Marochkin NA, Fomochkina II, Kubyskin AV.

SARS-CoV-2 will constantly sweep its tracks: a vaccine containing CpG motifs in 'lasso' for the multi-faced virus.

Inflamm Res. 2020 Sep;69(9):801-812. doi: 10.1007/s00011-020-01377-3. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32656668; PMCID: PMC7354743.

<https://www.>

Domingo E, Sheldon J, Perales C.

Viral quasispecies evolution.

Microbiol Mol Biol Rev. 2012 Jun;76(2):159-216. doi: 10.1128/MMBR.05023-11.

<https://mmlbr.asm.org/content/76/2/159>

Xu Y, et al

Dynamics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 genome variants in the feces during convalescence.

J Genet Genomics. 2020 Nov 8:S1673-8527(20)30169-7. doi: 10.1016/j.jgg.2020.10.002.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7649052/>

Weisblum Y, et al

Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants.

Elife. 2020 Oct 28;9:e61312. doi: 10.7554/eLife.61312.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723407/>

Weisblum Y, et al

Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants.

bioRxiv [Preprint]. 2020 Jul 22:2020.07.21.214759. doi: 10.1101/2020.07.21.214759. Update in: Elife. 2020 Oct 28;9:

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.214759v1.full.pdf>

Williams TC, Burgers WA.

SARS-CoV-2 evolution and vaccines: cause for concern?

Lancet Respir Med. 2021 Jan 29:S2213-2600(21)00075-8. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00075-8.

[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00075-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00075-8/fulltext)

Kai Kupferschmidt

New coronavirus variants could cause more reinfections, require updated vaccines

Jan. 15, 2021

<https://www.sciencemag.org/news/2021/01/new-coronavirus-variants-could-cause-more-reinfections-require-updated-vaccines>

Debra Van Egeren, et al

Risk of evolutionary escape from neutralizing antibodies targeting SARS-CoV-2 spike protein

medRxiv 2020.11.17.20233726; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.17.20233726>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.17.20233726v2.full>

Kupferschmidt K.

New mutations raise specter of 'immune escape'.

Science. 2021 Jan 22;371(6527):329-330. doi: 10.1126/science.371.6527.329.

<https://science.sciencemag.org/content/371/6527/329.long>

M.Zeeshan Chaudhry, et al

SARS-CoV-2 Quasispecies Mediate Rapid Virus Evolution and Adaptation

Le quasispecie virali sono definite come 'collezioni' di genomi virali strettamente correlati, sottoposti a un processo continuo di variazione genetica, competizione tra le varianti generate e selezione delle distribuzioni più idonee in un dato ambiente. <sup>22</sup> Queste distribuzioni di mutanti (definite anche 'sciame mutanti' o 'nubi mutanti') si generano in cellule e organismi infetti, a seguito della replicazione di virus a RNA e di alcuni virus a DNA.

È importante sottolineare che, mediante l'uso di modelli matematici elaborati allo scopo, è stato possibile verificare che le quasi-specie virali non sono semplicemente una raccolta di mutanti diversi, ma un **gruppo di varianti interattive**, che insieme contribuiscono alle caratteristiche della popolazione. <sup>23</sup>

---

bioRxiv 2020.08.10.241414; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.241414>  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.10.241414v1.full.pdf>

A. S. Speranskaya, V. V. Kaptelova, A. E. Samoilov, A. Yu. Bukharina, O. Yu. Shipulina, E. V. Korneenko, V. G. Akimkin  
 Genetic variability of SARS-CoV-2 in biological samples from patients in Moscow  
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-6-1>  
[https://microbiol.elpub.ru/jour/article/view/933?locale=en\\_US](https://microbiol.elpub.ru/jour/article/view/933?locale=en_US)

Siqueira JD, Goes LR, Alves BM, de Carvalho PS, Cicala C, Arthos J, Viola JPB, de Melo AC, Soares MA.  
 SARS-CoV-2 genomic and quasispecies analyses in cancer patients reveal relaxed intrahost virus evolution.  
 bioRxiv [Preprint]. 2020 Aug 26:2020.08.26.267831. doi: 10.1101/2020.08.26.267831.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.267831v1.full.pdf>

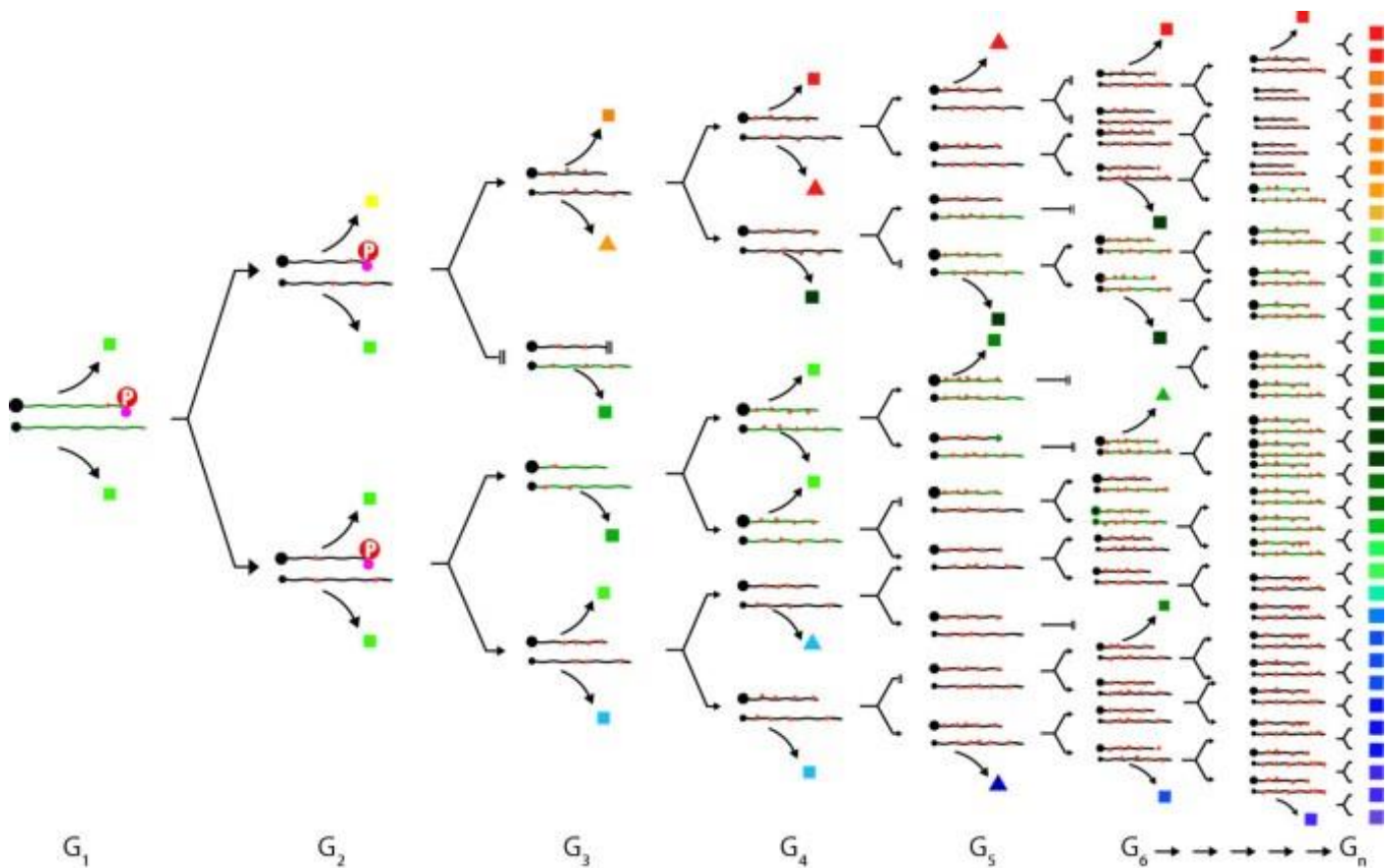
<sup>22</sup> Domingo E<sup>1,2</sup>, Perales C<sup>1,2,3</sup>.  
 Viral quasispecies.  
 PLoS Genet. 2019 Oct 17;15(10):e1008271. doi: 10.1371/journal.pgen.1008271.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6797082/>

Domingo E<sup>1,2</sup>, Perales C<sup>3,4,5</sup>  
 Quasispecies and virus.  
 Eur Biophys J. 2018 May;47(4):443-457. doi: 10.1007/s00249-018-1282-6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397419/>

Domingo E1, Soria ME2, Gallego I3, de Ávila AI4, García-Crespo C4, Martínez-González B2, Gómez J5, Briones C6, Gregori J7, Quer J8, Perales C9.  
 A new implication of quasispecies dynamics: Broad virus diversification in absence of external perturbations.  
 Infect Genet Evol. 2020 Mar 9;82:104278. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104278.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165244/>

<sup>23</sup> Sallie R.  
 Replicative homeostasis II: influence of polymerase fidelity on RNA virus quasispecies biology: implications for immune recognition, viral autoimmunity and other "virus receptor" diseases.  
 Virol J. 2005 Aug 22;2:70. doi: 10.1186/1743-422X-2-70.  
<https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-70>

Eigen M.  
 Viral quasispecies.  
 Sci Am. 1993 Jul;269(1):42-9. doi: 10.1038/scientificamerican0793-42.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8337597/>



<https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-70>

Per la spiegazione vedi testo dell'articolo

Gli spettri mutanti sono la fonte dell'adattabilità del virus perché costituiscono depositi dinamici (in continua evoluzione) di varianti virali genotipiche e fenotipiche.

Un tale dinamismo molecolare ha le sue basi nella fedeltà limitata di copiatura esibita dalle RNA polimerasi RNA-dipendenti (anche definite RNA replicasi), DNA polimerasi RNA-dipendenti (o trascrittasi inverse, RT) e alcune DNA-polimerasi DNA-dipendenti.

I tassi di errore per virus a RNA, retrovirus e alcuni virus a DNA sono nell'intervallo tra  $10^{-3}$  e  $10^{-5}$  mutazioni introdotte per nucleotide copiato, da  $10^4$  a  $10^6$  volte superiore a quelli che avvengono durante la normale replicazione del DNA cromosomico cellulare.

Alti tassi di errore sono alla base della dinamica delle quasispecie, che è caratterizzata da due proprietà principali:

- (1) **I virus si replicano come un insieme di genomi varianti** (chiamati spettri mutanti, distribuzioni, nuvole o sciame) che differiscono l'uno dall'altro in una o più mutazioni.  
Il numero medio di mutazioni per genoma in uno spettro mutante è una misura della complessità genetica della popolazione virale, che è un parametro multifattoriale.
- (2) La conseguenza principale del virus che si replica come spettri mutanti è che **non esiste "la sequenza" o "il genoma" di un virus isolato**, come viene ancora descritto in maniera fuorviante con la sequenza nucleotidica del genoma virale riportata nelle banche dati e ancora in alcune pubblicazioni. **La realtà è che le popolazioni virali sono miscele di mutanti, contrariamente a quanto si potrebbe ipotizzare quando vengono prese in considerazione solo le sequenze di consenso.**

La diffusione del virus in natura può essere il risultato di contatti diretti tra ospiti infetti e sensibili (host-to-host) o di una serie più complessa di eventi come il trasferimento di virus da ospiti infetti a oggetti esterni (object-to host) che a loro volta diventano una fonte di virus.

In ogni fase di trasmissione host-to-host od object-to host, incertezze derivate dalla presenza di tipi multipli di genoma limitano la prevedibilità dei risultati evolutivi.

Inoltre, per qualsiasi virus l'invasione di un nuovo ospite suscettibile è un nuovo inizio per quanto riguarda gli eventi evolutivi.

Ogni volta che l'ospite riceve un insieme non identico di genomi infettivi, questi devono affrontare una serie unica di pressioni selettive, studiate attraverso la filodinamica, cioè mediante l'analisi delle forze immunologiche, epidemiologiche ed evolutive che influenzano gli alberi filogenetici dei genomi dei virus isolati da individui infetti <sup>24</sup>.

La presenza di un numero abbondante di genomi mutanti all'interno di una popolazione conferisce ai virus il potenziale per una **rapida evoluzione, che può portare a varie conseguenze, tra cui il potenziamento della malattia a causa della formazione di anticorpi deboli, come visto sopra, e alla vaccino-resistenza** <sup>25</sup>.

