

# "Spikeopatia": la proteina Spike COVID-19 è patogena, sia dal virus che dal vaccino mRNA

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>



1

Unità clinica di ricerca sulla salute dei bambini, Facoltà di Medicina,  
Università del Queensland, South Brisbane, QLD 4101, Australia

2

Dipartimento di Psichiatria, College of Medicine and Public Health,  
Flinders University, Bedford Park, SA 5042, Australia

3

Difesa della salute dei bambini (Australia Chapter), Huskisson, NSW 2540,  
Australia

4

Microbiology Research, QAAFI (Queensland Alliance for Agriculture and  
Food Innovation), The University of Queensland, St. Lucia, QLD 4072,  
Australia

5

Dipartimento di Medicina, Università di Melbourne, Melbourne, VIC 3010,  
Australia

6

Scuola di Agricoltura e Scienze Alimentari, Università del Queensland,  
Brisbane, QLD 4072, Australia

\*

Autore a cui dovrebbe essere indirizzata la corrispondenza.

*Biomedicine* **2023**, 11(8), 2287;

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287>

Ricevuto: 17 giugno 2023/Rivisto: 17 luglio 2023/Acettato: 24 luglio 2023/Pubblicato: 17 agosto 2023

(Questo articolo appartiene al numero speciale [Emerging Issues in COVID-19 and Neutralizing Anticorpdies](#))

## Astratto

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

La pandemia di COVID-19 ha causato molte malattie, molti morti e profonde perturbazioni alla società. La produzione di vaccini "sicuri ed efficaci" era un obiettivo chiave per la salute pubblica. Purtroppo, alti tassi di eventi avversi senza precedenti hanno messo in ombra i benefici. Questa revisione narrativa in due parti presenta prove dei danni diffusi dei vaccini mRNA COVID-19 e adenovectorDNA del nuovo prodotto ed è nuova nel tentativo di fornire una panoramica completa dei danni derivanti dalla nuova tecnologia nei vaccini che si basavano su cellule umane che producevano un antigene estraneo che ha prove di patogenicità. Questo primo documento esplora i dati peer-reviewed contro la narrazione "sicura ed efficace" legata a queste nuove tecnologie. La patogenicità della proteina Spike, definita "spikeopatia", sia dal virus SARS-CoV-2 che prodotta dai codici dei geni del vaccino, simile a un "virus sintetico", è sempre più compresa in termini di biologia molecolare e fisiopatologia. La trasfezione farmacocinetica attraverso i tessuti corporei lontani dal sito di iniezione da parte di nanoparticelle lipidiche o portatori di vettori virali significa che la "spikeopatia" può colpire molti organi. Le proprietà infiammatorie delle nanoparticelle utilizzate per trasportare l'mRNA; la N1-metilpseudouridina impiegata per prolungare la funzione dell'mRNA

sintetico; la diffusa biodistribuzione dei codici mRNA e DNA e le proteine spike tradotte e l'autoimmunità attraverso la produzione umana di proteine estranee, contribuiscono agli effetti dannosi. Questo documento esamina gli effetti autoimmuni, cardiovascolari, neurologici, potenziali effetti oncologici e autopiche per la spikeopatia. Con molte tecnologie terapeutiche basate sui geni pianificate, una rivalutazione è necessaria e tempestiva.

Parole chiave:

[proteina spike](#); [patologia](#); [trasfezione](#); [biodistribuzione](#); [nanoparticelle lipidiche](#); [autopsia](#); [infiammazione](#); [farmacovigilanza](#); [COVID-19](#); [vaccini mRNA](#)

## 1. Introduzione

In questa revisione narrativa, esaminiamo le solide prove di una contro-narrazione al messaggio "sicuro ed efficace" che ha accompagnato il nuovo prodotto vaccini COVID-19, che sono stati sviluppati a "velocità di deposizione" con grande speranza di porre fine alla pandemia. Questa prova ha accumulato e smorzato l'ottimismo originale. Le implicazioni per il riconoscimento delle diagnosi relative al vaccino e la necessità di terapie sono significative per tutti gli operatori sanitari e molti ricercatori da considerare.

Le aree problematiche chiave sembrano essere (1) la tossicità della proteina spike, sia dal virus che quando prodotta dai codici genetici nei nuovi vaccini mRNA COVID-19 e adenovectorDNA [1,2], da qui il nuovo termine "spikeopatia"; (2) proprietà infiammatorie di alcune particelle lipidiche utilizzate per trasportare mRNA [3]; (3) N1-metilpseudouridina nell'mRNA sintetico che provoca un'azione duratura [4]; (4) biodistribuzione diffusa dei codici mRNA [5] e DNA [6,7] tramite le matrici lipid-nanoarticle e vettoriali virali, rispettivamente e (5) il problema delle cellule umane che producono una proteina estranea nei nostri ribosomi

che possono generare autoimmunità [8,9].

L'emergere di SARS-CoV-2 alla fine del 2019 e la malattia associata al COVID-19, dichiarata entro marzo 2020 come pandemia globale dall'OMS, ha causato molte malattie e molti decessi negli anziani e a rischio e ha gravemente sconvolto la società. Una revisione della letteratura generale delle pubblicazioni tra dicembre 2019 e agosto 2021 ha rivelato che il maggior rischio di mortalità a causa del COVID-19 era associato a malattie cardiovascolari, malattie cerebrovascolari e malattie renali croniche [10]. La produzione di vaccini sicuri ed efficaci per fermare la pandemia di COVID-19 è stato uno dei più importanti interventi di sanità pubblica. Molti vaccini COVID-19 sono stati sviluppati in tutto il mondo. Nelle nazioni non occidentali, la maggior parte dei vaccini ha utilizzato tecnologie tradizionali a base di proteine o virus inattivati. I vaccini mRNA e adenovectorDNA sono stati prodotti da grandi aziende farmaceutiche e favoriti dai regolatori nella maggior parte delle nazioni occidentali. È stato ampiamente affermato che questi vaccini hanno salvato milioni di vite. Sono state mantenute sincere speranze per questa narrazione. Ma questa convinzione è in gran parte fondata sulle prime stime di modellazione del tasso di mortalità delle infezioni (IFR) e sulle affermazioni di efficacia di Pfizer, Moderna, AstraZeneca e Janssen, che sono state minati da nuovi dati.

La controversia ha circondato l'uso dei vaccini a base di geni e questo articolo esplora la ragione di ciò. Per soddisfare il diffuso desiderio di vaccini "sicuri ed efficaci", la tecnologia basata sui geni offre una rapida velocità di produzione. La speranza ha forse influenzato gran parte della letteratura pubblicata e della narrativa dei media. Un problema centrale è stata la crescente evidenza degli effetti patogeni della proteina spike SARS-CoV-2, sia come parte del virus che prodotta da codici genetici nei vaccini mRNA e adenovectorDNA.

Lo scopo di questa revisione narrativa è presentare un resoconto

completo della patogenicità dell'antigene, della biodistribuzione dei codici geni per l'antigene in tutto il corpo, della loro natura modificata di lunga durata, in particolare con i vaccini mRNA, e della letteratura e dei dati che mostrano gli eventi avversi che ci si aspetterebbe da tale biodistribuzione e produzione cellulare di un antigene estraneo. La revisione presenta un caso di traduzione prematura della tecnologia sperimentale di terapia genica alla vaccinazione pubblica di massa e a questioni etiche e normative che necessitano di esame e riforma prima della prossima pandemia.

Centrale per le decisioni individuali sul consenso informato e la politica di salute pubblica è la ponderare i rischi di una malattia rispetto ai rischi e ai potenziali benefici di un intervento. Dati i rischi dei nuovi vaccini COVID-19 a base genica, ne valevano la pena alla luce della gravità dell'infezione da SARS-CoV-2? Affrontiamo prima i rischi del COVID-19.

## **2. Modellazione COVID-19 rispetto ai dati del mondo reale**

È evidente che il ceppo originale di Wuhan e le prime varianti di SARS-CoV-2 nel 2020 erano più patogeni delle varianti successive. Ciò è coerente con la tipica evoluzione adattiva virale a ceppi più infettivi ma meno patogeni, un fenomeno naturale che è fortunato per l'umanità. L'affermazione che i vaccini COVID-19 hanno salvato molti milioni di vite si basa sulla modellazione basata sui tassi di mortalità dei casi (CFR) in Cina nel febbraio 2020 pubblicata da Verity et al. su *The Lancet* [11]. Gli autori hanno stimato un CFR del 6,4% (5,7-7,2) nelle persone di età superiore ai 60 anni e "fino al 13,4% (11,5-1,9) nelle persone di età pari o superiore a 80 anni... con un rapporto di mortalità complessiva per la Cina dello 0,66% (0,39-13,33)" (astratto). Fortunatamente, il virus è mutato e queste previsioni di modellazione non si sono materializzate mentre la pandemia si è sviluppata nei successivi tre anni.

I vaccini COVID-19 hanno salvato vite dal COVID-19, ma non è chiaro quanti. L'affermazione di milioni di vite salvate dai vaccini a base genica COVID-19 si basava in parte sui presupposti che i vaccini COVID-19 proteggessero dall'infezione e dalla trasmissione, il che non era il caso perché l'immunità sistemica ai virus respiratori non è efficace come l'immunità della mucosa dall'infezione e a causa delle varianti in continua evoluzione forse in parte guidate dall'evasione adattiva degli anticorpi indotti dal vaccino. Pfizer ha ammesso che il suo studio clinico di fase 3 [12] non ha testato la trasmissione virale [13].

Tuttavia, le presunzioni di efficacia sono state sostenute dai modellisti COVID-19 e ribadite dalle autorità sanitarie, dalle pubblicazioni mediche e dai media. Questo è esposto da Watson et al., (2022) in "Impatto globale del primo anno di vaccinazione COVID-19: uno studio di modellazione matematica", pubblicato su *The Lancet Infectious Diseases* [14]. Gli autori stimano circa 14,4 milioni di vite salvate legate ai benefici vaccinatici che includono la protezione contro l'infezione e la trasmissione, entrambe ora riconosciute come infondate. Questa stima suppositiva di Watson et al. persiste come un fatto accettato, mentre i dati sul tasso di mortalità per infezione (IFR) del mondo reale parlano contro la necessità di vaccinazione nei non anziani.

In breve, Roussel et al. all'inizio del 2020 hanno presentato un'analisi statisticamente significativa che ha paragonato il tasso di mortalità per SARS-CoV-2 ai precedenti coronavirus e malattie simil-influenzali: nei paesi dell'OCSE, il tasso di mortalità per SARS-CoV-2 (1,3%) non era significativamente diverso da quello per i coronavirus comuni identificati negli ospedali pubblici di Marsiglia, Francia (0,8;  $p = 0,11$ ) [15]. Se la modellazione fosse stata basata su questi dati pochi mesi dopo i dati cinesi iniziali, sarebbero state fatte proiezioni diverse, più in linea con le eventuali statistiche sulla mortalità anche nel 2020 prima della disponibilità di qualsiasi vaccino.

Ioannidis et al. nel 2022 in un documento intitolato "La previsione per il COVID-19 è fallita" hanno criticato i modelli che hanno ignorato i bassi IFR per emergere nella prima metà del 2020 [16]. Ioannidis et al. hanno notato:

*"Il fallimento nelle previsioni epidemiche è un vecchio problema. In effetti, è sorprendente che le previsioni epidemiche abbiano mantenuto molta credibilità tra i decisori, dato il suo dubbio track record. La modellazione per l'influenza suina ha previsto 3100-65.000 morti nel Regno Unito (<https://www.theguardian.com/uk/2009/jul/16/swine-flu-cases-rise-britain>). (Accesso il 2 giugno 2020). Alla fine, si sono verificati 457 decessi (governo del Regno Unito, 2009)".*

[16] (p. 425)

Ioannidis et al. hanno quindi esaminato molti modelli di previsione COVID-19 statunitensi per decessi, ricoveri e ricoveri in terapia intensiva, evidenziando i margini estremamente ampi con cui non sono riusciti a raggiungere i loro obiettivi. Ioannidis et al. hanno continuato:

*"Nonostante questi ovvi fallimenti, le previsioni epidemiche [COVID-19] hanno continuato a prosperare, forse perché le previsioni molto errate in genere mancavano di gravi conseguenze... Dopo aver acquisito prove solide sulle caratteristiche epidemiologiche dei nuovi focolai, le previsioni non plausibili ed esagerate (Ioannidis, 2020d) dovrebbero essere abbandonate. Altrimenti, potrebbero causare più danni del virus stesso".*

[16] (p. 428)

Le narrazioni sociali, una volta radicate, diventano difficili da spostare.

Stime accurate delle vite salvate o perse a causa dei vaccini a base genica

COVID-19 avrebbero richiesto studi a lungo termine sui vaccinati rispetto agli individui non vaccinati. Pfizer, Moderna, AstraZeneca e Janssen alla fine hanno vaccinato quasi tutti i soggetti placebo e quindi hanno perso il loro gruppo di controllo. Ciò si basava su principi etici data la paura del COVID-19 [17], ma la perdita dell'integrità scientifica di avere solo studi a breve termine controllati con placebo è stata notata dal gruppo di esperti ad hoc dell'OMS sui prossimi passi per la valutazione del Covid-19 (2020) [18].

