

I vaccini sono strumenti fondamentali della medicina moderna, ma, come ogni intervento biologico, possono presentare effetti avversi, tra cui reazioni autoimmuni. Questo libro esplora il complesso rapporto tra vaccinazione e autoimmunità, affrontando con rigore scientifico le basi biologiche delle reazioni immunitarie indesiderate, il ruolo degli adiuvanti, le peculiarità dei vaccini anti-Covid e i più recenti studi sulle sindromi post-vaccinazione.

Attraverso un'analisi dettagliata della letteratura scientifica, il professor Paolo Bellavite guida il lettore in un'indagine approfondita sugli eventi avversi post-vaccinali, con particolare attenzione ai meccanismi immunitari coinvolti e alle possibili strategie per prevenire o mitigare le complicazioni.

Questo volume mira a colmare le lacune nella conoscenza di un aspetto spesso trascurato della vaccinologia. Con uno sguardo critico ma obiettivo, l'autore invita alla riflessione sull'importanza di una ricerca indipendente e di un monitoraggio attento della sicurezza vaccinale.

Un contributo essenziale per medici, ricercatori e tutti coloro che desiderano comprendere meglio il delicato equilibrio tra protezione immunitaria e rischio autoimmunitario.

Paolo Bellavite

IMMUNOPATOLOGIA DEI VACCINI

**Meccanismi di autoimmunità:
dagli adiuvanti alla proteina Spike**

Paolo Bellavite, Immunopatologia dei Vaccini

Vanda Editore




Prezzo: 38,00 €

Paolo Bellavite

**IMMUNOPATOLOGIA
DEI VACCINI**

**Meccanismi di autoimmunità:
dagli adiuvanti alla proteina Spike**



Queste informazioni tratte dalla letteratura hanno carattere scientifico e scopo informativo e in nessun caso possono costituire diagnosi di malattia né sostituire il consiglio del medico. L'Autore e l'Editore declinano ogni responsabilità in caso di uso improprio delle informazioni qui riportate.

© 2026, Vanda Editore

Via Solferino 10, 00044 Frascati, Roma
www.vanda.it - info@vanda.it

ISBN: 9791281738003

Prima edizione

Autore

Paolo Bellavite si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'università di Trieste nel 1976 e specializzato in Ematologia Clinica e di Laboratorio nel 1979, ha conseguito il Master of science in Biotecnologie presso l'università di Cranfield (UK) e il diploma di perfezionamento in Statistica sanitaria ed epidemiologia.

Ha insegnato Patologia Generale presso l'università degli studi di Verona dal 1980 al 2017 e di Ngozi (Burundi) dal 2010 al 2019, in quest'ultima nell'ambito di progetti di cooperazione. Fino al 17 maggio 2021 ha continuato la ricerca presso l'Università di Verona, dipartimento di Medicina, come Cultore della Materia. Essendo stata interrotta, suo malgrado, la collaborazione con l'università, ha continuato le attività come docente presso la Scuola di Medicina Omeopatica di Verona e come ricercatore

indipendente. I principali filoni di studio suoi e del suo gruppo di ricerca hanno riguardato gli aspetti molecolari e cellulari dell'infiammazione; si è occupato anche di medicine complementari, nutraceutica, vaccinologia (in particolare eventi avversi post-vaccino) e cura precoce domiciliare della Covid-19. È autore di oltre 300 pubblicazioni, di cui 175 recensite dalla banca-dati "PubMed" e 15 libri. Fa parte dei "Top Italian Scientists" avendo un H index di 56.

L'Autore non ha alcun potenziale conflitto di interesse nel campo dei vaccini. Egli ha svolto alcune consulenze in casi di danni da vaccino, a titolo completamente gratuito. Bellavite collabora con Vanda s.r.l. per la progettazione di integratori alimentari e cosmetici naturali, ma tale Azienda non ha svolto alcun condizionamento sui contenuti di questo libro, il quale ha scopo scientifico e non tratta di prodotti commerciali.

Presentazione

Questo lavoro prende in esame gli effetti avversi delle vaccinazioni, con particolare approfondimento su quelli di tipo autoimmunitario. Si tratta di un argomento su cui si è dedicato l'autore da vari anni e su cui ha prodotto lavori pubblicati su riviste (Bellavite, 2018; 2020; 2021a; b; Bellavite and Donzelli, 2020; Bellavite et al., 2024; Bellavite et al., 2023; Berrino et al., 2023; Donzelli et al., 2019; Mantovani et al., 2024a; Mantovani et al., 2024b; Polykretis et al., 2023) e libri (Bellavite, 2017; 2024; Bellavite and Isidoro, 2024; Donzelli et al., 2020), che sono la base di tipo tecnico-scientifico del testo e che saranno citati, laddove necessario. Nella prima parte della trattazione, si riassumono le principali conoscenze sulle reazioni avverse ai vaccini “convenzionali”, per passare poi ai problemi causati dai vaccini anti-Covid, che hanno meccanismi patologici molto diversi e conosciuti ancora solo in

parte. La medicina del post-Covid rappresenta una sfida senza precedenti. Il virus SARS-CoV-2 e la vaccinazione anti-Covid hanno generato una serie di condizioni cliniche nuove, modificando la manifestazione di patologie preesistenti e introducendo sindromi complesse, spesso caratterizzate da un'importante disregolazione immunitaria.

Si riportano poi i risultati di uno studio osservazionale condotto su una casistica di pazienti con sindrome post-acuta da vaccinazione Covid, che ha rivelato per la prima volta la presenza di numerosi autoanticorpi nel siero. Infine, si presentano alcune linee di approccio clinico e diagnostico a questo tipo di patologie. Pur con la consapevolezza che un argomento così ampio e complesso, con aspetti ancora insondati dalla scienza medica, non possa essere risolto in una pubblicazione di questo tipo, offriamo le nostre migliori ed aggiornate conoscenze alle colleghe e ai colleghi, grazie alla collaborazione fattiva delle Edizioni Vanda. L'auspicio è che tali conoscenze possano servire, ultimamente, ad aiutare la cura delle persone più sfortunate, colpite da reazioni vaccinali inattese, di lunga durata e talvolta molto gravi e invalidanti.

Questo non è un lavoro “contro” i vaccini, ma orientato a comprendere meglio un aspetto della vaccinologia spesso trascurato. Come tutti gli strumenti messi a disposizione dal progresso delle scienze mediche, anche i vaccini hanno dei meriti e dei problemi, portano dei benefici e dei rischi. Chi potrebbe essere “contro” un vaccino se esso proteggesse veramente da malattie gravi e frequenti, causando in compenso pochi effetti avversi?

D'altra parte, la vaccinologia come scienza deve essere oggettiva e "neutrale" ed essere svincolata da interessi politici o economici, anzi superiore ad essi.

Qui si affronta solo una piccola parte del problema del rapporto benefici/rischi dei vaccini, che varia secondo il tipo di vaccino, le caratteristiche individuali compresi sesso, età e stile di vita, può cambiare in base all'epidemiologia delle malattie infettive, dipende ovviamente anche dall'efficienza dei sistemi di farmacovigilanza. La comprensione dei meccanismi d'azione di questi prodotti serve ad un loro utilizzo più razionale, alla progettazione di vaccini più sicuri e all'individuazione di terapie più efficaci per le persone più sfortunate che hanno sperimentato effetti indesiderati.

Ringrazio vivamente i colleghi che con me hanno condiviso questa avventura scientifica e culturale e particolarmente Elisabetta Zanolin, Ciro Isidoro, Giuseppe Di Fede, Mauro Mantovani, Serafino Fazio. Ringrazio la dottoressa Loredana Frasca per le utili correzioni del manoscritto e i suggerimenti di nuovi punti da sviluppare.

Paolo Bellavite

Indice

Presentazione, pagina 5

Capitolo 1 | Introduzione, pagina 11

Capitolo 2 | Autoimmunità e vaccini convenzionali, pagina 17

2.1 Adiuvanti, pagina 26

2.2 Ruolo dell'alluminio, pagina 29

Capitolo 3 | Peculiarità dei vaccini anti-Covid, pagina 37

3.1 Effetti avversi dei prodotti anti-Covid, pagina 44

3.2 Il “boost” e l’immunità addestrata, pagina 50

Capitolo 4 | La sindrome post-acuta da vaccini Covid (PACVS), pagina 57

Capitolo 5 | Studio retrospettivo su 17 casi di PACVS, pagina 67

5.1 Metodi, pagina 68

5.2 Risultati, pagina 74

5.3 Correlazioni tra autoanticorpi e sintomi, pagina 80

5.4 Discussione sullo studio retrospettivo, pagina 86

Capitolo 6 | Miocardite e morti improvvise, pagina 95

6.1 Autopsia, pagina 102

Capitolo 7 Riassunto dell'immunopatologia della PACVS, pagina 107

7.1 Sintesi dei meccanismi di autoimmunità, pagina 115

**Capitolo 8 | Il ruolo del recettore ACE2 e degli anticorpi anti-idiotipo,
pagina 117**

Capitolo 9 | Tracce di approccio clinico, pagina 137

Capitolo 10 | Conclusioni, pagina 147

Bibliografia (ordine alfabetico), pagina 153

Capitolo 1

INTRODUZIONE

I vaccini sono miscele di sostanze che provocano forme attenuate di malattie e quindi predispongono il sistema immunitario ad una più efficiente risposta ai microbi “selvaggi”. Non sono quindi dei “farmaci” disegnati per curare i malati, ma prodotti biotecnologici che inducono reazioni che simulano quelle delle malattie reali e, proprio per questo, in alcuni casi possono causare patologie indesiderate. Eventi avversi che seguono la vaccinazione sono previsti ed «attesi», per il semplice motivo che il vaccino consiste di derivati microbici inseriti nelle formule per innescare reazioni infiammatorie e immunitarie, di intensità e incidenza che si aspettano inferiori alla malattia naturale, nell'intento di evitare la quale il vaccino è somministrato. Ed è proprio perché tali aspettative si realizzino che gli eventi avversi dei vari vaccini vanno conosciuti, individuati e, possibilmente, evitati.

Un vaccino può essere causa di reazioni avverse per tre motivi: a) perché il materiale, cioè il contenuto è «difettoso» o «contaminato», per errori di preparazione o di conservazione; b) per errori di somministrazione, come ad esempio la iniezione intravenosa accidentale, la iniezione nei pressi di un plesso nervoso o il versamento di materiale vaccinale nel tessuto cutaneo anziché in muscolo c) per una reazione abnorme, di inappropriata o eccessiva, allo stress biologico rappresentato dal materiale estraneo **(Figura 1)**.

In questo lavoro ci occupiamo soprattutto del punto “c”, che probabilmente è il più frequente se si osservano i reports delle segnalazioni

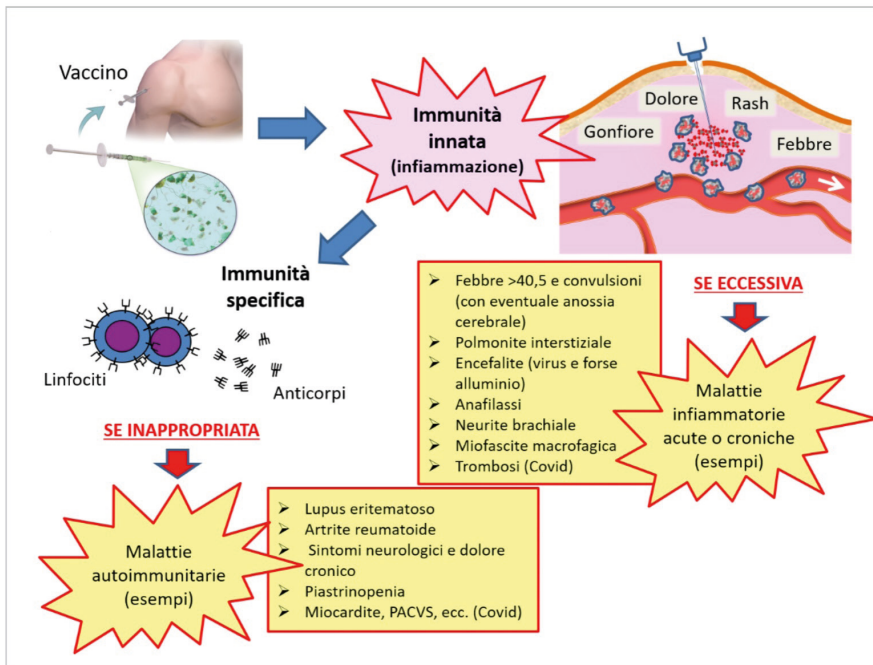


Figura 1. Schema generale della patogenesi delle reazioni avverse ai vaccini ed alcune malattie gravi indotte dalle vaccinazioni.

di eventi avversi, di cui alcuni esempi sono riportati nei riquadri della Figura 1. In reperti autoptici di reazioni avverse ai vaccini viene riscontrata spesso infiammazione polmonare e/o encefalica, o trombosi e miocarditi se si considerano i cosiddetti vaccini anti-Covid, dei quali una trattazione particolare è presentata in capitolo successivo.

La maggior parte delle reazioni avverse sono legate ai meccanismi d'azione dell'intervento vaccinale che prevede due fasi, una "aspecifica", legata alle difese biologiche innate e una "specifica", legata alle difese

adattative immunitarie. La fase aspecifica è la prima che segue immediatamente l'inoculazione del materiale estraneo: attivazione di una reazione infiammatoria locale nel punto di iniezione, cui partecipano soprattutto le cellule fagocitarie come monociti e macrofagi; se la reazione è sufficientemente forte, dal focolaio infiammatorio locale si diffondono segnali di tipo citochinico (Interferoni, IL-1, IL-6, TNF-alfa, ecc.) che amplificano la reazione a livello sistemico, cosa che spiega i sintomi generali e neurologici nelle prime ore o giorni dopo il vaccino. In questa fase hanno una notevole importanza gli adiuvanti per quegli antigeni che sono costituiti da microbi uccisi e soprattutto per quelli costituiti da molecole purificate o sintetizzate (proteine ricombinanti).

La teoria della vaccinologia convenzionale prevede che l'immunità si ottenga iniettando una sostanza estranea (antigene), inattivata in modo da non arrecare alcun danno all'ospite, ma comunque in grado di stimolare una specifica reazione immunitaria umorale e cellulare. Secondo questo punto di vista, valido per gli antigeni microbici finora usati ma non per i prodotti anti-Covid, gli eventi avversi attesi dopo l'immunizzazione sono dolore e infiammazione nel sito di iniezione e sintomi sistemici come febbre e malessere. Sebbene raramente, dopo la vaccinazione possono verificarsi effetti avversi gravi, ad esempio a causa di una condizione allergica (anafilassi) o di disregolazione immunitaria o autoimmunità mediata dagli antigeni stessi o dall'adiuvante (ad es. particelle di alluminio), o forse a causa dell'uso involontario di microrganismi impropriamente inattivati o mutati (ad es. Sabin polio) o suscettibilità genetica

(Bellavite, 2020; Bellavite and Donzelli, 2020; Donzelli et al., 2020).

La fase specifica origina dalla “presentazione” degli antigeni da parte delle cellule dendritiche e macrofagiche ai linfociti e quindi dall’innescò della risposta immunitaria T e B. Un’attivazione inappropriata o una amplificazione disordinata della reazione immunitaria può portare allo sviluppo o al peggioramento di sindromi a base autoimmune.

In tutta questa serie di possibili meccanismi di infiammazione sistemica non vanno trascurate le endotossine batteriche (Lipopolisaccaride, LPS) che possono liberarsi dall’intestino in caso di aumento della permeabilità intestinale (anche causata eventualmente da farmaci o dismicrobismi). I patogeni orali raggiungono l’intestino, disturbano il microbiota, aumentano la permeabilità intestinale, causano infiammazione locale e generano autoantigeni, portando a infiammazione sistemica, molteplici reattività autoimmuni e autoimmunità sistemica (Vojdani et al., 2022). Si parla anche di “brain-gut connection” o “gut-brain axis” (Camara-Lemarroy et al., 2018; Dinan and Cryan, 2017) per indicare le complesse relazioni neuroendocrine tra i due organi e, quindi, l’importanza della salute e buon funzionamento dell’intestino nel conservare la salute e il buon funzionamento del cervello. Queste nuove evidenze hanno portato alcuni ricercatori a sostenere che le alterazioni del microbiota intestinale giochino un ruolo patologico in varie malattie del cervello tra cui i disordini dello spettro autistico, l’ansietà e la depressione, nonché il dolore cronico (Mayer et al., 2014)

I nuovi vaccini a mRNA sono stati utilizzati per contenere la pandemia di SARS-CoV-2, con risultati incerti, soprattutto per ciò che concerne le loro scarse capacità di impedire i contagi e la scarsa durata della immunizzazione. L'immunologia alla base delle vaccinazioni Covid-19, in particolare con ripetuti richiami, non è stata adeguatamente caratterizzata a causa delle limitazioni nella ricerca preclinica e delle formulazioni vaccinali biogenetiche in continua evoluzione.

Mentre gli effetti avversi immediati sono ben conosciuti, man mano che passa il tempo emergono sempre più preoccupanti le complicazioni di lunga durata, molte delle quali sono legati alla lunga durata della proteina "Spike" e all'autoimmunità. Il problema dell'autoimmunità nel caso dei vaccini Covid-19 è particolarmente delicato perché ne è coinvolto direttamente il sistema vascolare per motivi di mimetismo molecolare e di formazione di anticorpi anti-idiotipo. Gli anticorpi, grazie all'immunogenicità intrinseca dovuta al riarrangiamento del gene VDJ, hanno il potenziale di indurre anticorpi diretti contro di essi, chiamati anticorpi anti-idiotipo, che possono svolgere un ruolo di moderazione nelle risposte. Alcune parti delle catene variabili di alcuni di questi anticorpi anti-idiotipo può anche fungere da "immagine" dell'antigene originale, che, nel caso dei vaccini contro il SARS-CoV-2, sarebbe la stessa proteina Spike e, quindi, sarebbe anche in grado di legare il suo bersaglio, ACE2, causando potenzialmente effetti avversi. Nella seconda parte del lavoro si affronterà in modo dettagliato anche questa problematica, ancora poco conosciuta nel mondo medico, riportando anche esperienze condotte in collaborazione con altri ricercatori..

Capitolo 2

AUTOIMMUNITÀ E VACCINI CONVENZIONALI

Gli eventi avversi al vaccino sono di solito, anche se non di regola, delle forme di eccesso di attivazione del sistema immunitario e dell'infiammazione locale e sistemica. Questo per il semplice motivo che il vaccino ha componenti specifiche (antigeni) e componenti aspecifiche (adiuvanti) fatte apposta per attivare tali reazioni (Coffman et al., 2010), sebbene ad una intensità generalmente inferiore alla malattia naturale. Le componenti specifiche possono innescare un'immunità contro gli antigeni microbici, ma anche una auto-immunità nel caso esista un mimetismo molecolare (somiglianza) tra sequenze proteiche dell'antigene e sequenze proteiche di componenti dell'organismo o recettori HLA (Cruz-Tapias et al., 2012; De Martino et al., 2013; Israeli et al., 2012; Rinaldi et al., 2014).

Il mimetismo molecolare tra antigeni virali e autoantigeni è uno dei meccanismi attraverso cui possono sorgere risposte autoimmuni (Talwar et al., 2025). Ciò si verifica quando c'è una somiglianza strutturale tra antigeni autoantigeni ed estranei, che dirige la produzione di autoanticorpi. Uno degli esempi più documentati di questo fenomeno è la sclerosi multipla (SM) e l'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), in cui le cellule T cross-reattive nei pazienti con SM riconoscono sia la proteina basica della mielina (MBP) sia l'antigene nucleare 1 dell'EBV (EBNA1), portando alla produzione di autoanticorpi anti-MBP. L'infezione da EBV aumenta la probabilità di sviluppare SM (Rojas et al., 2018). Un altro esempio è la sindrome di Guillain-Barré in cui un sottotipo della malattia è collegato a una recente

infezione da *Campylobacter jejuni*.

Gli adiuvanti sono inseriti per aumentare l'efficacia dell'immunizzazione, ma inevitabilmente aumentano anche altri processi infiammatori, soprattutto se presenti nel soggetto che riceve il vaccino. Infatti le componenti regolative delle reazioni infiammatorie (particolarmente le citochine) si diffondono nell'organismo e vanno a stimolare altri processi reattivi preesistenti innescati da qualsiasi altro fattore patogeno acuto o cronico.

I vaccini “convenzionali” (per intenderci, quelli non di tipo biogenetico) sono stati sospettati di giocare un ruolo nell'indurre malattie autoimmuni da lungo tempo, soprattutto in presenza di suscettibilità genetiche (Agmon-Levin et al., 2014; Agmon-Levin et al., 2009b; Bellavite, 2020; Segal and Shoenfeld, 2018; Shoenfeld, 2012; Toussirot and Bereau, 2015). La patogenesi delle malattie autoimmuni è caratterizzata da una complessa interazione tra fattori genetici, fattori ambientali, reazioni immunitarie e ormonali.

Una rassegna sistematica con meta-analisi ha valutato la letteratura sulla relazione tra vaccinazioni e rischio di lupus eritematoso sistemico (SLE) e artrite reumatoide (RA), malattie autoimmuni di tipo cronico, curabili ma difficilmente guaribili (Wang et al., 2017). Il rischio relativo (RR) di contrarre di RA e SLE nei vaccinati rispetto ai non vaccinati è stato calcolato utilizzando 12 studi sull'associazione tra vaccinazioni e

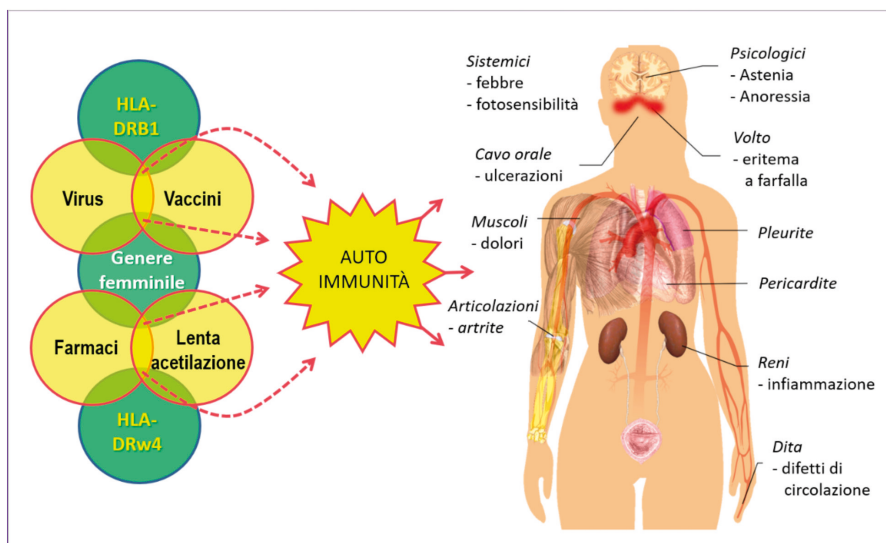


Figura 2. Il Lupus eritematoso sistemico (LES) come malattia multifattoriale. La patogenesi del LES è molto complessa, implicando sia fattori ambientali - come virus, batteri, ma anche farmaci - che la suscettibilità genetica (ad esempio il polimorfismo HLA) e fattori ormonali (infatti ha una notevole prevalenza nel genere femminile). Riportata e tradotta da un lavoro di Bellavite (Bellavite, 2020).

rischio di SLE e 13 studi sull'associazione tra vaccinazioni e rischio di RA. I risultati aggregati hanno suggerito che le vaccinazioni aumentano significativamente il rischio di LES (RR = 1,50, IC 95% 1,05-2,12, P = 0,02) e RA (RR = 1,32, IC 95% 1,09-1,60, P = 0,004)¹. Il risultato si riferisce all'insieme di tante diverse vaccinazioni e non ci sono sufficienti lavori per stabilire quale tipo di vaccino sia più implicato nel fenomeno. Gli autori concludono che sono necessari ulteriori e più ampi studi per verificare ulteriormente i risultati di cui sopra e per valutare le associazioni di vaccinazioni con altre

malattie reumatiche. Nel mondo si stima che le persone colpite da SLE siano più di 5 milioni, mentre in Italia più di 60.000, con una prevalenza assoluta nelle giovani donne². Se il RR fosse 1.5 anche in Italia, ciò significherebbe che di questi 60.000 casi, oltre 10.000 casi sono correlabili come fattore di rischio a qualche vaccinazione. Per quanto riguarda l'artrite reumatoide, i malati in Italia sono circa 150.000³ (anche in questo caso con una maggiore prevalenza tra le donne), il che significa che, con un RR di 1,32, quasi 20.000 casi sono correlabili come fattore di rischio a qualche vaccinazione.

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune associata ai vaccini (**Figura 2**) e in particolare anche ai vaccini contro il papilloma virus (HPV) in individui geneticamente predisposti. In casi rari, il vaccino HPV ha scatenato reazioni autoimmunitarie che hanno coinvolto il cuore provocando arresto cardiaco e morte improvvisa (Ryabkova et al., 2019b). Alcuni autori hanno individuato i meccanismi di mimetismo molecolare e cross-reattività (reattività incrociata) tra proteine del virus HPV e proteine implicate nel LES e sono giunti a suggerire di modificare la composizione dei vaccini inserendo solo antigeni peptidici a bassa similarità

¹ Rischio Relativo (risk rate, RR) Il rischio relativo (RR) (anche detto relative risk o risk ratio) è il rapporto tra la probabilità che si verifichi un evento in un gruppo esposto (ad un trattamento, ad un fattore di rischio, ad un fattore protettivo), e la probabilità che si verifichi lo stesso evento in un gruppo di non esposti (allo stesso trattamento, fattore di rischio, fattore protettivo). Se l'RR è maggiore di 1 il fattore di rischio è implicato nel manifestarsi della malattia; se l'RR è minore di 1 il fattore di rischio difende dalla malattia (fattore di difesa).

² https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2018/05/07/news/lupus_non_conosce_confine_colpite_5_milioni_di_persone_nel_mondo-195760124/?refresh_ce

³ https://www.galileonet.it/blog_post/la-prima-mappa-delle-malattie-reumatiche-in-italia/

con le proteine umane, per ridurre il rischio di autoimmunità (Bragazzi et al., 2019). In coerenza con il meccanismo del mimetismo molecolare, alcuni autori hanno suggerito una cross-reattività antigenica tra RBD della proteina Spike e il suo recettore ACE2 (Lai et al., 2022).

Ovviamente, maggiore è l'estensione della sequenza condivisa tra virus e uomo, maggiore sarà il rischio di subire danni autoimmuni e sequele patologiche. Queste considerazioni valgono in procedure di vaccinazione ancor più che nelle malattie naturali, perché i vaccini utilizzano adiuvanti proprio per rompere i meccanismi di auto-tolleranza e di protezione. I dati consentono di sostenere la possibilità di cross-reazioni tra antigeni virali e proteine umane che potrebbero essere implicati nella patogenesi di malattie neuropsichiatriche, cardiovascolari e metaboliche quali la sclerosi multipla,

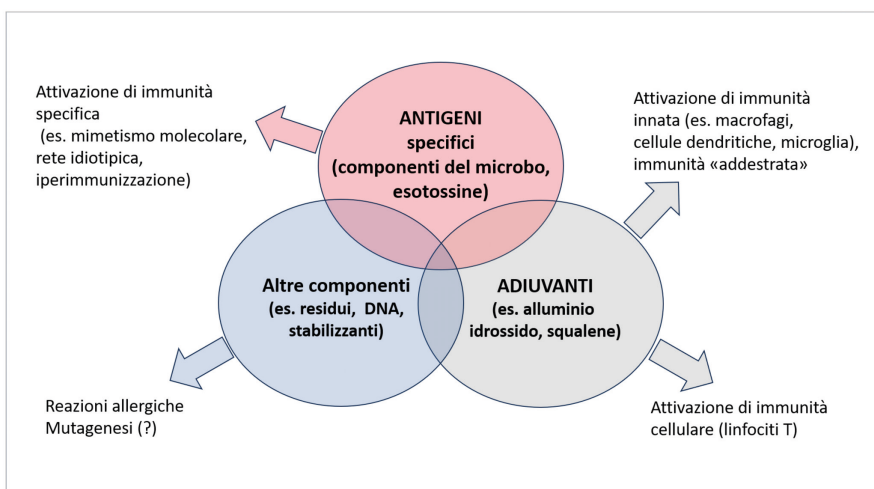


Figura 3. Meccanismi con cui i vaccini possono innescare o potenziare l'autoimmunità.

sclerosi laterale amiotrofica, diabete e morte improvvisa. Il risvolto positivo di queste ricerche è che sarebbe possibile concepire la produzione di vaccini basati solo su sequenze uniche dei patogeni, cosa che potrebbe vanificare i potenziali rischi di cross-reattività presenti nelle attuali formulazioni vaccinali (Kanduc and Shoenfeld, 2016).

Dal 2000 un'intensa attività di ricerca è stata condotta sui determinanti microbici o vaccinici che possono avere sequenze comuni cross-reattive. È stato anche creato un registro che comprende attualmente più di 300 casi di ASIA (Sindrome Infiammatoria Autoimmune Indotta da Adjuvanti) che sono stati segnalati da diversi medici in tutto il mondo, che descrivono le varie condizioni autoimmuni indotte da diversi adiuvanti. In tale registro è data particolare rilevanza al rapporto tra la ASIA e il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Watad et al., 2017). L'emergere della sindrome autoimmune post-vaccinale è associato ad una predisposizione genetica individuale, per esempio HLA-DRB1 o HLA-DRB4, come conseguenza dell'esposizione a ulteriori fattori esterni o endogeni scatenanti l'autoimmunità (Watad et al., 2017).

I meccanismi con cui i vaccini possono innescare o potenziare l'autoimmunità sono molteplici, come illustrato nella **figura 3** (elaborata da (Toussirot and Bereau, 2015).

Per il problema posto dai vaccini, è fondamentale capire che l'innescò

dell'autoimmunità non dipende dalla patogenicità del virus, ma dall'antigene coinvolto, vale a dire se l'antigene ha delle somiglianze molecolari con componenti dell'organismo ospite ed è in grado di innescare la produzione di anticorpi che hanno infine tali componenti come bersagli. Da questo punto di vista, non vi è alcuna ragione per pensare che un virus attenuato sia meno cross-reattivo di un virus selvaggio, visto che il virus vaccinicò è attenuato normalmente per delle piccole modifiche della sua genetica che influiscono ovviamente sulla patogenicità (cioè la capacità di entrare nelle cellule e di fare danno), ma non sulla immunogenicità, cioè sull'assetto antigenico del virus stesso. L'importanza delle componenti specifiche del vaccino è evidenziata dal caso della mielite trasversa, una rara sindrome clinica in cui un processo immunomediato provoca lesioni neurali al midollo spinale.

La patogenesi della mielite trasversa è per lo più di natura autoimmune, innescata da vari fattori ambientali, tra cui la vaccinazione. Le prevalenze riportate in letteratura si attestano intorno a circa 1 caso ogni 1.000.000 dosi somministrate. In una review sistematica relativa ai casi di mielite trasversa successive a vaccinazione, sono stati identificati in letteratura 43 casi fra il 1970 e il 2009, la maggior parte dei quali correlati a vaccinazione contro Epatite B (13 casi), MPR (6 casi), DTP (4 casi), Rabbia (4 casi) (Agmon-Levin et al., 2009a). Particolarmente interessante è il fatto che questa rassegna evidenzia la componente anti-epatite come la maggiormente responsabile dei casi riscontrati, in accordo con le prove che questo vaccino aumenta

significativamente il rischio di varie malattie autoimmuni (Agmon-Levin et al., 2014; Segal and Shoenfeld, 2018). L'antigene HbsAg, utilizzato nei vaccini attuali, condivide sequenze di aminoacidi con proteine umane, un'evidenza che supporta la possibilità di reazioni crociate tra antigeni virali e le proteine umane che, se alterate, possono associarsi a malattie neuropsichiatriche, cardiovascolari e metaboliche, come è stato già citato in precedenza (Kanduc and Shoenfeld, 2016). Gli stessi autori suggeriscono che dei vaccini basati su sequenze esclusive dei patogeni potrebbero annullare i potenziali rischi di cross-reattività nei protocolli di vaccinazione.

Il vaccino anti-epatite B, somministrato oggi ai bambini sin dai primi mesi di vita assieme al complesso "esavalente", ha tutti i rischi dell'alluminio (trattati a parte) cui si aggiungono rischi particolari di malattie autoimmuni, molto maggiori rispetto agli altri vaccini. L'analisi del database VAERS (sorveglianza passiva USA) ha identificato 5 eventi avversi autoimmuni (sclerosi multipla, mielite, poliartrite, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico) associati al vaccino anti-epatite. Il tasso di segnalazione proporzionale (PRR) calcola la proporzione di un evento avverso specifico per un vaccino di interesse in cui il comparatore è costituito da tutti gli altri vaccini presenti nel database VAERS. Per il vaccino anti-epatite B, la sclerosi multipla ha un PRR di 15,77, cioè il rischio di contrarre questa malattia è 15 volte maggiore che con gli altri vaccini. Per la psoriasi il PRR è 5,29, per l'artrite reumatoide 4,18, per il Lupus eritematoso 4,14 (Agmon-Levin et al.,

2014; Jakimovski et al., 2020; Segal and Shoenfeld, 2018).

L'epatite virale si contrae per trasfusioni di sangue non controllate, rapporti sessuali o tatuaggi fatti in condizioni di scarsa o nulla igiene. Tra i bambini di pochi mesi e figli di genitori HbsAg negativi, è inesistente.

Da quanto considerato, si deve dedurre che la vaccinazione anti-epatite B di bambini sani di pochi mesi (resa obbligatoria nel 1990 a seguito di un famoso caso di corruzione) è inutile (sia al singolo che alla collettività) ma anche dannosa, perché impone un rischio di eventi avversi mentre i bambini non hanno alcun rischio di contrarre la malattia. L'unico caso in cui potrebbe essere consigliato il vaccino è se in famiglia vi fossero persone sieropositive, nel qual caso si potrebbe configurare una eventuale raccomandazione per una vaccinazione selettiva e volontaria. Inoltre, la malattia oggi si cura con interferoni e antivirali.

2.1 Adiuvanti

Gli adiuvanti sono composti incorporati nei vaccini per migliorare l'immunogenicità e lo sviluppo di queste molecole è diventato un campo di espansione della ricerca negli ultimi decenni. L'aggiunta di un adiuvante ad un antigene porta a diversi vantaggi, tra cui risparmio di dose di antigene e l'induzione di una risposta immunitaria più rapida, più ampia e più forte. Molte di queste sostanze sono state approvate, tra cui sali di alluminio,

emulsioni di olio in acqua, nanoparticelle lipidiche, squalene, ma non sono privi di effetti negativi. Gli adiuvanti sono stati implicati nella sindrome denominata ASIA, che descrive una serie di condizioni cliniche, tra cui reazioni avverse dopo la vaccinazione (Pellegrino et al., 2015a; Pellegrino et al., 2015b). Tra le manifestazioni cliniche più comuni troviamo febbre, mialgia e artralgia o artrite (Pellegrino et al., 2015b). Recentemente è stata descritta una sindrome simile a ASIA anche nelle conseguenze dei vaccini anti-Covid (Cohen Tervaert et al., 2023). In questo recente lavoro sono stati introdotti fattori aggiuntivi nei criteri per la sindrome ASIA, come: (1) autoanticorpi non classici disregolati diretti contro i recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) del sistema nervoso autonomo e (2) neuropatia delle piccole fibre (SFN), entrambi i quali potrebbero spiegare, almeno in parte, lo sviluppo di “disautonomia” segnalato in molti pazienti ASIA. Da questo punto di vista, la sindrome ASIA-post vaccinazione Covid ha caratteristiche sovrapponibili alla sindrome post-vaccini Covid (PACVS) e bisognerà attendere ulteriori sviluppi per chiarire la nomenclatura di tali nuove entità nosologiche.