**È già stata descritta in letteratura la presenza di quasi-specie anche in vaccini da virus vivi attenuati.**

La sequenza genomica e le caratteristiche biologiche delle sottopopolazioni quasi-specie possono differire in modo significativo, e **la selezione di una sottopopolazione più virulenta, nell'ospite vaccinato, può avere conseguenze avverse.**

Ad esempio, è documentato che il virus contenuto nel vaccino della parotite è una distribuzione di mutanti quasi-specie e la neuro-virulenza è stata associata a cambiamenti nel livello di eterogeneità genetica in specifici siti genomici <sup>26</sup>.

Il ceppo Urabe utilizzato in passato nel vaccino per la parotite (non più utilizzato a causa dell'elevata neuro-virulenza), contiene sottopopolazioni che differiscono nella sequenza del gene per l'emoagglutinina-neuroaminidasi e nella propensione a causare meningiti post-vaccinali <sup>27</sup>. Riguardo il virus vaccinale a DNA della varicella vOka, dal 2002 è noto che non è un singolo virus ma una miscela virale <sup>28</sup>.

### PSEUDOALLERGIA NON-IgE MEDIATA (CARPA)

Il sistema di somministrazione è un elemento chiave nei vaccini a mRNA, in quanto dovrebbe proteggere l'mRNA dalle RNasi e migliorare il rilascio nel citosol. Nel caso dei vaccini COVID-19 si utilizzano principalmente nanoparticelle lipidiche (LNP) come veicoli dell'mRNA.

I complessi LNP sono la piattaforma più diffusa utilizzata e presentano i migliori risultati nel rilascio dell'mRNA.

Le LNP sono composte principalmente da lipidi ionizzabili, colesterolo, fosfolipidi e polietilenglicole (PEG) ancorati ai lipidi e oltre al loro ruolo nella protezione dell'mRNA, facilitano l'assorbimento cellulare, migliorano l'uscita dagli

<sup>24</sup> Grenfell BT, Pybus OG, Gog JR, Wood JL, Daly JM, Mumford JA, Holmes EC. Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogens. *Science*. 2004 Jan 16;303(5656):327-32. doi: 10.1126/science.1090727. PMID: 14726583. <https://science.sciencemag.org/content/303/5656/327.long>

<sup>25</sup> Domingo, E., 2020. *Virus as Populations*, Second ed. Academic Press, Elsevier, Amsterdam.

<sup>26</sup> Sauder CJ, Vandeburgh KM, Iskow RC, Malik T, Carbone KM, Rubin SA. Changes in mumps virus neurovirulence phenotype associated with quasispecies heterogeneity. *Virology*. 2006 Jun 20;350(1):48-57. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.035. Epub 2006 Feb 21. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268220600064X?via%3Dihub>

Morfopoulou S, Mee ET, et al. Deep sequencing reveals persistence of cell-associated mumps vaccine virus in chronic encephalitis. *Acta Neuropathol*. 2017 Jan;133(1):139-147. doi: 10.1007/s00401-016-1629-y. Epub 2016 Oct 21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209397/>

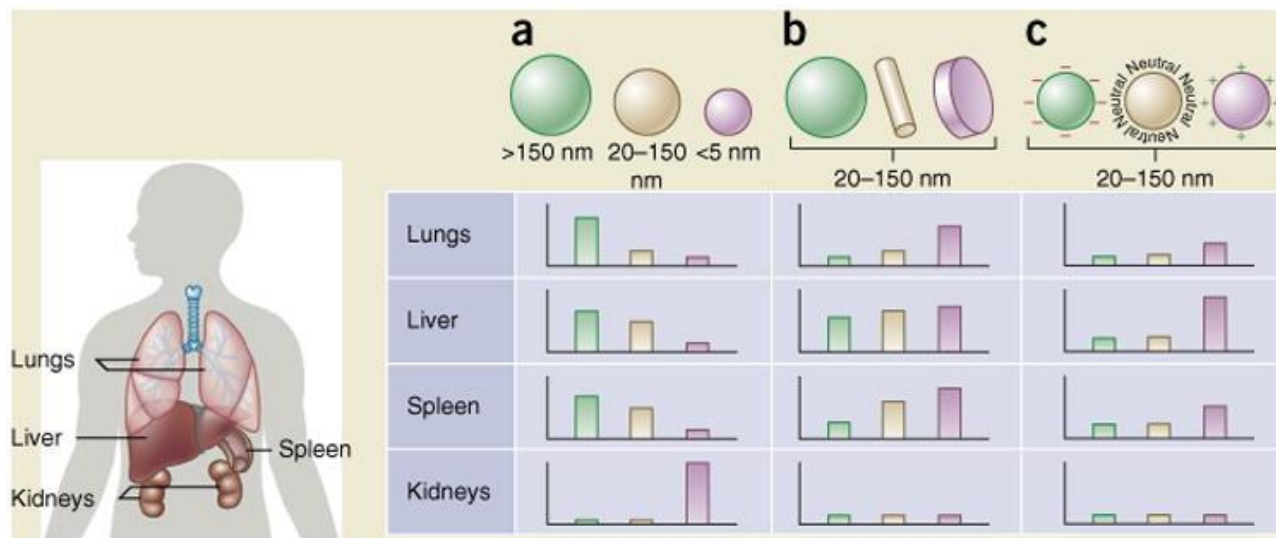
<sup>27</sup> Shah D, Vidal S, Link MA, Rubin SA, Wright KE. Identification of genetic mutations associated with attenuation and changes in tropism of Urabe mumps virus. *J Med Virol*. 2009 Jan;81(1):130-8. doi: 10.1002/jmv.21381. PMID: 19031463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19031463/>

<sup>28</sup> Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol*. 2002 Nov;76(22):11447-59. doi: 10.1128/jvi.76.22.11447-11459.2002. Erratum in: *J Virol*. 2003 Mar;77(5):3351. PMID: 12388706; PMCID: PMC136748. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC136748/>

endosomi e consentono il rilascio nel citoplasma. Le LNP possono anche proteggere le molecole di mRNA dal riconoscimento negli endosomi da parte dei TLR, evitando l'eccessiva attivazione del sistema immunitario innato. Tuttavia, rimangono alcune criticità che devono essere superate nella somministrazione di vaccini a mRNA,<sup>29</sup> come:

- la tossicità di alcune formulazioni lipidiche;
  - la difficoltà nel raggiungere le cellule immunitarie in organi linfoidi secondari dedicati; e
- la necessità di adattare ciascun sistema di rilascio alla via di somministrazione

Dal punto di vista tossicologico, va ricordato che da studi sul rilascio di RNAi attraverso LNP (**liposomi a nanoparticelle**) cationici è emerso che le poliammine come la polietilenimina e la poli-L-lisina portavano ad alti livelli di enzimi epatici nel siero, ridotto peso corporeo e riducevano drasticamente il numero totale di leucociti, suggerendo un **meccanismo di immunosoppressione dopo la somministrazione endovenosa**.<sup>30</sup>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4978509/>

Le dimensioni, la forma e la carica superficiale delle nanoparticelle determinano la biodistribuzione tra i diversi organi tra cui polmoni, fegato, milza e reni.

**(a)** Le particelle sferiche, comprese le nanoparticelle d'oro, i liposomi e le micelle / nanoparticelle polimeriche possono variare di dimensioni e mostrare destini in vivo disparati. Le particelle rigide di grandi dimensioni con diametri > 2.000 nm si accumulano facilmente all'interno della milza e del fegato, nonché nei capillari dei polmoni. È stato dimostrato che le nanoparticelle nella gamma di 100-200 nm stravasano attraverso fenestrazioni vascolari dei tumori (effetto EPR) e sfuggono alla filtrazione da parte del fegato e della milza. Quando le dimensioni aumentano oltre 150 nm, sempre più nanoparticelle vengono intrappolate nel fegato e nella milza. Le nanoparticelle di piccole dimensioni (<5 nm) vengono filtrate dai reni.<sup>31</sup>

**(b)** Nuove tecniche di fabbricazione "dall'alto verso il basso" e "dal basso verso l'alto" hanno consentito l'esplorazione di diverse geometrie di nanoparticelle, comprese le forme cilindriche e discoidali, che hanno dimostrato di esibire effetti pronunciati sulla farmacocinetica e sulla biodistribuzione. Diverse forme di nanoparticelle mostrano caratteristiche di flusso uniche che alterano sostanzialmente la durata della circolazione, le interazioni della membrana cellulare e l'assorbimento dei macrofagi, che a loro volta influenzano la biodistribuzione tra i diversi organi.<sup>32</sup>

<sup>29</sup> Kowalski PS, Rudra A, Miao L, Anderson DG.

Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery.

Mol Ther. 2019 Apr 10;27(4):710-728. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.02.012. Epub 2019 Feb 19.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453548/>

Granot Y, Peer D.

Delivering the right message: Challenges and opportunities in lipid nanoparticles-mediated modified mRNA therapeutics-An innate immune system standpoint.

Semin Immunol. 2017 Dec;34:68-77. doi: 10.1016/j.smim.2017.08.015. Epub 2017 Sep 7.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890238/>

<sup>30</sup> Landesman-Milo D, Peer D.

Toxicity profiling of several common RNAi-based nanomedicines: a comparative study.

Drug Deliv Transl Res. 2014 Feb;4(1):96-103. doi: 10.1007/s13346-013-0158-7.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25786620/>

<sup>31</sup> Longmire M, Choyke PL, Kobayashi H.

Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats.

Nanomedicine (Lond). 2008;3(5):703-717. doi:10.2217/17435889.3.5.703

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407669/>

<sup>32</sup> Black KC, Wang Y, Luehmann HP, et al.

Radioactive <sup>198</sup>Au-doped nanostructures with different shapes for in vivo analyses of their biodistribution, tumor uptake, and intratumoral distribution.

ACS Nano. 2014;8(5):4385-4394. doi:10.1021/nn406258m

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358630/>

(c) La carica di nanoparticelle derivanti da distinte sostanze chimiche di superficie influenza l'opsonizzazione, i tempi di circolazione e l'interazione con i macrofagi residenti degli organi che compongono l'MPS (sistema fagocitico mononucleare), con particelle cariche positivamente più inclini al sequestro da parte dei macrofagi nei polmoni, nel fegato e nella milza. Le nanoparticelle neutre e leggermente caricate negativamente hanno una vita di circolazione più lunga e un minore accumulo nei suddetti organi dell'MPS.<sup>33</sup>

Sia in b che in c, si presume che la dimensione delle nanoparticelle sia compresa tra 20 e 150 nm. I singoli pannelli rappresentano il destino in vivo delle nanoparticelle, tenendo conto di parametri di progetto singolari di dimensione, forma e carica superficiale indipendenti l'uno dall'altro, e per questo motivo le rispettive scale variano da un pannello all'altro. È importante notare che la biodistribuzione in vivo varierà senza dubbio in base all'interazione di molti dei parametri di cui sopra.

È noto inoltre che l'iniezione endovenosa di una varietà di farmaci nanotecnologici potenziati (liposomiali, micellari, coniugati con polimeri) e a base di proteine (anticorpi, enzimi) può portare a reazioni di ipersensibilità (HSR), note anche come **reazioni da infusione o anafilattoidi**. Il meccanismo molecolare dei sintomi di allergia da lieve a grave può differire da caso a caso e per lo più non è noto, tuttavia, in molti casi una delle cause principali o un fattore che contribuisce è **l'attivazione del sistema del complemento (C)**.

La rilevanza clinica delle HSR correlate all'attivazione di C, una pseudoallergia non-IgE mediata (CARPA), risiede nella sua **imprevedibilità** e **nell'occasionale esito letale**. Di conseguenza, esiste la necessità medica di sviluppare analisi di laboratorio e modelli animali per quantificare la CARPA.

Si sottolinea che il rilascio di mastociti indotto dall'anafilatossina potrebbe non spiegare completamente le reazioni gravi; può anche contribuire un "secondo colpo" sulle cellule che mediano le allergie e si suggerisce che la CARPA rappresenti una **reazione di "stress sanguigno"**, una lotta sistemica del corpo contro agenti biologici e chimici dannosi attraverso l'asse anafilatossina / mastociti / sistema circolatorio, in analogia alla lotta del corpo contro lo stress fisico ed emotivo attraverso l'asse ipotalamo / ipofisi / surrene.

In entrambi i casi la risposta a un'ampia varietà di effetti nocivi viene incanalata in uno schema uniforme di cambiamenti fisiologici.<sup>34</sup>

---

<sup>33</sup> Xiao K, Li Y, Luo J, et al.