Per compensare questo deficit, un'organizzazione privata con sede nel Regno Unito, Control Group Cooperative [19], ha raccolto dati dal lancio della vaccinazione COVID-19 ed è l'unico gruppo di controllo a livello mondiale. Di questa coorte non vaccinata 18.497 hanno partecipato a un sondaggio che ha riportato i test positivi al COVID-19 e la gravità dei sintomi tra settembre 2021 e febbraio 2022. Un quarto (4636, 25,1%) ha riferito di aver sperimentato una malattia sintomatica da COVID-19. I sintomi sono stati riportati come "lievi" del 14,4%, "moderati" dell'8,7% e "gravi" del 2%. Altri 560 hanno riferito una malattia asintomatica e dei 5196 con COVID-19, solo 74 (1,4%) hanno riferito di aver frequentato l'ospedale (come pazienti in- o out-patient) con 21 (0,4%) ricoverati in ospedale per più di 1 settimana. Come indagine auto-riferita, le limitazioni includevano decessi che potrebbero non essere stati segnalati; tuttavia, la coorte è andata meglio del previsto. Il gruppo era forse insolito in quanto il 71% ha partecipato a qualche combinazione di vitamine C, D, quercetina, zinco e ivermectina o idrossiclorochina off-label dove disponibile [20].

In questo contesto, i dati sanitari del governo statale australiano (NSW) di novembre e dicembre 2022 [21] (Figura 1 e Figura 2) dimostrano che i non vaccinati non sono quasi rappresentati nei dati di ospedalizzazione mentre i più vaccinati sono sovrarappresentati. La percentuale di non vaccinati nel NSW era bassa al 3,2%; tuttavia, la percentuale di non vaccinati con grave COVID-19 è inferiore a questa alla fine del 2022 al 2,9%. Anche tenendo conto di più richiami del vaccino COVID-19 negli

anziani e nei vulnerabili, i dati non suggeriscono un'efficacia significativa contro il ricovero in ospedale, il ricovero in terapia intensiva e la morte, almeno dopo l'emergere del ceppo Omicron.

**Figura 1.** Ricoveri in NSW Australia, ricoveri in terapia intensiva e decessi durano 6 settimane 2022 per stato di vaccinazione. Salute del NSW. Grafici a barre derivati dai numeri nell'estratto del rapporto ufficiale del governo pubblicato come Figura 2 [21].

**Figura 2.** NSW Australia Ricoveri per COVID-19, ricoveri in terapia intensiva, decessi, ultime 2 settimane 2022. Salute del NSW. Dalla tabella 1 della panoramica dei dati settimanali del Covid del NSW nelle ultime 2 settimane 2022. Si noti che l'analisi dei consigli regionali degli stessi dati è stata rimossa per motivi di spazio. Utilizzato sotto licenza Creative Commons Attribuzione 4.0. © Stato del Nuovo Galles del Sud. Per informazioni aggiornate vai su [www.nsw.gov.au](http://www.nsw.gov.au). [21].

Per le settimane 51 e 52 del 2022, i dati del governo del NSW documentano ospedalizzazioni zero e sei decessi per persone non vaccinate, ma 1415 ricoveri e 82 decessi in persone vaccinate conosciute. NSW Health non pubblica più lo stato di vaccinazione. Questi dati non supportano la premessa che le vaccinazioni abbiano "salvato milioni di vite", ma indicano invece correlazioni tra più dosi con grave malattia COVID-19 che giustificano un'indagine. C'è stato un aumento della mortalità per tutte le cause contemporaneamente al lancio dei vaccini a base di geni COVID-19 e questo merita ulteriori ricerche.

I modelli matematici producono numeri altamente incerti che predicono il futuro. Queste previsioni possono diventare politicizzate. Per assicurarsi che le previsioni non diventino aggiunte a una causa politica, i modellisti, i decisori e i cittadini devono stabilire i fatti del mondo reale che ci ritengono tutti responsabili.

Se i vaccini COVID-19 sono meno efficaci di quanto originariamente

sperato e successivamente affermato, allora il processo decisionale rischio/beneficio per il consenso informato individuale e la politica di salute pubblica cambia. Il grado di danno causato dalla nuova tecnologia vaccinale basata sui geni potrebbe quindi superare qualsiasi beneficio.

### **3. Corrispondenza tra TGA e il senatore australiano Rennick**

In Australia, la Therapeutic Goods Administration (TGA) ha approvato provvisoriamente i vaccini COVID-19 di Pfizer (Comirnaty, BNT162b2), Moderna (SPIKEVAX, mRNA-1273), AstraZeneca (Vaxzevria, ChAdOx1 nCoV-19) e Janssen (COVID-19 Vaccine, Ad26. COV2. S) all'inizio del 2021 [22] e nel gennaio 2022 ha aggiunto il vaccino incorporato lipidico-nanoparticella a base di proteine di Novavax (Nuvaxovid, NVX-CoV2373) [23].

Il 16 dicembre 2022, il Dipartimento della Salute australiano consigliato dal TGA ha risposto alla domanda 235 del 21 novembre 2022 del senatore Gerard Rennick (Partito Liberale, Qld) nella Commissione per gli affari comunitari del Senato Domanda sull'avviso SQ22-000609. Il senatore Rennick, il cui ufficio parlamentare ha ricevuto numerosi resoconti di lesioni da vaccino COVID-19 da australiani, aveva chiesto se il rapporto della TGA [5] che mostrava alti tassi di trasfezione ed espressione ampiamente biodistribuiti dei vaccini mRNA COVID-19 basati sui geni, fosse la prova che i vaccini erano più patogeni del virus, implicando più carico proteico di picco sulle cellule umane [24].

Il TGA ha risposto:

*"C'è una certa confusione intorno alla biochimica e all'immunologia qui. Un più alto tasso di traslazione ed espressione non è associato alla patogenicità, piuttosto indica una migliore espressione dell'antigene (proteina spike). La proteina spike espressa non è un agente patogeno e non è infettiva. La proteina spike è solo un componente del*

*coronavirus. Serve come antigene per indurre risposte immunitarie umorali e cellulari contro il virus SARS-CoV-2".*

[24]

Come autori australiani di questo articolo, siamo d'accordo con l'opinione della TGA che la proteina spike prodotta dai vaccini COVID-19 basati sui geni agisce come un antigene per indurre risposte immunitarie e non è un intero agente patogeno di microorganismo. Tuttavia, la risposta della TGA ha mancato il punto della domanda. Riassumeremo le prove che la proteina spike stessa è in modo bioattivo e patogeno in modo indipendente. La proteina spike è stata direttamente correlata sia alla fisiopatologia che è alla base della malattia virale COVID-19 che ai gravi eventi avversi dei vaccini COVID-19 che, attraverso i meccanismi di terapia genica, inducono le cellule umane a produrre la proteina spike in numero sostanziale.

Infatti, la proteina spike nell'epidemia originale di SARS coronavirus 1 (SARS CoV-1) nel 2003 è stata identificata come causa di lesione polmonare per la quale è stato coniato il termine "sindrome respiratoria acuta grave" (SARS). Si pensava che lo facesse attraverso l'azione sui recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2). La downregulation guidata dalle proteine del picco del SARS-CoV-1 (virus 2003) dei recettori ACE-2 ha portato a edema polmonare e insufficienza polmonare acuta nei topi come pubblicato su *Nature Medicine* [25].

## **4. Metodologia di revisione narrativa**

Presentiamo qui una revisione narrativa della letteratura che fornisce prove della tossicità e quindi della patogenicità della proteina spike, indipendentemente dal suo ruolo di determinante patogeno nell'infezione da SARS-CoV-2. Questo è se dal virus SARS-CoV-2 o prodotto dal codice genetico nelle cellule umane direttamente dall'mRNA (Pfizer e Moderna) o dall'mRNA derivato dai vaccini COVID-19 adenovectorDNA (AstraZeneca

e Janssen).

Esaminiamo anche le prove della letteratura per il profilo di tossicità e biodistribuzione di preoccupazione per le matrici lipidiche-nanoparticelle per l'mRNA Moderna e Pfizer e i vaccini Novavax COVID-19 a base di proteine; la natura modificata dell'mRNA sintetico che spiegherebbe la persistenza prolungata dell'mRNA e la produzione proteica di picco; il fenomeno della variazione del "cattivo lotto" nelle segnalazioni di eventi avversi e le pertinenti considerazioni di rischio/beneficio stratificate per età per le vaccinazioni COVID-19 in particolare per le coorti di età adulta pediatrica e più giovane.

Questi aspetti farmacocinetici e farmacodinamici si riferiscono alla patogenicità dei vaccini COVID-19 a base genica. Nel contesto della risposta del TGA di cui sopra, gli aspetti di biodistribuzione farmacocinetica dei vaccini COVID-19 a base genica sono simili a un agente "infettivo", in una fase invasiva o trasmessa dal sangue, in quanto distribuiscono gli effetti patogeni della proteina spike in tutto il corpo.

Questa revisione presenta prove dalla letteratura accademica, nonché dai documenti di farmacovigilanza e di sperimentazione clinica Pfizer, tramite ordini di libertà di informazione (FOI), per assistere il TGA e altri regolatori e autorità sanitarie nel rivalutare la tossicità delle proteine di picco prodotte dall'mRNA e dall'adenovectorDNA. Sta emergendo una nuova era di patologia che potrebbe essere definita "Spikeopathy". È anche fondamentale valutare il potenziale di qualsiasi nuovo fenomeno autoimmune guidato dalla produzione di antigene estraneo causato da qualsiasi nuova tecnologia mRNA o basata sul DNA in futuro.

Le prove del danno causato dalla "spikeopatia", così come altre forme di danno fisiopatologico, sono esaminate dal sistema organologico, mentre una revisione dei dati di farmacovigilanza sarà oggetto di un ulteriore documento.

I punti chiave di seguito riassumono le informazioni presentate.

### ***Punti chiave***

- I vaccini altamente sicuri ed efficaci sono fondamentali per combattere le epidemie/pandemie di malattie infettive.
- La proteina spike SARS-CoV-2 è patogena, sia dal virus che creata dal codice genetico nei vaccini mRNA e adenovectorDNA.
- I dati dello studio sui roditori di biodistribuzione mostrano che le nanoparticelle lipidiche trasportano mRNA a tutti gli organi e attraversano le barriere sangue-cervello e sangue-placenta. È probabile che alcuni di questi tessuti siano impermeabili all'infezione virale; pertanto, il rischio biologico è particolarmente derivante dalla vaccinazione.
- Le particelle lipidiche hanno proprietà infiammatorie.
- La modifica dell'mRNA con N1-metilpseudouridina per una maggiore stabilità porta alla produzione di proteine spike per mesi. Non è chiaro quante cellule e da quali organi vengono prodotte le proteine di picco dell'mRNA, e quindi, l'esatta dose efficace erogata per flaconcino di vaccino è sconosciuta.
- Il destino a lungo termine dell'mRNA all'interno delle cellule è attualmente sconosciuto.
- I vaccini mRNA e adenovectorDNA agiscono come "virus sintetici".
- Nei giovani e sani, e anche in molti individui più anziani con comorbilità vulnerabili, i vaccini COVID-19 basati sulla codifica probabilmente trasfetteranno un insieme di tessuti molto più diversificato rispetto all'infezione da parte del virus stesso.

- Le prove suggeriscono che è possibile la trascrizione inversa dell'mRNA in una copia del DNA. Ciò suggerisce inoltre la possibilità di trasmissione intergenerazionale se le cellule della linea germinale incorporano la copia del DNA nel genoma dell'ospite.
- La produzione di proteine estranee come la proteina spike sulle superfici cellulari può indurre risposte autoimmuni e danni ai tessuti. Ciò ha implicazioni profondamente negative per qualsiasi futuro farmaco o vaccino a base di mRNA.
- La proteina spike esercita i suoi effetti fisiopatologici ("spikeopatia") attraverso diversi meccanismi che portano a infiammazione, trombogenesi e danni ai tessuti correlati all'endoteliite e alla disregolazione correlata ai prioni.
- L'interazione della proteina spike codificata dal vaccino con ACE-2, P53 e BRCA1 suggerisce una vasta gamma di possibili interferenze biologiche con il potenziale oncologico.
- I dati sugli eventi avversi dai database ufficiali di farmacovigilanza, un rapporto FDA-Pfizer ottenuto tramite FOI, mostrano tassi elevati e più sistemi di organi colpiti: principalmente neurologici, cardiovascolari e riproduttivi.
- I dati degli studi clinici dei vaccini Pfizer e Moderna mRNA COVID-19 interpretati in modo indipendente sono stati sottoposti a revisione tra pari e pubblicati per mostrare un rischio/beneficio sfavorevole, specialmente nei non anziani. I rischi per i bambini superano chiaramente i benefici.
- Le dosi ripetute di richiamo del vaccino COVID-19 sembrano indurre tolleranza e possono contribuire all'infezione ricorrente da COVID-19 e al "COVID lungo".

- La pandemia di SARS-CoV-2 ha rivelato carenze nelle agenzie di regolamentazione della salute pubblica e dei medicinali.
- È necessaria un'analisi delle cause alla radice per quella che ora sembra una risposta affrettata a un'allarmante pandemia di malattie infettive.
- Le modalità di trattamento per la patologia correlata alla "spikeopatia" in molti sistemi di organi, richiedono una ricerca urgente e la fornitura a milioni di malati di lesioni a lungo termine da vaccino COVID-19.