Recenti studi implicano una rete di meccanismi nello sviluppo di malattie autoimmuni indotte da adiuvante, in particolare in quelli associati con composti a base di alluminio. Nel meccanismo di tale sindrome entrano i recettori Toll-like (TLRs), una classe di recettori molto diffusi che riconoscono in modo prevalentemente aspecifico dei “patterns” di strutture

molecolari di molti tipi di patogeni. Uno dei più importanti è il TLR4, che riconosce anche il lipopolisaccaride dei batteri G- (endotossina). Da notare che il gene per TLR4 è molto polimorfo nella popolazione, cosa che potrebbe comportare una variabilità genetica di suscettibilità allo stimolo infiammatorio da adiuvante. Se queste prime evidenze fossero confermate, si potrebbe disporre di biomarcatori che identificherebbero con test di laboratorio la suscettibilità genetica in specifici sottogruppi di pazienti, cosa che oggi non è possibile (Pellegrino et al., 2016). Oggi si dispone di pochissimi mezzi per identificare i soggetti a rischio, se si eccettua la normale anamnesi pre-vaccinale che dovrebbe essere fatta di routine. Tale anamnesi però è in grado di segnalare solo condizioni cliniche già conosciute o recenti, non la suscettibilità genetica o acquisita che non sia associata ad un'evidente patologia. Forse una maggiore accuratezza nella tipizzazione immunologica (ad esempio tramite test di attivazione dei linfociti del paziente) potrebbe contribuire con maggiore cura alla identificazione del rischio vaccinale. Non risulta però che siano in corso molte ricerche in questo campo. Anche l'eterogeneità genetica del citocromo P450 andrebbe considerata per valutare il rischio di interazioni tra farmaci e vaccini (Pellegrino et al., 2015c), ma di fatto non si fa.

Negli ultimi anni, i medici sono diventati più consapevoli dell'esistenza di casi di autoimmunità post-vaccinale e in particolare della ASIA (Agmon-Levin et al., 2014; Baker et al., 2015; Cerpa-Cruz et al., 2013; Colafrancesco

et al., 2014; Guimaraes et al., 2015; Haase et al., 2016; Perricone et al., 2014; Perricone et al., 2013; Rinaldi et al., 2014; Zafrir et al., 2012; Cohen Tervaert et al., 2023). A causa della recente identificazione della sindrome e delle difficoltà del suo riconoscimento non ne è certa la frequenza, né vi è unanime veduta tra gli studiosi.

2.2 Ruolo dell'alluminio

L'alluminio è il metallo più comune e ampiamente distribuito nel nostro ambiente, essendo ampiamente utilizzato per applicazioni industriali e prodotti di consumo, come le pentole da cucina. Molti vaccini contengono alluminio come adiuvante. Ad esempio per il vaccino esavalente Infanrix, nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" (Fonte: AIFA) contiene Tossoide difterico, Tossoide tetanico, Tossoide pertossico, Emoagglutinina filamentosa, Pertactina, ciascuno dei quali adsorbito su 0,5 mg di alluminio (sotto forma di alluminio idrossido), più antigene dell'epatite B e polisaccaride dell'*Haemophilus influenzae* tipo b, ciascuno dei quali adsorbito su 0,32 mg di alluminio fosfato. In totale fa quasi 1 mg di alluminio (precisamente 0,82 mg). Visto che il peso atomico del metallo è 27, si può calcolare che ogni iniezione comporta la somministrazione di quasi 10^{20} molecole (cento miliardi di miliardi). Ogni vaccinazione è raccomandata in due o tre dosi (oltre tra 1,5 e 2,4 mg). Secondo il calendario vaccinale italiano, la quantità iniettata nei primi sei mesi è di 3.390 µg (quasi tre milligrammi e mezzo).

Dove vada a finire l'alluminio iniettato non è dato sapere, né quanto resti nel corpo. Tanto è vero che nel bugiardino di un vaccino esavalente si legge: "05.2 Proprietà farmacocinetiche. La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini." I criteri dello smaltimento dell'alluminio assorbito per via orale ed escreto per via renale non si possono applicare perché nei vaccini il minerale non è sciolto ma è in forma di particelle. Ovviamente, un conto è la assunzione per via orale, un conto l'iniezione per via intramuscolare profonda. L'alluminio non è considerato una sostanza tossica se presente in quantità limitate per contaminazione del cibo. Questo per due ragioni: a) l'assorbimento intestinale è lo 0.3% della quantità ingerita, b) la forma assorbita è solubile per cui viene eliminata dai reni. Invece l'alluminio in forma di fosfato e di idrossido (quello degli adiuvanti) ha tutt'altre caratteristiche: a) viene iniettato e b) permane nel corpo anche per mesi, non si sa neppure se e dove venga eliminato.

L'alluminio in nanoparticelle agisce come adiuvante e quindi funge da strumento atto a stimolare le risposte infiammatorie innate (cosiddetta immunità addestrata) e la presentazione dell'antigene (Gherardi et al., 2019) da parte delle cellule monocito-macrofagiche e dendritiche. Queste cellule, oltre che fagocitare le particelle di adiuvante cui sono legati gli antigeni, liberano delle citochine proinfiammatorie nella zona circostante (causando sintomi blandi di dolore, gonfiore, e febbre) e, in casi particolari, possono creare reazioni sistemiche acute, oppure reagire con i linfociti delle

reazioni croniche di tipo autoimmune. Il concetto fondamentale connesso al rischio degli adiuvanti è che essi non hanno effetti solo sull'immunità specifica (quella per cui si è somministrato il vaccino) ma hanno anche effetti aspecifici, ad ampio spettro, potenziando l'immunità innata e quindi qualsiasi reazione infiammatoria in cui siano integrati, tramite la biodistribuzione del vaccino stesso.

Non vi è qui lo spazio per una completa rassegna sui danni dall'alluminio contenuto nei vaccini, che sono riportati in numerosissimi lavori della letteratura internazionale, compendati in rassegne poderose (Krewski et al., 2007; Maya et al., 2016; Willhite et al., 2014). Che un vaccino a base di alluminio come adiuvante possa causare neurotossicità è possibile, anzi probabile (Maya et al., 2016; Shaw et al., 2014a; Shaw et al., 2014b). Tale metallo è considerato da tempo come una neurotossina ed è stato ipotizzato un legame tra l'esposizione e lo sviluppo di malattie neurodegenerative, tra cui la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Alzheimer, la demenza, la sindrome della guerra del Golfo e il parkinsonismo (Maya et al., 2016; Petrik et al., 2007). Nel caso della sindrome da guerra del Golfo, l'alluminio derivava dalla iniezione di molti vaccini nei soldati americani (Petrik et al., 2007; Shaw and Tomljenovic, 2013).

Le preoccupazioni per la sicurezza dell'alluminio sono emerse a seguito del riconoscimento della sua persistenza biologica inaspettatamente di lunga durata all'interno delle cellule del sistema immunitario e nervoso

(Mold et al., 2016). Milligrammi di alluminio rimangono nel corpo di bambini di pochi mesi per tempi indefiniti e in tessuti indefiniti. Sulla rivista *Toxicology* è stato riportato un lavoro sperimentale eseguito su topi di laboratorio, in cui i ricercatori hanno documentato neurotossicità causata da dosi minime di alluminio idrossido (Alhydrogel®), l'adiuvante principale usato per i vaccini umani e animali, costituito da nanoparticelle che spontaneamente agglomerano (Crepeaux et al., 2017).

Una rassegna si è concentrata particolarmente sull'alluminio (idrossido di alluminio, Alhydrogel), un composto nano-cristallino che è stato uno dei primi adiuvanti introdotti ed è ancora uno dei più comunemente usati (Gherardi et al., 2016). Anche se generalmente ben tollerato sul breve termine, tranne dolori locali, l'alluminio dei vaccini è stato sospettato di causare occasionalmente problemi neurologici ritardati, in persone sensibili. In particolare, la persistenza a lungo termine di un granuloma alluminico, anche definito miofascite macrofagica, è associata ad artromialgie croniche, stanchezza e disfunzioni cognitive (Krewski et al., 2007). Anche alcuni casi di sindrome da fatica cronica potrebbero essere causati dall'alluminio contenuto nei vaccini (Santiago et al., 2015). Le preoccupazioni di sicurezza dipendono in larga misura dal lungo tempo di persistenza biologica inerente a questo adiuvante e alla capacità di particelle adiuvanti di rimanere negli organi linfoidi e persino di arrivare nel cervello, un fenomeno documentato in modelli animali (Shaw et al., 2013).

La miofascite macrofagica è certamente causata dall'alluminio contenuto nei vaccini, che permane nel muscolo per lungo tempo (Gherardi et al., 2001). Essa quindi è una malattia cronica, che non si presenta come immediata reazione avversa al vaccino e non è identificabile nei primi giorni dopo l'iniezione. Il problema però non è solo per una infiammazione granulomatosa locale, comunque difficile da curare (Rigolet et al., 2014), ma per degli effetti sistemici sul sangue, dove si è riscontrato uno stress ossidativo (Bonfont-Rousselot et al., 2004) e sul sistema nervoso, dove si è riscontrato disfunzioni cognitive (Passeri et al., 2011; Ragunathan-Thangarajah et al., 2013), sindrome da fatica cronica (Exley et al., 2009), ipotonia, (Muller et al., 2009), ritardo motorio del bambino (Gruis et al., 2006), disturbi della sensibilità e piramidali, segni cerebellari, perdita della vista (Authier et al., 2001), alterazioni della circolazione cerebrale (Van Der Gucht et al., 2015).

L'alluminio è responsabile anche dell'insorgenza di noduli sottocutanei (granulomi vaccinali) di lunga durata e intensamente pruriginosi nel sito di iniezione dei comuni vaccini per l'infanzia come il vaccino (Infanrix) combinato per difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Haemophilus influenzae di tipo b (in Italia nell'esavalente c'è anche l'epatite B reso obbligatorio da De Lorenzo) o quello pneumococcico (Prevenar). Il fenomeno riguarda quasi un bambino su 100 (Bergfors et al., 2014). I granulomi possono durare fino a oltre due anni (media 22 mesi). Si

tratta quindi di un disturbo grave e persistente, più frequente di quanto normalmente si sappia e di quanto risulti dalla farmacovigilanza (l'ultimo rapporto AIFA, relativo ai vaccini inoculati nel 2022, nemmeno menziona questa complicazione). Uno studio di coorte basato sulla popolazione di bambini nati in Danimarca dal 2009 al 2018 e seguiti fino al 31 dicembre 2020 (Hoffmann et al., 2022) ha identificato i fattori di rischio per la comparsa di granulomi: la rivaccinazione (terzo appuntamento vaccinale vs. primo), l'adiuvante specifico utilizzato (idrossido di alluminio vs. fosfato di alluminio), il dosaggio, il sesso femminile e la prematurità. Il rischio aumenta se si iniettano assieme esavalente e pneumococcico. Anche la presenza di fratelli/sorelle che hanno già avuto granulomi da vaccino sono fattori altamente predittivi di un rischio di tale malattia.

La riduzione della dose di alluminio o la sostituzione dell'idrossido di alluminio con altri adiuvanti, come il fosfato di calcio (Cirovic et al., 2021), potrebbe ridurre il rischio di effetti avversi, ma ciò contrasta con gli interessi delle case farmaceutiche che dovrebbero sperimentare e investire su vaccini migliori.

È probabile che la miofascite macrofagica abbia una patogenesi simile, se non proprio coincidente, con la sindrome autoimmune indotta da adiuvanti (Gherardi and Authier, 2012). Studi su animali suggeriscono che vi siano anche dei fattori genetici collegati con lo squilibrio tra sottopopolazioni di linfociti TH1/TH2 (Authier et al., 2006). È stata proposta una colorazione

specifica che favorirà la diagnosi della malattia mediante biopsia (Chkheidze et al., 2017). Questo tipo di diagnostica potrebbe aiutare nella differenziazione rispetto a sindromi neurologiche demielinizzanti e nelle cause di risarcimento per eventuali danni post-vaccinici.

Il dibattito su vaccini e autismo si è riaperto recentemente, dopo che negli Stati Uniti sono state pubblicate delle ricerche sistematiche sulla salute di bambini vaccinati e non vaccinati. Una pagina del web dei Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) degli Stati Uniti, che in precedenza affermava che non vi era alcun collegamento tra vaccini e autismo, è stata modificata il 19 novembre 2025 (Taylor, 2025). La pagina ora recita: “L’affermazione ‘i vaccini non causano l’autismo’ non è un’affermazione basata sull’evidenza” e prosegue affermando: “Studi scientifici non hanno escluso la possibilità che i vaccini infantili contribuiscano allo sviluppo dell’autismo”. Afferma poi che storicamente il CDC e altre agenzie sanitarie federali hanno detto al pubblico che i vaccini non causano l’autismo per “prevenire l’esitazione vaccinale”.

D’altra parte, nel luglio 2025, un articolo su *Annals of Internal Medicine* ha sostenuto che l’esposizione precoce ai vaccini adiuvati con alluminio non sarebbe associata a un aumento del rischio di autismo (Andersson et al., 2025). L’argomento è sostenuto sulla base della mancata correlazione tra quantità di alluminio iniettato e incidenza di autismo in Danimarca. Tuttavia, sebbene ampiamente citato come prova rassicurante, un esame di

altri esperti della tossicità dell'alluminio ne ha rivelato importanti carenze metodologiche e concettuali (Crepeaux et al., 2025). In particolare, lo studio danese dimostra una comprensione limitata della tossicologia dell'Al che ha un andamento tipicamente non-lineare, debolezze nella progettazione della coorte e nell'analisi statistica e un'insufficiente trasparenza riguardo ai potenziali conflitti di interesse. Queste carenze impediscono di trarre conclusioni significative sulla sicurezza dell'alluminio usato come adiuvante, in particolare in relazione agli esiti neuroevolutivi e autoimmuni, e richiedono la necessità di indagini più rigorose, trasparenti e scientificamente fondate.

Capitolo 3

PECULIARITÀ DEI VACCINI ANTI-COVID

I vaccini anti-Covid⁴ hanno delle peculiarità che li rendono unici e che spiegano anche molte delle reazioni avverse osservate, con una incidenza nettamente superiore ai vaccini convenzionali. SARS-CoV-2, come altri coronavirus, utilizza la glicoproteina Spike (altrimenti detta proteina S) dell'involucro per attaccarsi alla cellula attraverso il suo legame con l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2), esposto sulla membrana di diversi tipi di cellule e che agisce quindi come recettore del virus nel tratto respiratorio superiore e inferiore, nella bocca e nella mucosa intestinale **(Figura 4)**. La proteina S è composta da due subunità legate in modo non covalente (S1 e S2) che derivano dalla scissione furin-mediata della proteina S nella rete trans-Golgi durante il transito del virus. Le proteine S si assemblano quindi come trimeri sull'involucro del virus, conferendo così l'aspetto simile a una corona. La Spike si lega al recettore ACE2 tramite una parte della molecola chiamata RBD (receptor binding domain) nella subunità S1.

Sulla base di questa conoscenza, gli scienziati si sono concentrati sulla proteina S come miglior antigene candidato per l'immunizzazione. Bloccare questa interazione con un anticorpo poteva sembrare una buona strategia, ma la fretta e la competizione per il mercato hanno fatto passare in secondo

4) Se questi prodotti biotecnologici soddisfino la definizione di "vaccino" o debbano invece essere considerati pro-farmaci è oggetto di dibattito. Il fatto che non impediscano l'infezione né la trasmissione e protegga solo dalle conseguenze più gravi alcuni soggetti, indica che non sono vaccini immunizzanti ma piuttosto dei pro-farmaci. Tuttavia, per semplicità in questo lavoro sono chiamati "vaccini".

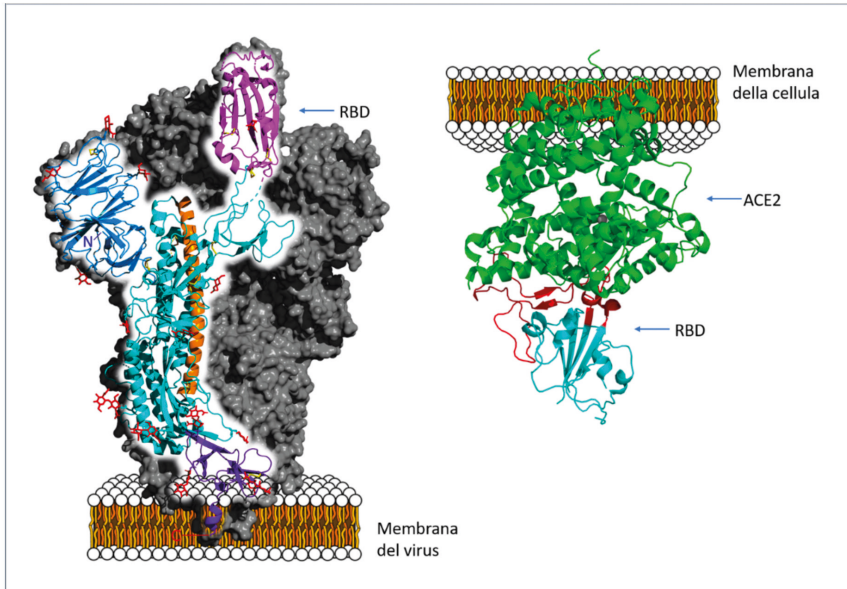


Figura 4. Proteina S e suo recettore. A. Glicoproteina S da SARS-CoV-2. È evidenziata la struttura molecolare di un monomero, mentre l'intera proteina (in grigio) è un omotrimerico. Di seguito sono elencati da N-terminale (lettera N) a C-terminale (C): dominio N-terminale (blu), dominio di legame del recettore ACE2 (magenta), struttura generale (ciano), elica centrale (arancione, rivolta all'interno dell'omotrimerico) e dominio connettore (viola, ancora la proteina S all'involucro lipidico del virus). Giallo: legami disolfuro. Rosso: carboidrati. Blocco grigio: membrana lipidica del virus. B. Legame della Spike di coronavirus con recettore ACE2 (in verde). Figure riprodotte con permesso Wikimedia Commons. Per la struttura di ACE2 vedi (Li et al., 2005).

piano i problemi della sicurezza, che qui saranno evidenziati.

Le grandi case farmaceutiche hanno progettato e prodotto vaccini biosintetici o su vettori virali geneticamente modificati in grado di indurre nell'ospite la sintesi di proteina S e stimolare il sistema immunitario

a produrre anticorpi neutralizzanti, in particolare verso la regione di interazione chiamata RBD. Nei vaccini biogenetici l'antigene che dovrebbe immunizzare viene prodotto all'interno della cellula ospitante. L'mRNA è contenuto all'interno di nanoparticelle lipidiche (LNP), contenenti colesterolo e fosfolipidi associati a polietilenglicole.

I vaccini Pfizer-BioNTech (BNT162b2, Comirnaty) e Moderna (mRNA-1273, Spikevax), utilizzano entrambi una piattaforma di nanoparticelle lipidiche (LNP) per veicolare l'informazione genetica (mRNA) che istruisce, le cellule dell'ospite a sintetizzare la proteina S. Sono stati tra i primi vaccini ad essere approvati per l'uso di emergenza nel dicembre 2020 e sono attualmente ancora i tipi più diffusi negli Stati Uniti e in Europa. Rapidamente furono approvati anche vaccini basati su adenovirus, come quello Astrazeneca e Johnson & Johnson (Janssen).

L'mRNA del vaccino è stato progettato per aumentare la sua stabilità, per sfuggire alla degradazione cellulare e per garantire la produzione della proteina S con l'RBD accessibile al sistema immunitario. È interessante notare che la sequenza del vaccino mRNA mantiene il sito di clivaggio della furina (un tratto dei quattro aminoacidi basici Arg-Arg-Ala-Arg alla giunzione S1-S2) come nella sequenza virale, e questo ha implicazioni per la generazione del peptide S1 solubile. La sequenza originale della proteina è stata leggermente modificata (cioè, K986 e V987 nella subunità S2 sono state sostituite da due proline) per indirizzare la sintesi della proteina S con

una conformazione stabilizzata di “pre-fusione” (aperta), come quella che interagisce con i recettori ACE2 delle cellule e verso la quale dovrebbero reagire gli anticorpi neutralizzanti.

Per stabilizzare l'mRNA e quindi migliorare la sua traduzione, i vaccini mRNA anti-Covid-19 hanno una importante modifica rispetto alla Spike naturale. Normalmente, l'RNA virale è riconosciuto dalle cellule umane come estraneo e questo innesca reazioni di difesa che ne compromettono la traduzione in proteine, dirigendone al tempo stesso la degradazione. Negli iniettabili Pfizer-BioNTech (BNT162b2-Comirnaty) e Moderna (mRNA-1273), le basi azotate dell'uridina sono state sostituite da “pseudouridina” e metilate, quindi sono chiamate N₁-metilpseudouridina (m₁Ψ). Questa modifica produce basi azotate più stabili e aggira la sorveglianza immunitaria verso mRNA estraneo da parte dei recettori toll-like, prolungandone la permanenza nel corpo.

Per stabilizzare ulteriormente l'mRNA e aumentare la produzione di proteine S, alla molecola di mRNA sono stati aggiunti una lunga coda di poli(A) e l'UTR 3' della globina umana. È stata aggiunta una sequenza leader, per la traduzione nei ribosomi associati al reticolo endoplasmatico, per garantire l'inserimento della proteina S nella membrana plasmatica.

Quanto alla biodistribuzione, inizialmente i produttori avevano sostenuto che l'mRNA del vaccino sarebbe rimasto localizzato nel sito di

iniezione (“in situ”) e sarebbe stato degradato entro pochi giorni, come avviene per il normale mRNA. Tuttavia, le osservazioni del mondo reale contraddicono questa previsione. La proteina S è stata rilevata nel plasma di alcuni vaccinati con mRNA-1273 anche mesi dopo l’iniezione. Il fatto che la proteina S del vaccino differisca dalla proteina di tipo selvatico (cioè del virus) apre la strada alle analisi di spettrometria di massa che, mediante digestione con tripsina (che non taglia la doppia prolina) differenziano facilmente la Spike sintetica da quella del virus. Un articolo di rassegna di László G. Boros e altri autori tra cui gli italiani Carlo Brogna e Marina Piscopo (Boros et al., 2024) si concentra sui principi di biochimica medica, proteomica e deutenomica che spiegano il persistente fenomeno della permanenza nella circolazione delle proteine S dopo l’inoculo dei prodotti biogenetici Covid-19, con danno funzionale correlato agli organi in cui le proteine arrivano o in cui sono prodotte. L’esame mediante spettrometria di massa di campioni di sangue umano ha riportato la presenza di frammenti specifici della proteina S di vaccini a base di mRNA nel 50% dei campioni fino a 187 giorni dopo la vaccinazione.

Chi ha sviluppato i vaccini e farmaci a mRNA ha ignorato molti principi di base della biochimica medica, della fisiologia, della proteomica e della deutenomica, tanto che si è parlato di “apprendisti stregoni”⁵.

5) “Les apprentis sorciers: Tout ce que l’on vous cache sur l’ARN messenger”, di Alexandra Henrion Caude. Versilio 2023.

L'argomento se i rischi della vaccinazione possano in alcune circostanze superare i benefici della difesa contro le malattie non rientra nell'ambito di questo documento, che si concentra invece sui meccanismi molecolari degli eventi avversi successivi alla vaccinazione. Migliorare la conoscenza scientifica degli eventi avversi è di grande importanza per migliorare l'efficacia generale del sistema di prevenzione vaccinale. Scienze di base come l'immunopatologia, la patologia cellulare e la fisiopatologia del sistema cardiovascolare possono aiutare a capire se e come gli eventi avversi possano effettivamente essere collegati ai meccanismi della vaccinazione a mRNA. Partendo dalle teorie scientifiche che spiegano come funzionano i vaccini a mRNA anti-Covid-19, questo lavoro si concentra sui meccanismi cellulari, immunologici e fisiopatologici che potrebbero essere alla base delle peculiari reazioni riportate in letteratura per la proteina S, che è il principale sistema di infettività del virus e allo stesso tempo il principale prodotto contro il quale i vaccini intendono innescare la risposta immunitaria. Il presente studio contribuisce ad approfondire la comprensione dei potenziali effetti collaterali tossici, per una valutazione completa del profilo di sicurezza di questi vaccini, che è strumentale per informare la politica di sanità pubblica e per la prevenzione e/o cura di effetti collaterali indesiderati.

L'uso e la sicurezza di questi prodotti sono particolarmente discutibili quando considerati nelle persone a rischio, in particolare quelle con malattie autoimmuni o con miocardite precedentemente segnalata (Frasca

et al., 2023). Ciò è ancor più valido se si considera l'esistenza di interventi terapeutici, oggi molto più chiaramente valutabili rispetto al passato, e la natura relativamente meno aggressiva delle nuove varianti virali.

3.1 Effetti avversi dei prodotti anti-Covid

Senza considerare le reazioni nel sito di vaccinazione, le reazioni avverse sistemiche ai vaccini Covid-19 possono essere interpretate come reazioni non solo di tipo allergico (ad esempio anafilassi) o reazioni iperinflamatorie (ad esempio ipertermia), ma anche come disturbi trombotici o coagulopatie, reazioni autoimmuni o “autoimmune-like”, tra cui anche le disautonomie. Recentemente, sono stati descritti fenomeni autoimmuni di nuova insorgenza a seguito della vaccinazione contro il Covid-19, come la sindrome da trombocitopenia trombotica immune (VITT) indotta dal vaccino (Chen et al., 2021; Franchini et al., 2021; Kowarz et al., 2022; Parums, 2021), malattie neurologiche autoimmuni (Bellucci et al., 2024; Doubrovinskaia et al., 2023; Patone et al., 2021), miocardite e pericardite (Patel et al., 2022b), vasculite cutanea o sistemica (Liang et al., 2022; Tang et al., 2023) e/o dermatomiosite (Camargo Coronel et al., 2022; Diaz-Menendez et al., 2024; Ryad et al., 2023), artrite reumatoide, malattie epatiche, nefropatia da IGA e lupus eritematoso sistemico (Chen et al., 2022).. Mentre è ormai noto che nel caso della VITT la patologia è associata alla produzione di anticorpi che riconoscono il fattore

piastrinico 4 (PF4) (Nguyen et al., 2024), in altre malattie il meccanismo molecolare o patofisiologico delle sequele post-acute della vaccinazione rimane sconosciuto.

Comprendere i meccanismi generali degli eventi avversi gravi correlati ai vaccini con mRNA modificato è necessario per una valutazione del rapporto rischio/beneficio scientificamente informata di tali vaccinazioni, anche per il futuro.

Un'idea errata, ma molto diffusa, nella teoria che sostiene tali vaccini a mRNA è considerare la proteina S come un semplice antigene estraneo ed inerte, con l'unica funzione di stimolare le difese immunitarie, come avviene per i vaccini convenzionali. In realtà, l'istruzione genetica (mRNA) codifica per una proteina "attiva", in grado di interagire con i suoi recettori in tutto il corpo, causando una serie di conseguenze biologiche e patologiche. Questo argomento è stato sviluppato dall'autore in pubblicazioni scientifiche (Bellavite, 2021a; b; c; Ferraresi and Isidoro, 2022; Polykretis et al., 2023) e in un libro (Bellavite and Isidoro, 2024). Vi sono anche importanti rassegne che spiegano come questa strategia vaccinale, basata sulla sintesi endogena di una proteina attiva sui recettori ubiquitari, finisca con innescare patologie autoinfiammatorie immediate e autoimmuni in tempi più prolungati (Frasca et al., 2023; Kanduc and Shoenfeld, 2020; Parry et al., 2023; Sacchi et al., 2023; Talotta, 2023; Yaamika et al., 2023).

Per comprendere i principali equivoci nella teoria di questi vaccini,

consideriamo ad esempio la documentazione fornita per la prima registrazione del vaccino mRNA-1273 di Moderna presso la Federal Drug Administration degli Stati Uniti. Nella presentazione che illustra il processo di immunizzazione (Moore, 2020), leggiamo che l'LNPs caricato con l'mRNA codificante la Spike si fonderebbe con la membrana plasmatica e rilascerebbe l'mRNA nelle cellule presentanti l'antigene (APC), che a loro volta produrrebbero la proteina S e la presenterebbero sulla membrana alle cellule T helper CD4+, alle cellule T citotossiche CD8+ e alle cellule B. Secondo questa teoria, il vaccino a mRNA (tra virgolette le parole tradotte dall'originale): (a) “fornisce istruzione (proteina S) direttamente al sistema immunitario” e (b) “crea efficacemente memoria immunitaria specifica in un contesto naturale (in situ)”.

Questa teoria non è corretta, perché le nanoparticelle del vaccino possono fondersi con la membrana di qualsiasi cellula che incontrano e rilasciare lì il loro carico utile. Ciò implica che l'mRNA può dirigere la sintesi della proteina S non esclusivamente nelle cellule muscolari o nelle APC, ma anche in altre cellule somatiche. Qualsiasi cellula somatica e del sistema immunitario può essere “trasfettata” con l'mRNA veicolato. Inoltre, una cellula che esprime la proteina Spike è percepita dal sistema immunitario come una cellula “infettata da virus” e attaccata dai linfociti T e dagli anticorpi indotti contro la Spike. Le cellule che producono la Spike e che muoiono in seguito a questo attacco (o al contatto con la Spike stessa che ha tutta una serie di

funzioni effettrici citotossiche, possono a loro volta liberare la proteina S e/o i suoi frammenti. Infatti, alti livelli di proteine S si trovano nella circolazione dei vaccinati con miocardite (Yonker et al., 2023).

Ci troviamo di fronte a esiti imprevisi, poiché la trasfezione dell'mRNA potrebbe avvenire in modo aspecifico in qualsiasi cellula, comprese cellule endoteliali, cardiache e cellule parenchimali di organi distanti, in cui l'mRNA dirigerebbe quindi la sintesi persistente della proteina S modificata (stabilizzata in conformazione aperta). L'mRNA dirige la sintesi di Spike ovunque, anche in siti molto distanti dal sito di inoculazione. Per esempio un lavoro (Frasca et al., 2023) ha trovato la Spike espressa nel cuore in un alto numero di persone che hanno sviluppato la miocardite dopo il vaccino, identificata tramite immunoistochimica di biopsie cardiache. Recentemente la rivista *J. Clin. Neuroscience* ha pubblicato un articolo su 19 casi di emorragia cerebrale post-vaccinica infiammatorie (Ota et al., 2025). La proteina Spike è stata rilevata nelle arterie cerebrali nel 43,8% dei pazienti colpiti da emorragia cerebrale post-vaccinica, anche fino a 17 mesi dopo la vaccinazione. Inoltre, è stata osservata infiltrazione di cellule. Gli autori concludono che i risultati sollevano notevoli preoccupazioni in merito alla biodistribuzione dei prodotti inoculati e alla loro sicurezza a lungo termine.

Il motivo per cui è possibile trovare la Spike in siti distali rispetto al sito di iniezione è che le particelle lipidiche si muovono in tutto il circolo sanguigno e posso raggiungere tutti gli organi (biodistribuzione). Esse

riescono a passare, in parte, anche la barriera emato-encefalica e pertanto danneggiare il sistema nervoso. Questo spiega il fatto che, dopo gli effetti più diffusi post-vaccino, come dolore al braccio, febbre, malesseri e mialgia, gli effetti più comuni (riportati da AIFA), sono effetti di tipo neurologico.

Tra i meccanismi chiave che spiegano tutti gli eventi avversi ci sono i seguenti: a) la produzione, innescata da un mRNA estraneo, di Spike in ogni tipo cellulare, e b) la possibilità (voluta da chi ha disegnato il meccanismo d'azione) che ci sia l'esposizione sulla membrana della proteina Spike. Partendo da quest'ultima, l'esposizione sulla membrana cellulare della Spike innesca sicuramente un attacco da parte di anticorpi (anti-Spike), che a loro volta possono innescare reazioni citotossiche mediate dal complemento o citotossicità di tipo ADCC (anticorpo mediata). Invece, la sintesi all'interno della cellula della proteina Spike, induce la presentazione antigenica da parte delle molecole MHC di classe I (le molecole del maggior complesso di istocompatibilità, presenti su tutte le cellule che presentano gli antigeni endogeni alle cellule T CD8+, citotossiche). Le molecole MHC di classe I normalmente "presentano" epitopi (pezzi di proteine endogenamente prodotte, inclusa la Spike, nel caso dei prodotti a mRNA) ai linfociti T CD8+ attraverso un fenomeno che è chiamato "cross-presentazione". Normalmente soltanto antigeni "self" possono essere presentati secondo questo meccanismo nella maggior parte delle cellule (durante l'omeostasi), oppure antigeni derivanti da patogeni intracellulari, inclusi i virus.

I virus penetrano solo all'interno di specifici tipi cellulari, suscettibili all'infezione, cioè infettano solo cellule "permissive", a non qualunque tipo cellulare. Invece, l'mRNA sintetico, veicolato attraverso le particelle lipidiche, entra in qualsiasi cellula, dunque qualsiasi cellula può subire prevedibilmente l'attacco dei linfociti T CD8+, proprio come accadrebbe a cellule infettate da virus. Si innesca pertanto una reazione che somiglia ad una reazione autoimmune ("autoimmune-like").

La cross-presentazione è un meccanismo molto importante di difesa dall'autoimmunità. Infatti, a parte le cellule infettate da virus (quelle permissive per il virus), soltanto le cellule dendritiche sono in grado di mediare la cross-presentazione, al fine di attivare la risposta ad una infezione di un patogeno intracellulare. Purtroppo, come già accennato sopra, l'mRNA non discrimina e non entra soltanto nelle cellule dendritiche, ma in ogni cellula. Se l'mRNA entrasse, per esempio, in cellule del sistema immunitario come i linfociti, potrebbe avvenire una eliminazione "fratricida" delle cellule del sistema immunitario. Ciò può spiegare l'indebolimento del sistema immunitario conseguente al vaccino a mRNA.

Le Spike esposte sulla membrana dell'endotelio possono rendere l'endotelio bersaglio di anticorpi e cellule citossiche, sempre attraverso un meccanismo autoimmune-like, e nel contempo possono interagire con i recettori ACE2 esposti sulla membrana delle piastrine, con possibile trasduzione di un segnale attivatore che favorisce l'aggregazione (trombosi)

e il rilascio di serotonina. Analogamente, la Spike può legarsi a recettori su cellule infiammatorie e leucociti basofili, innescando il rilascio di citochine e istamina (Mobini et al., 2021; Schroeder and Bieneman, 2022).

La gravità delle conseguenze per l'ospite a seguito della vaccinazione dipenderà dal tipo e dal numero di cellule colpite e dal tessuto in cui si verifica la reazione. Ad esempio, la miocardite è considerata una sicura reazione avversa alla vaccinazione mRNA. Il fatto che questo evento sia più frequente dopo la seconda dose e si verifichi alcuni giorni dopo l'inoculazione, suggerisce un meccanismo immunomediato analogo ad una reazione autoimmune (come descritto sopra). Purtroppo, come anticipato sopra, l'emivita dell'mRNA è molto lunga. Pertanto, già dopo la prima dose possono esserci reazioni avverse gravi dovute a fenomeni autoimmune-like. Infatti, sono necessari circa 15 giorni per l'attivazione di una immunità antigene specifica. Dopo l'attivazione di anticorpi e cellule citotossiche, il sistema immunitario continua ad "incontrare" e percepire le cellule che producono Spike come cellule infettate da virus. Alla seconda dose, tale meccanismo è ulteriormente rinforzato, con citotossicità sistemica.

3.2 Il “boost” e l'immunità addestrata

A causa della rapida perdita di efficacia protettiva indotta dagli attuali vaccini a mRNA, sono state previste somministrazioni multiple con l'idea di

dare una “spinta” periodica al sistema immunitario. Anche se i “richiami” vaccinali hanno lo scopo di aumentare il tasso di anticorpi specifici, le conseguenze di queste ripetute dosi sull’immunità innata e adattativa non sono ben note. Per quanto riguarda l’immunità innata, una nozione relativamente recente è che anche le cellule di difesa innata (linfociti natural killer, granulociti, macrofagi, cellule dendritiche) possono sviluppare una “memoria”, un processo chiamato immunità addestrata (“trained immunity”) (Netea et al., 2020; Tercan et al., 2021). L’immunità innata ha una memoria a lungo termine a causa della riprogrammazione epigenetica della cromatina cellulare e la capacità di una maggiore reattività rimane quando l’inflammazione si risolve (Drummer et al., 2021). Nei monociti e nei macrofagi, questa riprogrammazione epigenetica è stata associata ad un aumento della produzione di citochine e ad uno spostamento metabolico dalla fosforilazione ossidativa alla glicolisi (van der Meer et al., 2015). Si tratta, in altre parole, di una forma di memoria legata alle cellule fagocitarie, diversa da quella anticorpale, che “imparano” da ripetute sollecitazioni con sostanze estranee e questo potrebbe essere anche nel caso di ripetute vaccinazioni.