The effect of surface charge on in vivo biodistribution of PEG-oligocholeic acid based micellar nanoparticles.

Biomaterials. 2011;32(13):3435-3446. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.021

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055170/>

<sup>34</sup> Szebeni J.

Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals.

Mol Immunol. 2014 Oct;61(2):163-73. doi: 10.1016/j.molimm.2014.06.038. Epub 2014 Aug 12.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124145/>

Patkó, Zsófia and Szebeni, János.

Blood cell changes in complement activation-related pseudoallergy

European Journal of Nanomedicine, vol. 7, no. 3, 2015, pp. 233-244. <https://doi.org/10.1515/ejnm-2015-0021>

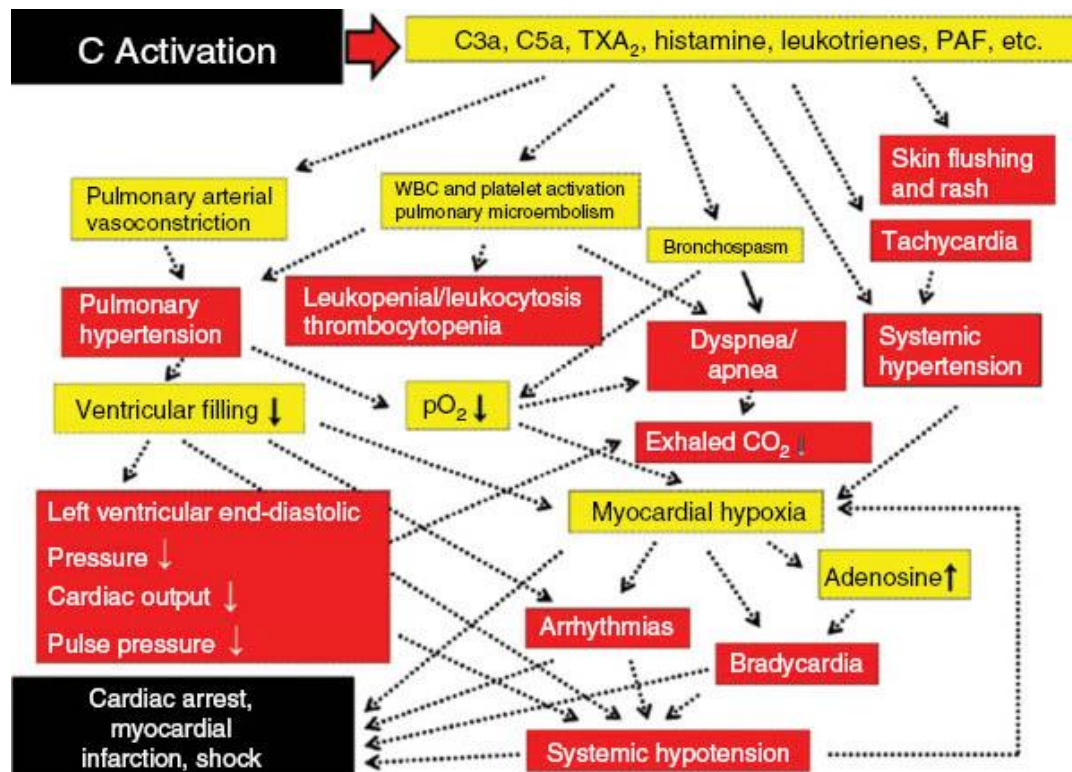
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ejnm-2015-0021/html>

Dézi L, et al

Features of complement activation-related pseudoallergy to liposomes with different surface charge and PEGylation: comparison of the porcine and rat responses.

J Control Release. 2014 Dec 10;195:2-10. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.08.009.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148822/>



<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ejnm-2015-0021/html>  
Interrelazioni tra le diverse anomalie durante CARPA, che portano a sintomi clinici.

Il liposoma che costituisce il veicolo del vaccino Pfizer contiene due nuovi eccipienti: il lipide cationico ALC-0315 contenente un'ammina terziaria e due porzioni esterificate, e il lipide PEGilato ALC-0159 contenente un gruppo funzionale acetamidico. Entrambi i composti sono ancora in corso di studio per la tossicologia, farmacocinetica e farmacodinamica perché di nuova introduzione.

Va però segnalato che nell'Assessment report del vaccino Pfizer<sup>35</sup> è indicato che è stata utilizzata solo l'intera formulazione (RNA modificato negli LNP), quindi non ci sono dati tossicologici sul solo LNP o sui suoi nuovi eccipienti specifici. Non sono stati forniti studi di genotossicità né cancerogenicità, in quanto i componenti della formulazione del vaccino sono lipidi e RNA che non si prevede abbiano potenziale genotossico.

Tuttavia, il nuovo eccipiente ALC-0159 contiene una porzione di acetammide potenzialmente genotossica. La valutazione del rischio eseguita dal produttore indica che il rischio di genotossicità relativo a questo eccipiente è molto basso sulla base dei dati della letteratura riferiti alla genotossicità dell'acetamide in seguito all'uso cronico ad alte dosi per via orale (non iniettiva). Tale valutazione è però discutibile perché le vie di somministrazione iniettiva e orale non sono confrontabili in termini tossicologici.

Il lipide cationico ALC-0315 per la presenza di gruppi funzionali cationici amminici è potenzialmente in grado di scatenare la CARPA, tuttavia il produttore segnala che, nonostante sia nota l'attivazione sistemica del complemento (che a volte può essere indotta da farmaci liposomiali e biologici e può provocare reazioni di ipersensibilità), non è stata studiata poiché non sono stati rilevati segni indicativi di tali manifestazioni cliniche.

Va invece fatto notare che molte reazioni avverse riportate nel rapporto di farmacovigilanza<sup>36</sup> sono indicative di questo tipo di meccanismo d'induzione del danno.

## REAZIONI SISTEMICHE

Recenti studi sull'uomo hanno dimostrato **reazioni sistemiche o al sito di iniezione moderate e in alcuni casi gravi per diverse piattaforme di vaccini a mRNA.**<sup>37</sup>

<sup>35</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>36</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/962405/COVID-19\\_mRNA\\_Pfizer-BioNTech\\_Vaccine\\_Analysis\\_Print.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/962405/COVID-19_mRNA_Pfizer-BioNTech_Vaccine_Analysis_Print.pdf)

<sup>37</sup> Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, et al.



I potenziali problemi di sicurezza che dovrebbero essere valutati in futuri studi preclinici e clinici includono **l'infiammazione locale e sistemica, la biodistribuzione e la persistenza dell'immunogeno espresso, la stimolazione di anticorpi autoreattivi e potenziali effetti tossici di eventuali nucleotidi non nativi e componenti del sistema di rilascio.**

Una possibile preoccupazione potrebbe essere che alcune piattaforme vaccinali basate su mRNA inducano potenti risposte all'interferone di tipo I, associate non solo all'infiammazione ma **anche all'autoimmunità**<sup>38</sup>.

Stimolando la maturazione delle cellule dendritiche e suscitando risposte robuste delle cellule T e B, i vaccini a mRNA **possono attivare i linfociti autoreattivi e riattivare malattie autoimmuni.** Pertanto, **andrebbero individuati i soggetti a maggior rischio di reazioni autoimmuni prima della vaccinazione con mRNA e prevista l'adozione di opportune precauzioni.**<sup>39</sup>

---

Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses.  
Mol Ther. 2017;25(6):1316-1327. doi:10.1016/j.ymthe.2017.03.035  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5475249/>

Alberer M, et al  
Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial.  
Lancet. 2017 Sep 23;390(10101):1511-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31665-3. Epub 2017 Jul 25.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754494/>

<sup>38</sup> Edwards DK, Jasny E, Yoon H, et al.  
Adjuvant effects of a sequence-engineered mRNA vaccine: translational profiling demonstrates similar human and murine innate response.  
J Transl Med. 2017;15(1):1. Published 2017 Jan 3. doi:10.1186/s12967-016-1111-6  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210268/>

Pepini T, Pulichino AM, Carsillo T, et al.  
Induction of an IFN-Mediated Antiviral Response by a Self-Amplifying RNA Vaccine: Implications for Vaccine Design.  
J Immunol. 2017;198(10):4012-4024. doi:10.4049/jimmunol.1601877  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421303/>

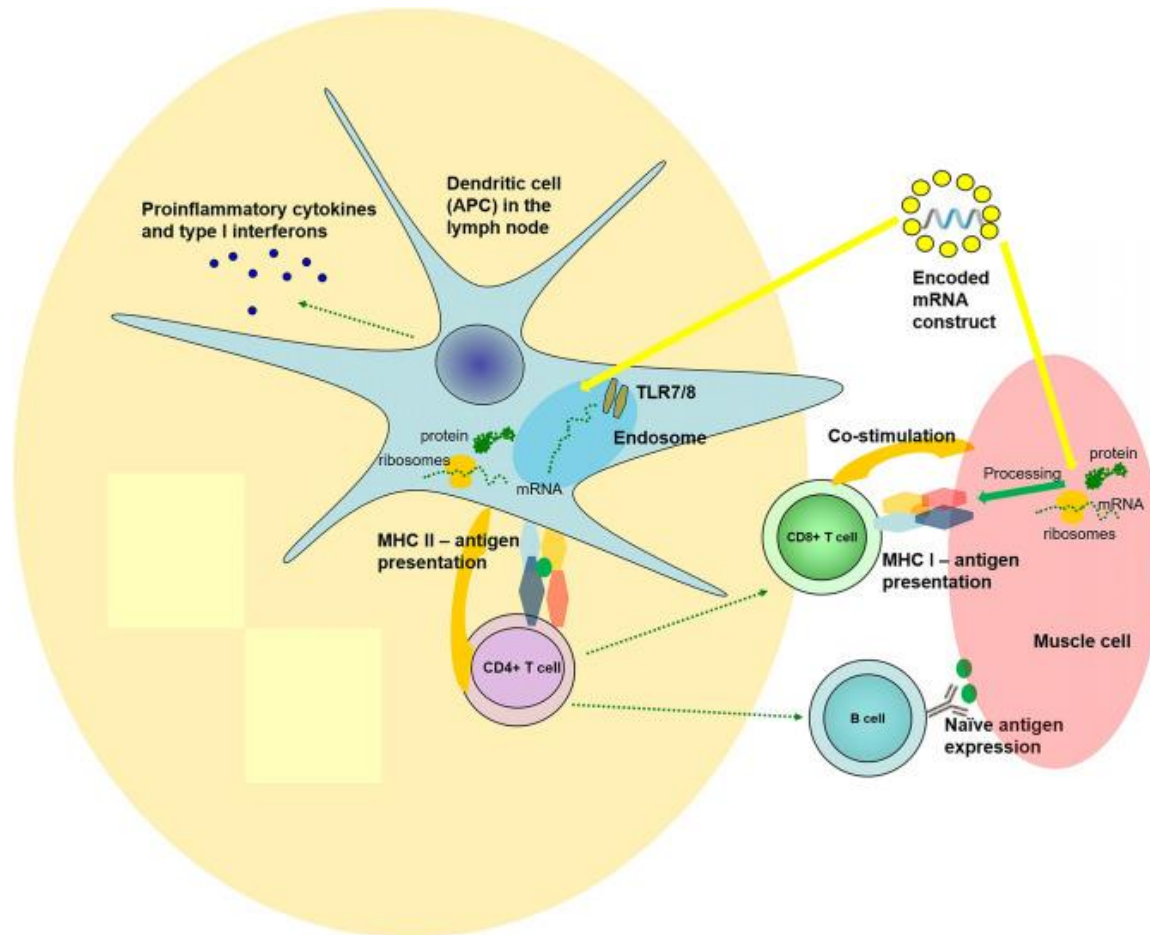
Rönnblom L.  
The importance of the type I interferon system in autoimmunity.  
Clin Exp Rheumatol. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):21-4. Epub 2016 Jul 21.  
<https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10861>

Rönnblom L.  
The type I interferon system in the etiopathogenesis of autoimmune diseases.  
Ups J Med Sci. 2011 Nov;116(4):227-37. doi: 10.3109/03009734.2011.624649.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3207297/>

<sup>39</sup> Talotta R.  
Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases".  
Clin Immunol. 2021;224:108665. doi:10.1016/j.clim.2021.108665  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833091/>

Vojdani A, Kharrazian D.  
Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases.  
Clin Immunol. 2020;217:108480. doi:10.1016/j.clim.2020.108480  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246018/>

Velikova T, Georgiev T.  
SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis.  
Rheumatol Int. 2021;41(3):509-518. doi:10.1007/s00296-021-04792-9  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846902/>



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846902/>

I processi immunitari coinvolti nel meccanismo dei vaccini a mRNA: attivazione delle cellule T helper (CD4<sup>+</sup>) tramite molecole MHC I e antigene virale processato nelle cellule che presentano l'antigene nel linfonodo; stimolazione delle cellule T citotossiche (CD8<sup>+</sup>) tramite molecole MHC di classe II e antigene virale processato e cellule B da antigeni virali nativi. Nelle cellule presentanti l'antigene, l'mRNA rileva TLR7 e 8, portando all'attivazione della cascata verso il basso e alla produzione e secrezione di citochine proinfiammatorie e interferoni di tipo I. Alcuni dei meccanismi sono semplificati nella figura per omissione (cioè, l'inflammasoma, il proteasoma, i messaggeri secondari, ecc.)