## 5. Struttura della proteina Spike SARS-CoV-2

La microscopia elettronica Cryo-EM ha rivelato la struttura della proteina spike all'inizio della pandemia [26]. Le proteine spike SARS-CoV-2 sporgono verso l'esterno dalla parete cellulare del virus e sono in rosso nel diagramma schematico nella Figura 3 di Cuffari [27].

**Figura 3.** Diagramma di varie proteine del virus SARS-CoV-2. Ristampato da *News-Medical.net* (consultato il 26 aprile 2023) Cuffari (2021): Cosa sono le proteine spike? (con permesso, licenza di Shutterstock). [27].

Nel contesto dell'infezione da SARS-CoV-2, la proteina spike è un determinante patogeno dell'invasione cellulare, costituito da due subunità: S1 all'estremità distale della glicoproteina spike che punta verso l'esterno dal virus costruito di un dominio N-terminale (NTD) e un trimer di tre domini di legame del recettore (RBD), e S2 costituito principalmente da una regione C-terminale che forma il gambo della proteina spike e si incorpora prossimalmente all'involucro o alla membrana del virus.

Il virus utilizza la proteina spike per legarsi con i recettori ACE-2 sulle superfici cellulari per entrare nelle cellule. Perché ciò accada, il dominio di legame del recettore (RBD) sulla subunità S1 subisce un'estensione a

cerniera dalla posizione "giù" a quella "su" per interagire con il recettore ACE-2.

La figura 4, da Wrapp et al. [26], mostra uno dei tre RBD "trimeri" in verde nella posizione "su", mentre gli altri due RBD sono "giù" e inaccessibili all'attacco all'ACE-2. Il diagramma a sinistra è la vista della proteina spike nel profilo e a destra è una vista della subunità S1 o della parte superiore della proteina spike trimerica dall'alto.

**Figura 4.** Struttura di 2019-nCoV S nella conformazione di prefusione. **(A)** Schema della struttura primaria 2019-nCoV S colorata per dominio. I domini che sono stati esclusi dal costrutto di espressione ectodomain o che non hanno potuto essere visualizzati nella mappa finale sono colorati di bianco. SS, sequenza del segnale; S2', S2' sito di scissione della proteasi; FP, peptide di fusione; HR1, ripetizione eptad 1; CH, elica centrale; CD, dominio connettore; HR2, ripetizione eptad 2; TM, dominio transmembrana; CT, coda citoplasmatica. Le frecce indicano i siti di scissione della proteasi. **(B)** Viste laterali e superiori della struttura di prefusione della proteina S 2019-nCoV con un singolo RBD nella conformazione verso l'alto. I due protomeri RBD down sono mostrati come densità crio-EM in bianco o grigio e il protomero RBD up è mostrato in nastri colorati corrispondenti allo schema in **(A)**. Ristampato da [26] Figura 1, Copyright (2022) con permesso.

### ***5.1. La proteina Spike prodotta dal vaccino ha RBD chiusi protettivi?***

Il virione SARS-CoV-2 trasporta la proteina spike sotto forma di trimeri, prevalentemente in forma di prefusione. I trimestri proteici di picco di prefusione su ciascun virus si trovano in varie conformazioni, chiusi con tutti e tre gli RBD sdraiati nella parte superiore del picco, o aperti, in cui uno o più RBD sporgono dalla parte superiore del picco. Il sito di legame del recettore (RBS) è in gran parte inaccessibile quando gli RBD sono in posizione di down. La proteina Spike contiene un sito di scissione della furina, dove può essere divisa in subunità S1 e S2 che facilita l'infettività.

La serina proteasi è necessaria per dividere la proteina spike in subunità S1 e S2 che aumenta notevolmente l'infettività attraverso il recettore ACE-2.

Dopo l'interazione con il recettore, la proteina spike subisce un riarrangiamento conformazionale che porta all'esposizione della subunità S2, all'inserimento del peptide di fusione nella membrana della cellula bersaglio e al ripiegamento di S2. Questo ripiegamento tira insieme il peptide di fusione e il dominio transmembrana della proteina spike, tirando insieme la cellula bersaglio e le membrane virali e causando la loro fusione. Per analogia, immaginate un apribottiglie che tira il tappo verso l'alto dal collo della bottiglia, ma il tappo è collegato a una membrana cellulare che viene tirata su insieme ad esso [28].

I vaccini disponibili in commercio in Australia si basano su mutazioni ingegnerizzate nella proteina spike progettate per stabilizzare lo stato di prefusione e ridurre la transizione nella forma post-fusione e quindi limitare la scissione. Le mutazioni includono la sostituzione di due residui con una doppia prolina (ad esempio, Pfizer/BioNTech, Moderna, Novavax e Janssen), o mutazioni nel sito di scissione della furina per resistenza alla proteasi (Janssen).

Dati i dati accumulati che suggeriscono che l'mRNA e le proteine spike create da adenovectorDNA causano danni, queste salvaguardie teoriche sembrano aver fallito.

Ci sono diverse possibili ragioni per il fallimento di questo sistema. Poiché solo l'mRNA, non la proteina spike full-length, viene iniettata con le nanoparticelle lipidiche, c'è la possibilità che i frammenti di mRNA non siano full-length, a causa della sintesi o della degradazione subottimale dopo la fabbricazione. La proteina Spike potrebbe quindi essere parzialmente espressa come proteina spike troncata con una conformazione che consente la scissione in una parte peptidica e una subunità funzionale S1 o S2.

Anche con l'espressione completa del codice proteico, una certa scissione può ancora avvenire all'interno delle cellule. Nessun sistema biologico è efficace al 100%, e la mutazione dovrebbe solo ridurre, non impedire completamente la scissione in S1 e S2. Il trasporto di proteine o subunità spike tramite esosomi, fusione cellulare diretta e tunnel di nanotubi ad altre cellule è ancora possibile. Gli errori di espressione all'interno della cellula potrebbero portare a proteine spike che mantengono determinate funzioni. La contaminazione con vettori plasmidici in grado di replicare lascia l'opzione della mutazione durante la replicazione o l'inserimento nel genoma.

La proteina spike non è solo tossica attraverso il legame dei recettori ACE-2, ma ha anche effetti citotossici all'interno delle cellule attraverso l'interazione con i geni soppressori del cancro BRCA e P53 e danni mitocondriali, coagulopatie attraverso il contatto diretto con le proteine cellulari ed è neurotossica attraverso l'accumulo, con diffusione e riconfigurazione delle proteine prioniche nella loro forma patologica. L'accumulo di proteine spike all'interno delle cellule potrebbe avere effetti tossici e apoptotici [29].

## **5.2. Dominio simile alla tossina nell'RBD**

Un altro meccanismo di patogenicità è stato recentemente dimostrato. È stato dimostrato che la proteina spike contiene anche un dominio "tossico" nel RBD su S1, con omologia di sequenza al virus della rabbia (RBG) e alle glicoproteine dell'HIV e alla neurotossina NL-1, che si legano tutti ai recettori dell'acetilcolina dell'acido  $\alpha 7$  ( $\alpha 7$  nAChR) del sistema colinergico [30]. La neurotossina NL-1 è una neurotossina, un tipo di veleno di serpente, e simile alla bungarotossina archetipica, un noto inibitore dell' $\alpha 7$  nAChR, con alta affinità di legame. Le neurotossine a tre dita di veleno di serpente ( $\alpha$ -3FNTx) agiscono sui recettori nicotinici postsinaptici dell'acetilcolina (nAChR) alla giunzione neuromuscolare (NMJ) per produrre paralisi del muscolo scheletrico e a nAChR specifico

in altri siti [31], con conseguenti disturbi nel controllo dell'infiammazione [32].

Questo dominio di legame simile alla tossina di picco fa parte dell'RBD, adiacente al sito di legame del recettore ACE ed è stato dimostrato sia in uno studio simulato al computer [32] che in studi elettrofisiologici, di legarsi preferenzialmente all' $\alpha 7$  nAChR in dosi nanomolari, simili alle neurotossine, come la bungarotossina. Il peptide attivo SCoV2P potenzia e inibisce le risposte  $\alpha 7$  nAChR indotte dall'acetilcolina (ACh) da un potenziale meccanismo allosterico nelle potenze nanomolari e la nicotina aumenta questi effetti. A basse dosi, potenzia e a dosi più alte, inibisce la funzione nAChR [33].

Questo modello vincolante potrebbe fornire spiegazioni logiche per il disturbo infiammatorio acuto e altre condizioni nei pazienti con COVID-19, COVID lungo e lesioni da vaccinazione, che possono essere collegate a una grave disregolazione del sistema nervoso centrale.

## **6. Motivi di preoccupazione: farmacodinamico, farmacocinetico e fisiopatologico**

I dati farmacocinetici e farmacodinamici sono motivo di preoccupazione per la progettazione concettuale dei vaccini mRNA e adenovectorDNA COVID-19 e gettano le basi per comprendere la fisiopatologia che ora viene ampiamente riportata. C'è una biodistribuzione incontrollata, nonché durata e biodisponibilità persistente della proteina spike.

### ***6.1. I vaccini a base genica sono una nuova tecnologia sperimentale***

Il numero senza precedenti di eventi avversi sembra essere associato alle proteine spike prodotte dalle tecnologie basate sui geni impiegate da Pfizer, Moderna, AstraZeneca e Johnson e Johnson. La tecnologia del DNA vettoriale virale è impiegata anche nei vaccini Sputnik V ed EpiVacCorona COVID-19 in Russia, iNCOVACC in India e Convidecia in

Cina. Ma la maggior parte dei vaccini COVID-19, per lo più prodotti in paesi non occidentali, sono vaccini tradizionali non genetici a base di proteine o inattivati [34,35].

I vaccini COVID-19 a base genica rientrano in una classe speciale di agenti terapeutici definiti dalla FDA come "prodotti di terapia genica" [36], in modo tale che le cellule riceventi producano antigeni per l'espressione transmembrana, o per lasciare la cellula, per invocare secondariamente una risposta immunitaria. Per progettazione, quindi, impiegando l'invasione simile al virus e il dirottamento della trascrizione cellulare, sia l'mRNA che i vaccini basati sul gene adenovectorDNA fanno sì che le cellule non immunitarie diventino di fatto cellule che presentano l'antigene, nella loro modalità di immunogenicità. Pertanto, queste nuove piattaforme vaccinali rischiano danni ai tessuti secondari alle risposte autoimmuni citopatiche, sollevate contro le cellule che esprimono antigeni di picco estranei.

Prima della pandemia di SARS-CoV-2, l'uso di tale tecnologia era sperimentale e per lo più limitato alla produzione di proteine per la terapia del cancro metastatico. Nessun vaccino mRNA era mai stato autorizzato per uso pubblico prima della pandemia di COVID-19 [37] e i vaccini con DNA vettoriale virale avevano solo un uso limitato per Ebola, Dengue ed encefalite giapponese [38].

I documenti ottenuti nell'ambito di una richiesta di libertà di informazione (FOI) rivelano che i vaccini mRNA COVID-19 sono stati sviluppati tramite il programma "Operation Warp Speed" dell'amministrazione Trump sotto gli auspici del Dipartimento della Difesa degli Stati Uniti. I vaccini con tecnologia genetica erano "contromisure" di emergenza a una minaccia alla sicurezza nazionale, che probabilmente la pandemia all'inizio sembrava essere nel 2020. Come tale, molti dei normali, prolungati e dispendiosi protocolli di tossicologia e tossicologia della FDA sono stati bypassati, nella corsa allo stato di autorizzazione all'uso di emergenza

[39,40,41].

## **6.2. Ampia distribuzione di lipidi-nanoparticelle**

Turni e Lefringhausen [42], in "COVID-19 vaccines—An Australian Review", notano che il nanoparticella lipidico, il portatore di mRNA sintetico, è potenzialmente infiammatorio di per sé, attraversa le membrane e si distribuisce ampiamente nel corpo. Attraversa sia la barriera emato-encefalica che la barriera emato-placenta. Citano il rapporto EMA sul vaccino Moderna "che l'mRNA potrebbe essere rilevato nel cervello dopo la somministrazione intramuscolare a circa il 2% del livello trovato nel plasma" (p. 491). Citano anche la ricerca [43,44,45] che descrive come e perché le particelle lipidiche attraversano facilmente la barriera emato-encefalica.

A/Prof Byram Bridle, virologo-vaccinologo canadese, ha ottenuto i dati di biodistribuzione dello studio sui roditori Pfizer dalla Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) tramite una richiesta FOI nel 2021 [46]. Judicial Watch, una fondazione indipendente di controllo statunitense, ha ottenuto lo stesso rapporto di studio Pfizer tramite causa FOI al Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti dopo che la FDA e il CDC si sono rifiutati di conformarsi [47]. Una richiesta FOI più recente al TGA australiano (risposta FOI 2389-6), rivela a pagina 45 del "rapporto di valutazione non clinica: vaccino COVID-19 BNT162b2" del TGA che lo stesso studio faceva parte della valutazione del TGA nel gennaio 2021 prima della sua autorizzazione provvisoria [5] (p. 45).