Questo fenomeno potrebbe essere vantaggioso in termini di risposta specifica verso i microbi, ma la stessa immunità addestrata può diventare “disadattativa” in malattie caratterizzate da infiammazione sistemica cronica, come l’aterosclerosi e il cancro (Netea et al., 2020; Tercan et

al., 2021). Inoltre, anche alcune cellule non immunitarie come le cellule endoteliali e i fibroblasti mostrano caratteristiche immunitarie addestrate, e questo è stato visto anche in relazione all'infezione da coronavirus (Shao et al., 2021). A lungo termine, possibili esiti potrebbero essere malattie infiammatorie croniche vascolari o l'esacerbazione di una preesistente aterosclerosi (Bellavite et al., 2023). Infatti, quest'ultima è una malattia

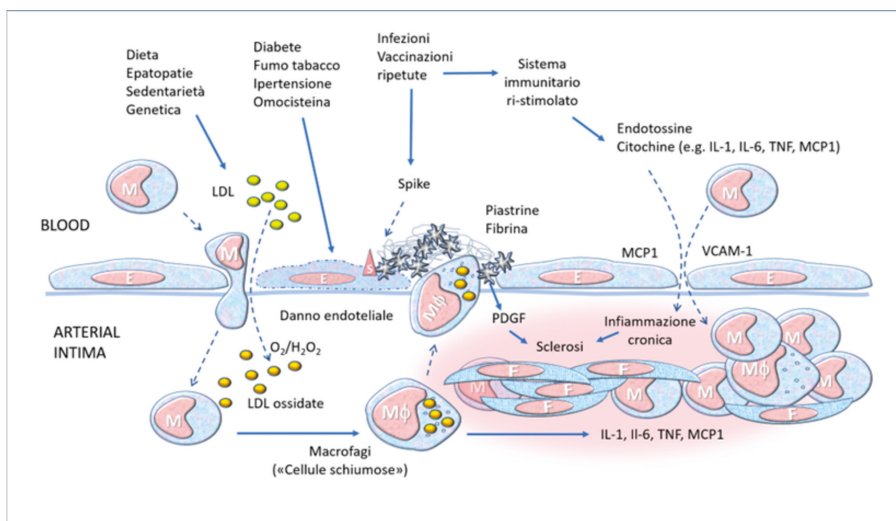


Figura 5. Stimolazione dell'immunità innata ("addestrata") e meccanismi dell'aterosclerosi, vista come malattia infiammatoria cronica. Una serie di fattori patogeni ben noti (in alto) causano danno alla parete, con sviluppo di una placca fibrosa nel tessuto sotto-endoteliale; su questi si può sovrapporre il "boost" ripetuto della Spike. M: monociti; MF: Macrofagi; E: cellule endoteliali; F: fibroblasti; LDL: lipoproteine a bassa densità; VCAM-1: proteina di adesione delle cellule vascolari 1; PDGF: fattore di crescita derivato dalle piastrine; TNF: fattore di necrosi tumorale; IL: interleuchina; MCP1: proteina chemiotattica monocitica-1 (CCL2). Freccie linea continua: azione, operazione; freccie tratteggiate: movimento, spostamento.

infiammatoria cronica della parete vascolare che coinvolge anche le cellule fagocitiche monocito-macrofagiche (Lacy et al., 2019) **(vedi Figura 5)**.

La patologia potrebbe essere ulteriormente accentuata da condizioni predisponenti croniche come l'iperinsulinemia, che ha un impatto notevole nella patologia vascolare e persino oncologica (Fazio et al., 2024; Fazio et al., 2023). Ulteriori studi e test confermeranno se la somministrazione ripetuta di stimoli vaccinali a lungo termine avrà un impatto negativo sul sistema cardiovascolare. Ciò pone la questione se il rischio di contrarre la malattia virale, che provoca reazioni forti e acute ma lascia un'immunità completa e duratura (Diani et al., 2022), sia paragonabile al rischio di effetti collaterali della vaccinazione, che dando protezione a breve termine richiede somministrazioni ripetute (ogni 3-5 mesi) e quindi potrebbe scatenare o aggravare patologie infiammatorie croniche.

Inoltre, dovrebbero essere considerati altri meccanismi che potrebbero contribuire ai disturbi cardiovascolari associati al vaccino (Heidecker et al., 2022). È stato ipotizzato che la vaccinazione contro il Covid-19 possa aggravare una preesistente autoimmunità specifica T-mediata del cuore. L'infiltrazione di linfociti T CD3+ è stata segnalata nella miocardite acuta dopo la vaccinazione con BNT162b2 mRNA Covid-19 (Kiblböeck et al., 2022). Dovrebbe essere considerato anche un ruolo degli ormoni sessuali sull'infiammazione del miocardio dopo l'infezione da Covid-19 o la vaccinazione dell'mRNA, dato che il testosterone e gli estrogeni suscitano effetti opposti sulla risposta delle cellule T.

Questi meccanismi non sono indipendenti e possono sovrapporsi e agire sinergicamente. Si apre così un nuovo capitolo della vaccinologia, forse inaspettato per gli stessi inventori dei vaccini, che andrebbe approfondito poiché le patologie associate hanno un enorme impatto sulla valutazione del rischio da vaccino. Inoltre, la conoscenza dei fattori meccanicistici coinvolti nel danno da vaccino potrebbe aiutare ad allestire una migliore diagnostica (ad es. D-dimero, misurazione dell'istamina o della triptasi, della troponina, schemi di citochine plasmatiche, misurazione accurata della pressione sanguigna, valutazione del rischio genetico, ecc.) e più appropriati e tempestivi interventi terapeutici.

Per quanto riguarda invece la risposta adattativa, ripetuti boosters potrebbero essere responsabili di fenomeni che portano all'esaurimento delle risposte protettive. Linfociti "esauriti" sono stati osservati anche durante il Covid-19 grave. La diminuzione delle cellule T regolatorie (Treg) è un altro fenomeno osservato comunemente nelle reazioni post-vaccinali e comporta una maggiore tendenza alla auto-immunità.

Inoltre, numerosi lavori hanno dimostrato che ripetute dosi di mRNA inducono anticorpi anti-Spike del tipo IgG4, invece delle risposte protettive di tipo IgG1 e IgG3 (Aurelia et al., 2025; Buhre et al., 2022; Valk et al., 2024; Zhang et al., 2024). Le IgG4 potrebbero non essere così protettive durante le infezioni successive, ma addirittura favorire la patologia. Infatti, modificando la classe di IgG, il sistema immunitario si protegge da una eccessiva stimolazione tendendo a diventare "tollerante" verso gli antigeni che incontra in ripetuti "booster"

(Uversky et al., 2023). Ciò può non solo essere determinato da numerose successive inoculazioni, ma anche dalla cronica persistenza della proteina Spike, per mesi dopo la somministrazione di questi farmaci. La pancreatite autoimmune correlata a IgG4 (IgG4-RD) è stata associata alla vaccinazione Covid-19 basata su mRNA (Patel et al., 2022a).

Capitolo 4

LA SINDROME POST-ACUTA DA VACCINI COVID (PACVS)

Il Covid-19 può portare a complicazioni che prolungano il decorso della malattia e ne rendono più difficile il trattamento (“Covid lungo” o “sindrome post-acuta da Covid-19”, PACS), soprattutto in relazione alla gravità della malattia (Acosta-Ampudia et al., 2022; Angeli et al., 2023; Dotan et al., 2021; Soriano et al., 2022). Queste complicazioni sono segnalate nel 10-20% dei pazienti (Davis et al., 2023; Sotzny et al., 2022) e sono più comuni nei pazienti ospedalizzati (Ballering et al., 2022). I dati attualmente disponibili mostrano che i fattori di rischio più importanti per la PACS sono il Covid-19 acuto con ricovero in terapia intensiva, sesso femminile, numero e intensità dei sintomi durante la prima settimana di malattia (Skladanek et al., 2024).

Il nostro studio osservazionale su pazienti colpiti da Covid-19 (Fazio et al., 2021) ha dimostrato che molti di quelli trattati tardivamente (soprattutto per le linee-guida che raccomandavano “vigile attesa”) avevano malattia più prolungata, alterazioni radiografiche polmonari e consistenti turbe della coagulazione (D-dimero alzato) anche molte settimane dopo la fase acuta.

La PACS si verifica anche in individui vaccinati a seguito di infezioni da SARS-CoV-2 (Al-Aly et al., 2022), sebbene con un’incidenza leggermente inferiore negli individui vaccinati rispetto a quelli non vaccinati (9,5% contro 14,2%) (Ayoubkhani et al., 2022).

Sta diventando chiaro che anche le vaccinazioni contro SARS-CoV-2 possono essere seguite da una condizione patologica subacuta o cronica,

la cosiddetta sindrome post-vaccinazione (PVS) (Krumholz et al., 2023), o sindrome post-vaccinazione Covid prolungata (LPCVS) (Finsterer, 2022a; Finsterer and Scorza, 2022; Scholkmann and May, 2023; Semmler et al., 2023), o infine sindrome post-acuta da vaccinazione anti-Covid (PACVS) (Finsterer, 2024; Mundorf et al., 2024; Scholkmann and May, 2023). La distinzione tra PACVS e PACS è anche difficile perché la maggior parte dei

Localizzazione	Segni e sintomi
Cute	Prurito, orticaria, eritema, eczema, comparsa di angiomi rubini, dermatite da infezione virale, ecchimosi, petecchie.
Sistema respiratorio	Difficoltà respiratorie anche per piccoli sforzi, broncospasmo, asma, fibrosi polmonare
Apparato gastrointestinale	Dolori addominali, diarrea, nausea, alterazioni dell'alvo, disbiosi e alterazione del microbiota (per azione diretta sui batteri intestinali, il coronavirus in questo caso si comporta da batteriofago)
Cardiovascolare	Ipotensione, Ipertensione, sincope, tachicardia da cambiamenti di posizione dal clinostatismo in ortostatismo, extrasistoli, passaggio da bradicardia a tachicardia improvvisa, senso di oppressione al petto, fino alla miocardite e pericardite.
Sistema Nervoso Centrale	Brain fog (nebbia mentale), amnesie e difficoltà di concentrazione, mal di testa ricorrenti, cefalea con aurea, fenomeno della nebbia visiva, alterazione del visus, decadimento cognitivo progressivo accelerato.
Sistema Nervoso Periferico	Parestesie degli arti periferici, sensazione di avere una "morsa" a livelli del terzo inferiore della tibia come l'elastico di un calzino che stringe.
Sistema muscolare e scheletrico	Dolori osteomuscolari
Generale	Astenia, sensazioni di bruciori interni

Tabella 1. Segni e sintomi della PACVS

pazienti ha sia un'infezione virale che una vaccinazione nella propria storia clinica negli ultimi anni. I principali segni e sintomi della PACVS sono riportati in tabella 1.

I pazienti con PACVS sono molto sofferenti e la loro vita è stata molto influenzata dalla malattia, inclusi lavoro, istruzione, mobilità e indipendenza. Le persone possono avere sintomi ampi e fluttuanti, che possono cambiare natura nel tempo.

Molti segni e sintomi della PACVS, che caratterizzano un disturbo del sistema autonomo e delle risposte immunoendocrine alla vaccinazione, sono simili a quelli della PACS, suggerendo una patogenesi almeno parzialmente comune (Bellucci et al., 2024; Hotz et al., 2024; Scholkmann and May, 2023). Anche i meccanismi autoimmuni sono stati coinvolti negli effetti avversi della vaccinazione (Bellavite et al., 2023; David et al., 2021; Finsterer, 2022c; Mingot-Castellano et al., 2022; Polykretis et al., 2023), ma non è chiaro quale tipo di antigeni e anticorpi siano coinvolti.

Il rischio di sviluppare una malattia epatica autoimmune (Ueno et al., 2023) o una malattia renale (Fenoglio et al., 2022) aumenta dopo la vaccinazione contro il Covid-19. Inoltre, il rischio di sviluppare il lupus eritematoso sistemico è 1,16 volte più alto negli individui vaccinati rispetto ai controlli e una vaccinazione di richiamo è stata associata a un aumento del rischio di alcune malattie autoimmuni tra cui alopecia areata, psoriasi e artrite reumatoide

(Jung et al., 2024). Rispetto a soggetti sani come controlli (operatori sanitari), i pazienti affetti da artrite reumatoide sviluppano più frequentemente artralgia, e l'artralgia è più duratura (Takatani et al., 2023). Sintomi neurologici come stato mentale alterato, disturbi del movimento e del linguaggio, convulsioni e disturbi comportamentali sono stati descritti come sequele di encefalite autoimmune, sia a seguito del Covid-19 che dei suoi vaccini (Samim et al., 2022). Nell'ultima revisione della letteratura, sono state segnalate sequele nel 36,7% dei casi associati al Covid-19 e nel 76,9% dei casi associati al vaccino.

Sono stati segnalati anche sintomi infiammatori cutanei come sequele a lungo termine dei vaccini Covid-19 (Camargo Coronel et al., 2022; Diaz-Menendez et al., 2024; Liang et al., 2022; Ryad et al., 2023; Tang et al., 2023). Alcuni hanno stimato che la prevalenza di PACVS sia intorno allo 0,02% dei soggetti vaccinati (Mundorf et al., 2024); tuttavia, data la recente definizione della sindrome e la difficoltà del suo riconoscimento come entità nosologica a sé stante, il dato deve essere considerato come molto preliminare.

Pazienti con PACVS possono presentare sintomi sovrapposti a quelli della sindrome di Guillain-Barré (GBS), altra malattia sicuramente associata a vaccinazioni "convenzionali" (Babazadeh et al., 2019; Maglione et al., 2014; Miranda et al., 2017) e Covid-19 (Frontera et al., 2022; Wallace et al., 2023; Woo et al., 2021). In un caso tipico, la GBS si è manifestata con lesioni multiple dei nervi cranici, neuropatia delle piccole fibre, sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) e/o ipotensione ortostatica e disturbi sensoriali negli arti

superiori e inferiori (Finsterer, 2024). La PACVS è stata diagnosticata mesi dopo l'insorgenza, ma nonostante la diagnosi tardiva, il paziente ha tratto beneficio dai glucocorticoidi, dalla plasmaferesi ripetuta e da molteplici trattamenti sintomatici. Il caso dimostra che una diagnosi tardiva di PACVS può comportare un ritardo nel trattamento appropriato e il prolungamento dei sintomi invalidanti (Finsterer, 2024). Pazienti e medici devono essere informati sulla PACVS per migliorare la gestione diagnostica e terapeutica in termini di costi per i pazienti e per il sistema sanitario.

Sia l'infezione da SARS-CoV-2 che i vaccini Covid-19 possono provocare deficit neurologici (Baig et al., 2020; Garg et al., 2023). L'incidenza di effetti avversi neurologici e cardiovascolari con questi vaccini è risultata più elevata rispetto a quanto precedentemente osservato con i vaccini per altre epidemie di infezioni virali (Lamprinou et al., 2023). Sono state segnalate incidenze di paralisi di Bell, sindrome di Guillain-Barré, mielite trasversa, neurite ottica e diverse lesioni dei nervi periferici (Assiri et al., 2022; Lu et al., 2021). Già nella fase di sperimentazione dei vaccini anti-Covid-19 sono comparse segnalazioni di malattie neurologiche autoimmuni e in particolare della mielite trasversa, tanto che per qualche tempo la sperimentazione del vaccino adenovirale (Astrazeneca) fu sospesa⁶. Altri casi furono segnalati in seguito tanto che oggi questa grave malattia è considerata una possibile complicazione delle vaccinazioni (Alabkal et al., 2021; Hirose et

6) <https://www.washingtonpost.com/health/2020/09/09/astrazeneca-vaccine-trial-halt-faq/>

al., 2021; Notghi et al., 2021).

Alla luce del fatto che le cellule della linea umana HEK293, in cui vengono coltivati gli adenovirus del vaccino, sono di lignaggio neuronale e che la proteina Spike del virus presenta molte omologie con le proteine umane, la possibilità di un innesco di malattie neurologiche autoimmuni non può essere esclusa in linea di principio. Comprendere questa possibilità potrebbe aiutare a ispezionare meglio le reazioni di anticorpi e linfociti che vengono innescate dal vaccino, misurando eventuali autoanticorpi contro le proteine neuronali nel siero dei volontari (Bellavite, 2021a).

A seguito della vaccinazione Covid-19 Sono state segnalate anche neuropatie delle piccole fibre (Finsterer, 2022b; Hosseini and Askari, 2023; Mastropaolo and Hasbani, 2023) e paralisi del nervo facciale, neuropatia vestibolo-cocleare e neuropatia del nervo glossofaringeo, con conseguente intorpidimento del viso, della lingua e perdita dell'udito (Hosseini and Askari, 2023). È stata osservata anche un'encefalomielite acuta disseminata dopo la prima e la seconda dose del vaccino (Nabizadeh et al., 2023). L'insorgenza di malattie autoimmuni post-vaccino Covid-19 è stata segnalata insieme a casi di malattie neurologiche o lupus eritematoso sistemico di nuova insorgenza con complicazioni neurologiche (Alqatari et al., 2023). Il 33% degli eventi avversi successivi alla vaccinazione Covid registrati nel Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) erano eventi avversi neurologici (Frontera et al., 2022).

Il trasporto attraverso la barriera ematoencefalica è possibile solo se essa è già stata violata o danneggiata dalla proteina S circolante, il che è stato suggerito da recenti risultati in un paziente con encefalite che aveva ricevuto i vaccini AstraZeneca e Moderna (Rastogi et al., 2022) e studi hanno anche dimostrato che le citochine derivate dalle cellule gliali attivate dalla proteina S₁ possono indurre la morte delle cellule neuronali nei topi (Oh et al., 2022). Studi meccanicistici hanno indicato che la proteina S attraversa la barriera ematoencefalica mediante transitosi adsorbente e che l'ACE2 è coinvolto nell'assorbimento cerebrale e polmonare (Rhea et al., 2021). I meccanismi sottostanti nelle neuropatie autoimmuni post-vaccinali coinvolgono una combinazione di patologia infiammatoria, vascolare e danno mediato dal sistema immunitario al tessuto neuronale.

Sebbene i meccanismi possano differire significativamente a causa della complessa composizione delle nanoparticelle lipidiche o dei vaccini adenovirali, il principale responsabile nel determinare gli eventi avversi è la proteina S, che in qualche modo simula l'azione patogena del virus e innesca risposte immunitarie disregolate, probabilmente con un meccanismo di mimetismo molecolare o di anti-idiotipo (Angeli et al., 2022; Bellavite et al., 2023; Chen et al., 2022; Devaux and Camoin-Jau, 2023; Kowarz et al., 2022; Parry et al., 2023; Polykretis et al., 2023; Trougakos et al., 2022). Nunez-Castilla et al. hanno identificato due di questi mimetismi (Nunez-Castilla et al., 2022). Il motivo TQLPP (Treonina-Glutamina-Leucina-Prolina-Prolina) è presente sia nella proteina S che nella

trombopoietina e la reazione crociata degli anticorpi con la trombopoietina può indurre trombocitopenia e quindi emorragie. Un altro motivo, ELDKY (Glutammico-Leucina-Aspartico-Lisina-Valina) è condiviso in numerose proteine umane, come una protein-chinasi coinvolta nell'attivazione piastrinica e la tropomiosina, che è collegata alle malattie cardiache.

Sia il virus SARS-CoV-2 che la proteina S sintetizzata dai vaccini condividono una notevole omologia con proteine o peptidi umani, con un evidente potenziale di indurre malattie autoimmuni (Kanduc, 2021; Kanduc and Shoenfeld, 2020; Lyons-Weiler, 2020; Sotzny et al., 2022; Vojdani and Kharrazian, 2020). È inoltre importante ricordare il contributo delle nanoparticelle lipidiche (LNP) e di altri elementi caratterizzanti questi vaccini, come il polietilenglicole, i lipidi cationici (rispettivamente ALC 0315 e SM-102 per Comirnaty di Pfizer/Biontech e per mRNA 1273 di Moderna), i fosfolipidi e il colesterolo, che possono agire come adiuvanti e quindi promuovere reazioni autoimmuni. Le molecole ALC-0315, una volta penetrate e rilasciate nel citosol, dopo lo smontaggio dell'involucro LNP, stimolano la secrezione di citochine proinfiammatorie (come IL-1 beta e IL-8) e specie reattive dell'ossigeno, che a loro volta possono anche avere effetti genotossici (Segalla, 2023a; b).

Capitolo 5

STUDIO RETROSPETTIVO SU 17 CASI DI PACVS

In questo capitolo si riassumono i risultati di uno studio recente in cui il nostro gruppo ha analizzato le storie cliniche di 17 pazienti che hanno sviluppato sintomi compatibili con PACVS dopo la vaccinazione (Mantovani et al., 2024a). Le indagini diagnostiche includevano analisi anticorpali specializzate, che non vengono comunemente eseguite per questo tipo di patologia. Dopo aver segnalato l'interessante caso di un paziente con trombosi post-vaccinazione e anomalie maggiori nella struttura degli autoanticorpi (Mantovani et al., 2024b), è stata eseguita un'analisi retrospettiva di altri casi successivi. Nonostante il numero oggettivamente limitato di casi, abbiamo deciso di presentarli e di effettuare alcune elaborazioni statistiche per due motivi: in primo luogo perché il nostro è un centro medico relativamente piccolo e non riceve molti casi con queste caratteristiche; in secondo luogo perché i casi di pazienti vaccinati che non avevano anche la malattia, magari in forma lieve, stanno diventando sempre più rari e quindi aumentare la dimensione del campione avrebbe richiesto molto più tempo. Riteniamo che lo studio sia nuovo e meritevole di essere riportato in questo testo, almeno con i risultati più interessanti.

5.1 Metodi

Questo studio ha incluso tutti i pazienti consecutivi con sintomi compatibili con PACVS e/o probabile sindrome da disautonomia autoimmune verificatisi dopo la vaccinazione Covid-19 e che non erano

stati precedentemente infettati da SARS-CoV-2, che hanno frequentato l'ambulatorio dell'Istituto Medico IMBIO di Milano. Questo ambulatorio dispone anche di un laboratorio di analisi cliniche e di un centro di campionamento specialistico.

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, su un campione di convenienza costituito da tutti i pazienti con le caratteristiche di cui sopra, che sono stati esaminati nel 2023. I pazienti avevano ricevuto da una a tre dosi dei vaccini Comirnaty di BioN-Tech/Pfizer (P) o Spikevax-mRNA-1273 di Moderna (M), o Vaxzevria di AstraZeneca (AZ). I pazienti sono stati diagnosticati e trattati in modo completamente indipendente dal progetto di raccolta dati. Nessuno di loro aveva presentato sintomi correlati al Covid 19, né erano positivi al tampone antigenico o molecolare per l'infezione da SARS-CoV-2 e hanno dichiarato di non aver mai sofferto in precedenza dei sintomi presentati, che si sono verificati giorni o settimane dopo la vaccinazione anti-Covid-19.

I pazienti sono stati visitati regolarmente presso l'ambulatorio medico, dove è stata compilata una storia medica dettagliata per ciascun paziente. Le cartelle cliniche dei pazienti idonei sono state riviste per estrarre retrospettivamente dati clinici e di laboratorio rilevanti, che sono stati codificati e inviati in forma anonima al Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona, Unità di Epidemiologia e Statistica Medica, per l'analisi statistica. Il ricercatore principale (M.M.) e il

team di ricerca dello studio hanno garantito la riservatezza dei partecipanti. I dati sensibili dei soggetti reclutati sono stati trattati in conformità al Regolamento UE 2016/679 (GDPR) e al Decreto Legislativo 30/6/2003, n. 196 (Codice in materia di protezione dei dati personali). In tutte le fasi dello studio, solo i ricercatori direttamente coinvolti nell'analisi hanno avuto accesso ai dati, che sono stati archiviati elettronicamente su un computer con accesso crittografato. Tutti i pazienti hanno dato il consenso scritto all'uso di dati anonimi per scopi di studio. Lo studio è stato condotto in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki del 1964 (e successive modifiche) ed è stato approvato dall'IMBIO Institutional Review Board.

Durante le attività diagnostiche sono stati misurati gli autoanticorpi associati alle classiche malattie autoimmuni (ANA: antinucleari; ENA: antinucleari estraibili; ANCA: anti-citoplasma dei neutrofil; APCA: anti-cellula parietale; ASMA: anti-muscolo liscio; CMA: anti-muscolo cardiaco) utilizzando kit commerciali secondo le istruzioni del produttore (Inova Diagnostics, San Diego, CA, USA). ANA, ANCA, APCA e ASMA sierici sono stati misurati con il metodo del test IF (immunofluorescenza indiretta) utilizzando l'analizzatore QUANTALYZER 3000 WERFEN. ENA e CMA sono stati misurati con il metodo della chemiluminescenza utilizzando l'analizzatore BIOFLASH WERFEN (per ENA) e con BIOFLASH (CMA) (Instrumentation Laboratory S.p.A. – Werfen - Mi-lano MI – Italia). Interleuchina-1 beta (IL-1Beta) e Interleuchina-8 (IL-8), raccolte dalla saliva

secondo le linee guida standard (Riis et al., 2021), sono state misurate con un kit ELISA commerciale di IBL International GmbH (Flughafenstrasse 52a D-22335 Amburgo, Germania). La quantificazione dell'angiotensina 1-7 (Ang1-7) nel siero è stata eseguita con ELISA a inibizione competitiva utilizzando un kit commerciale prodotto da Cloud-Clone Corp. (23603 W. Fernhurst Unit 2201, Katy, TX 77494). Per misurare gli anticorpi totali contro il nucleocapside IgG e IgM SARS-CoV2 (anti-N) e le IgG contro la proteina Spike S-RBD (anti-S) di SARS-CoV-2 è stato utilizzato il metodo della chemiluminescenza con l'analizzatore COBAS 602 (per anti-N) prodotto da ROCHE (Roche Diagnostics (Schweiz) AG - Forrenstrasse 2, 6343 Rotkreuz, Svizzera) e MAGLUMI 4000 Plus (per anti-S) prodotto da SNIBE (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. Guangdong Province, Shenzhen, Nanshan, 518057 - Cina) (Lee et al., 2022). I valori limite di normalità per anti-S e anti-N erano rispettivamente 4,3 unità anticorpali leganti (BAU)/ml e 1,1 BAU/ml. Un campione uguale o superiore al valore limite è stato interpretato come positivo e un campione che mostrava un valore inferiore al valore limite è stato interpretato come negativo.

Inoltre, è stato utilizzato un pannello commerciale di 16 anticorpi, tra cui una serie di 14 anticorpi contro i recettori GPCR (ATR1: recettore dell'angiotensina II di tipo 1; ETAR: recettore dell'endotelina A; ADRA1A: recettore adrenergico alfa-1A; ADRA2A: recettore adrenergico alfa-2A; ADRB1: recettore adrenergico beta-1; ADRB2: recettore adrenergico beta-

2; CHRM₁ a CHRM₅: recettori colinergici muscarinici da 1 a 5; MAS₁: recettore per l'angiotensina-(1-7); PAR₁: recettore attivato dalla proteasi-1, recettore della trombina; CXCR₃: recettore della chemioquina CXCR₃) e contro altri due recettori correlati al sistema renina-angiotensina (RAS) e potenzialmente coinvolti nelle risposte al Covid-19 e al vaccino (ACE2: enzima 2 di conversione dell'angiotensina recettore, il recettore della Spike del coronavirus; STAB₁: stabilina-1, recettore scavenger multifunzionale) (Geanes et al., 2024). Il pannello di 16 anticorpi è stato testato da siero congelato utilizzando kit ELISA commerciali dal Prof. Dr. Schulze-Forster e dal Dr. Heidecke presso CellTrend GmbH – ImBio technologiepark, Luckenwalde – secondo le istruzioni del produttore (<https://www.celltrend.de/>). In breve, campioni duplicati di una diluizione del siero 1:100 sono stati incubati per 2 ore a 4° C. I kit ELISA sono stati convalidati secondo la Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation della Food and Drug Administration. Le concentrazioni di autoanticorpi sono state calcolate come unità arbitrarie (U) tramite estrapolazione da una curva standard di cinque standard che vanno da 2,5 a 40 U/ml. La positività del test anticorpale è stata stabilita utilizzando un valore di cut-off determinato su 77 soggetti sani abbinati per sesso ed età nello stesso laboratorio, come in un lavoro precedentemente descritto (Cabral-Marques et al., 2022). Un esempio del test autoanticorpale è mostrato in **figura 6**.

I dati continui sono stati descritti da media e deviazioni standard (DS) o

sample:	██████████
date of receiving:	12.12.2023
ordered by:	IMBIO
method:	ELISA

Parameter	Cut off	Units/ml
anti AT1R Antibodies	<10.0 U/ml: negative 10.0 – 17.0 U/ml: at risk >17.0 U/ml: positive	8,1
anti ETAR Antibodies	<10.0 U/ml: negative 10.0 – 17.0 U/ml: at risk >17.0 U/ml: positive	10,4
anti α -1-adrenergic Receptor Antibodies	<7.0 U/ml: negative 7.0 – 11.0 U/ml: at risk >11.0 U/ml: positive	6,4
anti α -2-adrenergic Receptor Antibodies	<15.0 U/ml: negative >15.0 U/ml: positive	10,9
anti β -1-adrenergic Receptor Antibodies	<15.0 U/ml: negative >15.0 U/ml: positive	12,1
anti β -2-adrenergic Receptor Antibodies	<8.0 U/ml: negative 8.0 – 14.0 U/ml: at risk >14.0 U/ml: positive	11,7
anti-Muscarinic Cholinergic Receptor-1-Antibodies	<9.0 U/ml: negative >9.0 U/ml: positive	3,8
anti-Muscarinic Cholinergic Receptor-2-Antibodies	<9.0 U/ml: negative >9.0 U/ml: positive	10,2
anti-Muscarinic Cholinergic Receptor-3-Antibodies	<6.0 U/ml: negative 6.0 – 10.0 U/ml: at risk >10.0 U/ml: positive	7,1
anti-Muscarinic Cholinergic Receptor-4-Antibodies	<10.7 U/ml: negative >10.7 U/ml: positive	8,7
anti-Muscarinic Cholinergic Receptor-5-Antibodies	<14.2 U/ml: negative >14.2 U/ml: positive	24,7
anti-ACE-2-Antibodies	<9.8 U/ml: negative >9.8 U/ml: positive	15,6
anti-MAS1-Antibodies	<25.0 U/ml: negative >25.0 U/ml: positive	44,6
anti-PARI-Antibodies	<4.2 U/ml: negative >4.2 U/ml: positive	5,6
anti-CXCR3-Antibodies	<40.0 U/ml: negative >40.0 U/ml: positive	10,0
anti-Stab1-Antibodies	<40.0 U/ml: negative >40.0 U/ml: positive	12,1

Figura 6. Tipico referto di laboratorio di un paziente affetto da PACVS (n. 17 della serie)

mediana e intervallo se non distribuiti normalmente. La normalità è stata valutata utilizzando il test di Shapiro-Wilk. Le variabili qualitative sono state riassunte utilizzando conteggi e percentuali. Poiché la maggior parte degli autoanticorpi non era distribuita normalmente, la correlazione tra loro è stata calcolata tramite rho di Spearman: valori di rho tra 0-0,25 sono considerati da assente a bassa associazione, 0,25-0,50 discreta, 0,50-0,75 da moderata a buona, 0,75-1 da molto buona a eccellente (Colton, 1974).

L'associazione tra i livelli delle variabili di laboratorio (codificate come variabili binarie: positivo/negativo) e la presenza/assenza di ciascun sintomo è stata analizzata utilizzando il test esatto di Fisher. Il test di Fisher

non parametrico è utilizzato nell'analisi delle tabelle di contingenza quando le dimensioni del campione sono piccole. L'associazione tra le variabili di laboratorio e la presenza/assenza di ciascun sintomo è stata analizzata anche tramite il test di Mann-Whitney, utilizzando i dati di laboratorio come valori continui.

Sono stati scelti tre anticorpi rappresentativi per indagare se i sintomi fossero più diffusi nei soggetti con sieri autoanticorpi-positivi rispetto a quelli negativi, o viceversa. È stato costruito un modello di regressione logistica multilivello a effetto misto, con qualsiasi presenza di sintomi come variabile dipendente e la positività/negatività di ciascuno degli anticorpi scelti come variabili indipendenti; un'intercetta casuale è stata inclusa nel modello per tenere conto della probabilità specifica del paziente di sviluppare sintomi.

Il livello di significatività statistica è stato impostato a $p < 0,05$. Le analisi sono state eseguite utilizzando Stata18.0 (www.stata.com).

5.2 Risultati

Analizzando i dati di tutti i pazienti che soddisfacevano i criteri indicati nei Metodi, sono stati inclusi 17 adulti provenienti da tutta Italia, diagnosticati e trattati presso IMBIO tra il 2022 e il 2023. Nella Tabella 2 sono riportati i dati principali dei casi raccolti. I pazienti erano 13 donne e 4 uomini con un'età media di 44 anni (min 36, max 54) che avevano

Codice Paziente	Età	Genere	Dosi e tipo di vaccino*	Data dell'ultima vaccinazione	Inizio dei sintomi (giorni dopo vacc.)	Inizio dei sintomi (dopo dose n.)	Intervallo (mesi)**	Anti-S (4.3 BAU)	Anti-N (1.1 BAU)	IL-1b (143 ng/ml)	IL-8 (110 ng/ml)	ANG1,7 (226 ng/ml)
1	48	M	2 P	Gen-22	14	1	18	<u>40,000</u>	0.74	46.4	<u>146.6</u>	nd
2	49	M	1 P	Gen-22	90	1	16	<u>32.62</u>	0.12	<u>323.1</u>	81	<u>239</u>
3	44	F	1 P	Nov-21	14	1	19	<u>27</u>	1	<u>234.7</u>	<u>152.6</u>	210
4	45	F	3 P	Dic-21	1	2	19	<u>1,764</u>	0.43	<u>272.2</u>	84	<u>332.9</u>
5	53	M	3 P	Feb-22	1	1	15	<u>873</u>	0.07	<u>557.2</u>	<u>228.4</u>	nd
6	37	F	3 P	Gen-22	15	3	14	<u>446</u>	0.67	<u>364.8</u>	66.8	<u>229.4</u>
7	40	M	2 P, 1 M	Dic-21	10	2	16	<u>115</u>	0.08	46.4	<u>146.6</u>	<u>279.8</u>
8	38	F	1 P	Giu-21	7	1	24	<u>434</u>	0.05	<u>318.3</u>	79.8	<u>310.2</u>
9	46	F	2 P	Dic-21	20	1	20	<u>8.24</u>	0.92	<u>158.9</u>	49	217.4
10	37	F	1 AZ	Dic-21	7	1	20	<u>147</u>	0.58	<u>164</u>	49	167
11	50	F	2 P	Dic-21	10	1	21	<u>103</u>	0.1	<u>216.9</u>	<u>200</u>	<u>292.2</u>
12	42	F	2 P, 1 M	Feb-22	7	1	18	<u>220.2</u>	0.09	51.6	<u>1,402</u>	214.9
13	51	F	2 P, 1 M	Feb-22	10	2	21	<u>297</u>	0.03	<u>1052</u>	<u>200</u>	<u>360.4</u>
14	36	F	1 AZ	Lug-21	7	1	27	<u>400</u>	0.88	<u>574.1</u>	<u>144.5</u>	155.3
15	54	F	3 P	Gen-22	10	2	21	<u>3,732</u>	0.34	<u>364.4</u>	<u>283</u>	<u>374.3</u>
16	41	F	1 P	Apr-21	1	1	32	<u>758</u>	0.94	30	<u>303.2</u>	<u>365.7</u>
17	38	F	1 P	Feb-22	10	1	22	<u>1,834</u>	0.45	<u>595.9</u>	<u>488</u>	<u>387.5</u>

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti. Sono sottolineati ed evidenziati in giallo i valori superiori alla soglia normale, che è indicata vicino al nome dell'anticorpo in cima a ogni colonna. * P: Comirnaty/BioNTech/Pfizer, M: Spikevax-mRNA-1273)/Moderna, AZ: Vaxzevria/AstraZeneca. ** Intervallo di tempo dalla data dell'ultima vaccinazione alla data del test sierologico. BAU: binding antibody units; ANG1,7: Angiotensina 1-7.

ricevuto diverse dosi (min 1, max 3) di vaccinazioni mRNA (n = 15) o vettore adenovirale (n = 2) tra aprile 2021 e febbraio 2022. Tutti i pazienti hanno riferito che i sintomi si erano manifestati dopo le vaccinazioni e che non avevano sofferto in precedenza di malattie simili. L'insorgenza dei sintomi si è verificata pochi giorni o al massimo poche settimane dopo la vaccinazione (mediana 10 giorni, minimo 1 giorno, massimo 90 giorni). 12 pazienti hanno riferito l'insorgenza dei sintomi dopo la prima dose, 4 dopo la seconda dose e uno dopo la terza dose. 14 pazienti su 17 hanno dichiarato di essere stati

in buona salute prima della vaccinazione, mentre tre hanno dichiarato di aver sofferto in precedenza di celiachia (paziente n. 4) o febbre da virus West Nile (paziente n. 12), o endometriosi (paziente n. 15). I pazienti da noi valutati e presi in considerazione nel nostro studio non presentavano patologie o sindromi associate al metabolismo (diabete di tipo 2 e/o epatopatia clinicamente diagnosticata o fegato grasso) e non presentavano patologie associate a infezioni e/o riattivazioni da citomegalovirus (CMV) o papillomavirus umano. Alcuni presentavano IgG circolanti correlate al CMV ma non come segno di patologia. Le IgG rappresentano un segnale di infezione precedente ma non necessariamente di particolari condizioni cliniche correlate all'infezione stessa.