Un altro potenziale problema di sicurezza potrebbe derivare dalla **presenza di mRNA extracellulare durante la vaccinazione**. È stato dimostrato che l'RNA extracellulare nudo aumenta la permeabilità delle cellule endoteliali strettamente compattate e può quindi contribuire all'edema.<sup>40</sup>

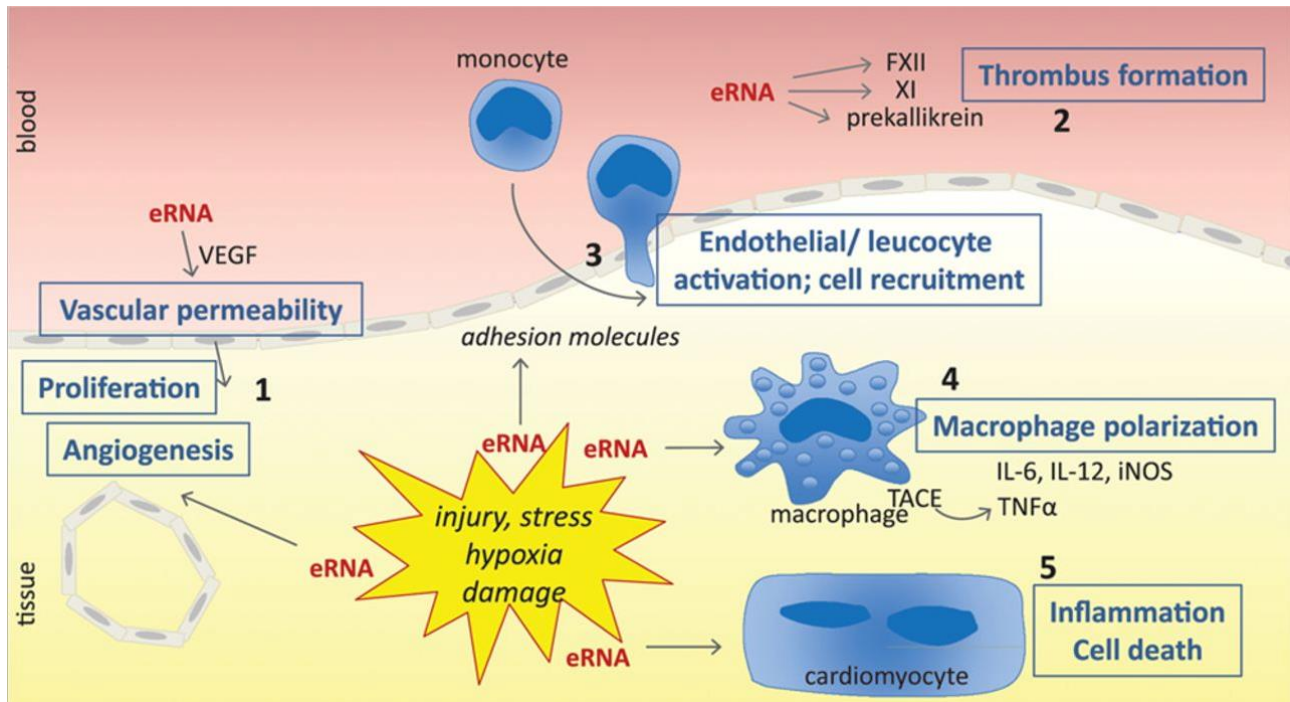
Altri studi hanno dimostrato che l'RNA extracellulare, agendo come un DAMPS, promuove anche la formazione patologica di **trombi**, e la **morte dei cardiomiociti**<sup>41</sup>.

<sup>40</sup> Fischer S, Gerriets T, Wessels C, Walberer M, Kostin S, Stolz E, Zheleva K, Hocke A, Hippenstiel S, Preissner KT. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2457-65. doi: 10.1182/blood-2006-08-040691. Epub 2007 Jun 18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120604967?via%3Dihub>

<sup>41</sup> Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(15):6388-6393. doi:10.1073/pnas.0608647104 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1851071/>

Preissner KT, Fischer S, Deindl E. Extracellular RNA as a Versatile DAMP and Alarm Signal That Influences Leukocyte Recruitment in Inflammation and Infection. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:619221. Published 2020 Dec 18. doi:10.3389/fcell.2020.619221 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775424/>

Deindl E, Fischer S, Preissner KT. New directions in inflammation and immunity: the multi-functional role of the extracellular RNA/RNase system. *Indian J Biochem Biophys*. 2009 Dec;46(6):461-6. [https://www.researchgate.net/publication/42973591\\_New\\_Directions\\_in\\_Inflammation\\_and\\_Immunity\\_The\\_Multi-functional\\_Role\\_of\\_the\\_Extracellular\\_RNARNase\\_System](https://www.researchgate.net/publication/42973591_New_Directions_in_Inflammation_and_Immunity_The_Multi-functional_Role_of_the_Extracellular_RNARNase_System)



<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.307961>

Contributo degli RNA extracellulari (eRNA) all'omeostasi vascolare e alle patologie cardiovascolari. Dopo stress cellulare (come ipossia, lesioni ed esposizione a patogeni), si trova che l'eRNA viene espresso in vari siti extracellulari, sia intravascolare che extravascolare. Inoltre, l'eRNA può essere derivato da cellule danneggiate o apoptotiche o viene rilasciato all'attivazione delle cellule infiammatorie e si accumula all'interno delle placche aterosclerotiche nel corso dello sviluppo della malattia. Le seguenti attività funzionali dell'eRNA sono promosse dalle interazioni dirette con specifiche proteine extracellulari: (1) promozione dell'iperpermeabilità vascolare da parte dell'eRNA come corecettore / cofattore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e dall'induzione della vasculogenesi / angiogenesi. (2) Inizio della coagulazione del sangue intrinseca (tramite le proteine della fase di contatto) e formazione di trombi. (3) Induzione del reclutamento di leucociti alla parete del vaso infiammato mediante elevazione mediata da eRNA dell'espressione della molecola di adesione intercellulare 1 nelle cellule endoteliali o molecola di adesione delle cellule vascolari 1 e P-selectina nelle cellule muscolari lisce vascolari. (4) orientamento dei monociti / macrofagi verso il fenotipo proinfiammatorio M1, accompagnata da un'espressione sovraregolata del fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleuchina-6 (IL-6), IL-12, ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS) e fattori di risposta, come le chemochine. Qui, l'eRNA innesca l'enzima di conversione del TNF- $\alpha$  (TACE) per liberare il TNF- $\alpha$  funzionalmente attivo. (5) Promozione della morte dei cardiomiociti inducendo una cascata iperinflammatoria che coinvolge il TNF- $\alpha$  nel contesto del danno da ischemia-riperfusione.

**La sicurezza richiederà quindi una valutazione continua poiché diversi sistemi a mRNA e modalità di somministrazione sono utilizzati per la prima volta negli esseri umani e sono testati su popolazioni di pazienti più ampie ed eterogenee.**

## DANNI NEUROLOGICI ASSOCIATI ALLA FORMAZIONE DI PROTEINE PRIONICHE <sup>42</sup>

Alcuni virus possiedono un tropismo per il tessuto nervoso e sono quindi classificati come **neurotropici** (ad esempio, virus dell'herpes simplex di tipo 1, virus della rabbia).

Zernecke A, Preissner KT.

Extracellular Ribonucleic Acids (RNA) Enter the Stage in Cardiovascular Disease.

Circ Res. 2016 Feb 5;118(3):469-79. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307961.

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.307961>

Foley JH, Conway EM.

Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation.

Circ Res. 2016 Apr 29;118(9):1392-408. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306853.

<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.116.306853>

<sup>42</sup> Pereira A.

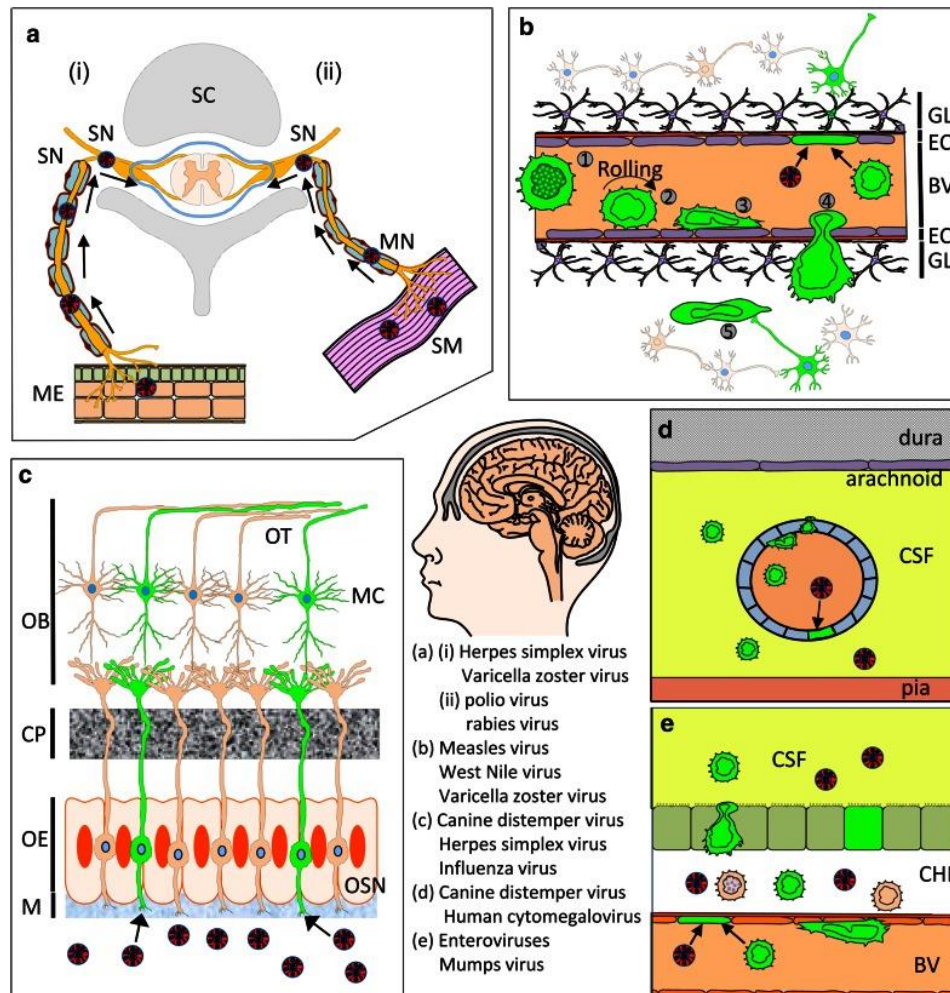
Long-Term Neurological Threats of COVID-19: A Call to Update the Thinking About the Outcomes of the Coronavirus Pandemic.

Front Neurol. 2020;11:308. Published 2020 Apr 17. doi:10.3389/fneur.2020.00308

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182030/>

Questi **virus entrano nel cervello** attraverso varie vie, compreso il trasporto assonale retrogrado lungo gli assoni, la diffusione ematogena attraverso la barriera emato-encefalica (BBB), la barriera del liquido emato-cerebrospinale, la barriera del liquido meningeo-cerebrospinale e mediante l'infezione diretta delle cellule endoteliali o la diffusione di leucociti infetti al cervello attraverso il BBB.

Una volta nel cervello, questi virus interrompono la complessa organizzazione dei circuiti neurali direttamente portando al **danno neuronale** o indirettamente attraverso le vie di risposta immunitaria dell'ospite, causando **neuropatologie e manifestazioni neurologiche immediate o ritardate** <sup>43</sup>.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713712/>

Le vie del virus per la diffusione nel sistema nervoso centrale.