Lo studio di biodistribuzione Pfizer ha coinvolto 63 ratti Wistar Han di cui 42 (21 maschi, 21 femmine) sono stati iniettati con l'equivalente umano di 50 µg di mRNA per animale, e altri 21 ratti maschi sono stati iniettati con l'equivalente di una dose di vaccino Moderna COVID-19 di 100 µg di mRNA per animale. L'mRNA che codifica per la Luciferasi è stato incapsulato in nanoparticelle liquide contenenti colesterolo radiomarcato,

iniettato nel muscolo gluteo e monitorato per 48 ore. Come indicato nella Figura 5, i dati di biodistribuzione hanno mostrato che le particelle lipidiche-nanoparticles, che sono state progettate per passare facilmente attraverso i tessuti e le membrane biologiche, viaggiano verso tutti gli organi. Entro 48 ore, il 75% aveva lasciato il sito di iniezione per altrove [5,47].

**Figura 5.** Biodistribuzione della liposuola-noparticle nel ratto, studio Pfizer novembre 2020. Da TGA FOI risposta 2389-6 [5] (p. 45).

Anche se i livelli più alti sono andati alla milza e al fegato, dove un alto turnover cellulare aiuta la riparazione tempestiva di qualsiasi danno citotossico, la particella lipidica, e per implicazione l'mRNA, è andata apparentemente a tutti gli organi, in particolare le ovaie e le ghiandole surrenali, ma anche il cervello, gli occhi, il cuore, i testicoli, l'utero, la ghiandola pituitaria, il midollo spinale, il timo, il midollo osseo.

Lo studio di biodistribuzione dei ratti Pfizer è stato confermato. I ricercatori cinesi hanno iniettato ai topi complessi lipidici-nanoparticelle-mRNA (mRNA-LNP) che codificano il gene della luciferasi lucciola e la biodistribuzione dal sito di iniezione "è diventato rapidamente distribuito in tutto il corpo con una grande presenza nel fegato" e la "relazione non lineare tra l'esposizione LNP e il livello di espressione proteica varia in diversi tessuti e organi" [48] (p. 114). I complessi mRNA-LNP più piccoli trasfettati ulteriormente e quantità relativamente più piccole di mRNA nel fegato e nei linfonodi hanno prodotto tassi più elevati di proteina bioluminescente codificata rispetto al muscolo del sito di iniezione. Gli autori hanno dichiarato:

*"La durata e la cinetica dell'espressione transgena sono influenzate dalla farmacocinetica e dalla biodistribuzione dei sistemi di somministrazione. La relazione farmacocinetico-farmacodinamica degli mRNA-LNP è altamente complessa, rendendo improbabile la previsione dell'espressione genica e dell'efficacia (farmacodinamica)*

*solo sulla base delle esposizioni LNP nei tessuti (farmacocinetica)".*

[46] (pp. 112–113)

Effettivamente la particella lipidica-nanoparticle, e presumibilmente il suo carico utile di mRNA, si distribuisce in tutto il corpo e l'espressione genica varia in modo imprevedibile [5,46,48].

### **6.3. mRNA di pseudouridina di lunga durata**

L'RNA messaggero naturale è altamente instabile, quindi l'mRNA sintetico che codifica per la proteina spike nei vaccini Moderna e Pfizer COVID-19 è stato stabilizzato sostituendo l'uridina con N1-metilpseudouridina [37].

Questo intervento è ora noto per rendere l'mRNA sintetico eccessivamente stabile per un periodo prolungato [49]. Fertig et al. [50] hanno scoperto che la lipid-nanoparticle e l'mRNA contenuto circolavano ancora nel plasma sanguigno 15 giorni dopo la vaccinazione. Ricerche recenti hanno trovato l'mRNA nel plasma sanguigno a 28 giorni dopo la vaccinazione [51]. Inoltre, la subunità S1 è stata trovata in ricircolo in quantità picomolare insieme alla proteina di picco completa in uno studio del Brigham and Women's Hospital su 13 infermieri vaccinati con il vaccino mRNA Moderna COVID-19 a circa 42-72 h [52].

Röltgen et al. [53] hanno trovato persistenza per l'intera durata di 60 giorni del loro studio sia dell'mRNA che delle proteine di picco libero nel citoplasma e nei nuclei delle cellule germinali nei linfonodi ascellari ipsilaterali al sito di iniezione del muscolo deltoide. La proteina Spike persisteva nel 96% del sangue dei vaccinati fino a 2 giorni dopo la vaccinazione ed era ancora presente nel 63% dei vaccinati 1 settimana dopo la prima dose. Dopo la seconda dose, il rilevamento della proteina spike "è impedito ... probabilmente a causa di ... anticorpi anti-spike" (p. 1037). Tuttavia, come mostrato in precedenza, le molecole di RNA modificate sono straordinariamente stabili e finché persistono all'interno della cellula e la cellula non viene attaccata e uccisa dal sistema

immunitario, la produzione di proteine di picco ribosomiale intracellulare persisterà. Nessuno studio ha determinato la stabilità della proteina spike indotta dal vaccino, ma è stata trovata una proteina spike libera che circola fino a 19 giorni dopo la vaccinazione nel plasma di giovani individui con miocardite post-vaccino [54].

Le implicazioni dei risultati di Röltgen et al. [53] sono state elaborate in dettaglio in un blogpost di Jikomes [55] come indicativi di pericolo, mentre un blogpost di Yong [56] sostiene che la presenza prolungata di mRNA e proteine spike non è pericolosa. Tuttavia, Yong ammette che la persistenza è stata inaspettata. Le autorità di regolamentazione sanitaria avevano assicurato ai medici e al pubblico all'inizio del lancio del vaccino COVID-19 che la persistenza della produzione di proteine di picco di mRNA sarebbe stata breve e localizzata al deltoide. Questo chiaramente non è il caso e le implicazioni biologiche della traduzione persistente della proteina spike all'interno di più tipi di tessuto giustificano un'indagine.

I risultati di questi studi sono coerenti con l'emivita di 14 giorni per l'mRNA-LNP nello studio di biodistribuzione del ratto Pfizer del Ministero della Salute giapponese [46] e sono riassunti nella tabella 1.

**Tabella 1.** Studi che dimostrano la persistenza di costituenti vaccinali a base di vettori e/o proteine di picco derivate.

Le cellule che assorbono mRNA dai vaccini mRNA confezionano alcuni degli mRNA con lipidi cationici ionizzabili in piccole particelle lipidiche che vengono rilasciate come esosomi [59]. Altre ricerche hanno scoperto che le proteine spike persistono negli esosomi circolanti per almeno quattro mesi dopo la vaccinazione Pfizer COVID-19 [57]. Questo mostra che la resistenza delle proteine spike, come la resistenza agli mRNA, è di lunga durata in vivo. La riattivazione del virus della varicella zoster (VZV) come herpes zoster è l'evento avverso cutaneo più comune dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19 ed è stato riportato un caso in cui la proteina spike è stata rilevata nelle lesioni cutanee 3 mesi dopo la

vaccinazione [58]. Questi autori hanno postulato che:

*"La vaccinazione mRNA COVID-19 potrebbe indurre una persistente riattivazione del VZV disturbando il sistema immunitario, anche se è rimasto sfuggente se la proteina spike espressa svolgesse un ruolo patogeno".*

[58] (riabstract)

Diversi possibili modi per i vaccini COVID-19 di perturbare il sistema immunitario sono ipotizzati dagli autori: tramite le nanoparticelle lipidiche, la N1-metilpseudouridina nell'mRNA, la proteina spike (in particolare la subunità S1), il potenziamento anticorpo-dipendente e lo stimolo antigenico travolgente [58]. La nostra revisione di una letteratura ampia e in crescita rivela che queste preoccupazioni hanno una base probatoria, e che c'è un ruolo patogeno per la proteina spike.

#### **6.4. Tossicologia delle nanoparticelle**

Wang et al. hanno dimostrato nel 2018 che anche piccole quantità di nanoparticelle assorbite attraverso i polmoni o la pelle possono portare a effetti citotossici [60]. Quando ingerite, le nanoparticelle prendono di mira prevalentemente i linfonodi mesenterici, il fegato e la milza, mentre quando vengono iniettate come portatori di farmaci, possono passare qualsiasi barriera e traslocare al cervello, alle ovaie e ai testicoli, principalmente dopo la fagocitosi da parte dei macrofagi che aiutano a distribuirli in tutto il corpo. Effetti della tossicità riproduttiva al di là dello scopo di questa revisione.

I meccanismi molecolari coinvolti nella tossicità delle nanoparticelle al sistema riproduttivo non sono completamente compresi, ma i possibili meccanismi includono stress ossidativo, apoptosi, infiammazione e genotossicità attraverso l'induzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), causando danni a livello molecolare e genetico che si traducono in

citotossicità e danni al DNA.

Di particolare preoccupazione nei complessi mRNA-LNP sono i due eccipienti funzionali di proprietà, ALC-0315 e ALC-0159, mai utilizzati prima in un medicinale e non registrati né nella Farmacopea europea né nell'inventario europeo C&L [61]. Una domanda al Parlamento europeo nel dicembre 2021 ha osservato che "Echelon, il produttore di queste nanoparticelle, specifica che sono 'solo per la ricerca e non per uso umano'". La risposta a nome della Commissione europea è stata che l'eccipiente "in Comirnaty ha dimostrato di essere appropriato ... in conformità con le pertinenti linee guida e standard scientifici dell'EMA" [62]. Nonostante questa rassicurazione, la presenza di elettroliti nella preparazione e la diluizione manuale prima dell'inoculazione solleva serie domande sulla stabilità della sospensione risultante e sull'indice di polidispersibilità dei nanomateriali in essa contenuti, fattori che possono essere ipotizzati come le cause alla radice di numerosi effetti avversi post-vaccinazione.

Una nanoparticella in soluzione forma un sistema colloidale la cui stabilità impedisce l'aggregazione di particelle attraverso la repulsione elettrostatica. Il parametro utilizzato per calcolare la stabilità colloidale è il potenziale di Zeta, che si riferisce al potenziale generato da un doppio strato di cariche elettriche. Quando il potenziale è basso, le forze attraenti prevalgono sulle repulsive e si formeranno più aggregati. La stabilità di un sistema bifasico colloidale è un equilibrio precario dipendente dai rapporti, dai metodi di lavorazione, dalle temperature corrette e dalla presenza di elettroliti [63]. Dopo la diluizione con soluzione di cloruro di sodio, il rapporto finale in Comirnaty è di 2,61 mg di elettroliti contro solo 0,48 mg di ALC-0315 + ALC-0159. Questo può solo portare a una drastica riduzione del potenziale Zeta, con aggregazione prevedibile, agglomerazione e, infine, flocculazione. Si può postulare il danno causato dall'aggregazione di nanoparticelle nei capillari in tutto il corpo.

Se la sospensione colloidale rimane abbastanza stabile da disperdere nella linfa e nel sangue, le nanoparticelle e il loro carico tossico si distribuiranno in tutto il corpo, incrociano sangue-cervello, il placebo e altre barriere biologiche e probabilmente causeranno la morte cellulare e l'infiammazione ovunque si accumulino. Inoltre, l'eliminazione delle nanoparticelle tossiche dal corpo non è semplice. Particelle di 5,5 nm o meno possono essere escrete dopo la filtrazione glomerulare nei reni attraverso il tratto urinario. Le particelle più grandi potrebbero in teoria essere scomposte passando attraverso il tratto epatobiliare, tuttavia, tendono ad essere legate, ad esempio, dalle cellule di Kupffer, i macrofagi residenti, che rallentano considerevolmente la loro elaborazione [64]. I complessi mRNA-LNP sono di circa 100 nm di dimensione e ben al di sopra delle dimensioni che consentono la loro eliminazione attraverso i reni. Ciò spiegherebbe il loro accumulo nel fegato e la tossicità epatica osservata.

### ***6.5. Le Nanoparticelle Lipidiche Sono Pro-infiammatorie***

È stato scoperto che le nanoparticelle lipidiche utilizzate nei vaccini COVID-19 inducono una significativa secrezione infiammatoria di citochine e proteine infiammatorie dei macrofagi con morte cellulare [43]. Ndeupen et al. [43] notano che questo effetto pro-infiammatorio delle nanoparticelle lipidiche aumenterebbe l'immunogenicità adiuvante del vaccino dei vaccini mRNA COVID-19 e aumenterebbe gli eventi avversi. Gli autori non hanno considerato la diffusa biodistribuzione della particella lipidica e quindi il potenziale di gravi effetti avversi del vaccino COVID-19 su larga scala tra organi e sistemi.

Trougakis et al. [65] esaminando la letteratura sugli eventi avversi dei vaccini mRNA COVID-19, hanno notato il rischio di patologia guidata dalle proteine spike, che hanno definito la "ipotesi spike". Tuttavia, Trougakis e colleghi hanno anche esaminato le prove delle proprietà pro-infiammatorie delle nanoparticelle lipidiche da studi su modelli animali.

Questi includono "l'attivazione di recettori Toll-like, l'eccessiva infiltrazione di neutrofili, l'attivazione di diverse vie infiammatorie e la produzione di varie citochine infiammatorie e chemochine" [65] (p. 544).