L'intervallo medio tra l'ultima vaccinazione e l'esecuzione del test autoanticorpale è stato di 20,1 mesi \pm 4,5 (min 14, max 32). La maggior parte dei pazienti avevano livelli elevati di IL-1b, IL-8 (parametri aspecifici di infiammazione) e di Angiotensina_{1,7}, segno di alterazioni del sistema renina-angiotensina, come aumento di produzione o diminuzione dei meccanismi di captazione e smaltimento.

La **Figura 7** mostra i sintomi estratti dalle cartelle cliniche, dalla frequenza più alta (righe in alto) a quella più bassa. I pazienti hanno riportato un minimo di 4 e un massimo di 16 sintomi, con una media di 9,1 \pm 3,5 (DS) sintomi per paziente. Tutti i pazienti da noi osservati avevano lamentato l'insorgenza di sintomi settimane o al massimo tre mesi dopo la

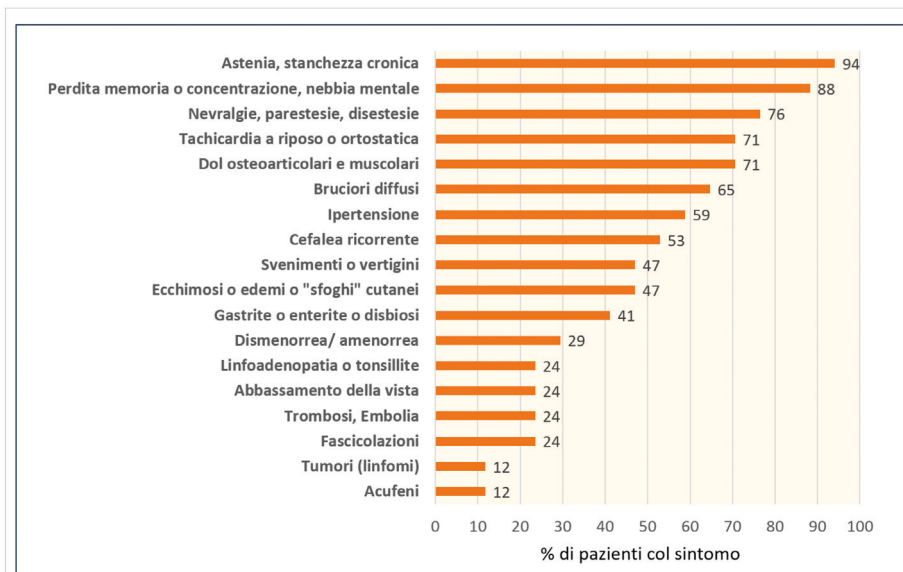


Figura 7. Sintomi riferiti da ciascun paziente, totale e percentuale di pazienti con sintomi nell'intera serie di casi.

somministrazione dei vaccini biogenetici anti-Covid-19 e questi sintomi erano ancora presenti quando hanno contattato il centro medico. I sintomi più comuni erano astenia, problemi di memoria o concentrazione e mal di testa, alterazioni funzionali del sistema cardiovascolare come tachicardia e ipertensione, altri sintomi neurologici come nevralgia, parestesia, fascicolazioni, diffuse sensazioni di bruciore, svenimento o vertigini e disturbi della vista.

Dismenorrea o amenorrea sono state segnalate da più di un terzo delle pazienti di sesso femminile. Alterazioni cutanee, come edema, eruzioni, ecchimosi, sono state riportate in circa metà dei pazienti (**Figura 8**). Va

notato che i sintomi riportati erano gravi e persistenti o ricorrenti per mesi o anni. Per quanto riguarda i due pazienti con tumori (pazienti n. 2 e 15 della serie), va notato che il paziente n. 2 è un uomo di 49 anni che, dopo la prima e unica dose del vaccino, ha scoperto linfonodi sottomandibolari gonfi e dolenti. La biopsia e l'aspirazione con ago sottile sono state eseguite 3 mesi dopo e gli è stato diagnosticato un linfoma non-Hodgkin. Non aveva una storia familiare ed era sempre stato in ottima salute. La paziente n. 15 è una donna di 54 anni che ha sviluppato sintomi di stanchezza cronica e positività all'EBV subito dopo la seconda dose, poi è peggiorata dopo la



Figura 8. Sintomi cutanei e numero di pazienti che li presentavano.

terza dose del vaccino con l'insorgenza di sintomi neurologici ed è stata infine diagnosticata con linfoma cerebrale a grandi cellule B. Non aveva una storia familiare di tumori del sangue ed era in buona salute prima della vaccinazione, fatta eccezione per l'endometriosi. Sono stati poi misurati gli autoanticorpi verso una serie di recettori e altre proteine implicate nel sistema renina-angiotensina. Come sopra riportato, un tipico esempio della analisi dei 16 diversi autoanticorpi è stato mostrato **in Figura 6**.

La **Figura 9** mostra i livelli di una gamma di autoanticorpi in ciascun paziente. Gli anticorpi più frequentemente alterati nella maggior parte dei pazienti erano quelli contro MAS1, ACE2, CHRM4, ADRA1A e ADRB2,

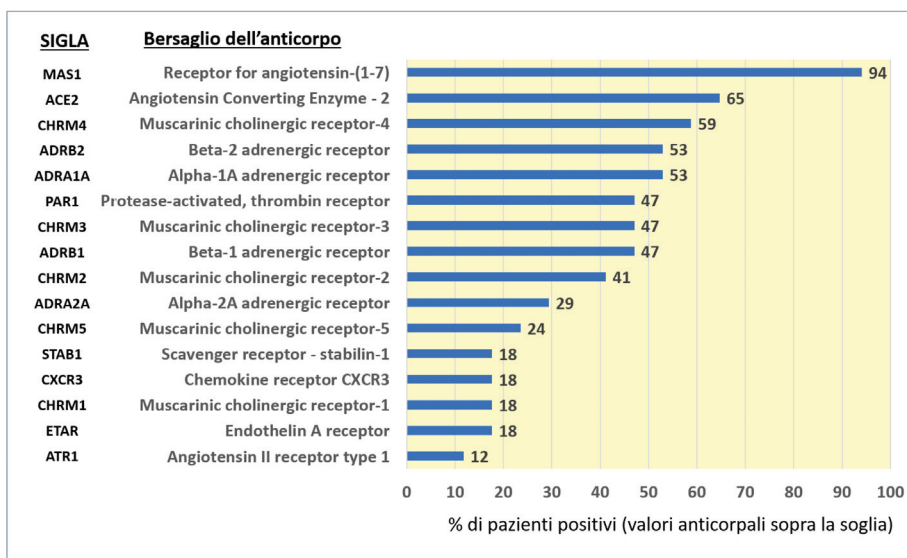


Figura 9. Risultati del pannello di autoanticorpi utilizzato nei test sierologici della serie di casi. Sono considerati positivi i valori superiori alla soglia massima indicata dal laboratorio.

presenti rispettivamente in 16 (94,1%), 11 (64,7%), 10 (58,8%), 9 (52,9%) e 9 (52,9%) pazienti. Altri anticorpi comunemente alterati erano ADRB₁, CHRM₃ e PAR₁, che erano presenti ad alti livelli in 8 su 17 pazienti (47,1%). Gli anticorpi antinucleari (ANA), gli anticorpi antinucleari estraibili (ENA), gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), gli anticorpi anti-cellule parietali (APCA), gli anticorpi anti-muscolo liscio (ASMA) e gli anticorpi anti-muscolo cardiaco (CMA) erano negativi in tutti i casi testati (n= 15, dati mancanti per i casi n. 1 e 5).

5.3 Correlazioni tra autoanticorpi e sintomi

Abbiamo quindi indagato se qualche sintomo particolare fosse correlato a specifici autoanticorpi mediante due test statistici. Il test esatto di Fisher rileva la possibile presenza di una differenza statisticamente significativa nella percentuale di soggetti positivi per autoanticorpi tra quelli con e senza ciascun sintomo. Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare i valori mediani degli autoanticorpi nei due gruppi di soggetti con e senza ciascun sintomo. Quest'ultimo è indipendente dal valore di cut-off per la positività degli autoanticorpi. Nella maggior parte dei confronti, non sono state trovate associazioni statisticamente significative tra sintomi e autoanticorpi. I 6 autoanticorpi mostrati nella Tabella 3, ovvero ATR₁, PAR₁, ADRA_{2A}, MAS₁, STAB₁ e ACE₂, erano correlati con alcuni sintomi secondo almeno uno dei due test statistici. Osservando il numero di casi positivi al test anticorpale,

Anticorpo	Presenza di sintomi		Positività anticorpale			Anticorpi nel siero (U/ml)			
	Tipo di sintomo (Sì/No)	N	-	+ (%)	p*	Mediana	Intervallo Interquartile	p**	
ATR1	Linfoadenopatia o tonsillite	No	13	13	0	0.007	9.8	8.1-13.0	0.784
		Sì	4	2	2 (50)		12.5	5.7-36.5	
PAR1	Linfoadenopatia o tonsillite	No	13	5	8 (61.5)	0.031	5.6	3.5-7.2	0.13
		Sì	4	4	0 (100)		3.5	2.7-3.9	
ADRA2A	Perdita di memoria o nebbia mentale	No	2	0	2 (100)	0.074	22.5	18.4-26.6	0.015
		Sì	15	12	3 (20)		10.9	8.6-15.0	
MAS1	Sensazione di bruciori diffusi	No	5	1	4 (80)	0.294	30.9	28.7-44.6	0.009
		Sì	12	0	12 (100)		51.6	45.1-53.6	
STAB1	Edemi o sfoghi cutanei	No	12	12	0	0.015	17.1	13.9-24.4	0.501
		Sì	5	2	3 (60)		45.7	11.6-95.1	
ACE2	Ecchimosi o edemi e sfoghi cutanei	No	9	6	3 (33.3)	0.009	8.4	7.5-15.6	0.015
		Sì	8	0	8 (100)		26.3	19.8-34.0	

Tabella 3. Associazioni statisticamente significative tra sintomi e anticorpi specifici in base alla positività degli autoanticorpi (*variabile binaria, test esatto di Fisher) e al livello sierico (variabile continua, test di Mann-Whitney). Le differenze statisticamente significative ($p < 0.05$) sono evidenziate.**

ovvero quelli che avevano dosi di anticorpi superiori alla soglia patologica, osserviamo che ATR1 è positivo in 2 pazienti ed entrambi presentavano sintomi di linfoadenopatia e/o tonsillite, mentre nessuno dei pazienti negativi per ATR1 li presentava (test esatto di Fisher: $p=0,007$). La differenza è statisticamente significativa con il test di Fisher ma non con il test di Mann-Whitney, probabilmente perché la dimensione del campione è piccola e il test è quindi sottodimensionato. L'anticorpo anti-PAR1 è risultato positivo in 8 pazienti, nessuno dei quali presentava il sintomo di linfoadenopatia e/o tonsillite, ma era presente in 8 pazienti su 13 senza il sintomo (61,5%),

suggerendo che in questo caso l'anticorpo è significativamente associato all'assenza del sintomo (test esatto di Fisher: $p=0,031$).

Un caso speciale è il confronto tra anti-ADRA2A e perdita di memoria/nebbia mentale, un sintomo molto comune in questi pazienti (15 su 17): la mediana di quelli con il sintomo (10,9 U/ml) era significativamente diversa da quella di quelli senza (22,5 U/ml; test di Mann-Whitney: $p=0,015$). Il test esatto di Fisher ha prodotto un valore p di 0,074 (Tabella 3).

È interessante notare i dati rilevati dagli anticorpi anti-MAS1, che sono sopra la soglia in tutti i pazienti tranne uno; inoltre, la sensazione di bruciore diffuso, un sintomo grave e comune, è presente in 12 pazienti. La mediana degli autoanticorpi nei pazienti con questo sintomo era di 51,6 U/ml, mentre la mediana in quelli senza questo sintomo era di 30,9 U/ml, una differenza statisticamente significativa (test di Mann-Whitney: $p=0,009$). Il test esatto di Fisher non era significativo, probabilmente perché quasi tutti i pazienti erano positivi per l'anticorpo.

Un altro confronto che ha mostrato alcune differenze significative è stato quello di anti-STAB1 nei pazienti con il sintomo edema cutaneo e/o rash, che è risultato positivo in 3 pazienti su 5 con sintomi e negativo in tutti quelli senza. STAB1 è un recettore scavenger multifunzionale, espresso su macrofagi e cellule endoteliali e indotto durante l'infiammazione cronica (Kzhyshkowska et al., 2006). La positività agli anticorpi era presente solo in

3 pazienti e tutti e 3 avevano il sintomo, mentre nessuno dei pazienti senza sintomi era positivo (test esatto di Fisher: $p=0,015$). Sebbene i valori mediani mostrassero una differenza (17,1 U/ml contro 45,7 U/ml, rispettivamente nei pazienti senza e con sintomi), il test di Mann-Whitney non era statisticamente significativo a causa della variabilità e piccolezza del campione.

Considerando l'anticorpo anti-ACE2, abbiamo suddiviso i pazienti in base al criterio di avere lividi e/o edema cutaneo e/o eruzioni (8 pazienti) o meno (9 pazienti). L'anti-ACE2 è risultato positivo in tutti gli 8 pazienti con il sintomo di ecchimosi o edemi e sfoghi cutanei e solo in 3 su 9 (33,3%) di quelli senza il sintomo (test esatto di Fisher: $p=0,009$). La mediana di quelli con sintomi (26,3 U/ml) era significativamente diversa dalla mediana di quelli senza sintomi (8,4 U/ml; test di Mann-Whitney $p=0,015$).

Volevamo anche indagare se la percentuale di pazienti con un sintomo specifico differisse tra pazienti Ab-positivi e Ab-negativi. La **Figura 10** mostra tre anticorpi che rappresentano tre situazioni immunologicamente diverse. Osservando i sintomi dei pazienti positivi agli anticorpi anti-ACE2 rispetto a quelli negativi (pannello A), vediamo che i primi (barre arancioni) hanno una percentuale maggiore di casi sintomatici in 17 dei 19 sintomi considerati, a parte due (astenia e disturbi mestruali). Utilizzando il modello logistico multilivello a effetti misti, abbiamo trovato un Odds Ratio (OR) statisticamente significativo di 4,00 (C.I. 95%=1,88-8,51, $p<0,001$), indicando che i pazienti ACE2 ab-positivi hanno un rischio quadruplo di avere più

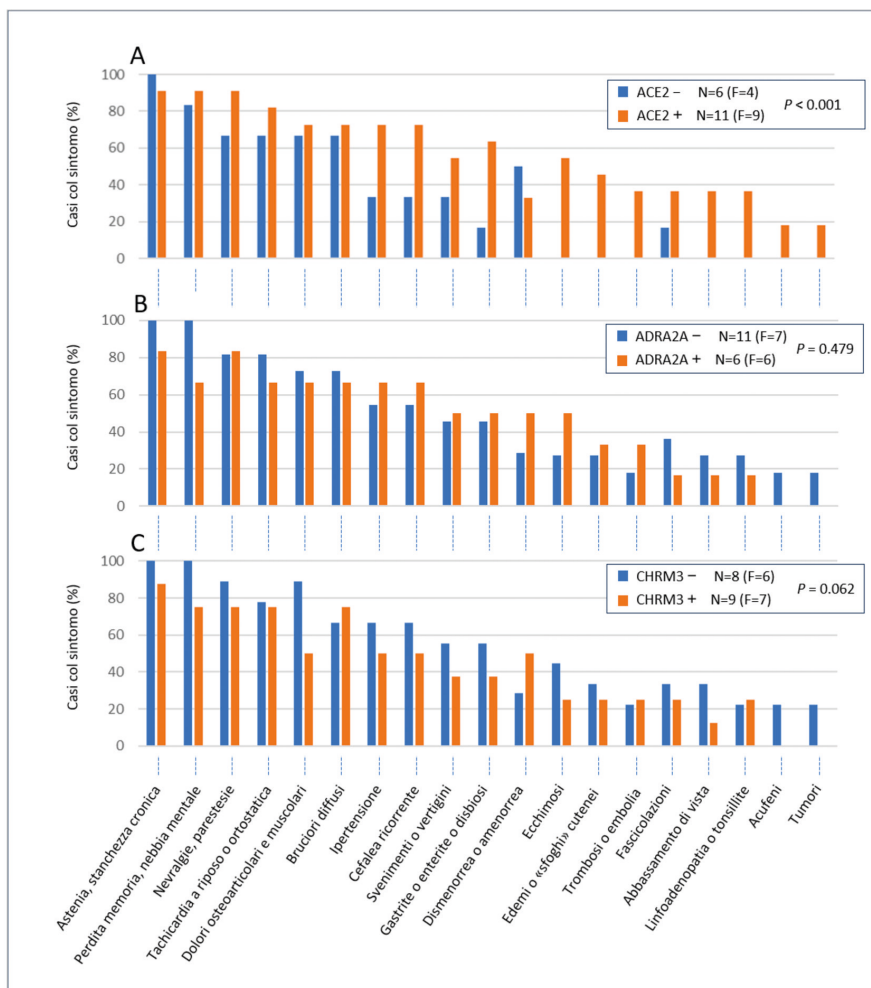


Figura 10. Presenza o assenza di sintomi in pazienti negativi o positivi per anticorpi anti-ACE2 (pannello A), anti-ADRA2A (pannello B) e anti-CHRM3 (pannello C). F è il numero di pazienti di sesso femminile che sono negative o positive per gli anticorpi indicati.

sintomi rispetto a quelli ACE2 ab-negativi. Questa tendenza differisce

per gli altri anticorpi, due dei quali sono mostrati negli altri pannelli della **Figura 10**. I pazienti che erano positivi per anti-ADRA2A rispetto ai pazienti negativi (pannello B) avevano percentuali più elevate per 9 dei 19 sintomi considerati. Gli altri 10 sintomi, tra cui astenia e perdita di memoria (prime barre blu a sinistra nel pannello B), hanno una percentuale più alta di casi nei soggetti ab-negativi. In questo caso, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti ADRA2A ab-positivi e ab-negativi (OR=1,44, C.I. 95%=0,52-3,99, p=0,479).

Un altro caso interessante è quello dell'anticorpo anti-CHRM₃ (pannello C): dei 19 sintomi considerati, 14 sono meno frequenti nei pazienti positivi a questo anticorpo rispetto a quelli negativi. È stato ottenuto un OR di 0,41 (C.I. 95%=0,16-1,04, p=0,062), che indica che i pazienti CHRM₃ positivi hanno un rischio meno che dimezzato di avere più sintomi rispetto a quelli CHRM₃ negativi. La differenza ha raggiunto solo una significatività statistica borderline in questo caso.

Abbiamo anche cercato un'eventuale associazione tra sintomi, autoanticorpi e variabili immunologiche (Anti-S, IL-1b, IL-8) o metaboliche (ANG1,7). In generale, tutti queste sostanze sono state rilevate come sopra la norma nella maggior parte dei pazienti, confermando la natura infiammatoria delle alterazioni. A riguardo dei sintomi presentati, gli unici confronti che hanno prodotto risultati statisticamente significativi, oltre a quelli già riportati sopra, sono stati una maggiore quantità di anticorpi

anti-S nei soggetti con il sintomo “sensazione di bruciore diffusa” rispetto a quelli senza (mediana 440 BAU/ml vs 32,62 BAU/ml rispettivamente, test di Mann-Whitney: $p=0,036$); un livello più elevato di IL-1b nei soggetti con “dolore osteoarticolare e/o muscolare” rispetto a quelli senza (mediana 347,8 ng/ml vs 158,9 ng/ml rispettivamente, test di Mann-Whitney: $p=0,021$). Infine, è stata trovata una correlazione tra i livelli di anticorpi anti-S e di anticorpi anti-ACE2 (ρ di Spearman = 0,522, $p=0,032$).

5.4 Discussione sullo studio retrospettivo

Gli eventi avversi post-vaccinazione possono manifestarsi anche in forma subacuta o cronica, come patologie ben definite e facilmente diagnosticabili (ad esempio miocardite, pericardite, sindrome di Guillain-Barré), ma anche sotto forma di sindromi disautonomiche dolorose e sistemiche che non corrispondono a patologie ben definite o che condividono diversi sintomi di patologie già note ma con una patogenesi oscura, come la fibromialgia o la sindrome da stanchezza cronica. In tutti questi casi si sospetta una patogenesi autoimmune, anche se, finora, non esiste una definizione chiara delle sindromi post-vaccinali croniche. Alcuni autori hanno iniziato a utilizzare l'acronimo PACVS (Mundorf et al., 2024) o Long Post-Covid Vaccination Syndrome (LPCVS) (Semmler et al., 2023). In questo studio abbiamo utilizzato il termine PACVS, che è il più recente e sembra interessante perché richiama la distinzione lessicale rispetto al PACS che

si verifica dopo l'infezione con il virus SARS-CoV-2 non completamente guarita. Qui abbiamo presentato i dati raccolti nella nostra pratica medica in un periodo di due anni, estraendo i casi mai infettati da SARS-CoV-2, ovvero quelli in cui possiamo supporre che i sintomi siano dovuti al vaccino (PACVS pura) e non ad altre cause come l'infezione virale (PACS).

Quasi tutti i pazienti della nostra serie hanno manifestato grave affaticamento e sintomi cardiovascolari come palpitazioni, tachicardia o ipertensione, sintomi neurologici come mal di testa, vertigini e parestesia, o persino sintomi psichiatrici come la nebbia mentale, che sono stati descritti da altri sia per PACS che per PACVS (Hotz et al., 2024). Questi sintomi sono coerenti con quanto riportato da altri per PACVS (Finsterer, 2022a; 2024; Finsterer and Scorza, 2022; Mundorf et al., 2024; Scholkmann and May, 2023; Semmler et al., 2023). Mundorf e coll. (Mundorf et al., 2024), che hanno studiato le storie cliniche di 191 pazienti con PACVS, hanno riscontrato una prevalenza di malessere e stanchezza cronica in oltre l'80% dei casi e frequenti sintomi di deterioramento cognitivo, cefalea e disfunzione visiva e uditiva, dolore muscolare, disfunzione dei nervi periferici, parestesia, deterioramento cardiovascolare, tutti sintomi riferiti anche da una larga percentuale dei nostri pazienti. Interessante è anche la netta prevalenza del genere femminile in quella storia clinica (159 donne e 32 uomini) (Mundorf et al., 2024), con cui le nostre distribuzioni concordano. Molti pazienti lamentavano "bruciori" e visibilmente presentavano segni cutanei

di infiammazione o difetti di emostasi (ecchimosi).

Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio in cui è stata osservata un'elevata prevalenza di autoanticorpi contro numerosi antigeni coinvolti nella regolazione del sistema nervoso autonomo e del sistema renina-angiotensina nella PACVS. La sindrome che colpisce i pazienti della nostra serie non è dovuta ad un'autoimmunità del tipo già noto, tanto che gli autoanticorpi classici (ANA, ENA, ANCA: anti-citoplasma neutrofilo; APCA: anti-cellula parietale; ASMA: anti-muscolo liscio; CMA: anti-muscolo cardiaco) sono tutti negativi nei 15 pazienti per i quali avevamo a disposizione i test. In un recente lavoro (Kalin et al., 2024) è stato riscontrato che negli operatori sanitari solo l'11% dei soggetti aveva almeno una positività in un ampio pannello di autoanticorpi dopo vaccinazione anti-Covid-19, ma quelli qui descritti non sono stati valutati. Nell'ambito delle indagini diagnostiche abbiamo introdotto la misurazione di un pannello di anticorpi contro i recettori GPCR e altre 2 molecole potenzialmente coinvolte nelle reazioni al Covid-19 e ai vaccini: ACE2 e STAB1. Da questo punto di vista, il nostro studio ha rivelato un ulteriore modo di discriminare i casi, utilizzando il dosaggio di autoanticorpi del tipo da noi identificato come più importante e correlato alla sindrome PACVS.

Uno degli aspetti più oscuri di questo tipo di reazione post-vaccinazione, che persiste nel tempo, è la mancanza di conoscenza sulla sua patogenesi, che a sua volta rende difficile l'approccio terapeutico. Inoltre, poiché molti

dei sintomi lamentati dai pazienti sono di natura psicologica ed emotiva, è possibile che in alcuni casi le sindromi croniche post-vaccinazione, se non ben indagate nel processo diagnostico con opportune analisi strumentali, possano essere di origine psicologica piuttosto che organica. Da questo punto di vista, la positività agli autoanticorpi qui descritti e statisticamente associata alla malattia è di notevole aiuto per la valutazione della causalità delle reazioni avverse conseguenti all'immunizzazione con vaccini anti-Covid. Nella nostra serie di casi vengono rispettati i principali criteri di causalità stabiliti dal manuale dell'OMS (WHO, 2021) e correttamente interpretati (Bellavite et al., 2024), quali l'assenza di altre cause sicuramente non correlate alla vaccinazione, la comparsa successiva all'iniezione, una finestra temporale compatibile con reazioni immunologiche anche di tipo autoimmune, la similarità con altri casi di PACVS già descritti in letteratura e la plausibilità biologica, considerando la natura multiforme e pleiotropica delle possibili azioni della proteina S nell'organismo (Bellavite et al., 2023; Bellavite and Isidoro, 2024; Canas et al., 2022; Deng et al., 2024; Geanes et al., 2022; Parry et al., 2023; Suzuki and Gychka, 2021).

Nel complesso, il nostro studio suggerisce fortemente che l'analisi del pannello di autoanticorpi utilizzato e in particolare la dose di anti-ACE2 possono avere un'utilità diagnostica e probabilmente predittiva per questo tipo di patologia post-vaccinazione. Questa ipotesi è in accordo con quanto recentemente riportato da altri autori (Mundorf et al., 2024; Semmler et al.,

2023), secondo cui la PACVS si distingue dal normale stato post-vaccinazione per anticorpi recettoriali alterati (in particolare anticorpi recettoriali ATR1 aumentati e anticorpi recettoriali adrenergici alfa-2B diminuiti) e IL6 e IL-8 aumentati.

Alcuni di questi sintomi di disautonomia sono anche tipici della sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS) e della sindrome da stanchezza cronica (CFS), entrambe le quali sono state suggerite come aventi un meccanismo autoimmune con il riscontro di vari autoanticorpi, inclusi quelli diretti contro vari tipi di recettori dell'acetilcolina, contro le proteine cardiache, i recettori beta-adrenergici, i recettori muscarinici M2 e M3 (Dahan et al., 2016). In una serie di 55 pazienti diagnosticati con POTS, è stato rilevato un numero significativo di pazienti con livelli elevati di autoanticorpi contro il recettore adrenergico alfa 1 (89%) e contro il recettore muscarinico dell'acetilcolina M(4) (53%) (Gunning et al., 2019). Quattro pazienti avevano aumenti degli autoanticorpi accoppiati a proteine G contro ben 9 sottotipi di recettori. C'era una debole correlazione tra la gravità dei sintomi clinici e gli autoanticorpi accoppiati alla proteina G.

Inoltre, abbiamo osservato aumenti in molti degli altri anticorpi qui riportati, di cui l'anti-ACE2 era particolarmente importante, in accordo con un precedente rapporto (Chao et al., 2022) e con l'osservazione che anti-ACE2 è aumentato nei pazienti con Covid-19 grave rispetto a quelli con malattia con sintomi lievi (Geanes et al., 2024). Questi ultimi autori hanno

anche notato un aumento significativo di anti-ACE2 dalla prima alla seconda dose.

Tutti i pazienti della nostra serie hanno mostrato uno o più autoanticorpi positivi, ma il quadro ottenuto dal pannello immunologico utilizzato era molto eterogeneo nei diversi pazienti. Per la maggior parte degli anticorpi non c'era correlazione con i sintomi, il che suggerisce che il loro ruolo non è implicato o che sono epifenomeni. Solo alcuni autoanticorpi sono correlati positivamente con alcuni sintomi. Il risultato che appare statisticamente robusto, nonostante le piccole dimensioni del campione, è che l'anti-ACE2 è correlato positivamente con sintomi cutanei come lividi, edema ed eruzione cutanea. Questa osservazione è coerente con quanto riportato da altri, secondo cui le principali caratteristiche cutanee nei pazienti con vasculite autoimmune dopo la vaccinazione contro il Covid-19 erano eruzioni cutanee e placche maculo-papulari (Tang et al., 2023), o eruzioni cutanee ed eritema multiforme (Nakashima et al., 2023). Inoltre, come già mostrato in precedenza **nella Figura 10**, l'anti-ACE2 è positivo anche nella maggior parte dei pazienti che hanno lamentato ipertensione, cefalea, disturbi visivi, gastrite o gastroenterite, e in tutti i pazienti che hanno lamentato trombosi, linfadenopatia e/o tonsillite.

ATR₁, PAR₁ e MAS₁ sono recettori accoppiati a proteine G per l'angiotensina II, la trombina e l'angiotensina 1-7, rispettivamente. È interessante notare che i nostri dati suggeriscono anche una relazione

inversa tra i sintomi e la presenza di anticorpi verso altri due recettori accoppiati a proteine G, vale a dire il recettore adrenergico alfa-2A (vedere Tabella 3) e il recettore colinergico muscarinico-3 (**vedere Figura 10**), suggerendo un potenziale ruolo protettivo o regolatore. Queste osservazioni, derivate dalla nostra piccola serie di casi, forniscono ipotesi intriganti che giustificano ulteriori indagini. La conferma attraverso studi epidemiologici più ampi ed esperimenti meccanicistici, come i test funzionali di questi anticorpi sui percorsi cellulari e recettoriali, sarà essenziale per convalidare questi risultati e chiarirne le implicazioni.

La correlazione dell'anti-ACE2 con i sintomi cutanei e con gli anticorpi anti-S è la scoperta più intrigante, perché la molecola/enzima ACE2 contro cui è diretto quest'ultimo anticorpo è sia il recettore per la proteina S sia l'enzima che converte l'angiotensina 2. Ciò implica, in termini di conseguenze fisiopatologiche, che un anticorpo diretto contro ACE2 possa avere conseguenze funzionali simili a quelle della proteina S stessa. Per analogia con quanto già ipotizzato per le proteine S di virus o vaccini (Bellavite, 2021b; Bellavite et al., 2023), l'interazione con ACE2 potrebbe portare alla trasduzione del segnale nelle cellule infiammatorie o nelle piastrine, con attivazione e rilascio di mediatori infiammatori. Inoltre, la stessa interazione potrebbe portare al blocco della funzione enzimatica e quindi all'accumulo di angiotensina 2, all'ipertensione e all'attivazione dell'infiammazione, tramite il recettore ATR1.

Dei 16 autoanticorpi testati, alcuni sono correlati con i sintomi (Tabella 3), mentre altri sono indipendenti. Presi insieme, questi risultati sembrano indicare che le sindromi post-vaccinazione riportate nella nostra serie di casi coinvolgono più autoanticorpi e non sono dovute a un singolo tipo di alterazione immunologica. Inoltre, la scarsa o assente correlazione di anti-ACE2 e PAR-1 con altri anticorpi suggerisce che la dose di questi due anticorpi abbia un significato diagnostico diverso e originale nella sindrome qui considerata. Se i dati del nostro lavoro fossero confermati in statistiche più ampie e indipendenti, mostrerebbero che l'autoimmunità indotta dai vaccini a mRNA contro SARS-CoV-2 è molto diversa da quelle già note e dovrebbe quindi essere studiata con pannelli di anticorpi appropriati.

Il nostro studio presentava limitazioni, a partire dalla sua natura osservazionale e dalla mancanza di un gruppo di controllo di soggetti sani, il che sarebbe stato impossibile in uno studio retrospettivo come la raccolta di casi clinici. Un'altra limitazione del nostro studio è che non abbiamo potuto misurare la proteina S nel sangue dei vaccinati a causa di limitazioni tecniche legate alla complessità e al costo del metodo, che non è utilizzato nel nostro laboratorio. La Spike ricombinante è stata trovata in pazienti con miocardite post-vaccinale fino a tre settimane dopo la vaccinazione (Yonker et al., 2023) e in pazienti vaccinati senza correlazione con sintomi o titoli anticorpali fino a 180 giorni dopo la vaccinazione (Boros et al., 2024; Brogna et al., 2023). Pertanto, non possiamo escludere che alcuni dei sintomi

riportati dai pazienti siano dovuti alla proteina S piuttosto che all'effetto degli autoanticorpi. Infatti, l'iperattività del recettore beta-adrenergico cardiaco è stata segnalata anche nei pazienti PASC con alti livelli plasmatici di proteina S (Deng et al., 2024).

Capitolo 6

MIOCARDITE E MORTI IMPROVVISE

Alla luce delle novità introdotte nel panorama epidemiologico dalla Covid-19 e dai vaccini anti-Covid-19, è utile dedicare un breve capitolo al tema delle morti improvvise, che ovviamente preoccupa la popolazione. Si tratta di un evento relativamente raro ma possibile, documentato da tutti i sistemi di farmacovigilanza (per quanto inefficienti in senso quantitativo) con un'incidenza incomparabilmente superiore a quella di qualsiasi altro vaccino conosciuto finora. Ad esempio il sistema VAERS americano (vigilanza passiva, quindi i dati sono sottostimati) ha riportato un totale di 166 segnalazioni di decessi dopo una qualsiasi vaccinazione nel 2020 (prima degli anti-Covid) e un totale di 10596 segnalazioni di decessi nel 2021 (Mead et al., 2025). Le cause principali di morte improvvisa post-vaccinale sono vascolari (es. rottura di grosse arterie o emorragia cerebrale massiva) e cardiache (es. infarto miocardico o aritmie conseguenti a miocardite). Anche se, in senso stretto, la morte improvvisa è per definizione quella da arresto cardiaco (sudden cardiac death, SDC), per completezza qui accenniamo anche alle emorragie cerebrali.

Che l'emorragia cerebrale possa essere associata alla vaccinazione è stato già dimostrato su un'ampia casistica, che ha rilevato un aumento di rischio ictus emorragico del 27% a 1-7 giorni e del 38% a 15-21 giorni dopo la prima dose di vaccino Pfizer e del 14% di emorragia subaracnoidea a 8-14 giorni (Patone et al., 2021). Emorragie cerebrali seguenti alla vaccinazione anti-Covid sono state descritte in parecchi altri articoli (vedi ad esempio

Bjornstad-Tuveng et al., 2021; Daly et al., 2022; Gomez-Roldos et al., 2022; Ota et al., 2025). La principale causa di emorragia subaracnoidea è la rottura di un aneurisma intracranico, spesso dovuta a aumento della pressione arteriosa, ma non si può escludere anche una azione diretta della proteina Spike sulla parete arteriosa.