**a** Infezione dei nervi periferici. **(i)** Il virus si è diffuso dall'epitelio della mucosa (ME) ai neuroni sensoriali e autonomici (SN) in seguito all'infezione dei terminali degli assoni. Il trasporto assonale retrogrado provoca la diffusione del virus al midollo spinale (SC). **(ii)** L'infezione virale dei motoneuroni (MN) alle giunzioni neuromuscolari della muscolatura liscia (SM) provoca il trasporto assonale retrogrado al midollo spinale e al cervello.

**b** Barriera ematoencefalica (BBB). Linfociti infettati da virus (verde) **(1)** nei vasi sanguigni (BV) 'rotolano' lungo l'endotelio **(2)**, si attaccano alle cellule endoteliali **(3)** e attraversano lo strato di cellule endoteliali (EC) **(4)** e la glia limitans (GL). Si presume che la diffusione del virus ai neuroni **(5)** avvenga in seguito a contatti con neuroni non infetti. In alternativa, può verificarsi un'infezione virale diretta delle cellule endoteliali con successiva diffusione nel parenchima cerebrale con conseguente infezione neuronale.

**c** Infezione dei neuroni olfattivi. Il virus presente nella mucosa (M) del tratto respiratorio superiore può infettare direttamente i neuroni sensoriali olfattivi (OSN) presenti nell'epitelio olfattivo (OE). Il trasporto assonale anterogrado porta alla diffusione del virus all'interno di fasci assonali che passano attraverso la piastra cribriforme (CP) nel bulbo olfattivo (OB). La diffusione trans-sinaptica alle cellule mitraliche (MC) provoca la diffusione del virus lungo il tratto olfattivo (OT) ad altre regioni del cervello.

**d** Barriera meningeo-liquido cerebrospinale (CSF). I leucociti infettati da virus nei vasi sanguigni meningei presenti nello spazio sub-aracnoideo tra la pia e il rotolo aracnoideo, si attaccano all'endotelio e alle cellule endoteliali trasversali nel liquor. L'infezione diretta delle cellule endoteliali può anche portare alla diffusione del virus nel liquor.

<sup>43</sup> Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, et al.

Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology.

Acta Neuropathol. 2016;131(2):159-184. doi:10.1007/s00401-015-1511-3

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713712/>

e Barriera sangue-liquido cerebrospinale. Leucociti infettati da virus o virus privi di cellule presenti all'interno dei vasi sanguigni del plesso coroideo (CHP) attraversano l'endotelio come descritto in precedenza in b, d. Ciò può portare all'infezione delle cellule epiteliali e al rilascio apicale del virus o alla diffusione di leucociti infettati da virus attraverso l'epitelio CHP nel liquor.

A breve termine, le infezioni virali neurotropiche possono causare infiammazione del parenchima cerebrale e portare a **encefalite o risposte autoimmuni** mirate al cervello in individui predisposti <sup>44</sup>.

**Possibili effetti a lungo termine sugli ospiti possono includere alterazioni sul comportamento emotivo e cognitivo, come mostrato negli animali da esperimento** attraverso alterazioni persistenti nell'espressione dei geni coinvolti nella regolazione delle attività sinaptiche in aree cerebrali chiave <sup>45</sup>.

Il trasporto assonale di virus neurotropi può anche trasformare proteine intrinsecamente disordinate, come l' $\alpha$ -sinucleina ( $\alpha$ -syn), in leganti promiscui che possono formare aggregati tossici e viaggiare lungo percorsi neuronali che partono dai neuroni enterici postgangliari fino ai nervi del sistema nervoso centrale e causare la **morte cellulare in varie aree del cervello**. (Ipotesi di Braak) <sup>46</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558190/>

L'epitelio intestinale è un'interfaccia multifunzionale. L'interazione bidirezionale tra il cervello e l'intestino è mediata da vie neurali, come il nervo vago (pathway VN), e vie umorali, come il tessuto linfatico e il flusso sanguigno (pathway non VN). Un monostrato di cellule epiteliali separa il lume intestinale e il complesso microbioma intestinale dai tessuti linfoidi e nervosi enterici sottostanti. La struttura delle fibrille amiloidi alfa-sinucleina (PDB 2N0A) si basa sui dati molecolari a risoluzione atomica di NGL Viewer <sup>47</sup>. I membri del microbioma intestinale e dei loro composti extracellulari possono innescare risposte nella VN attraverso cellule enteroendocrine, che vengono contattate dai terminali del nervo vago attraverso strutture specializzate chiamate neuropodi (NP) <sup>48</sup>. Gli antigeni microbici possono attraversare l'epitelio intestinale attraverso cellule di microfold, giocando un ruolo centrale nelle risposte infiammatorie localizzate <sup>49</sup>. I recettori Toll-like sono proteine microbo-sensing, presenti nelle cellule epiteliali intestinali, che mediano il riconoscimento dei batteri commensali da quelli nocivi / infiammatori. ENS, sistema nervoso enterico; M, cellule microfold; NP, neuropodi; PP, tonde di Peyer; TLR4, recettore Toll-like 4; VN, nervo vago.

<sup>44</sup> Savarin C, Bergmann CC.

Viral-induced suppression of self-reactive T cells: Lessons from neurotropic coronavirus-induced demyelination. *J Neuroimmunol.* 2017 Jul 15;308:12-16. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.003. Epub 2017 Jan 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474352/>

<sup>45</sup> Beraki S, Aronsson F, Karlsson H, Ogren SO, Kristensson K.

Influenza A virus infection causes alterations in expression of synaptic regulatory genes combined with changes in cognitive and emotional behaviors in mice. *Mol Psychiatry.* 2005 Mar;10(3):299-308. doi: 10.1038/sj.mp.4001545. <https://www.nature.com/articles/4001545>

<sup>46</sup> Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K.

Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna).* 2003 May;110(5):517-36. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12721813/>

Sharma S, Awasthi A, Singh S.

Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neurosci Lett.* 2019 Nov 1;712:134516. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134516. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31560998. <https://www.e-jmd.org/journal/view.php?number=246>

<sup>47</sup> Rose AS, Bradley AR, Valasatava Y, Duarte JM, Prlc A, Rose

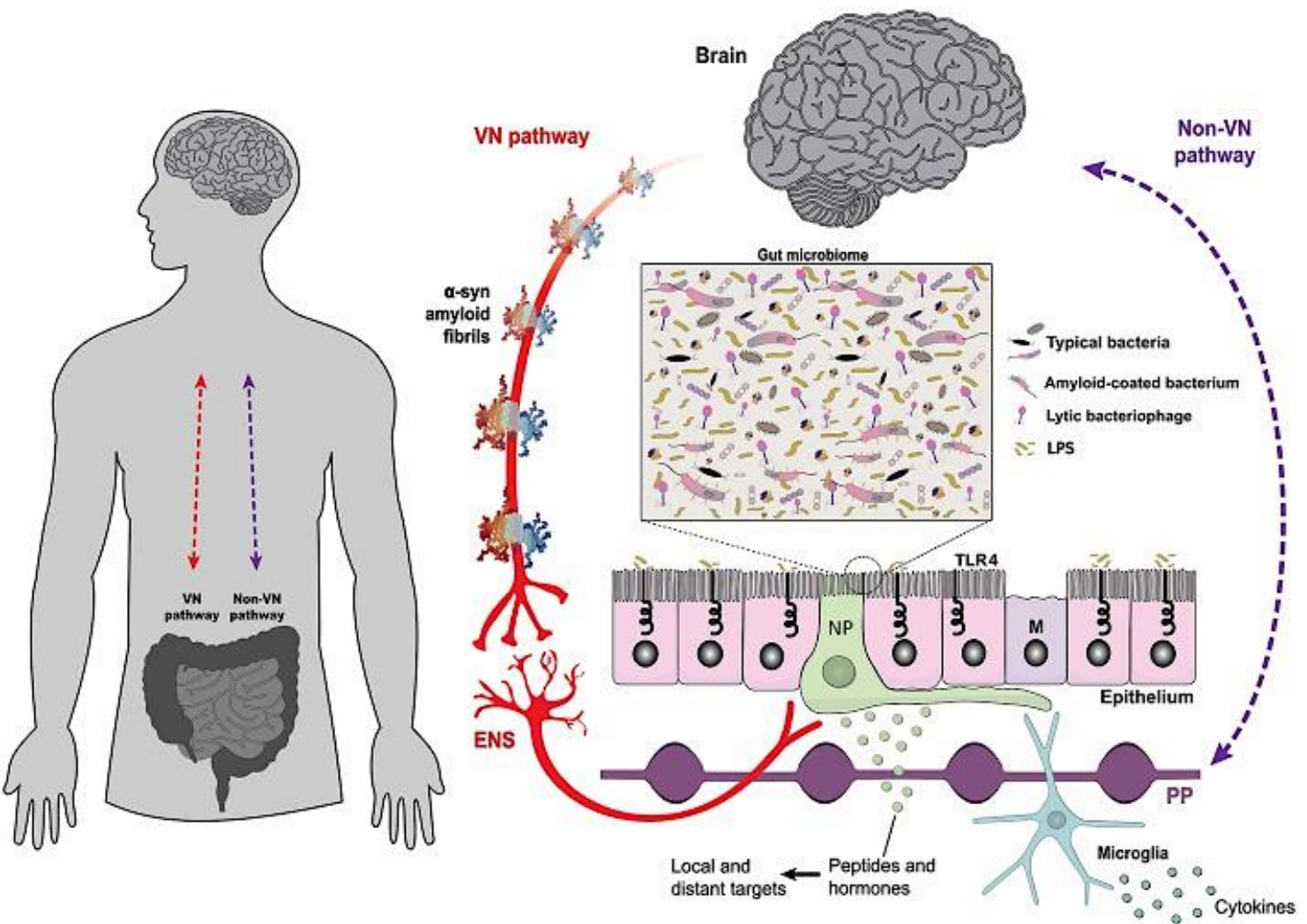
PW. NGL viewer: web-based molecular graphics for large complexes. *Bioinformatics.* 2018 Nov 1;34(21):3755-3758. doi: 10.1093/bioinformatics/bty419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198858/>

<sup>48</sup> Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, Bohórquez DV.

A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science.* 2018 Sep 21;361(6408):eaat5236. doi: 10.1126/science.aat5236. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237325/>

<sup>49</sup> Bohórquez DV, Shahid RA, Erdmann A, et al.

Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest.* 2015;125(2):782-786. doi:10.1172/JCI78361 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319442/>



**Mentre i sintomi più comuni da COVID-19 all'inizio della malattia includono febbre, affaticamento, tosse secca, mialgia e dispnea, altri sintomi meno comuni sono mal di testa, dolore addominale, diarrea, nausea e vomito<sup>50</sup>. Inoltre, è stato riscontrato che la maggior parte dei pazienti lamenta anche una compromissione della percezione sia olfattiva che gustativa<sup>51</sup> e questi sono considerati marker precoci dell'infezione da COVID-19.<sup>52</sup>**

<sup>50</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>

Wang D, et al  
Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.  
JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>

<sup>51</sup> Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, Brondel L, Pénicaud L.  
COVID 19-Induced Smell and Taste Impairments: Putative Impact on Physiology.  
Front Physiol. 2021;11:625110. Published 2021 Jan 26. doi:10.3389/fphys.2020.625110  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7870487/>

Santos REA, et al  
Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review.  
Am J Otolaryngol. 2021 Jan 6;42(2):102889. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102889.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833280/>

<sup>52</sup> Ibekwe TS, Fasnula AJ, Orimadegun AE.  
Systematic Review and Meta-analysis of Smell and Taste Disorders in COVID-19.  
OTO Open. 2020 Sep 11;4(3):2473974X20957975. doi: 10.1177/2473974X20957975.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488903/>

Sebbene ci siano prove di lunga data che i coronavirus umani <sup>53</sup>, come SARS-CoV-2 <sup>54</sup>, possono diffondersi al cervello dalle vie respiratorie, il verificarsi di sintomi gastrointestinali <sup>55</sup> **suggerisce che il sistema gastrointestinale è una possibile via di invasione e trasmissione al sistema nervoso enterico (ENS).** <sup>56</sup>

**Mentre gli effetti della COVID-19 sulla percezione olfattiva e gustativa possono essere transitori, la possibilità che il SARS-Cov-2** <sup>57</sup>

<sup>53</sup> Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM.

Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018 Oct 26;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212673/>

Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgooin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ.

Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019 Dec 20;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020001/>

Ding Y, et al

Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):622-30. doi: 10.1002/path.1560. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167761/>

<sup>54</sup> Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657-2669. doi:10.1007/s10072-020-04575-3

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385206/>

Fodouliau L, et al

SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience.* 2020 Dec 18;23(12):101839. doi: 10.1016/j.isci.2020.101839. Epub 2020 Nov 25 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685946/>

Brann DH, et al

Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020 Jul 31;6(31):eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801. Epub 2020 Jul 24. <https://advances.sciencemag.org/content/6/31/eabc5801>

Keyhanian K, Umerton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajjighasemi F, Ghasemi M.

SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation [published online ahead of print, 2020 Nov 7]. *J Neuroimmunol.* 2020;350:577436. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577436 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7647896/>

<sup>55</sup> Perisetti A, Goyal H, Gajendran M, Boregowda U, Mann R, Sharma N.

Prevalence, Mechanisms, and Implications of Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020 Oct 30;7:588711. doi: 10.3389/fmed.2020.588711. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7662553/>

Barbosa da Luz B, et al

An overview of the gut side of the SARS-CoV-2 infection. *Intest Res.* 2020 Nov 6. doi: 10.5217/ir.2020.00087. <https://irjournal.org/journal/view.php?doi=10.5217/ir.2020.00087>

<sup>56</sup> Bostancikloğlu M.

Temporal Correlation Between Neurological and Gastrointestinal Symptoms of SARS-CoV-2. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Jul 17;26(8):e89-e91. doi: 10.1093/ibd/izaa131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313997/>

<sup>57</sup> Song E, Zhang C, Israelow B, et al.

Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135. doi:10.1084/jem.20202135 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7808299/>

Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, et al.

A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res.* 2021;141:110350. doi:10.1016/j.jpsychores.2020.110350 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762623/>

Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, et al.

A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res.* 2021;141:110350. doi:10.1016/j.jpsychores.2020.110350 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762623/>

Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, Warnke C.

**e altri agenti infettanti possano essere l'eziologia iniziale di malattie neurologiche e neurodegenerative è ben documentata,<sup>58</sup> secondo un meccanismo definito immuno-eccitotossicità<sup>59</sup> come descritto nella seguente**

A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19.

J Neurol. 2021 Feb;268(2):392-402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3. Epub 2020 Jul 20.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370630/>

Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E.

Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians.

Rev Neurol (Paris). 2021 Jan-Feb;177(1-2):51-64. doi: 10.1016/j.neurol.2020.10.001. Epub 2020 Dec 16.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832485/>

Jha NK, Ojha S, Jha SK, et al.

Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations

[published online ahead of print, 2021 Jan 19]. J Mol Neurosci. 2021;1-18. doi:10.1007/s12031-020-01767-6

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7814864/>

El-Sayed A, Aleya L, Kamel M.

COVID-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective

[published online ahead of print, 2021 Feb 15]. Environ Sci Pollut Res Int. 2021;1-15. doi:10.1007/s11356-021-12969-9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884096/>

Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, et al.

Does COVID-19 contribute to development of neurological disease?

Immun Inflamm Dis. 2021;9(1):48-58. doi:10.1002/iid3.387

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7860611/>

Franca RA, Ugga L, Guadagno E, Russo D, Del Basso De Caro M.

Neuroinvasive potential of SARS-CoV2 with neuroradiological and neuropathological findings: is the brain a target or a victim?

APMIS. 2021 Feb;129(2):37-54. doi: 10.1111/apm.13092. Epub 2020 Nov 20.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apm.13092>

Al-Sarraj S, Troakes C, Hanley B, Osborn M, Richardson MP, Hotopf M, Bullmore E, Everall IP.

Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2021 Feb;47(1):3-16. doi: 10.1111/nan.12667. Epub 2020 Oct 20.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nan.12667>

Lee MH, Perl DP, Nair G, et al.

Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19.

N Engl J Med. 2021;384(5):481-483. doi:10.1056/NEJMc2033369

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7787217/>

Soltani Zangbar H, Gorji A, Ghadiri T.

A Review on the Neurological Manifestations of COVID-19 Infection: a Mechanistic View.

Mol Neurobiol. 2021;58(2):536-549. doi:10.1007/s12035-020-02149-0

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519857/>

Wang L, Ren Z, Ma L, et al.

Progress in Research on SARS-CoV-2 Infection Causing Neurological Diseases and Its Infection Mechanism.

Front Neurol. 2021;11:592888. Published 2021 Jan 13. doi:10.3389/fneur.2020.592888

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7838637/>

Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, et al.

Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection.

Mol Neurobiol. 2021;58(3):944-949. doi:10.1007/s12035-020-02070-6

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7562688/>

Espíndola OM, Brandão CO, Gomes YCP, Siqueira M, Soares CN, Lima MASD, Leite ACCB, Torezani G, Araujo AQC, Silva MTT.

Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development.

Int J Infect Dis. 2021 Jan;102:155-162. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.044. Epub 2020 Oct 28.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7591319/>

<sup>58</sup> Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ.

Viral parkinsonism.

Biochim Biophys Acta. 2009;1792(7):714-721. doi:10.1016/j.bbadis.2008.08.001

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642437/>

<sup>59</sup> Blaylock RL.

Parkinson's disease: Microglial/macrophage-induced immunoexcitotoxicity as a central mechanism of neurodegeneration.

Surg Neurol Int. 2017 Apr 26;8:65. doi: 10.4103/sni.sni\_441\_16.



**immagine, in cui agenti infettivi (virus, batteri, prioni) e sostanze tossiche vaccinali possono portare all'attivazione della microglia, la componente macrofagica del sistema nervoso centrale e all'instaurazione di un circolo vizioso infiammatorio che porta alla degenerazione del tessuto nervoso in cui si innesca.**

---

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421223/pdf/SNI-8-65.pdf>

Blaylock RL, Maroon J.

Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis.

Surg Neurol Int. 2011;2:107. doi:10.4103/2152-7806.83391

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157093/>

Blaylock RL.

Immunology primer for neurosurgeons and neurologists part I: Basic principles of immunology.

Surg Neurol Int. 2013;4:14. doi:10.4103/2152-7806.106564

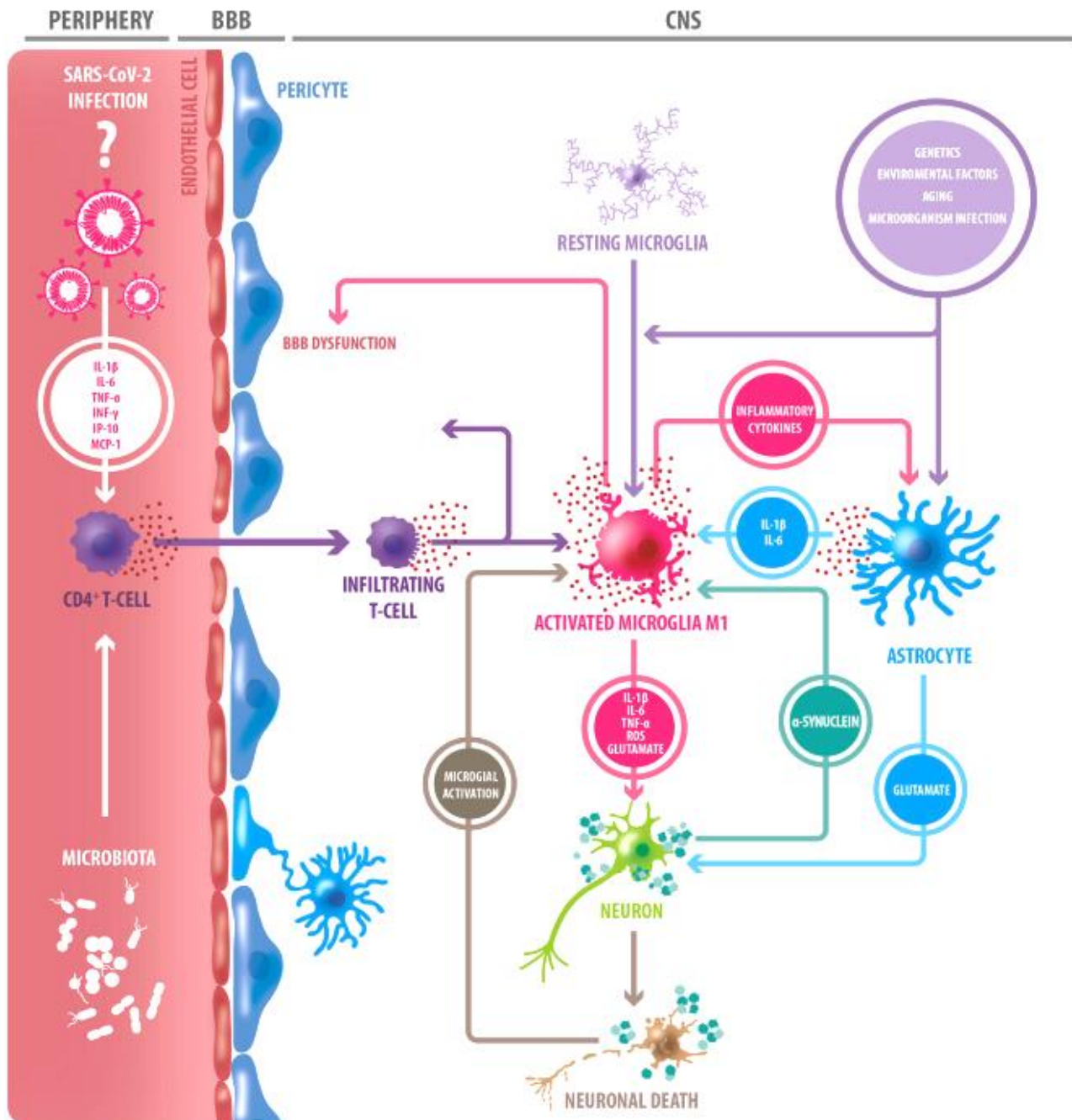
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589867/>

Blaylock RL.

Immunology primer for neurosurgeons and neurologists part 2: Innate brain immunity.

Surg Neurol Int. 2013;4:118. Published 2013 Sep 18. doi:10.4103/2152-7806.118349

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784951/>



<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.01044/full>

Fattori scatenanti del processo neuroinfiammatorio. L'invecchiamento, oltre ai fattori genetici e ambientali, e le infezioni di alcuni microrganismi, possono innescare una risposta neuroinfiammatoria attraverso l'attivazione microglia e oligodendroglia. La microglia attivata adotta un fenotipo infiammatorio M1, secernendo citochine proinfiammatorie, specie reattive dell'ossigeno (ROS) e glutammato; fattori che causano danni neuronali. In questo contesto, gli astrociti diventano reattivi e, come la microglia, secernono citochine proinfiammatorie. Molte di queste citochine agiscono sulle cellule microgliali, esacerbando l'attivazione microglia e favorendo il danno neuronale. Il rilascio di TNF-alfa da parte della microglia induce un aumento del rilascio di glutammato da parte degli astrociti: un evento dannoso per i neuroni. In questo contesto, si osservano neuroni degenerati e / o morti, che a loro volta innescano l'attivazione della microglia. L'accumulo di proteine (ad esempio, alfa-sinucleina) è un altro fattore scatenante per l'attivazione della microglia. La microglia degrada e presenta componenti di cellule morte e aggregati proteici ai linfociti T CD4<sup>+</sup>. Questo, insieme al rilascio di citochine, provoca l'infiltrazione di cellule T CD4<sup>+</sup>, che rilasciano più citochine proinfiammatorie, portando a una maggiore neurodegenerazione. Come conseguenza di questa neuroinfiammazione, la barriera ematoencefalica (BBB) diventa disfunzionale, portando all'ingresso di cellule immunitarie periferiche. Nella periferia, il microbiota intestinale può innescare l'infiammazione mediata dalle cellule immunitarie innate. Il virus SARS-CoV-2 genera una "tempesta di citochine" a livello periferico, quindi potrebbe avere un effetto simile. Anche le citochine infiammatorie della circolazione sanguigna periferica potrebbero contribuire alla permeabilizzazione del BBB.

La malattia di **Parkinson** (PD) è una malattia neurodegenerativa comune associata alla progressiva perdita di neuroni dopaminergici situati nel nucleo della substantia nigra pars compacta (SNpc) del mesencefalo a causa dell'accumulo di aggregati di  $\alpha$ -sinucleina ( $\alpha$ -syn).