Quindi, anche se si dovesse cambiare l'antigene espresso, probabilmente ci sarebbero ancora eventi avversi. Halma et al. [66] indicano le modifiche apportate all'mRNA e agli ingredienti delle nanoparticelle lipidiche, in particolare l'aggiunta di polietilenglicole (PEG), che lo hanno reso sia più resistente alla degradazione che lo hanno aiutato a eludere il sistema immunitario con nanoparticelle lipidiche che aiutano la biodistribuzione e il bioaccumulo. Il bioaccumulo può portare al blocco del piccolo sangue e dei vasi linfatici. Biodistribuzione significa che la morte cellulare e l'infiammazione potrebbero verificarsi in tutti gli organi, inclusi il cervello, la placenta e i testicoli, come è stato visto con il vaccino mRNA COVID-19 [5,44,45,46].

Il PEG è noto per causare reazioni anafilattiche in alcune persone, che è indicato come un evento avverso noto nel foglio informativo del paziente del vaccino. Oltre all'mRNA incapsulato lipidico-nanoparticella che è altamente infiammatorio, gli anticorpi contro le cellule e i tessuti che danneggiano la proteina spike che producono la proteina spike. Indipendentemente dall'antigene prodotto, il danno alle cellule si verificherà in una reazione autoimmune [67].

I meccanismi coinvolti nel danno autoimmune alle cellule che producono una proteina endogena includono lo sviluppo di reattività crociata alla proteina endogena [68], tossicità immuno-mediata [69] e tolleranza immunitaria dovuta al passaggio a IgG4 [70]. Passare a una risposta immunitaria IgG4 ha conseguenze per la suscettibilità al cancro [71], la gravidanza [72] e le malattie correlate alle IgG4, che sono condizioni infiammatorie croniche [73].

Un altro rischio, e problematico con i vaccini precedenti contro i coronavirus sia in campo umano che veterinario, è il rischio di

potenziamento anticorpale [66].

## **6.6. Tossicità del vaccino Novavax COVID-19 e nuova tecnologia lipid-nanoparticelle**

Che la biodistribuzione lipidico-nanoparticella contribuisca in modo importante agli eventi avversi è ulteriormente suggerito dalle segnalazioni di eventi avversi del vaccino Novavax COVID-19 Nuvaxovid a base di proteine. Ha la nuova tecnologia di una matrice lipidico-nanoparticella che potrebbe potenzialmente aumentare la biodistribuzione della proteina spike non modificata, con scissione della furina intatta e siti di dominio di legame del recettore. In risposta a una domanda sugli studi di biodistribuzione, Novavax ha risposto a metà del 2021 che "non è stato eseguito uno studio farmacocinetico/farmacodinamico sul vaccino Novavax COVID-19" (comunicazione personale Novavax-Parry, 30 luglio 2021).

Eventi avversi contro la miocardite sono stati segnalati per il vaccino Novavax COVID-19 in diverse nazioni tra cui la Nuova Zelanda, dove il regolatore ha rilasciato una "Comunicazione di allerta" sulla miocardite [74]. Ciò suggerisce che una quantità patogena di proteine spike del vaccino Novavax COVID-19 può occasionalmente raggiungere il cuore. Nel complesso, le segnalazioni di eventi avversi del vaccino Novavax COVID-19 sono inferiori a quelle dei vaccini a base genica, il che sarebbe coerente con un effetto dose-risposta per le proteine spike. Tuttavia, la stessa matrice lipidica-nanoparticella può essere responsabile di alcuni dei rapporti di miocardite.

## **6.7. Dati Di Biodistribuzione Del Vaccino AstraZeneca COVID-19**

Nell'ottobre 2022 una richiesta FOI (MHRA IR07151D) ha ottenuto documenti AstraZeneca che erano stati presentati alla MHRA britannica. Secondo la "Panoramica non clinica" di AstraZeneca del 21 dicembre 2020, la logica per non eseguire inizialmente studi di biodistribuzione sul

vaccino AstraZeneca adenovirusDNA COVID-19 era che studi precedenti sui vaccini vettoriali virali hanno mostrato una diffusione minima dal muscolo deltoide e dai linfonodi ascellari agli organi distali [75]:

*"La biodistribuzione di AZD1222 dopo somministrazione intramuscolare dovrebbe essere simile a quella di AdCh63, confinata al sito di iniezione e al drenaggio dei linfonodi".*

[75] (p. 13)

Tuttavia, una successiva "Panoramica non clinica" di AstraZeneca datata 26 aprile 2021, che includeva nuovi studi di biodistribuzione del topo sul vaccino COVID-19 dell'azienda, ha rivelato la biodistribuzione agli organi distali [6]:

*"I livelli più alti di DNA vettoriale AZD1222 (da 103 a 107 copie/ $\mu$ g di DNA) sono stati osservati nei siti di somministrazione intramuscolare e nel nervo sciatico (vicino ai siti di somministrazione) il giorno 2. Livelli più bassi di DNA vettoriale AZD1222 (<LLOQ a 104 copie/ $\mu$ g di DNA) sono stati osservati nel midollo osseo, nel fegato, nella milza e nei polmoni il giorno 2. I livelli di AZD1222 e il numero di tessuti con livelli rilevabili di DNA vettoriale AZD1222 sono diminuiti dal giorno 2 al 29, indicando l'eliminazione".*

[6] (p. 14)

Il documento ha sottolineato che il vettore virale stesso non si stava replicando come adenovirus, ma che manca il punto di produzione proteica di un antigene estraneo tossico negli organi corporei. Sebbene ciò suggerisca che quantità minori dei vaccini viral-vectorDNA COVID-19 siano ampiamente biodistribuiti rispetto ai vaccini mRNA COVID-19 modificati con nanoparticella lipidica trasportati, rimane la capacità dei vaccini adenovectorDNA di produrre quantità significative di proteine spike. Una serie di autopsie di tre casi di trombocitopenia trombotica

immunotmica indotta dal vaccino (VITT) con trombosi cerebrale correlata al vaccino AstraZeneca COVID-19 ha trovato proteine spike nella trombosi e nelle pareti delle vene cerebrali [7]. Gli autori affermano in astratto:

*"La proteina spike SARS-CoV-2 è stata rilevata all'interno del trombo e nella parete del vaso adiacente. I dati indicano che i neutrofili e l'attivazione del complemento associata all'immunità antispikes innescata dal vaccino sono probabilmente coinvolti nel processo della malattia".*

### **6.8. I vaccini tradizionali COVID-19 non contribuiscono con segnalazioni di eventi avversi elevati**

Tecnologia vaccinale tradizionale I vaccini COVID-19 sono per lo più disponibili nelle nazioni non occidentali [35]. Questi includono tecnologie di vaccino contro il virus inattivato come Covaxin prodotto da Bharat Biotech [76] in India e CoronaVac prodotto da Sinovac [77] in Cina.

Esistono anche vaccini COVID-19 tradizionali a base di proteine ricombinanti come Spikogen, sviluppati congiuntamente da aziende australiane e iraniane [78,79,80]. In Spikogen l'antigene della proteina spike è stato modificato con la rimozione del sito di scissione della furina e RBD per ridurre l'adesione e l'ingresso delle cellule e quindi per ridurre la potenziale tossicità. Uno studio clinico di fase 3 di Spikogen in Iran che ha coinvolto 16.876 partecipanti ha raggiunto il suo endpoint primario di efficacia con una protezione superiore al 60% contro l'infezione durante un'ondata particolarmente diffusa in Iran della variante delta di SARS-CoV-2 [81,82]. Spikogen è sul mercato in Iran e riconosciuto per i viaggi in alcune nazioni tra cui la Nuova Zelanda, essendo stato utilizzato per 8 milioni di dosi senza gravi segnalazioni di eventi avversi sistemici alla farmacovigilanza iraniana fino ad oggi.

I vaccini tradizionali COVID-19 non hanno prodotto gli alti tassi di

segnalazioni di eventi avversi che caratterizzano i vaccini COVID-19 basati sui geni. Questa è un'ulteriore prova che il rischio è nella biodistribuzione a livello corporeo e nella produzione prolungata di proteine spike. Indica la patogenicità della proteina spike e, date le prove sopra descritte, anche la matrice portante lipidica-nanoparticella.

### **6.9. Rischio autoimmune di antigeni estranei presentato dalle cellule del corpo**

Come descritto sopra, le prove mostrano che la proteina spike è innatamente tossica. Anche se non fosse tossica di per sé, in virtù della sua estraneità, la proteina spike potrebbe comunque produrre danni fisiopatologici attraverso risposte autoimmuni. Una diretta conseguenza di una proteina estranea. La matrice lipidica-nanoparticella consente una diffusa biodistribuzione dei codici del gene mRNA alle cellule nella maggior parte o in tutti gli organi. La successiva espressione della proteina spike sulle superfici cellulari, e come proteina solubile all'interno degli organi e del flusso sanguigno, induce la distruzione delle cellule T di cellule e tessuti e anticorpi a cellule B. Quest'ultimo può anche causare deposizione di complessi immunitari ulteriormente dannosi i tessuti tramite ipersensibilità di tipo III.

Il danno tissutale, quindi, può essere causato dalla proteina spike tramite reazioni autoimmuni, anche se è "non tossico". Mentre questo è di minore importanza in un muscolo come il deltoide, provoca eventi avversi gravi e fatali quando si verificano in organi critici come il cervello, le ovaie e il cuore. Il metodo di consegna - la terapia genica mRNA tramite nanoparticelle lipidiche che attraversano le membrane biologiche - è un problema fondamentale e una ragione chiave per cui questa tecnologia non è mai stata commercializzata, fino ad ora.

Il fatto che Moderna e altre grandi aziende farmaceutiche pianifichi la produzione di vaccini mRNA su larga scala per molte altre malattie, in assenza di un'indagine completa e dettagliata, è, quindi, profondamente

preoccupante.

### **6.10. Fisiopatologia del virus e della proteina Spike del vaccino**

Il decorso naturale dei nuovi virus pandemici/epidemici è quello di diventare più infettivi e meno patogeni con il tempo. Questo è stato dimostrabilmente il caso del SARS-CoV-2 dove il ceppo originale di Wuhan e la successiva alfa e altre prime varianti erano abbastanza patogene, la variante delta si diffondeva più facilmente ma era un po' meno patogena e le varie sottovarianti omicroniche sono state altamente infettive ma anche meno patogene nella gravità della malattia. In particolare, le sottovarianti omicroniche hanno preso di mira il tratto respiratorio superiore piuttosto che il tratto respiratorio inferiore, portando a una minore penetrazione sistemica del virus e della proteina spike [83].

D'altra parte, i vaccini mRNA e adenovectorDNA fanno sì che le cellule umane producano una versione leggermente modificata della proteina spike originale del ceppo di Wuhan. Alcune dosi di richiamo "bivalenti" aggiungono il codice genetico per la proteina spike della variante omicrona [84,85]. Se un individuo soffre di un'ampia biodistribuzione di questo codice genetico, si possono produrre sistematicamente molte più proteine spike di quanto si verifichi generalmente con il virus naturale. Questo è più probabile per chiunque sia giovane e sano. Gli anziani e quelli con comorbilità hanno un rischio maggiore di grave infezione virale da SARS-CoV-2 in profondità nei polmoni e sistemicamente, mentre i giovani e i sani tendono a liberarsi del virus nella mucosa respiratoria superiore. Pertanto, nei giovani e sani i vaccini COVID-19 basati sulla codifica trasfezioneranno un insieme di tessuti molto più diversificato rispetto all'infezione da parte del virus stesso.

Molti studi hanno dimostrato che la proteina spike è tossica. In "Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike?", Cosentino e Marino (2022) hanno esaminato le prove della tossicità della proteina spike [86]. Hanno sostenuto che i

vaccini mRNA COVID-19 dovrebbero essere giustamente descritti come "profarmaci" in quanto soddisfano la definizione del dizionario: "una sostanza farmacologicamente inattiva che viene convertita nel corpo (come per azione enzimatica) in un farmaco farmacologicamente attivo". Ciò avviene tramite l'azione dell'mRNA nei ribosomi per causare la sintesi della proteina spike [86] (p. 3).

Cosentino e Marino (2022) hanno esaminato le prove della diffusa biodistribuzione dell'mRNA e hanno concluso che "le prove supportano fortemente il possibile legame tra l'espressione inappropriata della proteina S nei tessuti sensibili e il successivo danno tissutale" [86] (p. 2).

Hanno esaminato la letteratura sulla farmacologia e gli effetti fisiopatologici della proteina spike sui tessuti corporei, che includono [86] (p. 4–5):

- Legame ai recettori ACE-2 come "potenziale innesco per l'aggregazione piastrinica, la trombosi e l'infiammazione, nonché per l'ipertensione e altre malattie cardiovascolari".
- L'interruzione della glicoproteina transmembrana CD147 che interferisce con il pericite cardiaco e la funzione degli eritrociti può causare miocardite, anemia emolitica, iperviscosità del sangue e possibilmente processi neurodegenerativi.
- Legame ai recettori Toll-like 2 e 4 (TLR2, TLR4), con effetti patogeni teorici attraverso l'aumento delle cascate infiammatorie di citochine, a causa di (1) attivazione del fattore nucleare kappa B (via NF- $\kappa$ B) e funzione immunitaria dei macrofagi carente tramite TLR2 e (2) danni polmonari, miocardite e lesioni multiorgano tramite TLR4, che dovevano ancora essere adeguatamente studiati dalla comunità di ricerca mondiale.
- Il legame al recettore degli estrogeni alfa ad alta affinità (ER alfa) è

probabilmente responsabile delle irregolarità mestruali comunemente osservate dopo la vaccinazione COVID-19 e solleva preoccupazioni di potenziale coinvolgimento nel cancro al seno.