Quanto alla possibilità di crisi ipertensive seguenti la vaccinazione (quindi implicate come fattore concausale della emorragia, ma anche complicanti le cardiopatie), l'analisi degli eventi avversi registrati e resi disponibili dall'EudraVigilance della European Medicines Agency ha evidenziato che l'incremento acuto dei valori pressori è uno dei fenomeni dominanti tra le reazioni avverse agli anti-Covid, con 0.7% di eventi fatali (Zappa et al., 2021). Rispetto al vaccino antinfluenzale, i vaccini Covid a mRNA hanno un rischio molto più elevato di causare una crisi ipertensiva (rapporto di probabilità di segnalazione aggiustato [ROR], 12,72; intervallo di confidenza al 95% [CI], 2,47-65,54) e tachicardia sopraventricolare (ROR aggiustato, 7,94; IC 95%, 2,62-24,00) (Kim et al., 2021). Quindi è certo che tale vaccinazione possa provocare crisi ipertensive come effetto avverso, con ciò confermando ancora una volta la teoria espressa dall'autore già nel marzo 2021 (Bellavite, 2021b e 2021c) in cui aveva previsto la possibilità di sbalzi pressori ed emorragie per rottura di aneurisma.

Le vaccinazioni anti-Covid potrebbero essere implicate nella morte cardiaca improvvisa soprattutto perché dei loro effetti avversi, ben noti e

statisticamente provati, sono la pericardite e la miocardite (Alami et al., 2023; Almas et al., 2022; Shiravi et al., 2022). Va notato che queste condizioni colpiscono anche gli adolescenti (Buergin et al., 2023; Mansanguan et al., 2022) e a loro volta possono provocare sindromi aritmiche (Schwab et al., 2022; Shiravi et al., 2022; Sim et al., 2023; Yamamoto et al., 2023). Inoltre, è noto che altri eventi avversi che seguono la vaccinazione anti-Covid sono le vasculiti autoimmuni (Yang et al., 2023), le quali, a loro volta, aumentano il rischio di morte improvvisa (Plastiras and Moutsopoulos, 2021). Sindromi autoimmuni e disautonomie con esiti potenzialmente fatali sono state descritte sia in pazienti vaccinati con vaccini anti-papilloma virus (Palmieri et al., 2017; Ryabkova et al., 2019a) che con anti-Covid-19 (Devaux and Camoin-Jau, 2023; Patel et al., 2023; Ray and Mukherjee, 2023; Tsoi et al., 2023; Yonker et al., 2023). Che gli anticorpi diretti contro i recettori cardiaci muscarinici e beta1-adrenergici possano provocare aritmie fatali è stato già segnalato in precedenza da altri autori (Lee et al., 2011; Pei et al., 2012; Nussinovitch and Shoenfeld, 2013; Zuo et al., 2015; Li, 2021). Il meccanismo suggerito è la stimolazione beta-adrenergica che porta al rimodellamento dei canali ionici del calcio e all'aumento della corrente K^+ . L'effetto finale è una ripolarizzazione cardiaca anormalmente prolungata, il substrato per aritmie letali (Zhao et al., 2015). Di conseguenza, può emergere un ampio spettro di disturbi del ritmo cardiaco, che vanno dalle aritmie atriali a quelle ventricolari, nonché alle malattie della conduzione, indipendentemente

dalla concomitante malattia cardiaca strutturale o dal disturbo autoimmune manifesto. È giunto il momento di riconoscere le aritmie cardiache autoimmuni come un'entità patologica distinta (Li, 2021).

La miocardite indotta dai vaccini mRNA è una complicanza rara ma ben documentata, più frequente nei giovani maschi che nelle femmine e negli sportivi (Xu et al., 2025). La complicanza è più frequente dopo la seconda dose che dopo la prima (Katoto et al., 2023), in accordo con la probabile natura autoimmune del fenomeno. La miocardite si può presentare anche come conseguenza della infezione da parte di vari virus tra cui anche SARS-CoV-2, ma con minore incidenza rispetto a quella post-vaccino, se si considerano i maschi sotto i 40 anni (Patone et al., 2022). In una rassegna sistematica, l'incidenza complessiva di miocardite/pericardite nei giovani è stata pari a 4,5 (95%CI: 3,14-6,11) ogni 100.000 vaccinazioni su tutte le dosi (Katoto et al., 2023) con una frequenza molto più elevata (di 1:10.000) per i giovani uomini (di età compresa tra 16 e 29 anni) (Witberg et al., 2021). Tuttavia, l'incidenza reale potrebbe essere più elevata a causa della sottostima e della frequente presentazione asintomatica (Mahneva et al., 2025).

Uno studio coreano ha descritto 21 casi di miocardite grave post-vaccinale, seguita da decesso (Cho et al., 2023). 8 dei 21 decessi sono stati morte cardiaca improvvisa attribuibile alla miocardite dimostrata da un'autopsia e tutti i casi avevano un'età inferiore ai 45 anni e avevano ricevuto vaccini mRNA.

I risultati epidemiologici, autoptici, molecolari e fisiologici suggeriscono con forza che uno stato ipercatecolaminergico è il fattore scatenante critico dell'arresto cardiaco nei casi di miocardite, aumentando potenzialmente le morti improvvise tra gli atleti maschi (Cadegiani, 2022; Pari et al., 2023).

I meccanismi con cui le miocarditi possono provocare la morte improvvisa sono sostanzialmente riconducibili ad aritmie ventricolari, a loro volta dovute a:

a) una infiammazione acuta dovuta alla proteina Spike, che interessa i sistemi di conduzione cardiaca

b) formazione di cicatrici fibrotiche come conseguenze di miocardite che rappresentano “focolai” di aritmia

c) anticorpi anti-recettori cardiaci: Gli anticorpi anti-recettore beta adrenergico e gli anticorpi anti-recettore muscarinico dell'acetilcolina influenzano le proprietà elettrofisiologiche del miocardio e sono stati segnalati come predittori indipendenti di morte improvvisa in pazienti con diverse malattie cardiache (Ryabkova et al., 2019b)

d) sovrapposizione a precedente ischemia come conseguenza di lesioni coronariche e altri fattori concomitanti (stress, strenuo esercizio)

I pazienti con miocardite (di qualsiasi causa) hanno rischi di morte improvvisa elevati almeno fino a 90 giorni dopo l'episodio (Kragholm

et al., 2021). Le caratteristiche istologiche dettagliate della miocardite indotta da vaccino sono state descritte per la prima volta nel 2022 in un articolo sulla rivista *Clinical Research in Cardiology* (Schwab et al., 2022). Sono state eseguite autopsie su 25 persone morte inaspettatamente ed entro 20 giorni dalla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 con mRNA. In quattro pazienti gli autori hanno identificato segni istologici di miocardite acuta, con un'infiltrazione linfocitica T miocardica interstiziale a chiazze, prevalentemente del sottogruppo CD4 positivo, associata a lieve danno alle cellule cardiache (miociti). Secondo gli autori, i risultati dell'autopsia indicano che la morte è avvenuta per insufficienza cardiaca aritmogena acuta, vale a dire il cuore ha cominciato a battere in modo talmente irregolare che la circolazione del sangue si è rapidamente fermata. Ciò succede perché l'infiammazione va a interessare il delicato sistema di speciali cellule cardiache capaci di conduzione elettrica dello stimolo, necessario alla contrazione del muscolo.

Questo non è l'unico studio che pone in questione i rischi di morte cardiaca improvvisa conseguente alla somministrazione di mRNA che codifica per la proteina S (Hulscher et al., 2024). La proteina S è stata rilevata mediante immunoistochimica nella parete vasale del cervello e del cuore di un paziente di 76 anni deceduto tre settimane dopo aver ricevuto la sua terza vaccinazione Covid-19 (Morz, 2022). Poiché non è stata rilevata alcuna proteina N (nucleocapsidica), la patologia è stata causata dalla vaccinazione

e non dal virus.

La troponina I/troponina T è risultata elevata nel 96% dei casi di miocardite, dimostrando una sensibilità maggiore rispetto alla banda miocardica della creatina chinasi (67,6%) o alla proteina C-reattiva (75,2%). Anomalie del segmento ST o dell'onda T all'elettrografia sono state riscontrate nel 60,3% (85/141). Le aritmie atriali/ventricolari parossistiche/sostenute erano più comuni nei casi gravi che in quelli lievi (45,5% vs. 16,8%, $p=0,008$) (Sim et al., 2023).

Ovviamente, la nostra casistica (Mantovani et al., 2024a) non poteva comprendere casi di morte cardiaca improvvisa, ma il nostro studio ha posto ulteriormente in evidenza una notevole incidenza di anticorpi anti-recettori cardiaci nei pazienti con PACVS. Molti pazienti PACVS presentavano anche ipertensione e alterazioni della frequenza cardiaca (POTS), puntando a confermare il rischio di disautonomie autoimmuni. In futuro, i ricercatori potrebbero accertare con maggiore precisione l'eventuale presenza di auto-anticorpi anti-recettori GPCR in pazienti con sindromi disautonomiche e persino nel siero di pazienti deceduti per morte improvvisa.

6.1 Autopsia

L'accertamento delle cause di morte improvvisa, specie delle morti in età infantile e giovanile, è di interesse primario non solo della famiglia

della persona colpita, ma anche della intera società, al fine di porre in atto eventuali misure di prevenzione o almeno di diagnosi precoce delle malattie sottostanti. Negli ultimi anni sono stati pubblicati nuovi studi sugli effetti della presenza di autoanticorpi specifici (recettori beta-adrenergici e canali ionici) e sulla loro relazione con aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa (Chera et al., 2019; Ryabkova et al., 2019b; Ittiwut et al., 2022; Jeon et al., 2023). Questo non vale solo per i vaccini anti-Covid ma anche per le reazioni avverse cardiache successive alla vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV). La condivisione dei pentapeptidi tra gli antigeni dell'HPV, i recettori adrenergici e i recettori muscarinici dell'acetilcolina supporta questa ipotesi (Ryabkova et al., 2019b). Per queste ragioni, è indispensabile, nel corso degli accertamenti diagnostici post-mortem, acquisire precisa documentazione dello stato vaccinale, delle date degli eventuali inoculi e del tipo di vaccino. In pratica, oltre all'indagine anamnestica, effettuare indagini nell'anagrafe vaccinale volte ad accertare precisamente le date e il tipo di vaccinazioni ricevute (sia anti-Covid-19 che verso altre malattie). Per quanto riguarda gli accertamenti post-mortem è necessario che siano precisati i seguenti punti:

- L'autopsia dev'essere effettuata entro minore lasso di tempo possibile dopo l'accertamento della morte improvvisa;
- Oltre alle procedure standard dell'accertamento autoptico con particolare attenzione ai vasi coronarici e cerebrali, è necessario effettuare prelievi di

- a) sangue periferico da cui ottenere anche il siero per dosaggi anticorpali,
- b) sangue cardiaco,
- c) liquido pericardico.

Se non è possibile effettuare subito le analisi, i campioni vanno conservati in provetta con gel separatore e conservato in frigorifero a -20°C .

Indagini da fare:

- Analisi istologica minuziosa del tessuto cardiaco comprendente anche Immunoistochimica verso Proteina S e proteina N (Morz, 2022; Polykretis et al., 2023; Ota et al., 2025).

- Troponina T (Zribi et al., 2021)

- Proteina Spike nel siero o campioni tissutali (Brognia et al., 2023; Yonker et al., 2023)

- Autoanticorpi contro recettori beta-adrenergici e muscarinici colinergici, ACE2, MAS1, AT1R, ETAR, CXCR3, Stab1, FGFR3, PF4 (Maisch, 2023; Mastropaolo and Hasbani, 2023; Ray and Mukherjee, 2023; Ryabkova et al., 2019b; Tiede et al., 2021; Tsoi et al., 2023). Alla luce dei nostri studi qui ampiamente citati, parrebbe che tra gli auto-anticorpi più importanti vi sia quello contro ACE2.

Con queste note non si pretende di aver dato indicazioni complete e

definitive delle indagini diagnostiche e autoptiche utili nel caso di morti improvvise seguenti alla vaccinazione (anche perché l'argomento è in pieno sviluppo), ma solo di aver sottolineato alcuni aspetti particolari, che rischiano di essere trascurati in mancanza di conoscenze adeguate sulla patogenesi di tali gravi eventi.

Capitolo 7

**RIASSUNTO
DELL'IMMUNOPATOLOGIA
DELLA PACVS**

La ricerca di una correlazione tra sintomi e livelli di anticorpi, di cui si è trattato nel nostro studio osservazionale (Mantovani et al., 2024a), conferma che la genesi del PACVS può essere attribuita a una reazione eccessiva e, soprattutto, distorta al prodotto inoculato, con formazione di una serie di auto-anticorpi. Nella **figura 11** si presenta uno schema riassuntivo del modello patogenetico. In condizioni normali, i vaccini inducono la sintesi della proteina S e, di conseguenza, la produzione di anticorpi anti-S, che dovrebbero esercitare un effetto neutralizzante sul virus. Tuttavia, in alcuni individui può verificarsi la produzione di autoanticorpi contro epitopi della

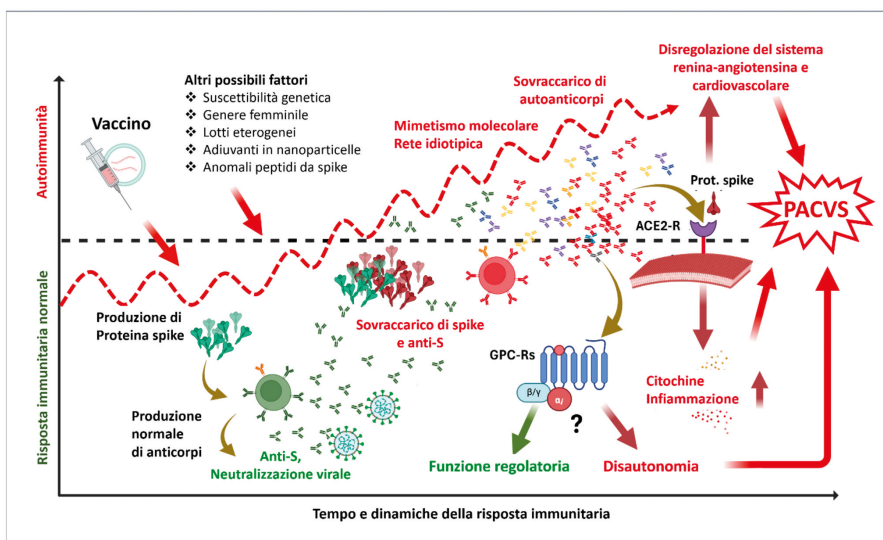


Figura 11. Principali eventi immunologici, cellulari e molecolari che portano allo sviluppo della PACVS. Per la spiegazione dettagliata, vedi anche il testo. Figura tradotta dal nostro lavoro originale (Mantovani et al., 2024a).

proteina S che condividono somiglianze con proteine autologhe o persino contro alcuni idiotipi di anticorpi anti-S (Bellavite et al., 2023; Cosentino and Marino, 2022; Polykretis et al., 2023; Trougakos et al., 2022). Questo fenomeno può essere dovuto a una serie di fattori, come il background genetico (ad esempio l'aplotipo HLA (Talotta, 2023), MTHFR (Lu et al., 2022), il genere (Lahita, 2023; Quintero et al., 2012), l'effetto adiuvante delle nanoparticelle lipidiche (Lee et al., 2023; Xie et al., 2023), le impurità del vaccino (Camperi et al., 2024; König and Kirchner, 2024) o l'eterogeneità dipendente dal lotto (Manniche et al., 2024), o la produzione di proteine S ricombinanti frame-shifted (Boros et al., 2024).

Un altro meccanismo invocato per spiegare la comparsa di autoimmunità in individui predisposti è quello detto “diffusione degli epitopi” (epitope spreading) (Talwar et al., 2025). L'epitopo (o determinante antigenico) è quella piccola parte di antigene che lega l'anticorpo specifico. La singola molecola di antigene può contenere diversi epitopi riconosciuti da anticorpi differenti. La diffusione degli epitopi è definita come la diversificazione della specificità dell'epitopo dalla risposta immunitaria iniziale focalizzata e dominante specifica dell'epitopo, diretta contro una proteina propria o estranea, agli epitopi sottodominanti e/o criptici su quella proteina (diffusione intramolecolare) o su altre proteine simili (diffusione intermolecolare) (Vanderlugt and Miller, 2002).

Il repertorio di anticorpi risultante può essere ulteriormente amplificato

attraverso la rete idiotipica di Jerne (Jerne, 1984; Kurbel, 2023), producendo autoanticorpi che possono essere classificati nelle seguenti classi: a) molecole irrilevanti senza funzione degna di nota, b) anticorpi immunoregolatori che modulano l'attività del sistema immunitario, c) anticorpi anti-recettore che causano sintomi di disautonomia sui sistemi cardiovascolare, endocrino o nervoso e d) autoanticorpi che stimolano reazioni infiammatorie attraverso la formazione di complessi immunitari, l'attivazione del complemento, il rilascio di citochine e l'immunità cellulare di tipo ritardato. Il tema degli anticorpi anti-Ace2 come anti-idiotipo sarà sviluppato nel capitolo successivo (n. 8).

Alla fine, gli anticorpi anti-ACE2 possono interagire con i recettori in modo analogo alla proteina S stessa. In teoria, quando i recettori ACE2 diventano il bersaglio di un attacco anticorpale, possono verificarsi due potenziali esiti. In primo luogo, se gli anticorpi esercitano un effetto bloccante sull'attività della carbosipeptidasi del recettore, ciò potrebbe portare a un aumento dei livelli di angiotensina II e alla successiva attivazione del recettore ATR1. Tale attivazione può comportare conseguenze di ipertensione, pro-infiammatorie e disfunzione endoteliale (Skultetyova et al., 2007). In alternativa, se gli anticorpi esercitano una funzione stimolante sul recettore ACE2, questo potrebbe imitare l'attività della proteina S stessa e trasmettere segnali di attivazione cellulare negli endoteli, nelle piastrine e nei leucociti, contribuendo alle cascate pro-infiammatorie (Bellavite et al., 2023).

Alcuni autori hanno osservato una significativa associazione tra la gravità delle reazioni avverse sistemiche e livelli più elevati di anticorpi anti-S (Takahashi et al., 2022). Altri autori hanno notato che i pazienti con manifestazioni neurologiche indotte sia dall'infezione che dalla vaccinazione con SARS-CoV-2 erano positivi per gli anticorpi contro ACE2 in assenza di altri marcatori classici di autoimmunità (Bellucci et al., 2024). Indipendentemente dai problemi correlati al Covid, è stato osservato che gli autoanticorpi contro ACE2 sono associati a vasculopatie costrittive (Takahashi et al., 2010). Che gli anticorpi anti-ACE2 siano coinvolti in reazioni autoimmunitarie è suggerito anche dall'osservazione che questi anticorpi sono più alti nei pazienti con artrite reumatoide attiva rispetto ai pazienti in remissione (Khajeh Pour et al., 2022).

D'altra parte, gli anticorpi anti-recettori accoppiati alle proteine G (anti-GPR) possono provocare fenomeni di blocco della funzione recettoriale o di attivazione, in analogia con altri fenomeni di questo tipo già noti per i recettori colinergici (es. miastenia grave) o tiroidei (es. malattia di Basedow). La disregolazione dell'acetilcolina e della segnalazione adrenergica potrebbe anche spiegare vari sintomi clinici, in analogia con la sindrome da fatica cronica (CFS). Infatti, gli autoanticorpi contro i recettori accoppiati alle proteine G (Beta 2 adrenergici e muscarinici M3 e M4) svolgono un ruolo patogeno in diverse malattie autoimmuni e nella CFS (Loebel et al., 2016). La nostra limitata casistica non ci consente di poter indicare precisamente il ruolo dei vari auto-anticorpi di questo tipo, ma il loro

frequente riscontro nei pazienti PACVS suggerisce fortemente che alcuni di essi possano essere implicati nella comparsa di sintomi di disautonomia, neurologici o cardiovascolari.

Con queste note non si pretende di aver dato indicazioni complete e definitive delle indagini diagnostiche e autoptiche utili nel caso di morti improvvise seguenti alla vaccinazione (anche perché l'argomento è in pieno sviluppo), ma solo di aver sottolineato alcuni aspetti particolari, che rischiano di essere trascurati in mancanza di conoscenze adeguate sulla patogenesi di tali gravi eventi.

È stato osservato da altri autori che i livelli di autoanticorpi ACE2 sono aumentati negli individui con Covid-19 grave rispetto a quelli con infezione lieve, suggerendo un ruolo patogeno (Cabral-Marques et al., 2022; Geanes et al., 2024; Lebedin et al., 2023; Rodriguez-Perez et al., 2021; Tsoi et al., 2023) ed è stata segnalata una correlazione positiva tra i livelli di anticorpi alla proteina S (S1-RBD) e autoanticorpi anti-ACE2 nei pazienti con Covid-19 (Lai et al., 2022). Per quanto riguarda l'origine dell'anti-ACE2, anche i nostri dati, che mostrano una correlazione positiva con gli anticorpi anti-S, sembrano confermare l'ipotesi che siano formati dal meccanismo anti-idiotipo, in accordo con quanto ipotizzato da altri autori (Canas et al., 2022; Kurbel, 2023; Murphy and Longo, 2022; Naveed et al., 2021). In breve, dopo la vaccinazione potrebbe verificarsi una disregolazione della rete idiotipica/anti-idiotipica, con il successivo sviluppo di epitopi con la stessa conformazione della proteina S. Il frammento Fab di questi anticorpi potrebbe legarsi al recettore ACE2 e innescare fenomeni trombotici associati alla downregulation di questo recettore.

Aumentano quindi i livelli di angiotensina II e il loro conseguente effetto attivante sulla coagulazione. Le piastrine hanno recettori per ACE2 e possono anche essere prese di mira direttamente dalla presenza di tali autoanticorpi, favorendone sia l'attivazione che la distruzione (Canas et al., 2022). Gli anticorpi Ab2 che si legano al recettore originale ACE2 hanno quindi il potenziale di mediare effetti profondi sulla cellula che potrebbero provocare cambiamenti patologici, in particolare a lungo termine, molto tempo dopo la scomparsa dell'antigene originale stesso.

Oltre alla teoria della rete idiotipica, l'autoimmunità nelle sindromi post-vaccino Covid-19 è stata spiegata anche dal meccanismo di mimetismo molecolare tra la proteina Spike e le proteine umane che diventano il bersaglio di anticorpi e linfociti T (Bozkurt et al., 2021; Kanduc and Shoenfeld, 2020; Vojdani and Kharrazian, 2020). Tra le proteine umane coinvolte nella condivisione di peptidi, molte sono implicate in vie di segnalazione cellulare che regolano processi cruciali come proliferazione, differenziazione, apoptosi e risposta immunitaria (Kanduc, 2021). Questi autori hanno sottolineato la cross-reattività con il recettore dell'adenosina A2b (AA2BR), l'adiponectina, la proteina C163A (un recettore legato alla membrana, espresso selettivamente nei macrofagi), CREB1 (un fattore di trascrizione chiave che inibisce l'attivazione di NF- κ B) e IL-10. Sono state trovate anche diverse omologie con proteine del pericardio (Singh et al., 2022), proteine correlate all'oogenesi e alla recettività uterina (Dotan et al., 2021a), trombopoietina (che può indurre trombocitopenia) (David et al., 2021; Dotan et al., 2021b) e tropomiosina (collegata a malattie cardiache) (Nunez-Castilla et al., 2022). Un mimetismo molecolare

tra la proteina Spike e l'angiotensina 2 (Briquez et al., 2022) potrebbe spiegare la formazione di autoanticorpi che reagiscono con l'ACE2 causando una disregolazione della pressione arteriosa, un sintomo molto frequente nella PACVS.

L'autoimmunità potrebbe anche essere promossa dall'interazione della proteina Spike con specifici alleli HLA. Secondo Karami et al. (Karami Fath et al., 2021), il peptide RRARSVAS della proteina Spike si lega a vari HLA, tra cui HLA-B*08:01 e HLA-B*07:02, tipicamente associati a malattie autoimmuni neurologiche. È stato riportato che il peptide DEDDSEPV si lega all'allele HLA-B*40:01, associato a varie condizioni, in particolare aumentando il rischio di spondilite anchilosante. Altri hanno osservato una significativa associazione di HLA-A*03:01 e HLA-A*29:02 con gli effetti collaterali sistemici dei vaccini contro il SARS-CoV-2, mentre HLA-B*08:01 sembrava avere un effetto protettivo (Hollenbach et al., 2025).

È quindi molto probabile che i vaccini basati sulla proteina Spike inducano anticorpi e linfociti T cross-reattivi anche per mimetismo molecolare, probabilmente amplificato dalla diffusione dell'epitopo (Peng and Wang, 2025), quando la risposta immunitaria a una parte specifica (epitopo) di una proteina si espande per colpire altri epitopi sulla stessa proteina o su proteine diverse, causando un'estensione dell'attacco immunitario e un aumento del danno attraverso la rivelazione di autoantigeni nascosti dopo il danno tissutale.

7.1 Sintesi dei meccanismi di autoimmunità

Schematicamente, i meccanismi con cui i vaccini Covid-19 possono generare autoimmunità sono i seguenti:

a. Background genetico, ad esempio alplotipo HLA (Talotta, 2023), MTHFR (Lu et al., 2022), genere femminile (Lahita, 2023; Quintero et al., 2012)

b. Effetto adiuvante di nanoparticelle lipidiche (Lee et al., 2023; Xie et al., 2023) o impurezze di produzione (Camperi et al., 2024; König and Kirchner, 2024) (dipendente dal lotto?) (Manniche et al., 2024)

c. Sintesi cellulare di proteine S ricombinanti con frame-shift o dei suoi frammenti (Boros et al., 2024).

d. Mimetismo molecolare (Kanduc and Shoenfeld, 2020)

e. Diffusione dell'epitopo (Talwar et al., 2025)

f. Rete idiotipica (Jerne, 1984; Kurbel, 2023)

Capitolo 8

IL RUOLO DEL RECETTORE ACE2 E DEGLI ANTICORPI ANTI-IDIOTIPO

Nel nostro studio, abbiamo identificato alcuni autoanticorpi come particolarmente implicati nell'insorgenza dei sintomi. Si è già accennato al ruolo del meccanismo anti-idiotipo nella generazione degli auto-anticorpi ACE2 (Bellavite et al., 2023). In questo capitolo descriviamo dettagliatamente la sequenza dei fenomeni coinvolti con una serie di figure inedite, partendo dai risultati del recente studio, che analizza una serie di pazienti affetti da PACVS (Mantovani et al., 2024a). Una delle sfide principali, dopo aver classificato e descritto i vari casi, è stata quella di comprendere se alcuni degli autoanticorpi analizzati potessero essere correlati a specifici sintomi o sindromi.

Data la dimensione del campione, limitata a 17 pazienti, l'indagine ha permesso di evidenziare solo le associazioni più evidenti e statisticamente rilevanti. Particolarmente significativo è il dato dell'anticorpo diretto contro l'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE2), la cui presenza è risultata correlata a manifestazioni cutanee, quali ecchimosi, edemi e altre lesioni dermatologiche. Si tratta di sintomi rilevanti, non di semplici irritazioni cutanee, bensì di disturbi persistenti che si protraggono per mesi e che suggeriscono chiaramente processi infiammatori e alterazioni della coagulazione, come nel caso delle ecchimosi spontanee.

Nella **figura 12** sono compendiate i risultati statisticamente significativi della correlazione tra autoanticorpi anti-ACE2 e detti sintomi cutanei. La figura è stata composta sulla base dei dati pubblicati nel recente lavoro su

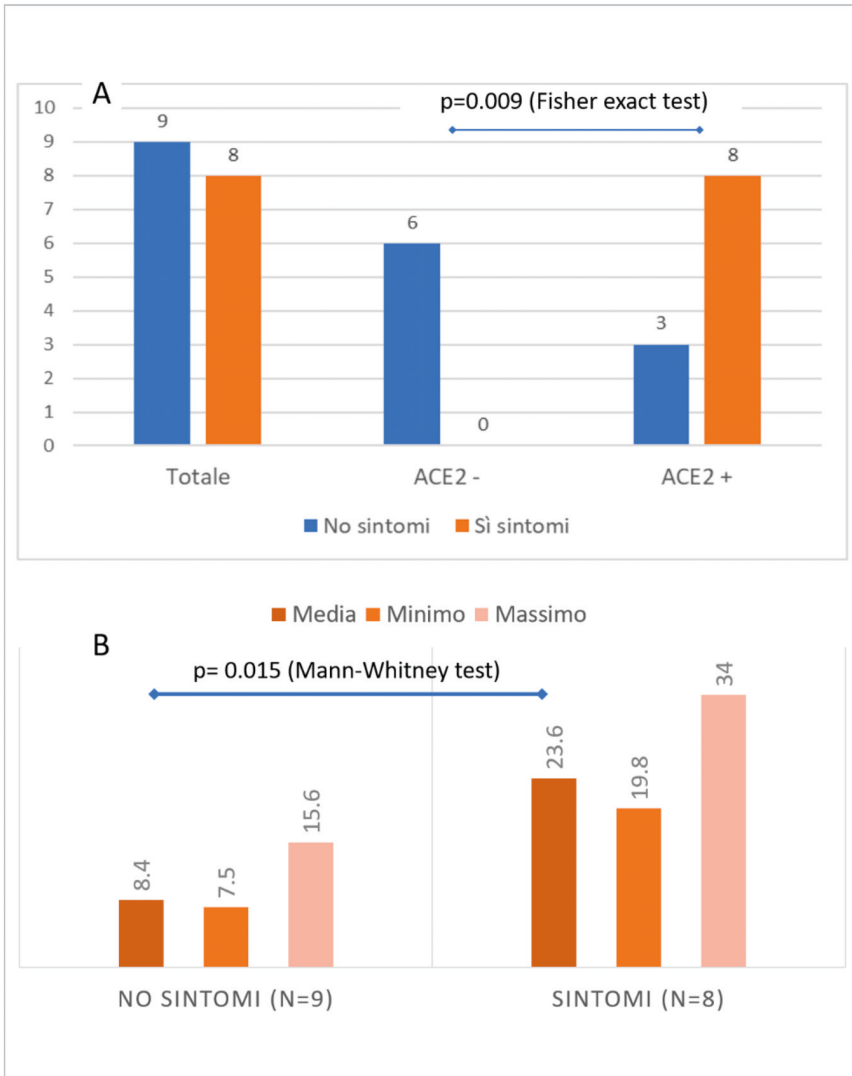


Figura 12. Differenze significative nei sintomi “ecchimosi o edemi e sfoghi cutanei”.
A: numero assoluto di pazienti con i sintomi nei due gruppi ACE- e ACE2+ (Test esatto di Fisher).
B: Dosaggio sierico degli anticorpi ACE2 (U/ml) nei pazienti senza e con i sintomi citati (Test di Mann-Whitney).

Biomedicines (Mantovani et al., 2024a) (Tabella 3 in questo libro).

Nel pannello A si vede che i sintomi cutanei di ecchimosi o edemi e sfoghi cutanei erano presenti in 8 pazienti su 17. L'anti-ACE2 è risultato positivo in tutti gli 8 pazienti con i sintomi, mentre nessuno dei pazienti ACE2 negativi aveva tali sintomi. Tra i pazienti senza i sintomi, solo 3 su 9 (33,3%) erano positivi a ACE2. Questa differenza tra pazienti con e senza anticorpi ACE2 è statisticamente significativa (test esatto di Fisher: $p=0,009$) e suggerisce un ruolo patogenetico di tale autoanticorpo nella genesi dei disordini cutanei di tipo infiammatorio e nei difetti dell'emostasi.

Una conferma di questa associazione deriva dall'analisi quantitativa dei livelli anticorpali. I risultati mostrano che i pazienti asintomatici presentavano un livello mediano di anticorpi pari a 8,4 unità, mentre nei pazienti sintomatici tale valore risultava superiore a 23 unità, con un intervallo interquartile nettamente più elevato. La statistica del test di Mann-Whitney è significativa ($p=0.015$), rafforzando l'ipotesi di un coinvolgimento diretto degli autoanticorpi anti-ACE2 nei processi patogenetici alla base di queste manifestazioni cliniche. Va ribadito che la significatività del test di Mann-Whitney su valori continui dei livelli anticorpali è importante soprattutto perché prescinde dalla soglia di positività che è stata stabilita dal laboratorio che ha condotto le analisi, la quale potrebbe essere discutibile in un lavoro osservazionale su una nuova sindrome in cui i valori-limite sono ancora incerti.

Abbiamo inoltre analizzato la distribuzione dei vari sintomi nei pazienti positivi e negativi per l'autoanticorpo ACE2. Alcuni sintomi, come astenia, affaticamento e perdita di memoria, erano presenti in entrambi i gruppi, suggerendo che siano probabilmente legati ad altri meccanismi fisiopatologici, presumibilmente mediati da altri autoanticorpi, quali quelli diretti contro i recettori accoppiati alle proteine G (anti-GPR), già citati in precedenza. Tuttavia, altri sintomi, come bruciori, ipertensione, ecchimosi, edemi, trombosi, disturbi visivi e alterazioni del sistema linfatico, risultavano significativamente più frequenti nei pazienti positivi per l'anticorpo anti-ACE2 (vedi **figura 10** riportata in precedenza).

Tra tutti gli autoanticorpi analizzati, ACE2 è quello che ha mostrato la correlazione più forte e statisticamente significativa con le manifestazioni cliniche osservate. Questo aspetto riveste un'importanza cruciale poiché si aggiunge a un corpus crescente di evidenze raccolte nel corso della pandemia, sia dal nostro laboratorio che da altri gruppi di ricerca. In particolare, il recettore ACE2 gioca un ruolo chiave, essendo il principale bersaglio sia per infezione da SARS-CoV-2 sia per l'azione della proteina Spike di origine vaccinale.

Qualsiasi alterazione di questo recettore, incluse quelle potenzialmente indotte dalla presenza di specifici autoanticorpi, può determinare un significativo squilibrio nei meccanismi di regolazione della circolazione, della coagulazione e delle funzioni piastriniche. In altre parole, ci troviamo al centro

stesso della problematica legata al Covid-19 e alla risposta vaccinale. Avevamo già discusso di queste implicazioni in un precedente volume (Bellavite and Isidoro, 2024), sebbene all'epoca non disponessimo ancora degli ultimi dati, che ora confermano e arricchiscono ulteriormente il quadro. Per questo motivo, ho ritenuto opportuno ribadire i concetti fondamentali di questa visione fisiopatologica della proteina Spike (**Figura 13**).

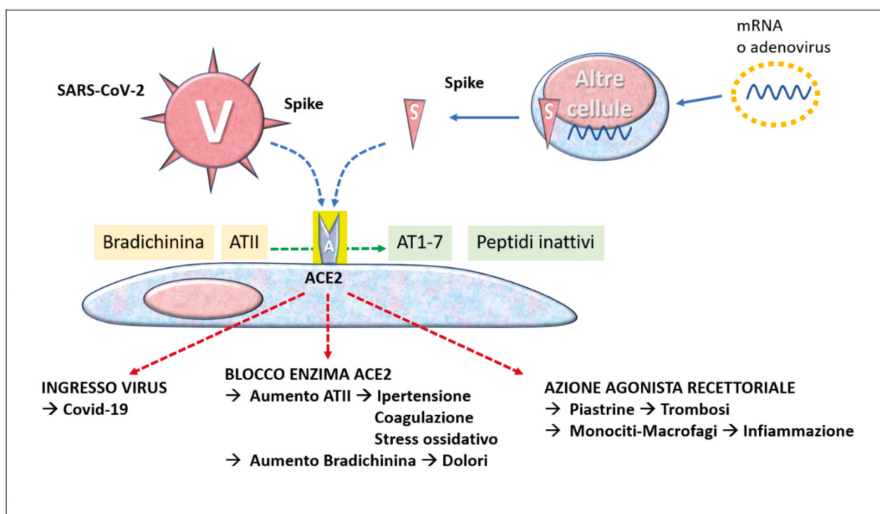


Figura 13. Il ruolo del recettore-enzima ACE2 (“A”) nella fisiopatologia del Covid-19 e dei vaccini.