È interessante notare che la fase prodromica o preclinica del PD è anche caratterizzata da sintomi olfattivi e gastrointestinali<sup>60</sup>.

L'ipotesi per l'eziologia della malattia di Parkinson sporadica (PD) propone che un virus neurotropico che invade il tessuto nervoso attraverso la cavità nasale e il tratto gastrointestinale induca l' $\alpha$ -syn a trasformarsi in un legante simil-prionico e ad essere trasmesso in aree chiave come l'SNpc<sup>61</sup>. Molti studi suggeriscono che le **tossine intestinali** possono indurre la formazione di aggregati  $\alpha$ -syn nell'ENS, che possono quindi essere trasmessi come prioni al SNC attraverso il VN.<sup>62</sup>

L'evidenza del ruolo svolto dalle tossine nell'indurre il parkinsonismo e la relativa scarsità di familiarità (circa il 10%)<sup>63</sup> sottolineano l'importanza dei fattori ambientali e dello stile di vita rispetto a quelli genetici nell'eziologia della malattia<sup>64</sup>.

Alcune malattie croniche sono state associate a un fenomeno chiamato disadattamento evolutivo quando i tratti ancestrali non sono più adattativi nei contesti moderni.<sup>65</sup>

<sup>60</sup> Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W.

The Concept of Prodromal Parkinson's Disease.

J Parkinsons Dis. 2015;5(4):681-97. doi: 10.3233/JPD-150685.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927924/>

Santos SF, de Oliveira HL, Yamada ES, Neves BC, Pereira A Jr.

The Gut and Parkinson's Disease-A Bidirectional Pathway.

Front Neurol. 2019 Jun 4;10:574. doi: 10.3389/fneur.2019.00574.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558190/>

<sup>61</sup> Liddle RA.

Parkinson's disease from the gut.

Brain Res. 2018 Aug 15;1693(Pt B):201-206. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010. Epub 2018 Jan 31

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003841/>

Olanow CW, Brundin P.

Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder?

Mov Disord. 2013 Jan;28(1):31-40. doi: 10.1002/mds.25373.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390095/>

<sup>62</sup> Donaldson DS, Mabbott NA.

The influence of the commensal and pathogenic gut microbiota on prion disease pathogenesis. J Gen Virol. 2016 Aug;97(8):1725-1738. doi: 10.1099/jgv.0.000507. Epub 2016 May 18.

<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000507>

Santos SF, de Oliveira HL, Yamada ES, Neves BC, Pereira A Jr.

The Gut and Parkinson's Disease-A Bidirectional Pathway.

Front Neurol. 2019;10:574. Published 2019 Jun 4. doi:10.3389/fneur.2019.00574

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558190/>

<sup>63</sup> Thomas B, Beal MF.

Parkinson's disease.

Hum Mol Genet. 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R183-94. doi: 10.1093/hmg/ddm159.

<https://academic.oup.com/hmg/article/16/R2/R183/2356048>

<sup>64</sup> Garcia-Ruiz PJ, Espay AJ.

Parkinson Disease: An Evolutionary Perspective.

Front Neurol. 2017 May 1;8:157. doi: 10.3389/fneur.2017.00157.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410593/>

Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M.

Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders.

Mol Cell Biochem. 2010 Dec;345(1-2):91-104. doi: 10.1007/s11010-010-0563-x. Epub 2010 Aug 22.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20730621/>

Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L.

The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects.

Acta Neurol Scand. 2016 Nov;134(5):314-326. doi: 10.1111/ane.12563. Epub 2016 Feb 12.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869347/>

<sup>65</sup> Gluckman PD, Hanson MA.

Living with the past: evolution, development, and patterns of disease.

Science. 2004 Sep 17;305(5691):1733-6. doi: 10.1126/science.1095292.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15375258/>

Tuttavia, poiché la vecchiaia è diventata comune negli esseri umani dopo l'inizio del Paleolitico superiore<sup>66</sup>, il costante aumento della longevità osservato nei tempi moderni potrebbe aver avuto un effetto collaterale sulla rete dell'omeostasi proteica (proteostasi), che coordina la sintesi proteica, il ripiegamento, il traffico, la disaggregazione e la degradazione delle proteine.<sup>67</sup>

La **rottura della proteostasi** è una caratteristica comune di molte malattie neurodegenerative<sup>68</sup>, e significa che le proteine mal ripiegate possono accumularsi a causa della mancanza di degradazione o del mancato ripiegamento nelle loro strutture native<sup>69</sup>.

**E' importante segnalare che la PD<sup>70</sup> e la malattia da prioni di Creutzfeldt-Jakob<sup>71</sup> sono state riportate in letteratura come patologie causate dalla COVID-19, e la PD come possibile reazione avversa da vaccino a mRNA,<sup>72</sup> a sostegno**

---

Tooby J, Cosmides L. The past explains the present: emotional adaptations and the structure of ancestral environments.

Ethol Sociobiol. (1990) 11:375–424.

<https://www.cep.ucsb.edu/papers/pastpresent1990.pdf>

<sup>66</sup> Caspari R, Lee SH.

Older age becomes common late in human evolution.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(30):10895-10900. doi:10.1073/pnas.0402857101

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC503716/>

<sup>67</sup> Morimoto RI, Cuervo AM.

Proteostasis and the aging proteome in health and disease.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Jun;69 Suppl 1(Suppl 1):S33-8. doi: 10.1093/gerona/glu049.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022129/>

Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE.

Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency.

Annu Rev Biochem. 2009;78:959-91. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.114844.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19298183/>

<sup>68</sup> Balch WE, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW.

Adapting proteostasis for disease intervention.

Science. 2008 Feb 15;319(5865):916-9. doi: 10.1126/science.1141448.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18276881/>

Bobela W, Aebischer P, Schneider BL.

Alpha-Synuclein as a Mediator in the Interplay between Aging and Parkinson's Disease.

Biomolecules. 2015;5(4):2675-2700. Published 2015 Oct 16. doi:10.3390/biom5042675

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693253/>

<sup>69</sup> Kikis EA, Gidalevitz T, Morimoto RI.

Protein homeostasis in models of aging and age-related conformational disease.

Adv Exp Med Biol. 2010;694:138-159. doi:10.1007/978-1-4419-7002-2\_11

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402352/>

<sup>70</sup> Chaná-Cuevas P, Salles-Gándara P, Rojas-Fernandez A, Salinas-Rebolledo C, Milán-Solé A.

The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease.

Front Neurol. 2020 Sep 17;11:1044. doi: 10.3389/fneur.2020.01044.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7527541/>

Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, et al.

Does COVID-19 contribute to development of neurological disease?

Immun Inflamm Dis. 2021;9(1):48-58. doi:10.1002/iid3.387

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7860611/>

<sup>71</sup> Young MJ, O'Hare M, Matiello M, Schmahmann JD.

Creutzfeldt-Jakob disease in a man with COVID-19: SARS-CoV-2-accelerated neurodegeneration?

Brain Behav Immun. 2020;89:601-603. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.007

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362815/>

McMurrin CE, Chaggar GH, Ugoya SO.

A patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: challenges of rare diseases in the COVID-19 era.

Oxf Med Case Reports. 2020;2020(12):omaa113. Published 2020 Dec 28. doi:10.1093/omcr/omaa113

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7768533/>

<sup>72</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/962405/COVID-19\\_mRNA\\_Pfizer-BioNTech\\_Vaccine\\_Analysis\\_Print.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/962405/COVID-19_mRNA_Pfizer-BioNTech_Vaccine_Analysis_Print.pdf)

di un ruolo di un processo neuroinfiammatorio indotto dall'infezione virale <sup>73</sup> e dalla formazione di aggregati simil-prionici nell'insorgenza di queste patologie.

**A questo proposito, il SARS-Cov-2 presenta delle sequenze simil-prioniche nel dominio di legame del recettore della regione S1 della proteina spike, caratteristica unica rispetto agli altri coronavirus, che aumentano il legame virale al suo recettore ACE2 e quindi hanno un ruolo funzionale importante della virulenza. <sup>74</sup> Non è noto se tali sequenze possano portare alla formazione di proteine spike prioniche patologiche.**

Inoltre, in un recente articolo il dott. Classen JB <sup>75</sup> ha condotto un'analisi bioinformatica per individuare l'eventuale presenza di sequenze nell'mRNA del vaccino "Pfizer" che potrebbero attivare TDP-43 e FUS, due proteine con proprietà simil-prioniche che legano l'RNA e di conseguenza sono in grado di indurre patologie prioniche <sup>76</sup>.

**Da tale analisi preliminare risulta che l'mRNA vaccinale contiene sequenze che si ritiene possano indurre TDP-43 e FUS ad aggregarsi nella loro conformazione simil-prionica.** In particolare è stato dimostrato che le sequenze di RNA GGUA <sup>77</sup>, le sequenze ricche di UG <sup>78</sup>, le ripetizioni tandem di UG <sup>79</sup> e le sequenze di quadruplex G <sup>80</sup>, hanno una maggiore affinità per legare TDP-43 e / o FUS e possono indurre TDP-43 o FUS ad acquisire le loro configurazioni patologiche nel citoplasma. Nell'analisi fatta sono state identificate un totale di sedici ripetizioni tandem UG (ΨGΨG), sequenze ricche di UG (ΨG) aggiuntive e due sequenze GGΨA.

L'ipotesi è che l'mRNA vaccinale possa potenzialmente agire come cofattore nella formazione di proteine simil-prioniche patologiche.

Il recettore cellulare per SARS-CoV-2 è l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), che ha un ruolo nel metabolismo dei peptidi dell'angiotensina coinvolti nel controllo della vasocostrizione e della pressione sanguigna <sup>81</sup>.

<sup>73</sup> Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2008 Jan 1;167(1):90-5. doi: 10.1093/aje/kwm260. Epub 2007 Sep 22. P <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17890755/>

<sup>74</sup> Tetz, G.; Tetz, V. SARS-CoV-2 Prion-Like Domains in Spike Proteins Enable Higher Affinity to ACE2. Preprints 2020, 2020030422 (doi: 10.20944/preprints202003.0422.v1). <https://covid-19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/2467/1/1101737.pdf>

<sup>75</sup> Classen JB. COVID-19 RNA Based Vaccines and the Risk of Prion Disease. *Microbiol Infect Dis.* 2021; 5(1): 1-3. <https://scivisionpub.com/pdfs/covid19-rna-based-vaccines-and-the-risk-of-prion-disease-1503.pdf>

<sup>76</sup> King OD, Gitler AD, Shorter J. The tip of the iceberg: RNA-binding proteins with prion-like domains in neurodegenerative disease. *Brain Res.* 2012 Jun 26;1462:61-80. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.016. Epub 2012 Jan 21. PMID: 22445064; PMCID: PMC3372647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3372647/>

<sup>77</sup> Kapeli K, et al. Distinct and shared functions of ALS-associated proteins TDP-43, FUS and TAF15 revealed by multisystem analyses. *Nat Commun.* 2016 Jul 5;7:12143. doi: 10.1038/ncomms12143 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935974/>

<sup>78</sup> Kuo PH, Chiang CH, Wang YT, Doudeva LG, Yuan HS. The crystal structure of TDP-43 RRM1-DNA complex reveals the specific recognition for UG- and TG-rich nucleic acids. *Nucleic Acids Res.* 2014 Apr;42(7):4712-22. doi: 10.1093/nar/gkt1407. Epub 2014 Jan 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3985631/>

<sup>79</sup> Tollervey JR, Curk T, Rogelj B, et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nat Neurosci.* 2011;14(4):452-458. doi:10.1038/nn.2778 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108889/>

<sup>80</sup> Imperatore JA, McAninch DS, Valdez-Sinon AN, Bassell GJ, Mihailescu MR. FUS Recognizes G Quadruplex Structures Within Neuronal mRNAs. *Front Mol Biosci.* 2020 Feb 7;7:6. doi: 10.3389/fmolb.2020.00006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7018707/>

<sup>81</sup> Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762. Epub 2020 Mar 4.

L'ACE2 si trova in diversi tessuti associati alla funzione cardiovascolare, ma anche nel cervello, compresi i nuclei del tronco cerebrale coinvolti nella regolazione cardio-respiratoria<sup>82</sup>. Pertanto, i problemi respiratori nei pazienti con COVID-19 potrebbero derivare anche dall'azione diretta di SARS-CoV-2 nei nuclei di controllo respiratorio nel cervello<sup>83</sup>. Attraverso il suo legame ai recettori ACE2, il SARS-CoV-2 può diffondersi per via transneuronale a bersagli cerebrali distanti, in modo simile ad altri virus neurotropici<sup>84</sup>, come previsto dall'ipotesi di Braak.