- La subunità S2 della proteina Spike interagisce specificamente con le proteine p53 BP1 e BRCA1. Il p53 BP1 è un soppressore tumorale ben consolidato; il BRCA1 è frequentemente mutato sia nel cancro al seno che nel cancro alla prostata [87].

Cosentino e Marino hanno osservato che questi "potenziali problemi tossicologici" non sono stati "presi in considerazione negli studi che hanno portato all'autorizzazione all'immissione in commercio, proprio perché ... questi prodotti sono stati trattati come vaccini convenzionali", quando in realtà sono inserzioni genetiche che agiscono come profarmaci [86] (p. 5).

La ricerca in vitro ha scoperto che il dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike (l'unità S1) era l'agente più attivo a innescare una risposta pro-infiammatoria dalle cellule dendritiche [88].

Ulteriori ricerche in vitro con il muscolo dell'arteria polmonare umana e le cellule endoteliali trattate con la proteina spike full-length o il solo RBD, hanno trovato in questo caso l'RBD relativamente inerte, ma la proteina spike full-length per indurre l'allargamento delle cellule del vaso polmonare attraverso la fosforilazione della proteina MEK (protein chinasi attivata dal mitogeno) [89]. Questo è stato anche il caso in vivo quando la somministrazione intratracheale dell'unità S1/RBD in topi transgenici con ACE-2 umano sulle loro cellule ha mostrato un drammatico aumento delle citochine infiammatorie nel liquido di lavaggio bronchiale dai topi che hanno ricevuto l'unità di proteina spike S1, mentre questo era minimo per i topi di controllo (salina intratracheale) e lieve e tardivo per i topi somministrati con proteine intere di spike, indicando che la cleavage dell'unità S1 (RBD) aumenta la patologia associata all'ACE-2 [90]. L'iniezione di topi, allevati per avere recettori ACE-2 simili all'uomo con

unità di proteina spike S1/RBD è risultata per indurre una patologia polmonare acuta simile a COVID-19, indicando che è la proteina spike, a meno che non sia modificata come nel vaccino australino-iraniano Spikogen [78,79], che è una citotossina responsabile principalmente della gravità dell'infezione respiratoria SARS-CoV-2 [86]. Questo, in retrospettiva, significa che è stata una scelta particolarmente scadente ai fini dello sviluppo del vaccino.

In una pre stampa, McKernan et al. [91] quantificano la farmacocinetica dei vaccini mRNA come creazione di un numero maggiore di proteine spike rispetto al virus SARS-CoV-2, e più sistemicamente nella maggior parte delle persone non inclini alla travolgente infezione virale COVID-19:

*"La farmacocinetica dell'iniezione è diversa da un'infezione; 30-100 µg per iniezione (90-300 µg per quelli potenziati) di mRNA Spike equivalgono a 13 trilioni a 40 trilioni di molecole di mRNA iniettate in pochi secondi con ogni iniezione. La farmacocinetica di questa iniezione in bolo differisce da quella della replicazione virale che si verifica nel corso di alcuni giorni. Se ciascuno di questi mRNA può produrre 10-100 proteine spike e hai 30-40 trilioni di cellule, potrebbe esserci una quantità sistemica molto maggiore e una durata molto più lunga dell'esposizione alle proteine spike attraverso la via di vaccinazione rispetto all'infezione naturale".*

La produzione di antigeni nei tessuti umani significa che è probabile che la dose vari da un individuo all'altro. Ciò sarà per motivi di genetica e fisiologia individuale, i tessuti esposti al codice, alla variabilità del lotto e del flaconcino del prodotto e delle modalità di trasporto, refrigerazione e somministrazione. In termini di principio tossicologico *dose sola facit venenum* (la dose fa il veleno), questo aspetto di per sé mette in dubbio la sicurezza dell'mRNA e dei vaccini con DNA vettoriale virale.

Nel periodo in cui i vaccini COVID-19 sono stati rilasciati al pubblico, i ricercatori del Salk Institute hanno scoperto che il virus SARS-CoV-2 si

basa sul legame della proteina spike ai recettori ACE-2 sulle cellule ospiti per ottenere l'ingresso cellulare [92]. L'ACE-2 è protettivo nel sistema cardiovascolare e la proteina spike SARS-CoV-2 promuove lesioni polmonari attraverso una diminuzione del livello di ACE-2. Il team del Salk Institute ha dimostrato che la proteina spike da sola può danneggiare le cellule endoteliali vascolari mediante downregulation di ACE-2, inibizione della sintesi di ossido nitrico endoteliale (eNOS), compromissione della funzione mitocondriale e compromissione diretta della funzione endoteliale.

### ***6.11. Interruzione del percorso antinfiammatorio colinergico nicotinic***

Alte dosi del dominio di legame della proteina spike simile alla tossina (RBD) inibiscono le risposte  $\alpha 7$  nAChR indotte dall'acetilcolina (ACh). L'inibizione di questi  $\alpha 7$  nAChR ha effetti profondi [33]. Il sistema colinergico nicotinic è stato etichettato come "Percorso antinfiammatorio colinergico" (CAP), poiché l'attivazione di questi recettori controlla l'infiammazione e la loro inibizione si traduce in un'infiammazione incontrollata. Il CAP forma una rete sfaccettata, con distribuzione in cellule neuronali e non neuronali e diverse funzioni in tutto il corpo. Oltre al sistema nervoso, gli  $\alpha 7$  nAChR sono espressi in cellule non neuronali come linfociti, monociti, macrofagi, cellule dendritiche, adipociti, cheratinociti, cellule endoteliali e cellule epiteliali dell'intestino e del polmone. Con una distribuzione così diffusa, gli nAChR potrebbero essere implicati nella fisiopatologia del COVID-19 grave attraverso meccanismi, sia attraverso che indipendenti dalla via antinfiammatoria colinergica [32].

La modulazione della risposta infiammatoria e immunitaria da parte del SNC attraverso il nervo vago si basa sulla comunicazione bidirezionale tra il sistema immunitario e quello nervoso. Le fibre del nervo vago afferente, situate nel nucleo tractus solitarius, forniscono un input sensoriale al SNC sullo stato infiammatorio che può comportare la trasmissione di segnali

efferenti, provenienti dal nucleo motorio dorsale, per controllare la risposta infiammatoria. Tale risposta è rapida e localizzata, a differenza della rete antinfiammatoria diffusibile, che è lenta, distribuita, non integrata e dipendente dai gradienti di concentrazione [32].

Attivati tramite il rilascio del nervo vagale di ACh, i nAChR si trovano nel sistema immunitario su cellule T, cellule B, macrofagi, monociti, neutrofili e mastociti e agiscono per ridurre l'infiammazione, compresa la riduzione delle citochine proinfiammatorie, come IL-6, mentre promuovono citochine antinfiammatorie come IL-4 [93]. La disregolazione di nAChR da parte di SARS-CoV-2 potrebbe anche sopprimere il contrappeso al sistema nervoso simpatico e quindi promuovere la spinta simpatica centrale e lo sviluppo della tempesta di citochine guidata dalla simpatia [94]. A sua volta, la tempesta simpatica innesca lo stress ossidativo e l'iperinfiammazione aumentando la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e il rilascio di citochine pro-infiammatorie.

I NACHR si trovano anche nelle vie respiratorie. Il sottotipo  $\alpha 3\beta 4$  nAChR supporta la funzione delle ciglia e la clearance mucociliare e la stimolazione  $\alpha 7$  nAChR è antinfiammatoria. Quindi, l'inibizione di entrambi questi tipi di recettori, come la proteina spike è in grado di fare, contribuirebbe in modo significativo alla patologia polmonare osservata sia nel COVID-19 acuto che nel COVID lungo [95].

Lo stress indotto dall'infezione da SARS-CoV-2 e la soppressione delle vie colinergiche tramite l'inibizione dell'nAChR possono anche attivare il sistema nervoso simpatico (SNS) portando alla stimolazione neuro-ormonale e all'attivazione di citochine pro-infiammatorie con ulteriore sviluppo di una tempesta simpatica. La sovraattivazione simpatica nel COVID-19 è correlata ad un aumento della perdita polmonare capillare, al danno alveolare e allo sviluppo della sindrome da distress respiratorio acuto. Inoltre, la SARS-CoV-2 può diffondersi attraverso i meccanorecettori polmonari e i chemiorecettori al centro respiratorio midollare in modo retrogrado con conseguente improvvisa insufficienza respiratoria a seguito dell'inibizione della nAChR nei centri midollari

parasimpatici [96].

Una volta che qualcuno viene infettato da SARS-CoV-2, il sistema immunitario viene mobilitato. Man mano che il virus si replica, i detriti cellulari e virali o virioni possono interagire con gli nAChR per bloccare la via anti-infiammatoria colinergica. Se la risposta immunitaria iniziale non è sufficiente a combattere l'invasione virale in una fase precoce, la replicazione estesa e prolungata del virus alla fine interromperà la via antinfiammatoria colinergica e comprometterà seriamente la capacità di controllare e regolare la risposta immunitaria. L'azione incontrollata delle citochine pro-infiammatorie comporterà lo sviluppo di una tempesta di citochine, con lesione polmonare acuta e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), disturbi della coagulazione e insufficienza multiorgano. Sulla base di questa ipotesi, il COVID-19 sembra alla fine diventare una malattia del sistema colinergico nicotinico [92].

Questo stesso meccanismo può spiegare sia l'ampiezza che la gravità dei sintomi sperimentati nel lungo COVID e nelle lesioni da vaccino COVID-19. Il primo mostra l'incapacità di eliminare la proteina spike e il virus, con attivazione immunitaria incontrollata e sequele [97], e nel secondo le lesioni da vaccino, dove la proteina spike travolge il sistema e viene prodotta per mesi, c'è un aumento del carico ad ogni iniezione successiva. Ciò fornisce anche un meccanismo per possibili interventi con agonisti  $\alpha 7$  nAChR e modulatori allosterici positivi (PAMS).

## **7. Evidenza di "Spikeopathy": patogenità delle proteine Spike**

La proteina spike di SARS-CoV-2 si è rivelata patogena. Il termine "spikopatìa" è stato coniato [98] poiché i suoi effetti patologici, come la tubercolosi, sembrano essere legioni, diffusi negli organi del corpo e inducono una miriade di malattie e sindromi conosciute. Il termine è scritto "spikeopatìa" da altri su Internet e abbiamo scelto quell'ortografia. La figura 6 mostra che la FDA era a conoscenza di questo potenziale prima del rilascio pubblico dei vaccini COVID-19 a base genica. È la 16a

diapositiva di una presentazione PowerPoint del "Comitato consultivo per i vaccini e i prodotti biologici correlati (VRBPAC) del 22 ottobre 2020, riunione" [99]. Ciò che colpisce è l'accuratezza predittiva di questi "possibili eventi avversi" per lo più neurologici, cardiovascolari e autoimmuni con quelli segnalati a VAERS e ad altri database globali di lesioni vaccinali.

**Figura 6.** Diapositiva 16 Riunione VRBPAC della FDA, ottobre. 2022 [99].

Il sito web [www.react19.org](http://www.react19.org) elenca a giugno 2023 oltre 3400 articoli pubblicati e casi di casi di danni da vaccino COVID-19 sotto oltre venti voci del sistema di organi e della sindrome [100]. Qui, esamineremo alcuni sistemi di organi chiave in relazione agli effetti patogeni dell'mRNA COVID-19 e delle proteine spike prodotte dall'adenovectorDNA.

## **7.1. Patogenesi cardiovascolare**

La letteratura si accumula sui danni cardiovascolari dei vaccini COVID-19. Ad esempio, a giugno 2023 react19.org, sotto il titolo "Cardiaco", elenca 432 documenti peer-reviewed e casi clinici che coprono miocardite, cardiomiopatia, infarto miocardico, ipertensione, dissezione aortica, sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS), tachicardia e disturbo della conduzione [100].

### **7.1.1. Miocardite e pericardite**

Le segnalazioni di miocardite e pericardite sono particolarmente numerose. Yonker et al. [54] hanno trovato proteine di picco libere nel sangue di 16 adolescenti e giovani adulti che hanno sviluppato miocardite post-vaccinazione, ma non in 45 controlli di corrispondenza con età post-vaccinazione senza miocardite. Gli autori hanno esaminato i profili immunologici e le concentrazioni plasmatiche di proteine di picco libere in soggetti giovani con miocardite dopo la vaccinazione con i vaccini mRNA COVID-19. Concentrazioni significativamente elevate di proteine di picco libero a tutta lunghezza, non legate agli anticorpi, sono state trovate nei pazienti con miocardite rispetto ai controlli. I profili anticorpali e le risposte

delle cellule T erano simili tra i soggetti con miocardite e controlli attentamente abbinati all'età, ma può essere motivato che parte della varianza vista per quanto riguarda la miocardite come una complicazione della vaccinazione mRNA, può essere spiegata dal fatto che alcuni ottengono una maggiore trascrizione e secrezione nel sangue. Ciò solleva seria preoccupazione per la patogenicità della proteina free spike in tali casi di miocardite.