Al centro di questa discussione vi è il recettore ACE2, che rappresenta il punto di ingresso sia del virus SARS-CoV-2 sia della proteina Spike vaccinale.

Tuttavia, ACE2 non è solo un recettore: esso possiede anche un'attività enzimatica, catalizzando la conversione dell'angiotensina II in angiotensina 1-7, oltre a svolgere un ruolo nel metabolismo della bradichinina. Questa duplice funzione, recettoriale ed enzimatica, è determinante per molteplici processi fisiologici.

Dal punto di vista recettoriale, ACE2 facilita l'ingresso del virus nelle cellule; dal punto di vista enzimatico, la sua inibizione porta all'accumulo di angiotensina II, con conseguenti effetti pro-ipertensivi, pro-coagulanti e pro-infiammatori, oltre a un aumento dello stress ossidativo e del dolore mediato dalla bradichinina.

Inoltre, il coinvolgimento del recettore ACE2 nell'attivazione piastrinica porta a un incremento della loro aggregazione, facilitando il processo trombotico. Nella **figura 13** per brevità non è illustrata la presenza di recettori ACE2 solubili presenti nel siero (sACE2) che aggiungono un ulteriore livello di complessità alla fisiopatologia. L'argomento è stato discusso estensivamente in altri articoli (Bellavite, 2021b; Bellavite et al., 2023).

Nel migliore degli scenari possibili, come illustrato nella figura successiva

(Figura 14), il vaccino induce la produzione della proteina Spike, che stimola il sistema immunitario a generare anticorpi specifici contro di essa. Questi anticorpi neutralizzano il virus, impedendone l'interazione con ACE2 e riducendo la probabilità di infezione. Questo è il meccanismo desiderato, che idealmente dovrebbe garantire una protezione almeno temporanea dopo la vaccinazione.

Tuttavia, il problema sorge quando questi stessi anticorpi anti-Spike, invece di limitarsi a neutralizzare il virus, si legano alle proteine Spike espresse dalle cellule dell'organismo **(Figura 15)**. In tal modo, possono attaccare le cellule stesse che producono la proteina Spike, come nel caso delle cellule cardiache. Questo fenomeno rappresenta una delle principali criticità di questa strategia vaccinale e costituisce un errore concettuale grave nella progettazione di questi vaccini. Un ulteriore aspetto problematico è legato alla diffusione nel circolo sanguigno delle proteine Spike libere, le quali possono interagire direttamente con i recettori ACE2 presenti in vari distretti dell'organismo, in particolare nel sistema vascolare e nel sistema nervoso. Ciò introduce nuove possibili implicazioni fisiopatologiche che meritano ulteriori approfondimenti. Rispetto alla teoria fin qui presentata in precedenza — già ben delineata anche nel volume pubblicato dalla casa editrice Vanda (Bellavite and Isidoro, 2024) — l'articolo sulla casistica PACVS e una analisi della letteratura consentono di aggiungere ora un elemento di novità: la possibile implicazione degli anticorpi anti-idiotipo. Questi

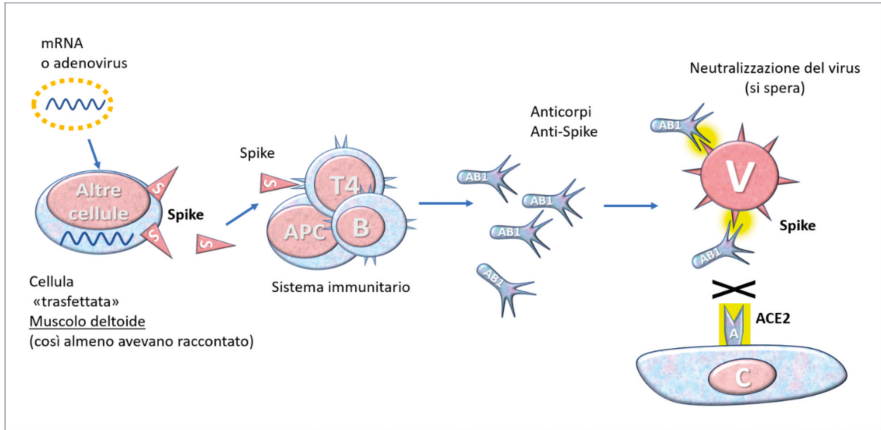


Figura 14. Schema semplificato della teoria dei vaccini Covid-19

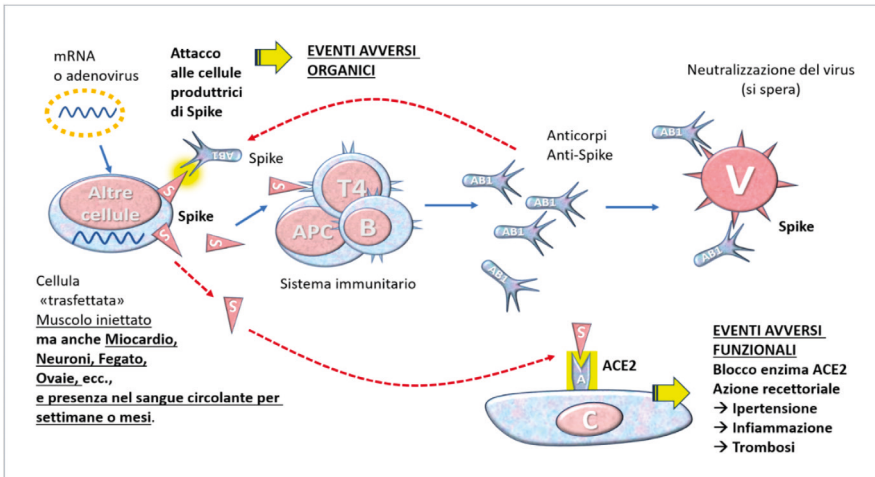


Figura 15. Meccanismi fondamentali degli eventi avversi dei vaccini Covid-19. Per semplicità, lo schema non considera la ACE2 solubile.

anticorpi rappresentano un aspetto peculiare della risposta immunitaria, in quanto sono diretti contro le regioni variabili di altri anticorpi (**Figura 16**).

L'idiotipo è la configurazione strutturale specifica che le regioni variabili di un anticorpo assumono in seguito ai processi di ricombinazione genetica attuati dai linfociti B. Questa capacità di generare una grande diversità di anticorpi è alla base del funzionamento del sistema immunitario adattativo. Il concetto di anticorpi anti-idiotipo si inserisce nel contesto della cosiddetta rete idiotipica, un meccanismo regolatorio complesso che può avere importanti implicazioni nella risposta immunitaria e nell'autoimmunità. I

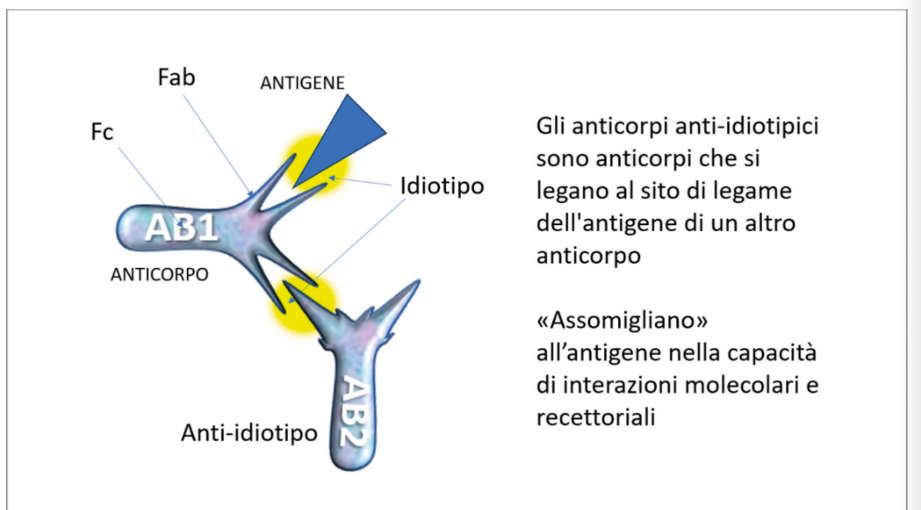


Figura 16. Schema dell'idiotipo-anti-idiotipo. In questo schema, l'anticorpo primario viene indicato come AB1, mentre l'anticorpo secondario, ovvero l'anti-idiotipo, è denominato AB2.

risultati del nostro studio suggeriscono che questi anticorpi possano essere coinvolti in alcune delle manifestazioni cliniche osservate nei pazienti analizzati.

La rete idiotipica rappresenta una delle più importanti teorie immunologiche, al pari della selezione clonale (che spiega la specificità della risposta immunitaria) e della delezione clonale (che spiega la tolleranza immunitaria). Questo concetto, sviluppato da Niels Jerne (Jerne, 1984), che lo ha descritto con straordinaria chiarezza alla fine del secolo scorso, si basa sull'idea che l'idiotipo—ossia la regione di un anticorpo che si lega all'antigene—possa essere riconosciuto dal sistema immunitario come una struttura potenzialmente estranea e, di conseguenza, possa diventare bersaglio di un altro anticorpo, definito anti-idiotipo. Dopo il verificarsi della generazione primaria di anticorpi, contro un epitopo antigenico, gli idiotipi di questi anticorpi inducono anticorpi anti-idiotipici che modulano l'intensità della prima risposta e così via.

Gli effetti avversi successivi ai vaccini Covid assomigliano ad alcune complicazioni del Covid-19. La proposta è che gli eventi vaccinali e le complicazioni del Covid-19 siano correlati agli anticorpi anti-idiotipici la cui forma spaziale può portare a interazioni con le molecole ACE2, soprattutto in individui con una sintesi proteica Spike prolungata. Gli anticorpi anti-idiotipici con una forma simile alla proteina Spike interagiscono probabilmente con le molecole ACE2 e causano diversi segni e sintomi

(Kurbel, 2023).

La **figura 17** illustra schematicamente come si formano questi anticorpi anti-idiotipo e qual è la loro funzione. Nel caso specifico degli anticorpi anti-Spike (AB1), l'idiotipo di questi anticorpi può essere riconosciuto dal sistema immunitario come una nuova proteina estranea. Questo accade perché, dal punto di vista biologico, ogni nuovo anticorpo rappresenta effettivamente una proteina inedita che può essere identificata da altre cellule immunitarie dotate di recettori specifici. Di conseguenza, il sistema immunitario può rispondere producendo nuovi anticorpi diretti contro l'idiotipo del primo, generando così gli anticorpi AB2, ossia gli anti-idiotipo. Come si può osservare nella parte inferiore, il sistema immunitario può reagire al primo anticorpo producendo il secondo, con la finalità di regolare la risposta immune.

Questa interpretazione ha avuto anche importanti conferme di laboratorio. Per verificare se la vaccinazione sequenziale con mRNA SARS-CoV-2 possa indurre risposte anticorpali anti-idiotipo, dei ricercatori americani hanno iniettato topi transgenici hACE2 (quindi con recettori della proteina Spike) con un vaccino a mRNA SARS-CoV-2 per determinare la cinetica delle risposte anti-Spike e anti-ACE2 tramite ELISA personalizzati (Collins et al., 2025). Mentre la vaccinazione sequenziale ha prodotto robuste risposte anti-Spike, sono stati rilevati anche i livelli di anti-ACE2 e gradualmente amplificati con ogni successivo richiamo. Questi anticorpi anti-ACE2 sono

persistiti per almeno 3 mesi dopo la vaccinazione e hanno dimostrato di potersi legare a hACE2. Questi dati confermano in un modello sperimentale che la vaccinazione sequenziale con SARS-CoV-2 ha il potenziale per indurre anticorpi anti-ACE2, e che ogni “boost” amplifica la quantità di anticorpi. Questo meccanismo non rappresenta di per sé una condizione patologica; al contrario, è un fenomeno fisiologico di autoregolazione immunitaria, utile a bilanciare la presenza di anticorpi e a impedire un’eccessiva produzione di nuove immunoglobuline. Gli anticorpi anti-idiotipo, infatti, partecipano a un complesso sistema di controllo che limita la sintesi eccessiva di anticorpi, bloccando l’attivazione di alcuni linfociti B e mantenendo l’omeostasi immunitaria. Va anche considerato che ogni anticorpo ha diversi idiotipi e che anche dagli anti-idiotipo si sviluppano

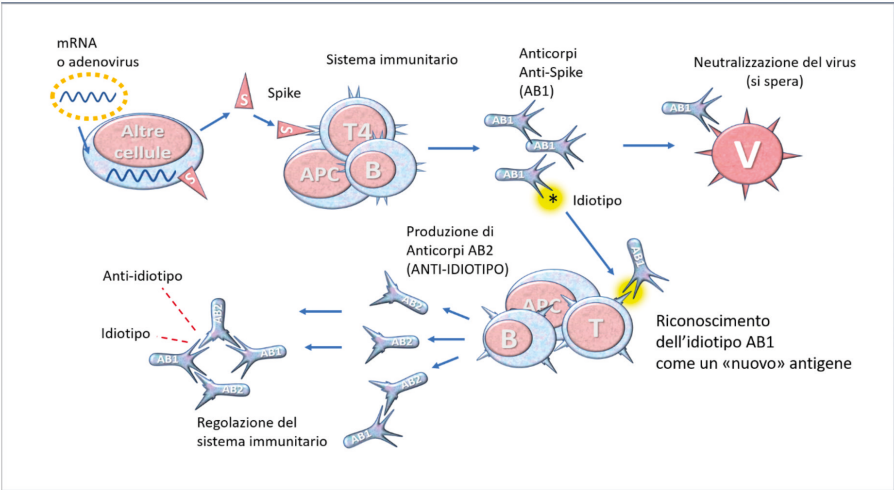


Figura 17. Meccanismo immunologico della formazione degli anticorpi anti-idiotipo.

ulteriori generazioni di anticorpi (AB₃, AB₄, ecc.), generando, appunto, una rete di regolazioni. Al limite, c'è chi pensa di sfruttare questo meccanismo per creare anticorpi neutralizzanti il virus dell'influenza A (Olia et al., 2024).

Tuttavia, in alcune circostanze, questo equilibrio può essere alterato, portando a una disregolazione. Tale squilibrio può manifestarsi con una sovrapproduzione o, al contrario, con una carenza di anti-idiotipo, oppure con fenomeni di mimetismo molecolare, in cui l'anticorpo AB₂ non si limita ad attaccare l'anticorpo primario, ma inizia a interagire con altre strutture biologiche, generando effetti inattesi e potenzialmente dannosi. È proprio questo il fenomeno che abbiamo osservato nei nostri studi, che si inseriscono in un filone di ricerca perseguito da vari gruppi (Bellucci et al., 2024; Naveed et al., 2021; Root-Bernstein et al., 2023).

Uno degli scenari possibili è il seguente: quando la produzione di anticorpi anti-Spike diventa eccessiva—come mostrato nella figura precedentemente illustrata (**Figura 11**), in cui si fa riferimento a una condizione di sovraccarico immunologico—il sistema immunitario risponde generando grandi quantità di anticorpi anti-idiotipo (AB₂). Questi anticorpi hanno la capacità di legarsi agli anticorpi anti-Spike (AB₁), i quali a loro volta riconoscono e si legano alla proteina Spike. Tuttavia, il punto critico è che gli anticorpi AB₂ possono assumere una conformazione strutturale simile alla proteina Spike stessa. Questo significa che gli anti-idiotipo sviluppano una capacità inaspettata: essi possono interagire con il recettore ACE₂, lo

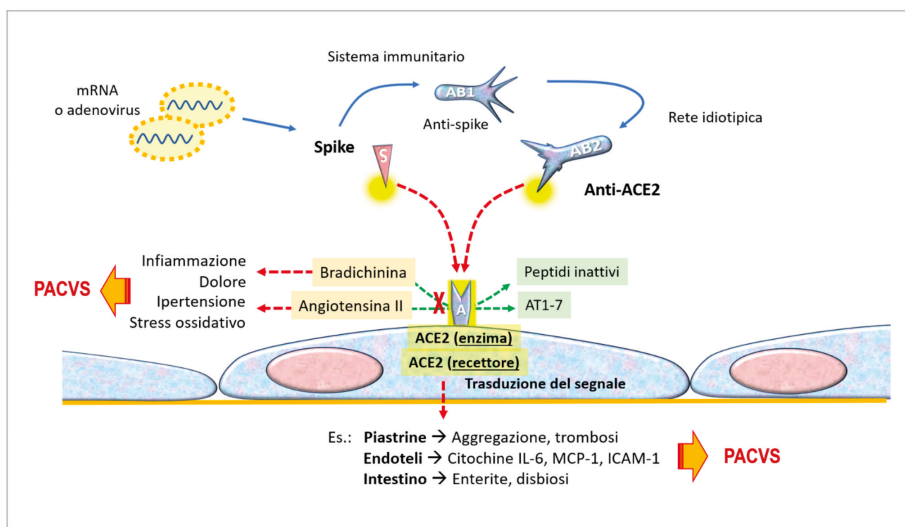


Figura 18. Azione degli anti-idiotipo sui recettori ACE2 e sue conseguenze fisiopatologiche.

stesso che rappresenta il bersaglio della proteina Spike virale (**Figura 18**). Gli anticorpi AB2 che si legano al recettore originale ACE2 hanno quindi il potenziale di mediare effetti profondi sulla cellula che potrebbero provocare cambiamenti patologici, in particolare a lungo termine, molto tempo dopo la scomparsa dell'antigene originale stesso (Murphy et al., 2022).

In questo modo si instaura un circolo vizioso in cui ACE2 diventa vittima non più diretta della Spike virale o vaccinale, ma degli stessi anticorpi generati in risposta alla vaccinazione. Ed è esattamente ciò che abbiamo osservato nei pazienti analizzati: la presenza di elevate quantità di anticorpi anti-S si associa a quelli diretti contro ACE2. È interessante notare che

fenomeni analoghi erano già stati descritti in pazienti affetti da Covid-19, ma il nostro studio rappresenta il primo caso in cui tale processo è stato documentato in soggetti che non avevano contratto l'infezione naturale, bensì solo ricevuto la vaccinazione. In altre parole, il nostro studio è il primo a evidenziare un'associazione diretta tra vaccinazione anti-Covid e produzione di anticorpi anti-ACE2. Alla fine, gli anticorpi anti-ACE2 possono interagire con i recettori in modo analogo alla proteina S stessa. In teoria, quando i recettori ACE2 diventano il bersaglio di un attacco anticorpale, possono verificarsi due potenziali esiti. In primo luogo, se gli anticorpi esercitano un effetto bloccante sull'attività della carbossipeptidasi del recettore, ciò potrebbe portare a un aumento dei livelli di angiotensina II e alla successiva attivazione del recettore ATR1. Tale attivazione può comportare conseguenze di ipertensione, pro-infiammatorie e disfunzione endoteliale (Skultetyova et al., 2007). Inoltre, se gli anticorpi esercitano una funzione stimolante sul recettore ACE2, questo potrebbe imitare l'attività della proteina S stessa e trasmettere segnali di attivazione cellulare negli endoteli, nelle piastrine e nei leucociti, contribuendo alle cascate pro-infiammatorie (Bellavite et al., 2023).

Questo fenomeno ha importanti implicazioni fisiopatologiche: come mostrato nella **figura 18** (in basso a sinistra), l'alterazione funzionale di ACE2, dovuta alla sua interazione con questi autoanticorpi, può portare a un aumento dell'angiotensina II, con conseguente ipertensione, infiammazione cronica e

un aumentato rischio di eventi trombotici. Inoltre, l'impegno del recettore da parte dell'anticorpo innescare percorsi di trasduzione del segnale pleiotropici che generano serie di risposte cellulari complesse (**Figura 18**, in basso). È interessante notare anche il fatto che due pazienti della nostra casistica avevano anche aumento di anticorpi anti-ATR₁, cosa che potrebbe spiegare alcuni sintomi immunopatologici da essi presentati. Autoanticorpi agonisti di ATR₁ circolanti sono stati osservati in diversi processi correlati all'infiammazione, e si è osservato che l'attivazione dei recettori ATR₁ delle cellule endoteliali, dei neuroni dopaminergici e delle cellule gliali interrompe rispettivamente la barriera ematoencefalica endoteliale e induce neurodegenerazione (Pedrosa et al., 2023). Autoanticorpi contro ATR₁ sono aumentati nelle forme più gravi di Covid-19 e aumentano le risposte proinfiammatorie (Rodriguez-Perez et al., 2021). Alcune sottoclassi di autoanticorpi anti-ATR₁ sono stati identificati in pazienti con coronaropatie (Yang et al., 2024) e malattie neurodegenerative (Labandeira-Garcia et al., 2024; Lage et al., 2024). Non tutti i fenomeni osservati nella sindrome post-vaccinale sono riconducibili al meccanismo che descritto finora. Qui è stata illustrata solo una delle possibili dinamiche patogenetiche, ma vi sono altri meccanismi immunitari che meriterebbero un approfondimento, in particolare quelli legati ad altri tipi di anticorpi che possono influenzare, ad esempio, la funzione cardiaca o essere implicati in condizioni come la sindrome da stanchezza cronica o la morte improvvisa. Molti di questi fenomeni sono strettamente associati a processi infiammatori e/o disautonomici.

In coerenza con questa ipotesi, abbiamo osservato, dal punto di vista statistico, una correlazione positiva tra i livelli di anticorpi anti-Spike (anti-S) e quelli di anticorpi anti-ACE2 nel siero dei pazienti analizzati. Questa evidenza, ottenuta con il prezioso contributo della dottoressa Elisabetta Zanolin dell'università di Verona (co-autrice di lavori su Covid-19 e altri (Fazio et al., 2021; Fazio et al., 2022; Mantovani et al., 2024a)), è di rilievo: riuscire a identificare una correlazione significativa in un numero così limitato di pazienti indica con elevata probabilità che ci troviamo di fronte a un fenomeno reale. Questo risultato conferma ulteriormente l'esistenza del circuito immunopatologico che abbiamo delineato, in cui gli anticorpi anti-Spike innescano la produzione di anticorpi anti-idiotipo, con conseguente impatto patologico sul recettore ACE2.

Riteniamo che lo studio da noi condotto con tribuisca notevolmente alla comprensione della fisiopatologia della PACVS e alla sua diagnosi. Un'ulteriore conferma della rilevanza del nostro studio proviene dal grande interesse che ha suscitato nella comunità scientifica: il nostro articolo, pubblicato il 15 dicembre 2024, ha già superato ad oggi (14 marzo 2025) le 15.000 letture, un risultato che rappresenta un record per studi di questo tipo. Anche il professor Yehuda Shoenfeld, considerato una delle massime autorità mondiali nello studio delle patologie autoimmuni correlate ai vaccini, ci ha rivolto le sue congratulazioni per questo lavoro e ci ha invitati a partecipare a un seminario organizzato dal suo gruppo il 7 marzo 2025 (reperibile in <https://unlok-education.com/autoimmunity/>). È evidente che la ricerca ha attirato un'attenzione considerevole a livello internazionale.

Capitolo 9

**TRACCE DI APPROCCIO
CLINICO**

Nella parte finale di questo testo, offriamo alcune tracce per un approccio clinico alle malattie autoimmuni conseguenti alle vaccinazioni, senza avere la pretesa di una definizione esaustiva. Singole malattie già note vanno curate con gli approcci terapeutici più efficaci secondo la letteratura e adattati alle necessità dei singoli pazienti. Per le reazioni autoimmuni ai vaccini e la PACVS, non esistono studi randomizzati che dimostrino efficacia di particolari terapie, cosicché si può far riferimento solo all'esperienza clinica personale, a studi osservazionali e forse alle linee-guida per il long Covid (PACS)⁴, vista la notevole analogia delle sindromi virali e vaccinali. Non è scopo di questo lavoro la trattazione della terapia delle malattie autoimmuni, ma riteniamo utile accennare ad alcuni aspetti dell'approccio clinico e diagnostico, che rientrano nelle competenze dell'autore e dei colleghi con cui ha affrontato la ricerca clinica di cui si è riferito nel precedente capitolo.

L'approccio clinico deve essere comprensivo della accurata valutazione anamnestica e semeiotica. Per le persone con sospetta sindrome post-Covid-19 e post-vaccino Covid-19 che sono state identificate come bisognose di una valutazione, utilizzare un approccio olistico incentrato sulla persona. Includere una storia clinica completa e un esame appropriato che comprenda la valutazione dei sintomi fisici, cognitivi, psicologici e psichiatrici, nonché delle

4) Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

capacità funzionali.

Uno degli aspetti più critici della PACVS è la presenza di autoanticorpi diretti contro diversi recettori del sistema autonomo e cardiovascolare. Il recettore ACE2, in particolare, è stato identificato come un elemento chiave nella cascata patologica che porta a disfunzioni vascolari, ipertensione, trombosi e disturbi cutanei persistenti. La correlazione tra livelli elevati di autoanticorpi anti-ACE2 e manifestazioni cliniche quali ecchimosi, edemi e disturbi della coagulazione suggerisce un meccanismo patogenetico diretto. Parallelamente, sono stati rilevati livelli elevati di autoanticorpi diretti contro i recettori accoppiati alle proteine G (GPCR), con conseguenze cliniche che spaziano dalla sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS) a neuropatie delle piccole fibre. L'analisi di tali anticorpi, o almeno dell'anti-ACE2, potrebbe divenire una routine per questo tipo di patologie.

Per le malattie seguenti i vaccini tradizionali, particolarmente quelle dei bambini, è necessaria una accurata anamnesi familiare perché le reazioni più gravi hanno spesso una base genetica (Bellavite, 2020). In caso di accertate reazioni vaccinali un membro della famiglia, sarebbe consigliabile procedere ad eventuali vaccinazioni di altri bambini con grande prudenza o esonerarli da vaccini in cui il rischio sia maggiore del beneficio (Bellavite, 2017).⁵

5) Un recente articolo che passa in rassegna i 10 vaccini resi obbligatori dalla legge 119/2017 è stato pubblicato dall'Autore, con Alberto Donzelli e Eugenio Serravalle a cura della Commissione Medico Scientifica indipendente (CMSI) (https://cm-sindipendente.it/sites/default/files/2025-12/ObblighiVaccinaliPediatrici_Vers1_9dic2025.pdf)

Esami strumentali di supporto o diagnostici sono prescritti in base alla problematica clinica. La diagnosi strumentale dipende ovviamente dagli organi interessati e dal tipo di sintomi presentati e dall'urgenza della clinica. Offrire test e indagini su misura per i segni e i sintomi delle persone per escludere complicazioni acute o pericolose per la vita. Inviare urgentemente le persone ai servizi acuti pertinenti se presentano segni o sintomi che potrebbero essere causati da una complicazione acuta o pericolosa per la vita, inclusi ipossiemia, segni di grave malattia polmonare, dolore toracico cardiaco, sindrome infiammatoria multisistemica. Inviare urgentemente le persone a una valutazione psichiatrica se presentano gravi sintomi psichiatrici o presentano un rischio elevato di autolesionismo o suicidio.

Per gli aspetti cardiologici, eseguire ovviamente ECG e ecocardiogramma. La risonanza magnetica cardiaca (CMR) con mezzo di contrasto gadolinio svolge un ruolo importante per la valutazione non invasiva dei tessuti miocardici nella miocardite acuta e aiuta a prevedere la prognosi della miocardite acuta sulla base di alcune caratteristiche fenotipiche (Kim et al., 2024). TAC delle coronarie per valutare il grado di stenosi. Ecocolordoppler venoso per monitorare eventuali trombosi. TC torace ad alta risoluzione per danni polmonari. Per le persone con sintomi posturali, ad esempio palpitazioni o vertigini in posizione eretta, effettuare registrazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca in posizione sdraiata e in piedi (test di stazione eretta attiva di 3 minuti per ipotensione ortostatica o

10 minuti se si sospetta una sindrome da tachicardia posturale o altre forme di intolleranza ortostatica).

Se clinicamente indicato, consigliare esami del sangue, che possono includere un emocromo completo, test di funzionalità renale ed epatica, analisi dei principali marcatori infiammatori, lo stress ossidativo e il D-dimero per monitorare il rischio trombotico. La misurazione della troponina consente di diagnosticare precocemente l'infarto acuto del miocardio. Le linee guida internazionali emanate dalle società scientifiche di cardiologia stabiliscono, come gold standard biochimico per la diagnosi di infarto acuto del miocardio, un aumento della concentrazione circolante di troponina cardiaca I o T. Tuttavia, gli stessi marcatori sono importanti anche per la diagnosi precoce della miocardite post-vaccinale (Lee et al., 2024; Shaheen et al., 2023). Il dosaggio della troponina è un valido marker di danno cardiaco e potrebbe essere informativo anche in caso di autopsia, purché eseguita entro 48 ore dalla morte (Cao et al., 2019).

Come per i vaccini tradizionali, sarebbe possibile sviluppare un programma per la rilevazione sistematica degli effetti avversi e associarli alle caratteristiche immunogenetiche e cardiovascolari, per costruire una mappa predittiva dei rischi (Ferraresi and Isidoro, 2022; Poland et al., 2009; Whitaker et al., 2015). Sarebbe importante valutare i diversi pattern di citochine, che potrebbero determinare la maggiore o minore reazione sistemica alla vaccinazione, come riportato dopo l'immunizzazione contro

il vaiolo (Kennedy et al., 2016; Ovsyannikova et al., 2013; Ovsyannikova et al., 2014; Simon et al., 2014). È stato stabilito che alcune caratteristiche del background genetico, come le citochine o i polimorfismi del recettore ACE2, possono potenzialmente spiegare la grande variazione interindividuale della malattia Covid-19 (Lippi et al., 2020). È quindi plausibile che lo sviluppo di test finalizzati all'identificazione di varianti specifiche di ACE2 possa essere una strategia per valutare anche il rischio di reazione avversa alla vaccinazione.

Recentemente l'interesse per la PACVS è aumentato nella letteratura (Finsterer, 2025; Halma and Varon, 2025a; b). Essendo una sindrome multiforme con caratteristiche diverse in diversi individui e con parziale sovrapposizione con le conseguenze della infezione virale, è problematico trovare un unico biomarcatore. Esistono però già notevoli indicazioni che l'insieme della storia clinica e delle analisi di laboratorio e strumentali qui citate possono consentire una diagnosi con notevole probabilità. La predisposizione genetica alla reazione vaccinale (esempio a malattie autoimmuni o cardiovascolari) non esclude ma piuttosto rinforza la probabilità che il danno sia stato causato dalla somministrazione del vaccino.

È importante sottolineare che la PACVS è una “sindrome”, ovvero un insieme di segni e sintomi che compaiono dopo la vaccinazione. Dovrebbe essere considerata un'ipotesi diagnostica anche se la storia clinica del paziente include un'infezione virale. Poiché si tratta di malattie autoimmuni e sono quindi

causate almeno in parte da mimetismo molecolare, è probabile che l'esposizione ripetuta ad antigeni simili, sebbene non del tutto identici (la proteina Spike) aumenti la risposta, e le due cause (vaccino e virus) potrebbero sovrapporsi. Questo è importante perché sarebbe un errore escludere la PACVS se il paziente ha avuto anche un'infezione virale.

Un altro motivo per cui è importante evidenziare la possibilità di una sindrome come la PACVS è che le reazioni ai vaccini contro il Covid-19 possono interessare diversi organi come manifestazioni primarie (ad esempio, cuore, cervello, nervi periferici, pelle, tiroide, gonadi, sistema osteoarticolare), ma il coinvolgimento predominante di un singolo organo o tessuto non nega la natura sistemica della malattia. Sarebbe riduttivo diagnosticare una patologia d'organo (ad esempio, miocardite, malattia delle piccole fibre, epatite, alopecia, vasculite) o nominare altre patologie note (ad esempio, lupus eritematoso, artrite reumatoide, sindrome di Guillain-Barré, miastenia grave, sindrome da anticorpi antifosfolipidi) senza considerare che tutte potrebbero essere parte di un disturbo generale del sistema immunitario causato dal vaccino stesso (Peng and Wang, 2025). In attesa di chiarimenti su questi aspetti, è opportuno continuare a utilizzare l'acronimo PACVS in tutti i casi di reazioni patologiche croniche ai vaccini, a meno che non sia assolutamente chiaro che la patologia sia specifica.

Come si è detto, la distinzione tra PACVS e PACS è quindi difficile perché la maggior parte delle persone ha avuto sia un'infezione virale che una vaccinazione

nella propria storia clinica negli ultimi anni. Tuttavia, esistono criteri che le possono differenziare, seguendo le recenti acquisizioni scientifiche e l'algoritmo OMS per la causalità (WHO, 2021), correttamente applicato (Bellavite et al., 2024). È necessario, in particolare, chiarire che la malattia è insorta dopo la vaccinazione, ad un congruo intervallo di tempo, che esista una plausibilità biologica e un sostegno della letteratura scientifica.

Adottare un approccio clinico personalizzato, basato su un'analisi dettagliata dei profili immunitari e infiammatori dei pazienti, è fondamentale per affrontare questa sindrome complessa. La PACVS rappresenta una nuova frontiera della medicina clinica, che richiede un ripensamento delle strategie diagnostiche e terapeutiche (Platschek and Boege, 2024).

Capitolo 10

CONCLUSIONI

Questo libretto si propone come una guida per affrontare la comprensione degli effetti collaterali post-vaccinazione, fornendo strumenti utili per migliorare le conoscenze di base e le applicazioni alla realtà clinica e diagnostica di gravi sindromi cliniche, finora poco conosciute e persino ignorate. Purtroppo, mentre i benefici dei vaccini sono spesso sopravvalutati, fino ad attribuire loro caratteristiche di “salvatori dell’umanità” i loro rischi sono sottovalutati, sia per inefficacia della farmacovigilanza che per paura di ostacolare le campagne vaccinali (Bellavite, 2024).

In prospettiva, la comprensione dei meccanismi autoimmunitari e infiammatori sarà essenziale per sviluppare metodi diagnostici e trattamenti efficaci. L’adozione di un approccio clinico personalizzato, basato sull’analisi dettagliata dei profili immunitari e infiammatori dei pazienti, rappresenta la chiave per affrontare questa sindrome complessa. La PACVS rappresenta una nuova frontiera della medicina clinica, imponendo un ripensamento delle strategie di farmacovigilanza e informazione ai cittadini sui rischi vaccinali. Con la continua ricerca e il confronto tra specialisti, sarà possibile affinare le strategie terapeutiche e offrire ai pazienti soluzioni più efficaci e durature.

Quanto qui illustrato deve servire anche al riconoscimento delle gravi sindromi croniche e autoimmuni che spesso sfuggono alla farmacovigilanza semplicemente perché quest’ultima si occupa (quando lo fa) solo delle reazioni vaccinali immediate. L’ignoranza delle malattie croniche post-vaccinali, associata al difetto strutturale della farmacovigilanza e alla “pigria” degli

addetti ai lavori, fa sì che in molti casi nemmeno si pensi che certe malattie di natura autoimmune possano essere state causate dalla vaccinazione. Lo stesso vale per le indagini diagnostiche sulle morti improvvise. Di conseguenza, sia la categoria medica che il vasto pubblico e i mezzi di informazione restano ignoranti del problema. Tutto ciò distorce inevitabilmente il rapporto benefici/rischi, la veridicità del consiglio pre-vaccinale, la conduzione delle indagini sulla causalità degli eventi avversi e le decisioni di sanità pubblica.

I pazienti colpiti da malattie post-vaccinali vanno maggiormente ascoltati, aiutati e, laddove i danni siano riconosciuti, indennizzati così come previsto dalla legge. Devono cessare lo scetticismo, l'ignoranza e, talvolta, l'omertà con cui sia la politica che la categoria dei medici e i mezzi di informazione hanno affrontato le molteplici segnalazioni delle inattese reazioni vaccinali. Auspichiamo che il testo contribuisca ad affrontare meglio anche queste tematiche di attualità.