**Ne segue che, sebbene il recupero dalla fase acuta delle infezioni sia certamente un sollievo in termini di salute pubblica, in quanto aiuta a fermare la diffusione dell'infezione, gli effetti neurologici e multiorgano a lungo termine della malattia anche in soggetti sani asintomatici potrebbero diventare un grave problema sanitario da gestire e vanno presi nella dovuta considerazione.**

La COVID-19 può comportare infatti sequele e altre complicazioni mediche che durano settimane o mesi dopo il recupero iniziale, che sono state definite come Long-COVID o **COVID a lungo termine**.<sup>85</sup>

**Fino al 30-50% dei sopravvissuti alla COVID-19 sperimenta dispnea e tosse persistenti per 2-3 mesi. Dolore toracico, palpitazioni cardiache e tachicardia sono anche sintomi comuni del long-COVID che si verificano in circa il 20-40% dei sopravvissuti.**

**Il long-COVID comporta inoltre una miriade di sintomi neurologici che possono verificarsi nel 20-70% dei casi, come affaticamento, mialgia, insonnia, mal di testa, depressione, ansia, alterazioni dell'olfatto e del gusto e disturbi cognitivi.** in quanto l'invasione del SARS-CoV-2 nel tronco encefalico può disturbare i sistemi neurotrasmettitori nel cervello, provocando diversi sintomi neurologici.

In particolare, **il long-COVID assomiglia ed è strettamente associato all'encefalomielite mialgica o alla sindrome da stanchezza cronica (ME / CFS), caratterizzata da affaticamento, mialgia e disturbi cognitivi e del sonno.**<sup>86</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164635/>

<sup>82</sup> Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H.

Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms.

ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995-998. doi:10.1021/acchemneuro.0c00122

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094171/>

Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E.

Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;292(1):R373-R381. doi:10.1152/ajpregu.00292.2006

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1761128/>

<sup>83</sup> Li YC, Bai WZ, Hashikawa T.

The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients.

J Med Virol. 2020 Jun;92(6):552-555. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228394/>

<sup>84</sup> McGavern DB, Kang SS.

Illuminating viral infections in the nervous system.

Nat Rev Immunol. 2011 May;11(5):318-29. doi: 10.1038/nri2971.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5001841/>

<sup>85</sup> Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al.

More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.

Preprint. medRxiv. 2021;2021.01.27.21250617. Published 2021 Jan 30. doi:10.1101/2021.01.27.21250617

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7852236/>

Huang C, Huang L, Wang Y, et al.

6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.

Lancet. 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833295/>

Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis.

ACS Chem Neurosci. 2021;12(4):573-580. doi:10.1021/acchemneuro.0c00793

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874499/>

<sup>86</sup> Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid.

Soc Sci Med. 2021 Jan;268:113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426. Epub 2020 Oct 7.

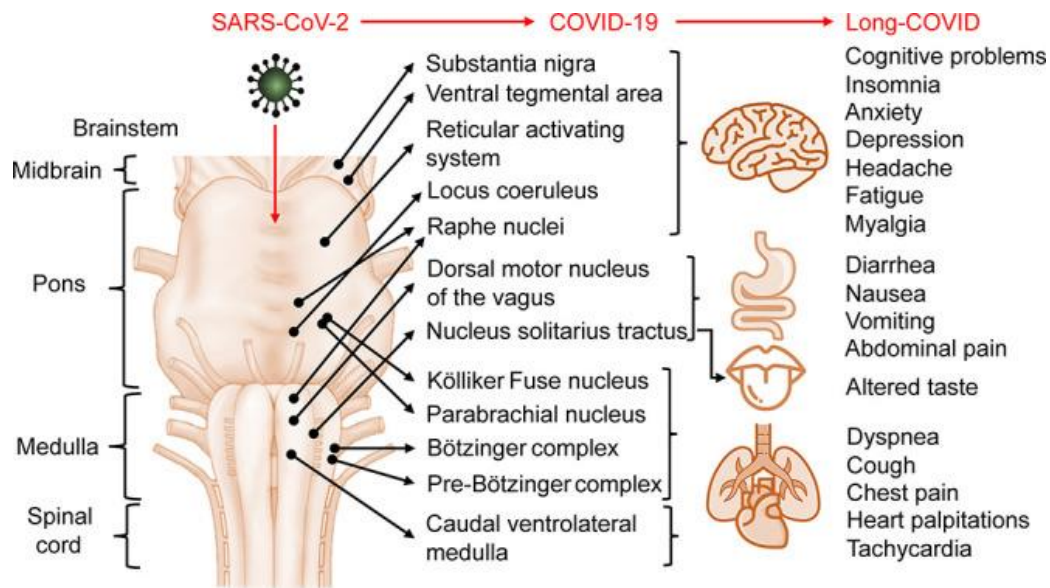
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7539940/>

Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A.

Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19.

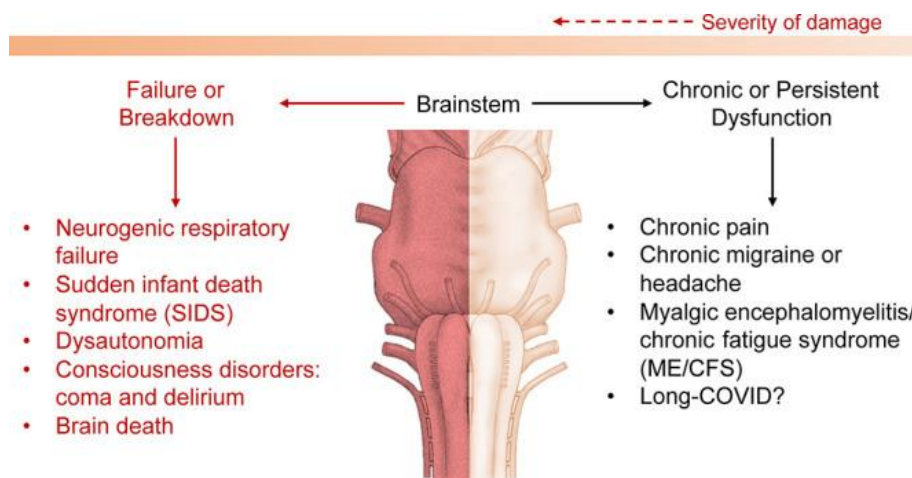
Med Hypotheses. 2020;144:110055. doi:10.1016/j.mehy.2020.110055

È importante notare che l'imaging cerebrale ha rilevato che la gravità dei sintomi della ME / CFS si correla con la disfunzione del tronco cerebrale, in particolare al RAS. <sup>87</sup> Pertanto, la disfunzione del tronco cerebrale può provocare una malattia fatale o persistente, di cui quest'ultima può includere il long-COVID.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874499/>

Panoramica dell'ipotesi di disfunzione del tronco cerebrale in COVID lungo. Si noti che i nuclei e le sottoparti del midollo, del ponte e del mesencefalo del tronco cerebrale non sono disegnati in scala e potrebbero non riflettere le esatte strutture neuroanatomiche. Le abbreviazioni utilizzate sono le seguenti: ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina 2; COVID-19, malattia da coronavirus 2019; NRP-1, neuropilina-1; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874499/>

Panoramica dei disturbi legati alla disfunzione del tronco cerebrale, che può essere fatale o persistente. Si noti che le tonalità più scure di rosso / arancione indicano condizioni più gravi.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320866/>

<sup>87</sup> VanElzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS.

Neuroinflammation and Cytokines in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): A Critical Review of Research Methods [published correction appears in Front Neurol. 2019 Apr 02;10:316] [published correction appears in Front Neurol. 2020 Sep 17;11:863]. Front Neurol. 2019;9:1033. Published 2019 Jan 10. doi:10.3389/fneur.2018.01033

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335565/>

Barnden LR, Shan ZY, Staines DR, et al.

Hyperintense sensorimotor T1 spin echo MRI is associated with brainstem abnormality in chronic fatigue syndrome.

Neuroimage Clin. 2018;20:102-109. doi:10.1016/j.nicl.2018.07.011

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309570/>

**Oltre ai danni neurologici sono state riscontrate anche malattie come ictus e diabete mellito.**

I parametri di laboratorio misurati includevano valori elevati di interleuchina-6 (IL-6), procalcitonina, ferritina sierica, proteina C-reattiva (CRP), ormone N-terminale (NT) -pro BNP (NT-proBNP) e D -dimero. Inoltre è stata identificata anche una tomografia computerizzata / tomografia computerizzata del torace anormale.

**Data la similarità tra i meccanismi del danno da COVID-19 e delle reazioni avverse da vaccino (vedi documento "Pfizer" sotto), è ipotizzabile che molti dei sintomi e delle patologie legate al long-COVID possano essere presenti anche come conseguenze a lungo termine delle vaccinazioni.**





**Di seguito si riportano le reazioni avverse raccolte durante la farmacovigilanza del vaccino Pfizer. Come si può vedere gran parte delle patologie riscontrate sono spiegabili con i meccanismi d'induzione del danno discussi sopra.<sup>88</sup>**

COVID-19 mRNA Pfizer- BioNTech vaccine analysis print

Report Run Date: 12-Feb-2021

Data Lock Date: 11-Feb-2021 19:00:03

All UK spontaneous reports received between 09/12/20 and 07/02/21 for mRNA Pfizer/BioNTech vaccine analysis print

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/962405/COVID-19\\_mRNA\\_Pfizer-\\_BioNTech\\_Vaccine\\_Analysis\\_Print.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/962405/COVID-19_mRNA_Pfizer-_BioNTech_Vaccine_Analysis_Print.pdf)

## INTEGRAZIONE NEL DNA

Le nuove biotecnologie impiegate per la produzione dei vaccini COVID-19 hanno sollevato importanti domande sulla loro sicurezza. Una delle preoccupazioni espresse è relativa al potenziale rischio dell'integrazione dell'mRNA nel DNA umano.

Va notato che **mentre c'è una preoccupazione teorica per l'integrazione nel genoma dell'ospite per quanto riguarda i vaccini a DNA plasmidico, questa preoccupazione non è condivisa per i vaccini a base di mRNA per i seguenti motivi.**

- (1) l'mRNA rimane nel citoplasma e non viene trasportato nel nucleo.
- (2) Per l'integrazione, l'mRNA dovrebbe essere convertito in una molecola di DNA. Sebbene sia possibile che il DNA a filamento singolo possa essere integrato, la forma di integrazione del DNA è generalmente il DNA a doppio filamento. Ciò richiede la presenza di una trascrittasi inversa e di primer appropriati e siti di legame complementari sull'mRNA per generare prima un DNA a filamento singolo e quindi convertire questo DNA a filamento singolo in DNA a doppio filamento, che ancora richiede primer e siti di legame appropriati. Nei retrovirus, questo processo si verifica nella particella del retrovirus. Questo non è il caso dei vaccini a mRNA, poiché mentre la trascrittasi inversa endogena è presente nelle cellule di mammifero, gli enzimi e l'RNA non si trovano nel complesso appropriato per consentire una trascrizione inversa efficiente.
- (3) La fase finale dell'integrazione retrovirale richiede l'attività dell'integrasi virale, che si trova ancora nella particella retrovirale. È stato dimostrato che l'integrazione del DNA nudo a doppia elica è molto inefficiente.
- (4) È stato dimostrato che l'mRNA del vaccino si degrada in un tempo relativamente breve una volta assorbito nelle cellule del corpo. Infine, poiché l'mRNA cellulare è più abbondante dell'mRNA vaccinale, è altamente improbabile che una trascrittasi inversa cellulare (RT) copi preferenzialmente l'mRNA del vaccino rispetto all'mRNA cellulare. Per tutti questi motivi, il rischio di integrazione dei vaccini a mRNA è stato considerato trascurabile.<sup>89</sup>

<sup>88</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/962405/COVID-19\\_mRNA\\_Pfizer-\\_BioNTech\\_Vaccine\\_Analysis\\_Print.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/962405/COVID-19_mRNA_Pfizer-_BioNTech_Vaccine_Analysis_Print.pdf)

<sup>89</sup> Knezevic I, Liu MA, Peden K, Zhou T, Kang HN. Development of mRNA Vaccines: Scientific and Regulatory Issues. Vaccines (Basel). 2021 Jan 23;9(2):81. doi: 10.3390/vaccines9020081. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/2/81>