Avolio et al. [101] hanno scoperto che la proteina di picco SARS-CoV-2 libera, separata dal virus, potrebbe causare malattie microvascolari attraverso diversi meccanismi, che includono la stimolazione dei periciti cardiaci per impegnarsi nella produzione di citochine pro-infiammatorie tramite il legame del recettore CD147. Ulteriori prove della patogenicità della proteina spike provengono da studi sui topi in cui la fibrosi cardiaca indotta dalla proteina spike e la compromissione contrattile miocardica possono essere alla base della cardiomiopatia correlata al COVID-19 [102].

La possibilità che la miocardite associata al vaccino COVID-19, al contrario della miocardite da ipersensibilità osservata con agenti come il vaccino contro il vaiolo, sia in realtà autoimmune, è considerata da Baumeier e colleghi [103] in una serie che descrive 15 casi con biopsie endomiocardiche (EMB), uno studio è discusso in una sezione successiva di questo documento. Come altri studi e casi clinici, l'infiltrazione linfocitica è stata osservata in associazione con l'espressione del picco intracardiaco (anche se gli autori non hanno fatto riferimento specificamente alle caratteristiche di biodistribuzione lipidico-nanoparticella).

Barmada et al. [104], in un recente studio di Yale alla luce dei risultati di Yonker et al. [54] e Baumeier et al. [103] considerano se il mimetismo molecolare indotto dal picco è il motore dell'attacco miocardico autoimmune. Escludono efficacemente questa possibilità in uno studio sul

siero impiegando REAP, uno "schermo rapido di profilazione dell'antigene extracellulare" per gli autoanticorpi. Inoltre postulano la "citochiniopatia", con riferimento ai profili sierici delle citochine e ad altri marcatori di infiammazione in un sottogruppo, ma non riportano concentrazioni ematiche di proteina spike o ottengono tessuto miocardico.

Da quanto sopra, sebbene rimangano da condurre molti studi di laboratorio riguardanti l'infiammazione miocardica vista in modo prominente dopo le vaccinazioni con mRNA, sembra che la proteina spike svolga un ruolo. Mentre il mimetismo molecolare non è la ragione, possono essere implicati effetti tossici diretti della proteina spike, oltre alla reazione del sistema immunitario alla presenza di proteina spike, espressa o depositata nel miocardio. Che la miocardite sia precipitata dalla spikeopatia è ulteriormente indicato dal fatto che i vaccini adenovectorDNA COVID-19 di AstraZeneca e Johnson & Johnson, così come il vaccino incorporato a base di particelle lipidiche a base di proteine Novavax, sono stati segnalati come causali [105,106].

Quanto sono comuni la miocardite e la pericardite indotte dal vaccino COVID-19? Come linea di base, uno studio pubblicato il 7 gennaio 2020, alla vigilia della pandemia di SARS-CoV-2, ha riferito: "la miocardite virale ha un tasso di incidenza da 10 a 22 per 100.000 individui [107].

Per quanto riguarda l'incidenza epidemiologica della comunità, una revisione sul *New England Journal of Medicine* [108] ha osservato che il tasso di incidenza annuale dipendeva dal livello di indagine:

*"Prima della pandemia di COVID-19, l'incidenza globale stimata di miocardite era da 1 a 10 casi per 100.000 persone all'anno (12). Il rischio più alto era tra le persone tra i 20 e i 40 anni e tra gli uomini; 6,1 casi per 100.000 uomini e 4,4 casi per 100.000 donne. L'aumento dell'uso della risonanza magnetica cardiaca ha portato a un graduale aumento dell'incidenza riportata di miocardite negli Stati Uniti, da 9,5 a 14,4 casi per 100.000".*

Le autorità sanitarie come la FDA, TGA e altri regolatori hanno affermato che la miocardite vaccinale post-COVID-19 è molto rara. Uno studio iniziale su 2,39 milioni di adulti californiani assicurati Kaiser Permanente che hanno ricevuto almeno una dose di un vaccino Pfizer o Moderna COVID-19 ha trovato solo 15 casi di miocardite post-vaccino, tutti maschi con un'età media di 25 anni [109]. Tuttavia, i casi si basavano su rapporti medici al comitato di immunizzazione Kaiser Permanente o su casi ospedalizzati entro 10 giorni dalla vaccinazione. I casi più lievi avrebbero potuto essere trascurati; i medici potrebbero non aver sempre segnalato i casi al comitato.

Una revisione sistematica dei rapporti di farmacovigilanza ai database USA VAERS, UK Yellow Card e EU EudraVigilance fino al 16 marzo 2022 ha trovato 18.204 eventi presentati di miocardite e/o pericardite, alcuni fatali [110]. Date centinaia di milioni di destinatari del vaccino, gli autori hanno notato che questo è un evento raro.

La FDA ha riconosciuto che il rischio di miocardite e pericardite dai vaccini mRNA COVID-19 era reale, specialmente nei maschi più giovani dopo la seconda dose, ma lo ha giudicato ancora raro e ha citato una cifra derivata da VAERS di 6,5 per 100.000 e fino a 20 per 100.000 per i ragazzi adolescenti [111]. La FDA non ha calcolato che i database di farmacovigilanza, come il proprio FAERS (FDA Adverse Event Report System) e il VAERS del CDC, abbiano un grande fattore di sottosegnalazione.

Un fattore comune in questa stima derivata dalla farmacovigilanza della FDA, così come quelle di altri, è la mancata menzione del problema perenne della sottosegnalazione nei sistemi di notifica passiva. I database di farmacovigilanza, come il proprio FAERS e il VAERS del CDC, sono riconosciuti per avere grandi fattori di sotto-segnalazione. Quanto è grande il fattore under-reporting, è una questione di dibattito.

L'agamento del fenomeno della sottosegnalazione nel caso di miocardite, è che questa diagnosi è difficile da fare, e spesso dipende dalla disponibilità di unità specializzate, strutture di risonanza magnetica cardiaca e/o biopsia endomiocardica (EMB). La diagnosi può imitare l'infarto del miocardio e quindi può essere diagnosticata erroneamente. A questo proposito, l'articolo di Baumeier et al. [103] (discusso più avanti in questo articolo), ha osservato che un terzo di quelli con miocardite istologicamente confermata, classificato come associato al vaccino sulla base della storia e dell'esclusione di altri agenti causali, non aveva prove di risonanza magnetica cardiaca di miocardite. Inoltre, molti casi di miocardite sono subclinici e possono essere mancati nella fase acuta. Ciò non significa, tuttavia, che sia sempre previsto un decorso benigno poiché anche la fibrosi minore e le cicatrici del miocardio possono creare focolai aritmogeni e possono presentarsi in seguito con aritmie gravi e fatali, oppure possono alla fine portare a insufficienza cardiaca (la cosiddetta cardiomiopatia infiammatoria) [112]. Quindi, è razionale dire che l'esatta frequenza della miocardite associata al vaccino è sconosciuta: i casi possono essere subclinici, mancati o classificati erroneamente e anche l'imaging specializzato può sottodiagnosticare.

Un'indicazione di quanto possa essere comune la miocardite subclinica, o almeno il coinvolgimento miocardico, proviene da uno studio prospettico in Thailandia. Gli adolescenti ( $n = 301$ ) senza storia cardiaca avevano biomarcatori cardiaci (troponina-T, creatina chinasi-banda (CK-MB)), ECG, ecocardiografia e diario dei sintomi cardiaci al basale e nei giorni 3, 7 e 14 dopo la seconda dose di vaccino Pfizer mRNA COVID-19 [113].

Sebbene non ci fosse un gruppo di controllo, il diario, l'esame fisico e i risultati dell'ECG sono preoccupanti: "tachicardia (7,64%), mancanza di respiro (6,64%), palpitazioni (4,32%) e ipertensione (3,99%)" (p. 4).

Cinquantaquattro adolescenti (18%) hanno avuto ECG anormali.

L'elevazione della troponina si è verificata in cinque adolescenti, l'ecocardiografia ha rilevato effusioni pericardiche in tre adolescenti e i segni di miopericardite in un adolescente hanno portato al ricovero in

terapia intensiva. In totale sette adolescenti si sono presentati "con miopericardite, miocardite subclinica e pericardite dopo la vaccinazione della seconda dose", ma a parte l'adolescente ricoverato in terapia intensiva, gli altri sei casi erano subclinici o lievi e facilmente mancati se non fosse per questo rigoroso studio prospettico [113] (p. 8, Tabella 3). Mentre questo studio thailandese metodologicamente eccellente sembra non essere stato replicato in termini di manoscritto completo, un abstract della conferenza ha suggerito risultati comparabili, con una metodologia più semplice [114]. Dei 777 operatori sanitari dell'Ospedale Universitario di Basilea che hanno ricevuto una vaccinazione di richiamo COVID-19 tra la fine del 2021 e l'inizio del 2022, le prove di cardiomiocrosi (troponinemia) sono state rilevate in 22 (2,8%), senza alcuna causa se non un'iniezione di richiamo Moderna COVID-19 mRNA-1273 [114]. Anche se in una popolazione diversa, ricevendo la seconda dose di vaccino mRNA, lo studio thailandese ha riportato un tasso del 2,3% per miocardite o pericardite. Dato che miliardi di dosi sono state somministrate alla popolazione umana, ciò equivarrebbe a 2300 casi ogni 100.000. Poiché tutti i casi erano maschi, il tasso era del 3,5% per gli adolescenti maschi [113].

Sebbene la narrazione delle autorità sanitarie pubbliche sia che la miocardite da vaccini COVID-19 sia lieve e autolimitante, l'evidenza è che sintomaticamente, mentre questo potrebbe essere il caso, i cambiamenti patologici in questi giovani cuori sono persistenti. Uno studio italiano ha seguito 13 casi di miopericardite, miocardite o pericardite post indotta dal vaccino mRNA, età mediana 15 anni, per 12 settimane. Sebbene i sintomi manifesti in tutti i casi tranne uno si siano risolti, 12 dei 13 adolescenti avevano ancora versamento pericardico e sei su nove che avevano scansioni MRI cardiache avevano segni di "lesioni miocardiche persistenti, anche se diminuite," alla fine dello studio [115].

La miocardite subclinica che induce la fibrosi cardiaca come focolai per l'aritmia successiva sotto stress è una possibile spiegazione per l'epidemia di morti improvvise nei giovani e negli adulti di giovane e di

mezza età dall'avvento dei vaccini COVID-19 [116,117]. Questa possibilità è stata notata dal TGA all'inizio del lancio del vaccino [118]:

*"Anche episodi apparentemente lievi di miocardite possono portare a sequele a lungo termine, come aritmie. ... la maggior parte dei casi di miocardite e/o pericardite dopo i vaccini mRNA COVID-19 (sia Pfizer che Moderna) analizzati fino ad oggi si è verificata in adolescenti più anziani e giovani adulti (di età compresa tra 16 e 30 anni), con il rischio più alto nei maschi più giovani entro pochi giorni dalla dose 2".*

### **7.1.2. Effetti trombotici delle proteine Spike**

Un po' separato dalla patogenesi della miocardite, il legame della proteina spike indotta dal vaccino COVID-19 ai recettori ACE-2 può innescare l'aggregazione piastrinica, la trombosi e l'infiammazione, portando così a coaguli di sangue [119,120]. Angeli et al. [99] riassumono il percorso biochimico di questi effetti fisiopatologici:

*"Le proteine Spike fluttuanti rilasciate dalle cellule distrutte precedentemente prese di mira dai vaccini possono interagire con l'ACE-2 di altre cellule, promuovendo così l'internalizzazione e la degradazione dell'ACE-2 (16,79). Questo meccanismo può migliorare lo squilibrio tra iperattività di Ang-II e carenza di Ang-1-7 attraverso la perdita dell'attività del recettore ACE-2, che può contribuire a innescare l'infiammazione, la trombosi, un aumento della pressione arteriosa e altre reazioni avverse ("Efeco Spike" dei vaccini COVID-19) (80,81). Inoltre, gli effetti dannosi della carenza di altre angiotensinasi (POP e PRCP) sulla pressione arteriosa, sulla trombosi e sull'infiammazione sono ben supportati".*

[120] (p. 24)

Gli autori descrivono i meccanismi con cui questi effetti di coagulazione sono più comuni nei pazienti più giovani. Le angiotensinasi pronil

oligopeptidasi (POP) e le probili carbossipeptidasi (PRCP) diventano carenti nelle persone anziane con malattie cardiovascolari e paradossalmente questo si traduce in una minore suscettibilità alla patogenesi cardiovascolare indotta da proteine, mentre con le persone più giovani il rischio è aumentato:

*"La relativa carenza di POP e PRCP tra i soggetti giovani e sani non controbilancia l'internalizzazione ACE-2, la downregulation e il malfunzionamento a causa delle interazioni della proteina Spike a libero galleggiante, con conseguente aumento del rischio di accumulo di Ang-II e reazioni avverse ("Effetto Spike" dei vaccini COVID-19)".*

[120] (p. 26)

Propongono inoltre che l'immunità preesistente dall'infezione da SARS-CoV-2 o dalla vaccinazione precedente induca una maggiore risposta immunitaria alla produzione di proteine spike da parte delle cellule, come piastrine, cellule vascolari endoteliali o miociti, portando ad un aumento dell'infiammazione e dell'attività trombotica. In Angeli et al. [119] concludono:

Mentre gli studi sul vaccino di fase III generalmente escludevano i partecipanti con precedenti vaccinazioni, la vaccinazione di enormi popolazioni nella vita reale includerà inevitabilmente individui con immunità preesistente. Ciò potrebbe portare a reazioni infiammatorie e trombotiche eccessivamente aumentate in soggetti occasionali. Sono urgentemente necessarie ulteriori ricerche in questo settore.