Questo lavoro è stato pensato per essere dinamico e adattabile, in costante evoluzione in base ai progressi della medicina di laboratorio e alle nuove terapie che emergeranno. È nostro auspicio che questo lavoro possa fungere da base per un dialogo costruttivo, incoraggiando la collaborazione tra professionisti per individuare soluzioni innovative e correggere eventuali errori riscontrati nella pratica clinica. Solo attraverso l'impegno collettivo e la condivisione di conoscenze si potranno affrontare con successo queste nuove sfide.

Grazie alla ricerca continua e alla collaborazione tra specialisti, sarà

possibile perfezionare le strategie diagnostiche e terapeutiche e offrire ai pazienti soluzioni più efficaci e durature. È ovvio che tutte le proposte basate su rationale scientifico, esperienza personale e studi osservazionali dovrebbero essere gradualmente sottoposte a studi controllati che confrontino pazienti trattati con approcci diversi o parzialmente diversi, al fine di ottimizzare le terapie ed eliminare i farmaci inefficaci. Ci auguriamo che questo lavoro serva da base per un dialogo costruttivo, incoraggiando la collaborazione tra professionisti per identificare soluzioni innovative e correggere eventuali errori riscontrati nella pratica clinica. Solo attraverso l'impegno collettivo e la condivisione delle conoscenze queste nuove sfide saranno affrontate con successo.

Bibliografia

Ordine alfabetico

Acosta-Ampudia, Y., Monsalve, D.M., Rojas, M. et al. (2022). Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *J Infect Dis* 225, 2155-2162. [10.1093/infdis/jiac017](https://doi.org/10.1093/infdis/jiac017).

Agmon-Levin, N., Kivity, S., Szyper-Kravitz, M., and Shoenfeld, Y. (2009a). Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus* 18, 1198-1204. [10.1177/0961203309345730](https://doi.org/10.1177/0961203309345730).

Agmon-Levin, N., Zafir, Y., Kivity, S. et al. (2014). Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia following immunization with the hepatitis B vaccine: another angle of the 'autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Immunol. Res* 60, 376-383. [10.1007/s12026-014-8604-2](https://doi.org/10.1007/s12026-014-8604-2).

Agmon-Levin, N., Zafir, Y., Paz, Z. et al. (2009b). Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus* 18, 1192-1197. [18/13/1192 \[pii\];10.1177/0961203309345732](https://doi.org/10.1177/0961203309345732).

Al-Aly, Z., Bowe, B., and Xie, Y. (2022). Long Covid after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 28, 1461-1467. [10.1038/s41591-022-01840-0](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0).

Alabkal, J., Rebchuk, A.D., Lyndon, D., and Randhawa, N. (2021). Incomplete Subacute Transverse Myelitis Following Vaccination With Pfizer-BioNTech Covid-19 mRNA Vaccine: A Case Report. *Cureus* 13, e20460. [10.7759/cureus.20460](https://doi.org/10.7759/cureus.20460).

Alami, A., Villeneuve, P.J., Farrell, P.J. et al. (2023). Myocarditis and Pericarditis Post-mRNA Covid-19 Vaccination: Insights from a Pharmacovigilance Perspective. *J Clin Med* 12. [10.3390/jcm12154971](https://doi.org/10.3390/jcm12154971).

Almas, T., Rehman, S., Mansour, E. et al. (2022). Epidemiology, clinical ramifications, and cellular pathogenesis of Covid-19 mRNA-vaccination-induced adverse cardiovascular outcomes: A state-of-the-heart review. *Biomed Pharmacother* 149, 112843. 10.1016/j.biopha.2022.112843.

Alqatari, S., Ismail, M., Hasan, M. et al. (2023). Emergence of Post Covid-19 Vaccine Autoimmune Diseases: A Single Center Study. *Infect Drug Resist* 16, 1263-1278. 10.2147/IDR.S394602.

Andersson, N.W., Bech Svalgaard, I., Hoffmann, S.S., and Hviid, A. (2025). Aluminum-Adsorbed Vaccines and Chronic Diseases in Childhood : A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* 178, 1369-1377. 10.7326/ANNALS-25-00997.

Angeli, F., Reboldi, G., Trapasso et al. (2022). Covid-19, vaccines and deficiency of ACE2 and other angiotensinases. Closing the loop on the “Spike effect”. *Eur J Intern Med* 103, 23-28. 10.1016/j.ejim.2022.06.015.

Angeli, F., Verdecchia, P., and Reboldi, G. (2023). Long Covid [post-acute sequelae of coronavirus disease 2019]: experimental drugs for cardiopulmonary complications. *Expert Opin Investig Drugs* 32, 567-570. 10.1080/13543784.2023.2230121.

Assiri, S.A., Althaqafi, R.M.M., Alswat, K. et al. (2022). Post Covid-19 Vaccination-Associated Neurological Complications. *Neuropsychiatr Dis Treat* 18, 137-154. 10.2147/NDT.S343438.

Aurelia, L.C., Purcell, R.A., Theisen, R.M. et al. (2025). Increased SARS-CoV-2 IgG4 has variable consequences dependent upon Fc function, Fc receptor polymorphism, and viral variant. *Sci Adv* 11, eads1482. 10.1126/sciadv.ads1482.

Authier, F.J., Cherin, P., Creange, A. et al. (2001). Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 124, 974-983.

Authier, F.J., Sauvat, S., Christov, C. et al. (2006). AIOH3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul. Disord* 16, 347-352. S0960-8966(06)00036-8 [pii];10.1016/j.nmd.2006.02.004.

Ayoubkhani, D., Bosworth, M.L., King, S et al. (2022). Risk of Long Covid in People Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 After 2 Doses of a Coronavirus Disease 2019 Vaccine: Community-Based, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 9, ofac464. 10.1093/ofid/ofac464.

Babazadeh, A., Mohseni Afshar, Z., Javanian, M. et al. (2019). Influenza Vaccination and Guillain-Barre Syndrome: Reality or Fear. *J Transl Int Med* 7, 137-142. 10.2478/jtim-2019-0028.

Baig, A.M., Khaleeq, A., Ali, U., and Syeda, H. (2020). Evidence of the Covid-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 11, 995-998. 10.1021/acchemneuro.0c00122.

Baker, B., Eca, G.L., Tomljenovic, L., Agmon-Levin, N., and Shoenfeld, Y. (2015). The safety of human papilloma virus-blockers and the risk of triggering autoimmune diseases. *Expert. Opin. Drug Saf* 14, 1387-1394. 10.1517/14740338.2015.1073710.

Ballering, A.V., van Zon, S.K.R., Olde Hartman, T.C. et al. (2022). Persistence of somatic symptoms after Covid-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet* 400, 452-461. 10.1016/S0140-6736(22)01214-4.

Bellavite, P. (2017). *Vaccini si, obblighi no* (Edizioni Libreria Cortina).

Bellavite, P. (2018). La complessità in immunologia, dalla molecola al gregge (Complexity in immunology, from molecule to herd). *PNEI Review* 1/2018, 18-40.

Bellavite, P. (2020). Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology. *F1000Res* 9, 170. 10.12688/f1000research.22600.1.

Bellavite, P. (2021a). Neurological Adverse Events Emerging in Covid-19 Vaccine Trial. Is Autoimmunity Involved? *CTVV (Current Trends Vaccines Vaccinology)* 3, 1-2.

Bellavite, P. (2021b). Renin-Angiotensin System, SARS-CoV-2 and Hypotheses about Adverse Effects Following Vaccination. *EC Pharmacology and Toxicology* 9, 1-10. 10.31080/ecpt.2021.09.00592.

Bellavite, P. (2021c). Renin-Angiotensin System, SARS-CoV-2 and Hypotheses about Some Adverse Effects Following Vaccination. *SSRN- Preprints abstract_id=3781903*.

Bellavite, P. (2024). Non ci ha salvati il vaccino. Covid, dalle menzogne di big pharma alle denunce contro le autorità sanitarie (La Nuova Bussola Quotidiana - Omni Die srl).

Bellavite, P., and Donzelli, A. (2020). Adverse events following measles-mumps-rubella-

varicella vaccine: an independent perspective on Italian pharmacovigilance data. *F1000Res* 9, 1176. 10.12688/f1000research.26523.2.

Bellavite, P., Donzelli, A., and Isidoro, C. (2024). The WHO Algorithm for Causality Assessment of Adverse Effects Following Immunization with Genetic-Based Anti-Covid-19 Vaccines: Pitfalls and Suggestions for Improvement. *J Clin Med* 13. 10.3390/jcm13237291.

Bellavite, P., Ferraresi, A., and Isidoro, C. (2023). Immune Response and Molecular Mechanisms of Cardiovascular Adverse Effects of Spike Proteins from SARS-CoV-2 and mRNA Vaccines. *Biomedicines* 11. 10.3390/biomedicines11020451.

Bellavite, P., and Isidoro, C. (2024). *Patologia Generale della Proteina Spike* (Vanda Editore).

Bellucci, M., Bozzano, F.M., Castellano, C. et al. (2024). Post-SARS-CoV-2 infection and post-vaccine-related neurological complications share clinical features and the same positivity to anti-ACE2 antibodies. *Front Immunol* 15, 1398028. 10.3389/fimmu.2024.1398028.

Bergfors, E., Hermansson, G., Nystrom, K.U. et al. (2014). How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur. J Pediatr* 173, 1297-1307. 10.1007/s00431-014-2318-2.

Berrino, F., Donzelli, A., Bellavite, P., and Malatesta, G. (2023). Covid-19 vaccination and all-cause and non-Covid-19 mortality. A revaluation of a study carried out in an Italian Province. *Epidemiol Prev* 47, 374-378. 10.19191/EP23.6.A643.075.

Bonnefont-Rousselot, D., Chantalat-Auger, C., Teixeira, A. et al. (2004). Blood oxidative stress status in patients with macrophagic myofasciitis. *Biomed. Pharmacother* 58, 516-519. S0753-3322(04)00131-3 [pii];10.1016/j.biopha.2004.04.012.

Boros, L.G., Kyriakopoulos, A.M., Brogna, C. et al. (2024). Long-lasting, biochemically modified mRNA, and its frameshifted recombinant Spike proteins in human tissues and circulation after Covid-19 vaccination. *Pharmacol Res Perspect* 12, e1218. 10.1002/prp2.1218.

Bozkurt, B., Kamat, I., and Hotez, P.J. (2021). Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* 144, 471-484. 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.

Bragazzi, L., Watad, A., Adawi, M. et al. (2017). Adjuvants and Autoimmunity: Why Do We Develop Autoantibodies, Autoimmune Diseases and Lymphomas. *Isr. Med Assoc. J* 19, 403-405.

Bragazzi, N.L., Bridgewood, C., Sharif, K. et al. (2019). HPV vaccines and lupus: current approaches towards preventing adverse immune cross-reactivity. *Expert. Rev. Vaccines* 18, 31-42. 10.1080/14760584.2019.1557519.

Briquez, P.S., Rouhani, S.J., Yu, J., Pyzer, A.R., Trujillo, J., Dugan, H.L., Stamper, C.T., Changrob, S., Sperling, A.I., Wilson, P.C., et al. (2022). Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. *Sci Adv* 8, eabn3777. 10.1126/sciadv.abn3777.

Brogna, C., Cristoni, S., Marino, G. et al. (2023). Detection of recombinant Spike protein in the blood of individuals vaccinated against SARS-CoV-2: Possible molecular mechanisms. *Proteomics Clin Appl*, e2300048. 10.1002/prca.202300048.

Buergin, N., Lopez-Ayala, P., Hirsiger, J.R. et al. (2023). Sex-specific differences in myocardial injury incidence after Covid-19 mRNA-1273 booster vaccination. *Eur J Heart Fail*. 10.1002/ejhf.2978.

Buhre, J.S., Pongracz, T., Kunsting, I. et al. (2022). mRNA vaccines against SARS-CoV-2 induce comparably low long-term IgG Fc galactosylation and sialylation levels but increasing long-term IgG4 responses compared to an adenovirus-based vaccine. *Front Immunol* 13, 1020844. 10.3389/fimmu.2022.1020844.

Bjornstad-Tuveng, T.H., Rudjord, A., and Anker, P. (2021). Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen* 141. 10.4045/tidsskr.21.0312.

Cabral-Marques, O., Halpert, G., Schimke, L.F. et al. (2022). Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with Covid-19 severity. *Nat Commun* 13, 1220. 10.1038/s41467-022-28905-5.

Cadegiani, F.A. (2022). Catecholamines Are the Key Trigger of Covid-19 mRNA Vaccine-Induced Myocarditis: A Compelling Hypothesis Supported by Epidemiological, Anatomopathological, Molecular, and Physiological Findings. *Cureus* 14, e27883. 10.7759/cureus.27883.

Camara-Lemarroy, C.R., Metz, L.M., and Yong, V.W. (2018). Focus on the gut-brain axis:

Multiple sclerosis, the intestinal barrier and the microbiome. *World J Gastroenterol* 24, 4217-4223. 10.3748/wjg.v24.i37.4217.

Camargo Coronel, A., Jimenez Balderas, F.J., Quinones Moya, H. et al. (2022). Dermatomyositis post vaccine against SARS-COV2. *BMC Rheumatol* 6, 20. 10.1186/s41927-022-00250-6.

Camperi, J., Lippold, S., Ayalew, L. et al. (2024). Comprehensive Impurity Profiling of mRNA: Evaluating Current Technologies and Advanced Analytical Techniques. *Anal Chem* 96, 3886-3897. 10.1021/acs.analchem.3c05539.

Canas, C.A., Posso-Osorio, I., Bedoya-Joaqui, V. et al. (2022). An idiotypic network dysregulation could be related to the pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) following vaccination with vaccines expressing Spike protein of SARS CoV2. *Intern Emerg Med* 17, 1249-1250. 10.1007/s11739-022-02956-4.

Cao, Z., Zhao, M., Xu, C. et al. (2019). Diagnostic Roles of Postmortem cTn I and cTn T in Cardiac Death with Special Regard to Myocardial Infarction: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 20. 10.3390/ijms20133351.

Cerpa-Cruz, S., Paredes-Casillas, P., Landeros, N.E. et al. (2013). Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol. Res* 56, 299-303. 10.1007/s12026-013-8400-4.

Chao, C.H., Cheng, D., Huang, S.W. et al. (2022). Serological responses triggered by different SARS-CoV-2 vaccines against SARS-CoV-2 variants in Taiwan. *Front Immunol* 13, 1023943. 10.3389/fimmu.2022.1023943.

Chen, P.W., Tsai, Z.Y., Chao, T.H. et al. (2021). Addressing Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Following Covid-19 Vaccination: A Mini-Review of Practical Strategies. *Acta Cardiol Sin* 37, 355-364. 10.6515/ACS.202107_37(4).20210628A.

Chen, Y., Xu, Z., Wang, P. et al. (2022). New-onset autoimmune phenomena post-Covid-19 vaccination. *Immunology* 165, 386-401. 10.1111/imm.13443.

Chera, H., Nagar, M., Richler, A. et al. (2019). Autoantibodies for Cardiac Channels and Sudden Cardiac Death and its Relationship to Autoimmune Disorders. *Curr Cardiol Rev* 15, 49-54. 10.2174/1573403X14666180716095201.

Chkheidze, R., Burns, D.K., White, C.L. et al. (2017). Morin Stain Detects Aluminum-Containing Macrophages in Macrophagic Myofasciitis and Vaccination Granuloma With High Sensitivity and Specificity. *J Neuropathol. Exp Neurol* 76, 323-331. 3072340 [pii];10.1093/jnen/nlx011.

Cho, J.Y., Kim, K.H., Lee, N. et al. (2023). Covid-19 vaccination-related myocarditis: a Korean nationwide study. *Eur Heart J* 44, 2234-2243. 10.1093/eurheartj/ehad339.

Cirovic, A., Nikolic, D., Ivanovski, A., and Ivanovski, P. (2021). The adjuvant aluminum fate - Metabolic tale based on the basics of chemistry and biochemistry. *J Trace Elem Med Biol* 68, 126822. 10.1016/j.jtemb.2021.126822.W

Coffman, R.L., Sher, A., and Seder, R.A. (2010). Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 33, 492-503. 10.1016/j.immuni.2010.10.002.

Cohen Tervaert, J.W., Martinez-Lavin, M., Jara, L.J. et al. (2023). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev* 22, 103287. 10.1016/j.autrev.2023.103287.

Colafrancesco, S., Agmon-Levin, N., Perricone, C., and Shoenfeld, Y. (2013). Unraveling the soul of autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and treatment adding dowels to the puzzle. *Immunol. Res* 56, 200-205. 10.1007/s12026-013-8429-4.

Colafrancesco, S., Perricone, C., Priori, R., Valesini, G., and Shoenfeld, Y. (2014). Sjogren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun* 51, 10-16. S0896-8411(14)00067-5 [pii];10.1016/j.jaut.2014.03.003.

Collins, C.P., Herzog, C., Vick, L.V., Nielsen, R., Harville, Y.I., Longo, D.L., Arthur, J.M., and Murphy, W.J. (2025). Sequential SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Induces Anti-Idiotype (Anti-ACE2) Antibodies in K18 Human ACE2 Transgenic Mice. *Vaccines (Basel)* 13. 10.3390/vaccines13030224.

Colton, T. (1974). *Statistics in Medicine* (Little, Brown and Company).

Cosentino, M., and Marino, F. (2022). The Spike hypothesis in vaccine-induced adverse effects: questions and answers. *Trends Mol Med* 28, 797-799. 10.1016/j.molmed.2022.07.009.

Crepeaux, G., Eidi, H., David, M.O. et al. (2017). Non-linear dose-response of aluminium

hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity. *Toxicology* 375, 48-57. S0300-483X(16)30304-3 [pii];10.1016/j.tox.2016.11.018.

Crepeaux, G., Hammond, J.R., Handley, J.B., Hooker, B., Jablonowski, K., Lujan, L., Lyons-Weiler, J., Nosten-Bertrand, M., Shaw, C.A., Shoenfeld, Y., et al. (2025). Aluminium adjuvants and childhood health: a call for science. *J Trace Elem Med Biol* 93, 127810. 10.1016/j.jtemb.2025.127810.

Cruz-Tapias, P., Blank, M., Anaya, J.M., and Shoenfeld, Y. (2012). Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol* 24, 389-393. 10.1097/BOR.obo13e32835448b8.

Dahan, S., Tomljenovic, L., and Shoenfeld, Y. (2016). Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS)--A novel member of the autoimmune family. *Lupus* 25, 339-342. 0961203316629558 [pii];10.1177/0961203316629558.

Daly, S., Nguyen, A.V., Soto, J.M., and Vance, A.Z. (2022). Ad26.COV2.S Vaccine-Induced Thrombocytopenia Leading to Dural Sinus Thrombosis and Intracranial Hemorrhage Requiring Hemispherectomy: A Case Report and Systematic Review. *Cureus* 14, e28083. 10.7759/cureus.28083.

David, P., Dotan, A., Mahroum, N., and Shoenfeld, Y. (2021). Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Triggered by Covid-19 Infection and Vaccination. *Isr Med Assoc J* 23, 378-380.

Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M., and Topol, E.J. (2023). Long Covid: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 21, 133-146. 10.1038/s41579-022-00846-2.

De Martino, M., Chiappini, E., and Galli, L. (2013). Vaccines and autoimmunity. *Int J Immunopathol. Pharmacol* 26, 283-290. 1 [pii];10.1177/039463201302600201.

Deng, X., Cui, H., Liang, H. et al. (2024). SARS-CoV-2 Spike protein acts as a beta-adrenergic receptor agonist: A potential mechanism for cardiac sequelae of long Covid. *J Intern Med* 296, 291-297. 10.1111/joim.20000.

Devaux, C.A., and Camoin-Jau, L. (2023). Molecular Mimicry of the Viral Spike in the SARS-CoV-2 Vaccine Possibly Triggers Transient Dysregulation of ACE2, Leading to Vascular and Coagulation Dysfunction Similar to SARS-CoV-2 Infection. *Viruses* 15. 10.3390/v15051045.

Diani, S., Leonardi, E., Cavezzi, A. et al. (2022). SARS-CoV-2-The Role of Natural Immunity: A

Narrative Review. *J Clin Med* 11. 10.3390/jcm11216272.

Diaz-Menindez, M., Sullivan, M.M., Wang, B. et al. (2024). Dermatomyositis in Association With SARS-CoV-2 Infection or Covid-19 Vaccine. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 76, 98-104. 10.1002/acr.25236.

Dinan, T.G., and Cryan, J.F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol. Clin. North Am* 46, 77-89. S0889-8553(16)30082-6 [pii];10.1016/j.gtc.2016.09.007.

Donzelli, A., Agostini, D., Bellavite, P. et al. (2020). Vaccinazione antinfluenzale: che cosa dicono le prove scientifiche. Vaccinare in modo indiscriminato anziani, gravide, bambini e sanitari può risultare più dannoso che utile? (Giovanni Fioriti Editore).

Donzelli, A., Bellavite, P., and Demicheli, V. (2019). [Epidemiology of pertussis and prevention strategies: problems and perspectives]. *Epidemiol. Prev* 43, 83-91. 10.19191/EP19.1.A001.

Dotan, A., Kanduc, D., Muller, S., Makatsariya, A., and Shoenfeld, Y. (2021a). Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and the female reproductive system. *Am J Reprod Immunol* 86, e13494. 10.1111/aji.13494.

Dotan, A., Muller, S., Kanduc, D. et al. (2021). The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 20, 102792. 10.1016/j.autrev.2021.102792.

Dobrovinskaia, S., Mooshage, C.M., Seliger, C. et al. (2023). Neurological autoimmune diseases following vaccinations against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A follow-up study. *Eur J Neurol* 30, 463-473. 10.1111/ene.15602.

Drummer, C.t., Saaoud, F., Shao, Y. et al. (2021). Trained Immunity and Reactivity of Macrophages and Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41, 1032-1046. 10.1161/ATVBAHA.120.315452.

Exley, C., Swarbrick, L., Gherardi, R.K., and Authier, F.J. (2009). A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 72, 135-139. S0306-9877(08)00493-3 [pii];10.1016/j.mehy.2008.09.040.

Fazio, S., Bellavite, P., and Affuso, F. (2024). Chronically Increased Levels of Circulating Insulin Secondary to Insulin Resistance: A Silent Killer. *Biomedicines* 12. 10.3390/biomedicines12102416.

Fazio, S., Bellavite, P., Zanolin, E. et al. (2021). Retrospective Study of Outcomes and Hospitalization Rates of Patients in Italy with a Confirmed Diagnosis of Early Covid-19 and Treated at Home Within 3 Days or After 3 Days of Symptom Onset with Prescribed and Non-Prescribed Treatments Between November 2020 and August 2021. *Med Sci Monit* 27, e935379. 10.12659/MSM.935379.

Fazio, S., Cosentino, M., Marino, F. et al. (2022). The Problem of Home Therapy during Covid-19 Pandemic in Italy: Government Guidelines versus Freedom of Cure? *J Pharm Pharmacol Res* 6, 100-114. 10.26502/fjppr.055.

Fazio, S., Mercurio, V., Affuso, F., and Bellavite, P. (2023). The Negative Impact of Insulin Resistance/Hyperinsulinemia on Chronic Heart Failure and the Potential Benefits of Its Screening and Treatment. *Biomedicines* 11. 10.3390/biomedicines11112928.

Fenoglio, R., Lalloni, S., Marchisio, M., Oddone, V. et al. (2022). New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after Covid Vaccination. *Am J Nephrol* 53, 325-330. 10.1159/000523962.

Ferraresi, A., and Isidoro, C. (2022). Will Omics Biotechnologies Save Us from Future Pandemics? Lessons from Covid-19 for Vaccinomics and Adversomics. *Biomedicines* 11. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010052>

Finsterer, J. (2022a). A Case Report: Long Post-Covid Vaccination Syndrome During the Eleven Months After the Third Moderna Dose. *Cureus* 14, e32433. 10.7759/cureus.32433.

Finsterer, J. (2022b). Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. *Acta Neurol Scand* 145, 5-9. 10.1111/ane.13550.

Finsterer, J. (2022c). Small fiber neuropathy as a complication of SARS-CoV-2 vaccinations. *J Family Med Prim Care* 11, 4071-4073. 10.4103/jfmpc.jfmpc_2394_21.

Finsterer, J. (2024). Myocarditis, Coagulopathy, and Small Fibre, Sensory, and Multiple Cranial Nerve Neuropathy Complicating BNT162b2 Vaccination: A Case Report. *Cureus* 16, e55205. 10.7759/cureus.55205.

Finterer, J., and Scorza, F.A. (2022). A retrospective analysis of clinically confirmed long post-Covid vaccination syndrome. *J Clin Transl Res* 8, 506-508.

Finsterer, J. (2025). Immunoglobulins are beneficial in SARS-CoV-2 vaccine-induced small fibre neuropathy even 3 years after onset *Journal of Family Medicine and Primary Care* 14, 4915-4919. 10.4103/jfmpe.jfmpe_325_25.

Franchini, M., Liumbruno, G.M., and Pezzo, M. (2021). Covid-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol* 107, 173-180. 10.1111/ejh.13665.

Frasca, L., Ocone, G., and Palazzo, R. (2023). Safety of Covid-19 Vaccines in Patients with Autoimmune Diseases, in Patients with Cardiac Issues, and in the Healthy Population. *Pathogens* 12. 10.3390/pathogens12020233.

Frontera, J.A., Tamborska, A.A., Doheim, M.F. et al. (2022). Neurological Events Reported after Covid-19 Vaccines: An Analysis of VAERS. *Ann Neurol* 91, 756-771. 10.1002/ana.26339.

Garg, R.K., Paliwal, V., Malhotra, H.S. et al. (2023). Spectrum of Serious Neurological and Psychiatric Adverse Events in Indian Covid-19 Vaccine Recipients: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Neurol India* 71, 209-227. 10.4103/0028-3886.375420.

Geanes, E.S., LeMaster, C., Fraley, E.R. et al. (2022). Cross-reactive antibodies elicited to conserved epitopes on SARS-CoV-2 Spike protein after infection and vaccination. *Sci Rep* 12, 6496. 10.1038/s41598-022-10230-y.

Geanes, E.S., McLennan, R., LeMaster, C., and Bradley, T. (2024). Autoantibodies to ACE2 and immune molecules are associated with Covid-19 disease severity. *Commun Med (Lond)* 4, 47. 10.1038/s43856-024-00477-z.

Gherardi, R.K., Aouizerate, J., Cadusseau, J. et al. (2016). Aluminum adjuvants of vaccines injected into the muscle: Normal fate, pathology and associated disease. *Morphologie* 100, 85-94. S1286-0115(16)00025-4 [pii];10.1016/j.morpho.2016.01.002.

Gherardi, R.K., and Authier, F.J. (2012). Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 21, 184-189. 21/2/184 [pii];10.1177/0961203311429557.

Gherardi, R.K., Coquet, M., Cherin, P. et al. (2001). Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 124, 1821-1831.

Gherardi, R.K., Crepeaux, G., and Authier, F.J. (2019). Myalgia and chronic fatigue syndrome following immunization: macrophagic myofasciitis and animal studies support linkage to aluminum adjuvant persistency and diffusion in the immune system. *Autoimmun. Rev* 18, 691-705. S1568-9972(19)30109-0 [pii];10.1016/j.autrev.2019.05.006.

Gomez-Roldos, A., Gonzalez-Sanchez, M., Vales-Montero, M. et al. (2022). Fatal intracerebral haemorrhage associated with thrombosis with thrombocytopenia syndrome after ChAdOx1-S vaccine. *Rev Neurol* 75, 199-202. 10.33588/rn.7507.2021323.

Gruis, K.L., Teener, J.W., and Blaivas, M. (2006). Pediatric macrophagic myofasciitis associated with motor delay. *Clin. Neuropathol* 25, 172-179.

Guimaraes, L.E., Baker, B., Perricone, C., and Shoenfeld, Y. (2015). Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res* 100, 190-209. S1043-6618(15)00171-1 [pii];10.1016/j.phrs.2015.08.003.

Gunning, W.T., 3rd, Kvale, H., Kramer, P.M. et al. (2019). Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Is Associated With Elevated G-Protein Coupled Receptor Autoantibodies. *J Am Heart Assoc* 8, e013602. 10.1161/JAHA.119.013602.

Haase, H., Hebel, S., Engelhardt, G., and Rink, L. (2016). Ethylmercury and Hg²⁺ induce the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) by human neutrophil granulocytes. *Arch. Toxicol* 90, 543-550. 10.1007/s00204-015-1484-y [doi];10.1007/s00204-015-1484-y [pii].

Halma, M., and Varon, J. (2025a). Metabolic modulation as a therapeutic strategy for post-acute vaccination syndrome (PACVS): A review of pathomechanisms and existing therapeutic components. *Biomed Pharmacother* 193, 118864. 10.1016/j.biopha.2025.118864.

Halma, M., and Varon, J. (2025b). Restoring trust in vaccination: listening to patients and acknowledging Post-Acute COVID Vaccine Syndrome. *Front Med (Lausanne)* 12, 1688170. 10.3389/fmed.2025.1688170.

Heidecker, B., Dagan, N., Balicer, R. et al. (2022). Myocarditis following Covid-19 vaccine: incidence, presentation, diagnosis, pathophysiology, therapy, and outcomes put into perspective. *Eur J Heart Fail* 24, 2000-2018. 10.1002/ehf.2669.

Hirose, S., Hara, M., Koda, K. et al. (2021). Acute autoimmune transverse myelitis

following Covid-19 vaccination: A case report. *Medicine (Baltimore)* 100, e28423. 10.1097/MD.0000000000028423.

Hoffmann, S.S., Thiesson, E.M., Johansen, J.D. et al. (2022). Risk factors for granulomas in children following immunization with aluminium-adsorbed vaccines: A Danish population-based cohort study. *Contact Dermatitis* 87, 430-438. 10.1111/cod.14180.

Hollenbach, J., Srivastava, A., Chatzileontiadou, D., Adhikari, A., Suseno, R., Lin, S., Boquett, J., Tuibeo, J., Yusufali, T., Peyser, N., et al. (2025). An HLA Association With COVID-19 Vaccine Reactogenicity Correlates With Fewer SARS-CoV-2 Infections and Monocyte Activation. *Res Sq.* 10.21203/rs.3.rs-8282930/v1.

Hosseini, R., and Askari, N. (2023). A review of neurological side effects of Covid-19 vaccination. *Eur J Med Res* 28, 102. 10.1186/s40001-023-00992-0.

Hotz, J.F., Kellerberger, S., Elea Jochlinger, S. et al. (2024). Exploring cognitive impairments and the efficacy of phosphatidylcholine and computer-assisted cognitive training in post-acute Covid-19 and post-acute Covid-19 Vaccination Syndrome. *Front Neurol* 15, 1419134. 10.3389/fneur.2024.1419134.

Hulscher, N., Hodkinson, R., Makis, W., and McCullough, P.A. (2024). Autopsy findings in cases of fatal Covid-19 vaccine-induced myocarditis. *ESC Heart Fail.* 10.1002/ehf2.14680.

Israeli, E., Agmon-Levin, N., Blank, M. et al. (2012). Guillain-Barre syndrome--a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin. Rev. Allergy Immunol* 42, 121-130. 10.1007/s12016-010-8213-3.

Ittiwut, C., Mahasirimongkol, S., Srisont, S. et al. (2022). Genetic basis of sudden death after COVID-19 vaccination in Thailand. *Heart Rhythm* 19, 1874-1879. 10.1016/j.hrthm.2022.07.019.

Jerne, N.K. (1984). Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol. Rev* 79, 5-24.

Jeon, Y.H., Choi, S., Park, J.H. et al. (2023). Sudden Death Associated With Possible Flare-Ups of Multiple Sclerosis After COVID-19 Vaccination and Infection: A Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci* 38, e78. 10.3346/jkms.2023.38.e78.

Jung, S.W., Jeon, J.J., Kim, Y.H. et al. (2024). Long-term risk of autoimmune diseases after

mRNA-based SARS-CoV2 vaccination in a Korean, nationwide, population-based cohort study. *Nat Commun* 15, 6181. 10.1038/s41467-024-50656-8.

Kalin, T., Passarin, K., Filipowic-Sinnreich, M. et al. (2024). SARS-CoV-2 mRNA vaccines do not worsen autoimmunity in patients with autoimmune liver diseases. *J Autoimmun* 149, 103325. 10.1016/j.jaut.2024.103325.

Kanduc, D. (2021). From Anti-SARS-CoV-2 Immune Response to the Cytokine Storm via Molecular Mimicry. *Antibodies (Basel)* 10. 10.3390/antib10040036.

Kanduc, D., and Shoenfeld, Y. (2016). From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide. *Autoimmun. Rev* 15, 1054-1061. S1568-9972(16)30175-6 [pii];10.1016/j.autrev.2016.07.030.

Kanduc, D., and Shoenfeld, Y. (2020). Molecular mimicry between SARS-CoV-2 Spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res* 68, 310-313. 10.1007/s12026-020-09152-6.

Karami Fath, M., Jahangiri, A., Ganji, M., Sefid, F., Payandeh, Z., Hashemi, Z.S., Pourzardosht, N., Hessami, A., Mard-Soltani, M., Zakeri, A., et al. (2021). SARS-CoV-2 Proteome Harbors Peptides Which Are Able to Trigger Autoimmunity Responses: Implications for Infection, Vaccination, and Population Coverage. *Front Immunol* 12, 705772. 10.3389/fimmu.2021.705772.

Katoto, P., Byamungu, L.N., Brand, A.S. et al. (2023). Systematic review and meta-analysis of myocarditis and pericarditis in adolescents following Covid-19 BNT162b2 vaccination. *NPJ Vaccines* 8, 89. 10.1038/s41541-023-00681-3.

Kennedy, R.B., Poland, G.A., Ovsyannikova, I.G. et al. (2016). Impaired innate, humoral, and cellular immunity despite a take in smallpox vaccine recipients. *Vaccine* 34, 3283-3290. S0264-410X(16)30277-8 [pii];10.1016/j.vaccine.2016.05.005.

Khajeh Pour, S., Scoville, C., Tavernier, S.S., and Aghazadeh-Habashi, A. (2022). Plasma angiotensin peptides as biomarkers of rheumatoid arthritis are correlated with anti-ACE2 auto-antibodies level and disease intensity. *Inflammopharmacology* 30, 1295-1302. 10.1007/s10787-022-01008-9.

Kiblboeck, D., Klingel, K., Genger, M. et al. (2022). Myocarditis following mRNA Covid-19

vaccination: call for endomyocardial biopsy. *ESC Heart Fail* 9, 1996–2002. 10.1002/ehf2.13791.

Kim, S.G., Lee, J.Y., Jeong, W.G. et al. (2024). Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Features of Covid-19 Vaccine-Associated Myocarditis, Compared With Those of Other Types of Myocarditis. *J Korean Med Sci* 39, e42. 10.3346/jkms.2024.39.e42.

Konig, B., and Kirchner, J.O. (2024). Methodological Considerations Regarding the Quantification of DNA Impurities in the Covid-19 mRNA Vaccine Comirnaty((R)). *Methods Protoc* 7. 10.3390/mps7030041.

Kowarz, E., Krutzke, L., Kulp, M. et al. (2022). Vaccine-induced Covid-19 mimicry syndrome. *Elife* 11. 10.7554/eLife.74974.

Kragholm, K.H., Lindgren, F.L., Zaremba, T. et al. (2021). Mortality and ventricular arrhythmia after acute myocarditis: a nationwide registry-based follow-up study. *Open Heart* 8. 10.1136/openhrt-2021-001806.

Krewski, D., Yokel, R.A., Nieboer, E. et al. (2007). Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol. Environ. Health B Crit Rev* 10 Suppl 1, 1–269. 788619734 [pii];10.1080/10937400701597766.

Krumholz, H.M., Wu, Y., Sawano, M. et al. (2023). Post-Vaccination Syndrome: A Descriptive Analysis of Reported Symptoms and Patient Experiences After Covid-19 Immunization. *medRxiv*. 10.1101/2023.11.09.23298266.

Kurbel, S. (2023). Jerne’s “immune network theory”, of interacting anti-idiotypic antibodies applied to immune responses during Covid-19 infection and after Covid-19 vaccination. *Bioessays* 45, e2300071. 10.1002/bies.202300071.

Kzhyshkowska, J., Gratchev, A., and Goerdts, S. (2006). Stabilin-1, a homeostatic scavenger receptor with multiple functions. *J Cell Mol Med* 10, 635–649. 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00425.x.

Labandeira-Garcia, J.L., Labandeira, C.M., Guerra, M.J., and Rodriguez-Perez, A.I. (2024). The role of the brain renin-angiotensin system in Parkinson s disease. *Transl Neurodegener* 13, 22. 10.1186/s40035-024-00410-3.

Lacy, M., Atzler, D., Liu, R. et al. (2019). Interactions between dyslipidemia and the immune

system and their relevance as putative therapeutic targets in atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 193, 50–62. [10.1016/j.pharmthera.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.08.012).

Lage, L., Rodriguez-Perez, A.I., Labandeira-Garcia et al. (2024). Angiotensin type-1 receptor autoantibodies promote alpha-synuclein aggregation in dopaminergic neurons. *Front Immunol* 15, 1457459. [10.3389/fimmu.2024.1457459](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1457459).

Lahita, R.G. (2023). Sex and gender influence on immunity and autoimmunity. *Front Immunol* 14, 1142723. [10.3389/fimmu.2023.1142723](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1142723).

Lai, Y.C., Cheng, Y.W., Chao, C.H. et al. (2022). Antigenic Cross-Reactivity Between SARS-CoV-2 S1-RBD and Its Receptor ACE2. *Front Immunol* 13, 868724. [10.3389/fimmu.2022.868724](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868724).

Lamprinou, M., Sachinidis, A., Stamoula, E. et al. (2023). Covid-19 vaccines adverse events: potential molecular mechanisms. *Immunol Res* 71, 356–372. [10.1007/s12026-023-09357-5](https://doi.org/10.1007/s12026-023-09357-5).

Lebedin, M., Garcia, C.V., Spatt, L. et al. (2023). Discriminating promiscuous from target-specific autoantibodies in Covid-19. *Eur J Immunol* 53, e2250210. [10.1002/eji.202250210](https://doi.org/10.1002/eji.202250210).

Lee, J.S., Choi, H., Shin, S.H. et al. (2024). Characterization of Brighton Collaboration criteria for myocarditis and pericarditis following Covid-19 vaccine in Korean adolescents. *Vaccine*. [10.1016/j.vaccine.2024.04.032](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.04.032).

Lee, N., Jeong, S., Lee, S.K. et al. (2022). Quantitative Analysis of Anti-N and Anti-S Antibody Titers of SARS-CoV-2 Infection after the Third Dose of Covid-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)* 10. [10.3390/vaccines10071143](https://doi.org/10.3390/vaccines10071143).

Lee, Y., Jeong, M., Park, J. et al. (2023). Immunogenicity of lipid nanoparticles and its impact on the efficacy of mRNA vaccines and therapeutics. *Exp Mol Med* 55, 2085–2096. [10.1038/s12276-023-01086-x](https://doi.org/10.1038/s12276-023-01086-x).

Lee, H.C., Huang, K.T., Wang, X.L. et al. (2011). Autoantibodies and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 8, 1788–1795. [10.1016/j.hrthm.2011.06.032](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.06.032).

Li, F., Li, W., Farzan, M., and Harrison, S.C. (2005). Structure of SARS coronavirus Spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 309, 1864–1868. [10.1126/science.1116480](https://doi.org/10.1126/science.1116480).

Li, J. (2020). The Role of Autoantibodies in Arrhythmogenesis. *Curr Cardiol Rep* 23, 3. 10.1007/s11886-020-01430-x.

Liang, I., Swaminathan, S., and Lee, A.Y.S. (2022). Emergence of de novo cutaneous vasculitis post coronavirus disease (Covid-19) vaccination. *Clin Rheumatol* 41, 1611-1612. 10.1007/s10067-021-05948-5.

Lippi, G., Lavie, C.J., Henry, B.M., and Sanchis-Gomar, F. (2020). Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (Covid-19)? *Clin. Chem. Lab Med* 58, 1415-1422. /j/cclm.2020.58.issue-9/cclm-2020-0727/cclm-2020-0727.xml [pii];10.1515/cclm-2020-0727.

Loebel, M., Grabowski, P., Heidecke, H. et al. (2016). Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun* 52, 32-39. 10.1016/j.bbi.2015.09.013.

Lu, L., Xiong, W., Mu, J. et al. (2021). The potential neurological effect of the Covid-19 vaccines: A review. *Acta Neurol Scand* 144, 3-12. 10.1111/ane.13417.

Lu, M., Peng, K., Song, L. et al. (2022). Association between Genetic Polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate Reductase and Risk of Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers* 2022, 4568145. 10.1155/2022/4568145.

Lyons-Weiler, J. (2020). Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in Covid-19 via Autoimmunity. *J Transl. Autoimmun*, 100051. 10.1016/j.jtauto.2020.100051 [doi];S2589-9090(20)30018-6 [pii];100051 [pii].

Maglione, M.A., Gidengil, C., Das, L. et al. (2014). Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full. Rep.)*, 1-740. 10.23970/AHRQPCERTA215.

Mahneva, O., Fakhoury, T.R., Hanspal, S.S et al. (2025). Systematic Review of Covid-19 and Covid-19 mRNA Vaccine Myocarditis in Athletes: Incidence, Diagnosis, Prognosis, and Return-to-Play Principles. *Clin J Sport Med*. 10.1097/JSM.0000000000001320.

Maisch, B. (2023). SARS-CoV-2, vaccination or autoimmunity as causes of cardiac inflammation. Which form prevails? *Herz*, 1-11. 10.1007/s00059-023-05182-6.

Manniche, V., Schmeling, M., Gilthorpe, J.D., and Hansen, P.R. (2024). Reports of Batch-Dependent Suspected Adverse Events of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine: Comparison of Results from Denmark and Sweden. *Medicina (Kaunas)* 60. 10.3390/medicina60081343.

Mansanguan, S., Charunwatthana, P., Piyaphanee, W. et al. (2022). Cardiovascular Manifestation of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in Adolescents. *Trop Med Infect Dis* 7. 10.3390/tropicalmed7080196.

Mantovani, M., Bellavite, P., Fazio, S. et al. (2024a). Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors and RAS-Related Molecules in Post-Acute Covid Vaccination Syndrome: A Retrospective Case Series Study. *Biomedicines* 12. 10.3390/biomedicines12122852.

Mantovani, M., Grossi, R., Di Fede, G., and Bellavite, P. (2024b). Thrombosis With Thrombocytopenia and Post-Covid-Vaccination Syndrome With Anti-G-Protein-Coupled Receptor (GPCR) Antibodies Treated With Therapeutic Plasma Exchange. *Cureus* 16, e60019. 10.7759/cureus.60019.

Mastropaolo, M., and Hasbani, M.J. (2023). Small Fiber Neuropathy Triggered by Covid-19 Vaccination: Association with FGFR3 Autoantibodies and Improvement during Intravenous Immunoglobulin Treatment. *Case Rep Neurol* 15, 6-10. 10.1159/000528566.

Maya, S., Prakash, T., Madhu, K.D., and Goli, D. (2016). Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. *Biomed. Pharmacother* 83, 746-754. S0753-3322(16)30852-6 [pii];10.1016/j.biopha.2016.07.035.

Mayer, E.A., Knight, R., Mazmanian, S.K. et al. (2014). Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *J Neurosci* 34, 15490-15496. 3299-14 [pii];10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.

Mead, M.N., Rose, Makis, W. et al. (2025) Myocarditis after SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination: Epidemiology, outcomes, and new perspectives. *Int. J. Cardiovascular Research & Innovation* 3, 1-43. <https://doi.org/10.61577/ijcri.2025.100001>

Mingot-Castellano, M.E., Butta, N., Canaro, M. et al. (2022). Covid-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. *Vaccines (Basel)* 10. 10.3390/vaccines10060961.

Miranda, S., Chaignot, C., Collin, C. et al. (2017). Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 35,

4761-4768. 10.1016/j.vaccine.2017.06.030.

Mobini, S., Chizari, M., Mafakher, L. et al. (2021). Structure-based study of immune receptors as eligible binding targets of coronavirus SARS-CoV-2 Spike protein. *J Mol Graph Model* 108, 107997. 10.1016/j.jmgm.2021.107997.

Mold, M., Shardlow, E., and Exley, C. (2016). Insight into the cellular fate and toxicity of aluminium adjuvants used in clinically approved human vaccinations. *Sci Rep* 6, 31578. srep31578 [pii];10.1038/srep31578.

Moore, M.J. (2020). mRNA Platform and Mechanism of Action of mRNA-1273. FDA document: Emergency Use Authorization (EUA) Application for mRNA-1273 (<https://www.fda.gov/media/144583/download>).

Morz, M. (2022). A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against Covid-19. *Vaccines (Basel)* 10. 10.3390/vaccines10101651.

Muller, H.D., Landeghem, F.K., Schmidt, P.F. et al. (2009). Macrophagic myofasciitis plus (distinct types of muscular dystrophy). *Neuropediatrics* 40, 174-178. 10.1055/s-0029-1243172.

Mundorf, A.K., Semmler, A., Heidecke, H. et al. (2024). Clinical and Diagnostic Features of Post-Acute Covid-19 Vaccination Syndrome (PACVS). *Vaccines (Basel)* 12. 10.3390/vaccines12070790.

Murphy, W.J., and Longo, D.L. (2022). A Possible Role for Anti-idiotypic Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *N Engl J Med* 386, 394-396. 10.1056/NEJMcibr2113694.

Nabizadeh, F., Noori, M., Rahmani, S., and Hosseini, H. (2023). Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following Covid-19 vaccination: A systematic review. *J Clin Neurosci* 111, 57-70. 10.1016/j.jocn.2023.03.008.

Nakashima, C., Kato, M., and Otsuka, A. (2023). Cutaneous manifestations of Covid-19 and Covid-19 vaccination. *J Dermatol* 50, 280-289. 10.1111/1346-8138.16651.

Naveed, A., Naz, D., and Rahman, S.U. (2021). Idiotypic/anti-idiotypic antibodies: as a glorious savior in Covid-19 pandemics. *Transl Med Commun* 6, 18. 10.1186/s41231-021-00097-y.

Netea, M.G., Domanguez-Andras, J., Barreiro, L.B. et al. (2020). Defining trained immunity and

its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol* 20, 375-388. 10.1038/s41577-020-0285-6 [pii];285 [pii];10.1038/s41577-020-0285-6.

Nguyen, S.N., Le, S.H., Ivanov, D.G. et al. (2024). Structural Characterization of a Pathogenic Antibody Underlying Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). *Anal Chem* 96, 6209-6217. 10.1021/acs.analchem.3c05253.

Notghi, A.A., Atley, J., and Silva, M. (2021). Lessons of the month 1: Longitudinal extensive transverse myelitis following AstraZeneca Covid-19 vaccination. *Clin Med (Lond)* 21, e535-e538. 10.7861/clinmed.2021-0470.

Nunez-Castilla, J., Stebliankin, V., Baral, P. et al. (2022). Potential Autoimmunity Resulting from Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Spike and Human Proteins. *Viruses* 14. 10.3390/v14071415.

Oh, J., Cho, W.H., Barcelon, E. et al. (2022). SARS-CoV-2 Spike protein induces cognitive deficit and anxiety-like behavior in mouse via non-cell autonomous hippocampal neuronal death. *Sci Rep* 12, 5496. 10.1038/s41598-022-09410-7.

Olia, A.S., Prabhakaran, M., Harris, D.R. et al. (2024). Anti-idiotypic isolation of a broad and potent influenza A virus-neutralizing human antibody. *Front Immunol* 15, 1399960. 10.3389/fimmu.2024.1399960.

Ota, N., Itani, M., Aoki, T. et al. (2025). Expression of SARS-CoV-2 Spike protein in cerebral arteries: implications for hemorrhagic stroke post-mRNA vaccination. *J Clin Neurosci* 136, 111223. 10.1016/j.jocn.2025.111223.

Ovsyannikova, I.G., Haralambieva, I.H., Kennedy, R.B. et al. (2013). Genetic variation in IL18R1 and IL18 genes and Interferon gamma ELISPOT response to smallpox vaccination: an unexpected relationship. *J Infect. Dis* 208, 1422-1430. jit341 [pii];10.1093/infdis/jit341.

Ovsyannikova, I.G., Pankratz, V.S., Salk, H.M. et al. (2014). HLA alleles associated with the adaptive immune response to smallpox vaccine: a replication study. *Hum. Genet* 133, 1083-1092. 10.1007/s00439-014-1449-x.

Palmieri, B., Laurino, C., and Vadala, M. (2017). Short-Term Efficacy of CBD-Enriched Hemp Oil in Girls with Dysautonomic Syndrome after Human Papillomavirus Vaccination. *Isr. Med*

Assoc. J 19, 79–84.

Pari, B., Babbili, A., Kattubadi, A. et al. (2023). Covid-19 Vaccination and Cardiac Arrhythmias: A Review. *Curr Cardiol Rep* 25, 925–940. [10.1007/s11886-023-01921-7](https://doi.org/10.1007/s11886-023-01921-7).

Parry, P.I., Lefringhausen, A., Turni, C. et al. (2023). ‘Spikeopathy’: Covid-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines* 11. [10.3390/biomedicines11082287](https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287).

Parums, D.V. (2021). Editorial: SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and the Possible Mechanism of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). *Med Sci Monit* 27, e932899. [10.12659/MSM.932899](https://doi.org/10.12659/MSM.932899).

Passeri, E., Villa, C., Couette, M. et al. (2011). Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF). *J Inorg. Biochem* 105, 1457–1463. [S0162-0134\(11\)00219-4 \[pii\];10.1016/j.jinorgbio.2011.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.08.006).

Patel, A.H., Amin, R., and Lalos, A.T. (2022a). Acute liver injury and IgG4-related autoimmune pancreatitis following mRNA-based Covid-19 vaccination. *Hepatol Forum* 3, 97–99. [10.14744/hf.2022.2022.0019](https://doi.org/10.14744/hf.2022.2022.0019).

Patel, H., Sintou, A., Chowdhury, R.A. et al. (2023). Evaluation of Autoantibody Binding to Cardiac Tissue in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Covid-19 Vaccination-Induced Myocarditis. *JAMA Netw Open* 6, e2314291. [10.1001/jamanetworkopen.2023.14291](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.14291).

Patel, S., Wu, E., Munda, M., and Lim, K. (2022b). Myocarditis and pericarditis following mRNA vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic disease patients: A single-center experience. *Rheumatol Autoimmun* 2, 92–97. [10.1002/rai2.12042](https://doi.org/10.1002/rai2.12042).

Patone, M., Handunnetthi, L., Saatci, D. et al. (2021). Neurological complications after first dose of Covid-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 27, 2144–2153. [10.1038/s41591-021-01556-7](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7).

Patone, M., Mei, X.W., Handunnetthi, L. et al. (2022). Risk of Myocarditis After Sequential Doses of Covid-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation* 146, 743–754. [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970).

Pedrosa, M.A., Labandeira, C.M., Valenzuela, R. et al. (2023). AT1 receptor autoantibodies

mediate effects of metabolic syndrome on dopaminergic vulnerability. *Brain Behav Immun* 108, 255-268. 10.1016/j.bbi.2022.12.009.

Pei, J., Li, N., Chen, J. et al. (2012). The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 14, 887-894. 10.1093/eurjhf/hfs082

Pellegrino, P., Clementi, E., and Radice, S. (2015a). On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun. Rev* 14, 880-888. S1568-9972(15)00122-6 [pii];10.1016/j.autrev.2015.05.014.

Pellegrino, P., Falvella, F.S., Cheli, S. et al. (2016). The role of Toll-like receptor 4 polymorphisms in vaccine immune response. *Pharmacogenomics. J* 16, 96-101. tpj201521 [pii];10.1038/tpj.2015.21.

Pellegrino, P., Perrone, V., Pozzi, M. et al. (2015b). The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol. Res* 61, 90-96. 10.1007/s12026-014-8567-3.

Pellegrino, P., Perrotta, C., Clementi, E., and Radice, S. (2015c). Vaccine-Drug Interactions: Cytokines, Cytochromes, and Molecular Mechanisms. *Drug Saf* 38, 781-787. 10.1007/s40264-015-0330-8.

Peng, M., and Wang, Z. (2025). Vaccine-Associated Autoimmunity: From Clinical Signals to Immune Pathways. *Vaccines (Basel)* 13. 10.3390/vaccines13111112.

Perricone, C., Ceccarelli, F., Neshet, G. et al. (2014). Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol. Res* 60, 226-235. 10.1007/s12026-014-8597-x.

Perricone, C., Colafrancesco, S., Mazor, R.D. et al. (2013). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 47, 1-16. S0896-8411(13)00136-4 [pii];10.1016/j.jaut.2013.10.004.

Petrik, M.S., Wong, M.C., Tabata, R.C. et al. (2007). Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular. Med* 9, 83-100. NMM:9:1:83 [pii].

Plastiras, S.C., and Moutsopoulos, H.M. (2021). Arrhythmias and Conduction Disturbances in

Autoimmune Rheumatic Disorders. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 10, 17–25. 10.15420/aer.2020.43.

Platschek, B., and Boege, F. (2024). The Post-Acute COVID-19-Vaccination Syndrome in the Light of Pharmacovigilance. *Vaccines (Basel)* 12. 10.3390/vaccines12121378.

Poland, G.A., Ovsyannikova, I.G., and Jacobson, R.M. (2009). Adversomics: the emerging field of vaccine adverse event immunogenetics. *Pediatr. Infect. Dis. J* 28, 431–432. 10.1097/INF.ob013e3181a6a511 [doi];00006454-200905000-00016 [pii].

Polykretis, P., Donzelli, A., Lindsay, J.C. et al. (2023). Autoimmune inflammatory reactions triggered by the Covid-19 genetic vaccines in terminally differentiated tissues. *Autoimmunity* 56, 2259123. 10.1080/08916934.2023.2259123.

Quintero, O.L., Amador-Patarroyo, M.J., Montoya-Ortiz, G. et al. (2012). Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 38, 1109–119. 10.1016/j.jaut.2011.10.003.

Ragunathan-Thangarajah, N., Le, B.C., Boutouyrie, P. et al. (2013). Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminum hydroxyde-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study. *J Inorg. Biochem* 128, 262–266. S0162-0134(13)00175-X [pii];10.1016/j.jinorgbio.2013.07.020.

Rastogi, A., Bingeliene, A., Strafella, A.P. et al. (2022). Reversible neurological and brain MRI changes following Covid-19 vaccination: A case report. *J Neuroradiol* 49, 428–430. 10.1016/j.neurad.2022.03.011.

Ray, S.K., and Mukherjee, S. (2023). Immunological Facet and Inception after Post-Covid-19 Vaccination. *Infect Disord Drug Targets* 23, e060423215496. 10.2174/1871526523666230406100146.

Rhea, E.M., Logsdon, A.F., Hansen, K.M. et al. (2021). The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci* 24, 368–378. 10.1038/s41593-020-00771-8.

Rigolet, M., Aouizerate, J., Couette, M. et al. (2014). Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front Neurol* 5, 230. 10.3389/fneur.2014.00230.

Riis, J.L., Ahmadi, H., Hamilton, K.R. et al. (2021). Best practice recommendations for the measurement and interpretation of salivary proinflammatory cytokines in biobehavioral research.

Brain Behav Immun 91, 105-116. 10.1016/j.bbi.2020.09.009.

Rinaldi, M., Perricone, C., Ortega-Hernandez, O.D. et al. (2014). Immune thrombocytopaenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus* 23, 554-567. 23/6/554 [pii];10.1177/0961203313499959.

Rodriguez-Perez, A.I., Labandeira, C.M., Pedrosa, M.A. et al. (2021). Autoantibodies against ACE2 and angiotensin type-1 receptors increase severity of Covid-19. *J Autoimmun* 122, 102683. 10.1016/j.jaut.2021.102683.

Rojas, M., Restrepo-Jimenez, P., Monsalve, D.M. et al. (2018). Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun* 95, 100-123. 10.1016/j.jaut.2018.10.012.

Root-Bernstein, R., Huber, J., Ziehl, A., and Pietrowicz, M. (2023). SARS-CoV-2 and Its Bacterial Co- or Super-Infections Synergize to Trigger Covid-19 Autoimmune Cardiopathies. *Int J Mol Sci* 24. 10.3390/ijms241512177.

Ryabkova, V.A., Churilov, L.P., and Shoenfeld, Y. (2019a). Neuroimmunology: What Role for Autoimmunity, Neuroinflammation, and Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Adverse Events after Human Papillomavirus Vaccination? *Int J Mol. Sci* 20. ijms20205164 [pii];10.3390/ijms20205164.

Ryabkova, V.A., Shubik, Y.V., Erman, M.V. et al. (2019b). Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death. *Autoimmun. Rev* 18, 415-425. S1568-9972(19)30037-0 [pii];10.1016/j.autrev.2018.12.005.

Ryad, R., Osman, A., Almusa, A. et al. (2023). Dermatomyositis Flare-Up Following the SARS-CoV-2 Vaccine: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 15, e44324. 10.7759/cureus.44324.

Sacchi, M.C., Pelazza, C., Bertolotti, M. et al. (2023). The onset of de novo autoantibodies in healthcare workers after mRNA based anti-SARS-CoV-2 vaccines: a single centre prospective follow-up study. *Autoimmunity* 56, 2229072. 10.1080/08916934.2023.2229072.

Samim, M.M., Dhar, D., Goyal, S. et al. (2022). AI-CoV Study: Autoimmune Encephalitis Associated With Covid-19 and Its Vaccines-A Systematic Review. *J Clin Neurol* 18, 692-710. 10.3988/jcn.2022.18.6.692.

Santiago, T., Rebelo, O., Negrao, L., and Matos, A. (2015). Macrophagic myofasciitis and vaccination: consequence or coincidence? *Rheumatol. Int* 35, 189–192. [10.1007/s00296-014-3065-4](https://doi.org/10.1007/s00296-014-3065-4).

Scholkmann, F., and May, C.A. (2023). Covid-19, post-acute Covid-19 syndrome (PACS, “long Covid”) and post-Covid-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-Covidvac-syndrome”): Similarities and differences. *Pathol Res Pract* 246, 154497. [10.1016/j.prp.2023.154497](https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154497).

Schroeder, J.T., and Bieneman, A.P. (2022). The S1 Subunit of the SARS-CoV-2 Spike Protein Activates Human Monocytes to Produce Cytokines Linked to Covid-19: Relevance to Galectin-3. *Front Immunol* 13, 831763. [10.3389/fimmu.2022.831763](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.831763).

Schwab, C., Domke, L.M., Hartmann, L. et al. (2022). Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. *Clin Res Cardiol*, 1–10. [10.1007/s00392-022-02129-5](https://doi.org/10.1007/s00392-022-02129-5).

Segal, Y., and Shoenfeld, Y. (2018). Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol. Immunol* 15, 586–594. [10.1038/cmi.2017.151](https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151) [pii];[10.1038/cmi.2017.151](https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151).

Segalla, G. (2023a). Apparent Cytotoxicity and Intrinsic Cytotoxicity of Lipid Nanomaterials Contained in a Covid-19 mRNA Vaccine. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 3, 957–972. <https://ijvtpr.com/index.php/IJVTPr/article/view/87>.

Segalla, G. (2023b). Chemical-physical criticality and toxicological potential of lipid nanomaterials contained in a Covid-19 mRNA vaccine. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 3, 787–817.

Semmler, A., Mundorf, A.K., Kuechler, A.S. et al. (2023). Chronic Fatigue and Dysautonomia following Covid-19 Vaccination Is Distinguished from Normal Vaccination Response by Altered Blood Markers. *Vaccines (Basel)* 11. [10.3390/vaccines11111642](https://doi.org/10.3390/vaccines11111642).

Shaheen, N., Ramadan, A., Shaheen, A. et al. (2023). Myocarditis Following Covid-19 Vaccination: A Systematic Review. *Cureus* 15, e37999. [10.7759/cureus.37999](https://doi.org/10.7759/cureus.37999).

Shao, Y., Saredy, J., Xu, K. et al. (2021). Endothelial Immunity Trained by Coronavirus Infections, DAMP Stimulations and Regulated by Anti-Oxidant NRF2 May Contribute to Inflammations, Myelopoiesis, Covid-19 Cytokine Storms and Thromboembolism. *Front Immunol* 12, 653110.

10.3389/fimmu.2021.653110.

Shaw, C.A., Li, D., and Tomljenovic, L. (2014a). Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy* 6, 1055–1071. 10.2217/imt.14.81.

Shaw, C.A., Li, Y., and Tomljenovic, L. (2013). Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes. *J Inorg. Biochem* 128, 237–244. S0162-0134(13)00177-3 [pii];10.1016/j.jinorgbio.2013.07.022.

Shaw, C.A., Seneff, S., Kette, S.D. et al. (2014b). Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease. *J Toxicol* 2014, 491316. 10.1155/2014/491316.

Shaw, C.A., and Tomljenovic, L. (2013). Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunol. Res* 56, 304–316. 10.1007/s12026-013-8403-1.

Shiravi, A.A., Ardekani, A., Sheikhabaei, E., and Heshmat-Ghahdarjani, K. (2022). Cardiovascular Complications of SARS-CoV-2 Vaccines: An Overview. *Cardiol Ther* 11, 13–21. 10.1007/s40119-021-00248-0.

Segal, Y., and Shoenfeld, Y. (2018). Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol. Immunol* 15, 586–594. 10.1038/cmi.2017.151 [pii];10.1038/cmi.2017.151 [doi].

Shoenfeld, Y. (2012). HPV vaccines and autoimmune diseases. *J Intern. Med* 272, 98. 10.1111/j.1365-2796.2012.02537.x.

Sim, J.Y., Kim, S.Y., and Kim, E.K. (2023). The incidence and clinical characteristics of myocarditis and pericarditis following mRNA-based Covid-19 vaccination in Republic of Korea adolescents from July 2021 to September 2022. *Osong Public Health Res Perspect* 14, 76–88. 10.24171/j.phrp.2023.0032.

Singh, A., Nguyen, L., Everest, S., Afzal, S., and Shim, A. (2022). Acute Pericarditis Post mRNA-1273 COVID Vaccine Booster. *Cureus* 14, e22148. 10.7759/cureus.22148.

Simon, W.L., Salk, H.M., Ovsyannikova, I.G., Kennedy, R.B., and Poland, G.A. (2014). Cytokine production associated with smallpox vaccine responses. *Immunotherapy* 6, 1097–1112. 10.2217/

imt.14.72.

Skladanek, J.A., Leskiewicz, M., Gumiezna, K. et al. (2024). Long Covid and its cardiovascular consequences: What is known? *Adv Clin Exp Med* 33, 299–308. 10.17219/acem/167482.

Skultetyova, D., Filipova, S., Rieicansky, I., and Skultety, J. (2007). The role of angiotensin type 1 receptor in inflammation and endothelial dysfunction. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2, 23–27. 10.2174/157489007779606130.

Soriano, J.B., Murthy, S., Marshall, J.C. et al. (2022). A clinical case definition of post-Covid-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 22, e102–e107. 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

Sotzny, F., Filgueiras, I.S., Kedor, C. et al. (2022). Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post Covid Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol* 13, 981532. 10.3389/fimmu.2022.981532.

Suzuki, Y.J., and Gychka, S.G. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of Covid-19 Vaccines. *Vaccines (Basel)* 9. vaccines9010036 [pii];vaccines-09-00036 [pii];10.3390/vaccines9010036.

Takahashi, W., Mizuno, T., Hara, K. et al. (2022). Association of Systemic Adverse Reactions and Serum SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Levels after Administration of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *Intern Med.* 10.2169/internalmedicine.9699–22.

Takahashi, Y., Haga, S., Ishizaka, Y., and Mimori, A. (2010). Autoantibodies to angiotensin-converting enzyme 2 in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 12, R85. 10.1186/ar3012.

Takatani, A., Iwamoto, N., Koto, S. et al. (2023). Impact of SARS-CoV-2 mRNA vaccine on arthritis condition in rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 14, 1256655. 10.3389/fimmu.2023.1256655.

Talotta, R. (2023). Molecular Mimicry and HLA Polymorphisms May Drive Autoimmunity in Recipients of the BNT-162b2 mRNA Vaccine: A Computational Analysis. *Microorganisms* 11. 10.3390/microorganisms11071686.

Talwar, S., Harker, J.A., Openshaw, P.J.M., and Thwaites, R.S. (2025). Autoimmunity in Long-Covid. *J Allergy Clin Immunol.* 10.1016/j.jaci.2025.02.005.

Tang, X., Liu, F., Li, Q. et al. (2023). De Novo Vasculitis after Covid-19 Vaccination. *Curr Rheumatol Rev* 19, 151-158. 10.2174/1573397118666220817092235.

Tercan, H., Riksen, N.P., Joosten, L.A.B. et al. (2021). Trained Immunity: Long-Term Adaptation in Innate Immune Responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41, 55-61. 10.1161/ATVBAHA.120.314212.

Tiede, A., Sachs, U.J., Czwalinna, A. et al. (2021). Prothrombotic immune thrombocytopenia after Covid-19 vaccine. *Blood*. 475845 [pii];10.1182/blood.2021011958.

Toussiro, E., and Bereau, M. (2015). Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 14, 94-98. IADT-EPUB-72904 [pii].

Trougakos, I.P., Terpos, E., Alexopoulos, H. et al. (2022). Adverse effects of Covid-19 mRNA vaccines: the Spike hypothesis. *Trends Mol Med* 28, 542-554. 10.1016/j.molmed.2022.04.007.

Tsoi, J.Y.H., Cai, J., Situ, J et al. (2023). Autoantibodies against angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) after Covid-19 infection or vaccination. *J Med Virol* 95, e29313. 10.1002/jmv.29313.

Ueno, M., Takabatake, H., Itakura, J et al. (2023). Corticosteroid-refractory autoimmune hepatitis after Covid-19 vaccination: a case report and literature review. *Clin J Gastroenterol* 16, 554-558. 10.1007/s12328-023-01794-x.

Uversky, V.N., Redwan, E.M., Makis, W., and Rubio-Casillas, A. (2023). IgG4 Antibodies Induced by Repeated Vaccination May Generate Immune Tolerance to the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Vaccines (Basel)* 11. 10.3390/vaccines11050991.

Valk, A.M., Keijser, J.B.D., van Dam, K.P.J., Stalman, E.W., Wieske, L., Steenhuis, M., Kummer, L.Y.L., Spuls, P.I., Bekkenk, M.W., Musters, A.H. et al. (2024). Suppressed IgG4 class switching in dupilumab- and TNF inhibitor-treated patients after mRNA vaccination. *Allergy* 79, 1952-1961. 10.1111/all.16089.

Van Der Gucht, A., Aoun, S.M., Itti, E. et al. (2015). Neuropsychological Correlates of Brain Perfusion SPECT in Patients with Macrophagic Myofasciitis. *PLoS. ONE* 10, e0128353. 10.1371/journal.pone.0128353 [doi];PONE-D-15-01904 [pii].

Van der Meer, J.W., Joosten, L.A., Riksen, N., and Netea, M.G. (2015). Trained immunity: A smart

way to enhance innate immune defence. *Mol Immunol* 68, 40-44. 10.1016/j.molimm.2015.06.019.

Vanderlugt, C.L., and Miller, S.D. (2002). Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2, 85-95. 10.1038/nri724.

Vojdani, A., and Kharrazian, D. (2020). Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin. Immunol* 217, 108480. S1521-6616(20)30425-3 [pii];10.1016/j.clim.2020.108480 [doi];108480 [pii].

Vojdani, A., Vojdani, E., Rosenberg, A.Z., and Shoenfeld, Y. (2022). The Role of Exposomes in the Pathophysiology of Autoimmune Diseases II: Pathogens. *Pathophysiology* 29, 243-280. 10.3390/pathophysiology29020020.

Wallace, M., Rosenblum, H.G., Moulia, D.L. et al. (2023). A summary of the Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP) use of a benefit-risk assessment framework during the first year of Covid-19 vaccine administration in the United States. *Vaccine* 41, 6456-6467. 10.1016/j.vaccine.2023.07.037.

Wang, B., Shao, X., Wang, D. et al. (2017). Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev* 16, 756-765. S1568-9972(17)30134-9 [pii];10.1016/j.autrev.2017.05.012.

Watad, A., Quaresma, M., Brown, S. et al. (2017). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus* 26, 675-681. 10.1177/0961203316686406.

Whitaker, J.A., Ovsyannikova, I.G., and Poland, G.A. (2015). Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design. *Expert. Rev. Vaccines* 14, 935-947. 10.1586/14760584.2015.1038249.

WHO (2021). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update. In W.H. Organization, ed. *Pharmacovigilance (PVG)*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516990> ed. World Health Organization.

Willhite, C.C., Karyakina, N.A., Yokel, R.A. et al. (2014). Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev. Toxicol* 44 Suppl 4, 1-80. 10.3109/10408444.2014.934439.

Witberg, G., Barda, N., Hoss, S. et al. (2021). Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 385, 2132-2139. 10.1056/NEJMoa2110737.

Woo, E.J., Mba-Jonas, A., Dimova, R.B. et al. (2021). Association of Receipt of the Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barre Syndrome, February-July 2021. *JAMA* 326, 1606-1613. 10.1001/jama.2021.16496.

Xie, C., Yao, R., and Xia, X. (2023). The advances of adjuvants in mRNA vaccines. *NPJ Vaccines* 8, 162. 10.1038/s41541-023-00760-5.

Xu, S., Sy, L.S., Han, B. et al. (2025). A propensity score approach and a partitioned approach for the self-controlled case series design to evaluate safety of a 2-dose vaccine series: application to myocarditis/pericarditis following mRNA Covid-19 vaccination. *Am J Epidemiol* 194, 254-266. 10.1093/aje/kwae141.

Yaamika, H., Muralidas, D., and Elumalai, K. (2023). Review of adverse events associated with Covid-19 vaccines, highlighting their frequencies and reported cases. *J Taibah Univ Med Sci* 18, 1646-1661. 10.1016/j.jtumed.2023.08.004.

Yamamoto, J., Awaya, T., Nakagawa, T. et al. (2023). Myocarditis with ventricular tachycardia following bivalent Covid-19 mRNA vaccination. *CJC Open*. 10.1016/j.cjco.2023.05.006.

Yang, Y., Xiong, Y., and Xu, G. (2023). New insights of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis from the perspective of Covid-19 vaccination. *Clin Exp Immunol*. 10.1093/cei/uxad043.

Yang, Z., Sun, T., Wang, P. et al. (2024). The functional subclasses of AT1 receptor autoantibody in patients with coronary heart disease. *Biochem Pharmacol* 229, 116546. 10.1016/j.bcp.2024.116546.

Yonker, L.M., Swank, Z., Bartsch, Y.C. et al. (2023). Circulating Spike Protein Detected in Post-Covid-19 mRNA Vaccine Myocarditis. *Circulation*. 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025.

Zafir, Y., Agmon-Levin, N., Paz, Z., Shilton, T., and Shoenfeld, Y. (2012). Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus* 21, 146-152. 21/2/146 [pii];10.1177/0961203311429318.

Zappa, M., Verdecchia, P., Spanevello, A. et al. (2021). Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur J Intern Med* 90, 111-113. 10.1016/j.ejim.2021.06.013.

Zhang, P., Wu, Q., Xu, X., and Chen, M. (2024). A case of IgG4-related ophthalmic disease after SARS-CoV-2 vaccination: case report and literature review. *Front Immunol* 15, 1303589. 10.3389/fimmu.2024.1303589.

Zhao, Y., Huang, H., Du, Y. et al. (2015). beta1-Adrenoceptor autoantibodies affect action potential duration and delayed rectifier potassium currents in guinea pigs. *Cardiovasc Toxicol* 15, 1-9. 10.1007/s12012-014-9261-3.

Zribi, M., Ennouri, H., Turki, M. et al. (2021). Diagnostic value of high-sensitivity troponin T in postmortem diagnosis of sudden cardiac death. *J Forensic Leg Med* 78, 102127. 10.1016/j.jflm.2021.102127.

Zuo, L., Du, Y., Ma, J. et al. (2015). Pro-arrhythmic action of autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenoceptor and its underlying molecular mechanisms. *Int J Cardiol* 198, 251-258. 10.1016/j.ijcard.2015.06.144.