La microscopia elettronica dal vivo ha mostrato che le proteine di picco libere innescano le piastrine a deformarsi e coagulare attraverso l'induzione di filopodie e l'interazione della proteina di picco con le integrine piastriniche per causare coagulopatia [121]. All'inizio della pandemia, i topi trasfusi con piastrine transgeniche transgeniche del recettore ACE-2 hanno sviluppato trombi a causa del legame delle

proteine spike con i recettori ACE-2 sulle piastrine [1]. Gli autori hanno notato:

*"SARS-CoV-2 e la sua proteina Spike hanno stimolato direttamente le piastrine per facilitare il rilascio di fattori di coagulazione, la secrezione di fattori infiammatori e la formazione di aggregati piastrinici leucocitari".*

[1] (astratto)

È stato anche scoperto che la proteina spike "inibisce in modo competitivo i legami dell'antitrombina e del cofattore di eparina II all'eparina/HS, causando un aumento anormale dell'attività della trombina" [122]. In un altro studio sul topo, è stato anche scoperto che la proteina spike "si lega al fibrinogeno del fattore di coagulazione del sangue e induce coaguli di sangue strutturalmente anormali con una maggiore attività proinfiammatoria" e che "spike ritarda la fibrinolisi" [123] (prestampa).

I ricercatori francesi del Méditerranée Infection Institute di Marsiglia hanno esaminato gli effetti delle proteine spike della variante SARS-CoV-2 Wuhan, alfa, delta e omicrona BA.1 sui globuli rossi (eritrociti) in vitro e hanno trovato l'emoagglutinazione (agglutinazione) indotta dalla proteina spike degli eritrociti, la variante omicrona BA.1 che raggiunge questo a concentrazioni più basse fino a 0,13 ng/μL, le varianti precedenti fino a una concentrazione di 0,13 ng/μL. Il meccanismo d'azione è stato dedotto tramite modellazione molecolare per essere la carica positiva sulla proteina spike che riduce la naturale repulsione elettrostatica degli eritrociti caricati negativamente. È interessante notare che l'ivermectina quando viene aggiunta alla soluzione in vitro legata fortemente alla proteina spike e impedita o invertita l'emoagglutinazione a seconda che sia aggiunta prima o dopo la proteina spike. Gli autori notano le implicazioni per il trattamento degli effetti avversi del vaccino [124].

Il plasma e le membrane interne di altre cellule eucariotiche possono essere considerate funzionanti con anioni e cationi che agiscono come un anello di corrente per guidare il potenziale della membrana su entrambi i lati della membrana cellulare [125,126]. Il design unico dei globuli rossi è un toroide in cui le correnti scorrono anche sulla superficie del toro. Se questo flusso statico sulla superficie della membrana eritrocitaria è interrotto da una mancanza di separazione tra la carica negativa della membrana superficiale e lo strato Stern, l'indebolimento del potenziale zeta porta a distorsione della forma, diminuzione della permittività elettrica, aumento della viscosità, flocculazione e alterazioni reologiche [127]. Quando questo flusso di corrente superficiale è statico, con una separazione efficiente dello strato di poppa caricato positivamente e delle cariche negative della membrana superficiale, il potenziale zeta viene migliorato e le dimensioni, la forma, la proporzione e la curvatura degli eritrociti si trasformano nella forma ottimale. Gli eritrociti devono mantenere una forma discoide biconcava per fornire in modo efficiente molecole di ossigeno (O<sub>2</sub>) e per assorbire molecole di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) [128]. L'interpolazione di una proteina spike positiva nella membrana degli eritrociti carica negativamente può quindi comportare alterazioni significative della forma e della funzione degli eritrociti.

Le complicanze trombotiche della vaccinazione COVID-19 coinvolgono molti potenziali meccanismi, come il danno alle cellule endoteliali, la risposta immunitaria, la disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e la trombo-infiammazione. Inoltre, le piastrine contengono acetilcolina ed esprimono  $\alpha 7nAChR$ . L'acetilcolina agisce come un inibitore endogeno dell'aggregazione piastrinica. La carenza ematopoietica di  $\alpha 7nAChR$  aumenta l'attivazione piastrinica e, in studi sperimentali, la stimolazione  $\alpha 7nAChR$  può diminuire lo stato pro-infiammatorio e modulare la reattività piastrinica attraverso livelli aumentati di ossido nitrico (NO). L'inibizione della nAChR piastrinica da parte di SARS-CoV-2 promuove quindi l'iperreattività e la trombosi piastrinica che sono segni distintivi del COVID-19 e delle lesioni vaccinali [129].

Questi meccanismi spiegherebbero la coagulazione sia del virus che delle proteine spike prodotte dai vaccini COVID-19 a base genica. Suggestisce anche che le politiche di sanità pubblica che hanno negato l'immunità naturale e imposto la vaccinazione COVID-19 e i programmi di richiamo, mettono a maggior rischio la popolazione giovane e non anziana. Per illustrare questi maggiori rischi di danni, sono stati segnalati casi di cecità ai database di farmacovigilanza e un recente ampio studio sulle diagnosi di occlusione vascolare retinica negli Stati Uniti dal 1° gennaio 2020 al 31 dicembre 2022, ha rilevato che gli individui vaccinati da COVID-19 con vaccini Moderna, Pfizer o AstraZeneca COVID-19 avevano un rapporto di rischio aumentato di 2,19 rispetto agli americani non vaccinati [130].

### **7.1.3. Trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino (VITT)**

In contrasto con il ruolo della proteina spike nella miopericardite e nella trombogenesi come descritto sopra, la sindrome della trombocitopenia trombotica immuno- Trombotica indotta dal vaccino (VITT) osservata con i vaccini adenovectorDNA di AstraZeneca e Johnson & Johnson, così come il vaccino adenovectorDNA russo Sputnik V [131], è una condizione rara mediata da anticorpi piastrine anti-PF4. Sembra estraneo alla proteina spike e altri componenti della tecnologia adenovectorDNA sono in fase di studio [132]. È strano che questi vaccini siano stati per lo più ritirati dai mercati, mentre i vaccini mRNA COVID-19 con problemi simili, anche se da diversi meccanismi fisiopatologici, non lo hanno fatto. Oltre alla presenza di anticorpi anti-PF4 nella patogenesi del VITT, numerosi autori hanno discusso le prove del ruolo della NETosi (trappole extracellulari neutrofili) come base per la trombilia osservata nei vaccini vettoriali adenovirali, indipendentemente dalla proteinemia di picco [133,134]. È interessante notare che Talotta e Robertson discutono la possibilità che la NETosi possa anche svolgere un ruolo nella conseguenza trombofila dei vaccini mRNA, notando ad esempio che l'RNA nudo, se sfugge ai confini del vettore LNP e perde nel flusso

sanguigno, può fungere da innesco per la NETosi [135].

## **7.2. Malattia autoimmune**

Nel 2020, prima del lancio dei vaccini, Lyons-Weiler ha suggerito che più di un terzo delle proteine COVID-19, inclusa la proteina spike, mostrano un'omologia problematica con le proteine chiave nel sistema immunitario umano. Quindi, c'è il potenziale di reazioni autoimmuni contro queste proteine [8]. Vojdani et al. [9] hanno citato Lyons-Weiler e sono andati oltre nei loro test, eseguendo la mappatura degli epitopi e applicando anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 spike protein e nucleoproteine a 55 antigeni dei tessuti umani in vitro. Hanno scoperto che gli anticorpi SARS-CoV-2 hanno reagito con 28 degli antigeni tissutali, quindi probabilmente svolgendo "un ruolo nel processo di malattia multisistemica del COVID-19" (astratto) e possono precipitare o esacerbare le malattie autoimmuni. Il loro documento è stato presentato nell'ottobre 2020 e hanno notato precedenti storici per i vaccini che causano disturbi autoimmuni e hanno espresso preoccupazione per il fatto che "un vaccino non sufficientemente controllato potrebbe significare scambiare la libertà dal COVID-19 per un assalto autoimmune in futuro" (p. 2).

Vojdani e colleghi hanno scoperto che i 28 antigeni avevano mimetismo molecolare/omologia condivisa e reattività con:

*"Proteti proteine dell'int gastrointestinale, cellule del sistema gastrointestinale, tiroide, sistema nervoso, cuore, articolazioni, pelle, muscoli, mitocondri e malattie del fegato".*

[9] (p. 5)

Khavinson et al. in un articolo intitolato "Omologia tra SARS-CoV-2 e proteine umane" hanno trovato più di due dozzine di eptameri e ottameri, omologhi alle proteine umane, alcuni dei quali si fondono a lunghezze

estese lungo la lunghezza della proteina spike SARS-CoV-2 [136]. Hanno notato che data la "somiglianza strutturale, una parte della risposta immunitaria sarà diretta contro le proteine dell'organismo ospite" (p.1). Kelleni riferisce sul potenziale rischio dei vaccini di indurre malattie autoimmuni come trombocitopenia, miocardite e trombosi e tromboembolia indotta dal sistema immunitario, tutte cause potenzialmente fatali e possibili di morte improvvisa [137]. Più di recente, un gruppo dell'Arabia Saudita ha trovato una chiara comparsa clinica di malattie autoimmuni dopo la vaccinazione COVID-19. Una serie di malattie autoimmuni esclusivamente di nuova insorgenza sono descritte dopo la vaccinazione COVID-19. Il tempo medio tra la vaccinazione e la malattia di nuova insorgenza è stato di 7 giorni. I casi includevano vasculite, malattia neurologica, lupus eritematoso sistemico, artrite infiammatoria e un caso di sindrome di Sjogren [138]. Una revisione sistematica di Rodríguez et al. ha documentato 928 casi da 464 rapporti pubblicati di nuove o ricadute di malattie autoimmuni a seguito della vaccinazione COVID-19 [139]. Gli autori hanno notato:

*"La malattia più comune associata a eventi di nuova insorgenza dopo la vaccinazione sono state la trombocitopenia immunitaria, la miocardite e la sindrome di Guillain-Barré. Al contrario, trombocitopenia immunitaria, psoriasi, nefropatia IgA e lupus eritematoso sistemico sono state le malattie più comuni associate a episodi recidivanti".*

Dalla revisione di Rodríguez et al., continuano ad apparire ulteriori casi di case review. Un piccolo campione include disturbi dermatologici e vascolari autoimmuni attribuiti ai vaccini COVID-19 tra cui il pemfigo IgA dove la "causa plaua" era il vaccino AstraZeneca COVID-19 [140]; malattia bollosa autoimmune con autoanticorpi IgG e IgM contro la zona della membrana basale epidermica dopo il vaccino mRNA COVID-19 [141]; poliarterite nodosa in un maschio di 32 anni con "dolore agli arti, febbre, embolia polmonare e più noduli sottocutanei" dopo il vaccino

COVID-19 [142].

I casi di tiroide e renali correlati all'autoimmunità includono quello della malattia di Graves dopo la seconda dose del vaccino Pfizer COVID-19 [143] e "nefropatia IgA rapidamente progressiva" dopo la terza dose del vaccino Moderna COVID-19 [144]. Una donna di 78 anni ha sviluppato sialadenite correlata a IgG4 e pancreatite autoimmune dopo il suo secondo vaccino Pfizer COVID-19, gli autori hanno concluso: "l'uso dei vaccini mRNA richiede ulteriori studi sui loro effetti sul sistema immunitario umano" [145] (p. 1550).

Una donna di 23 anni ha subito una reazione autoimmune oculare sotto forma di uveite anteriore granulomatosa dopo il suo terzo vaccino Pfizer COVID-19 15 giorni prima [146]. Gli autori hanno commentato:

*"La reazione autoimmune nel tessuto uveale tramite mimetismo molecolare a seguito di una risposta immunitaria cellulare umorale e polispecifica adattiva contro gli epitopi può essere il potenziale meccanismo per l'uveite post-vaccino in questo paziente".*

(p. 1034)

Un caso di anemia aplastica associata all'epatite (HAAA) a seguito della vaccinazione COVID-19 in una ragazza di 15 anni dal Giappone [147] ha citato Talotta [148] e ha postulato:

*"I meccanismi patogeni con cui la vaccinazione mRNA innesca lo sviluppo di malattie autoimmuni rimangono poco chiari. La vaccinazione mRNA innesca una potenziale reattività crociata tra gli anticorpi contro la proteina spike e gli autoantigeni e può anche attivare le risposte immunitarie, portando alla produzione di interferone I e altre citochine e chemochine pro-infiammatorie".*

La ripetuta stimolazione antigenica dell'immunità, come avviene con la produzione prolungata di proteine spike da parte dei vaccini COVID-19 basati sui geni, le dosi di richiamo ripetute e le infezioni ricorrenti da

SARS-CoV-2, ha visto un aumento dei livelli di IgG4 oltre 480 volte superiore ai livelli normali [149,150]. Questo spostamento di classe IgG può essere associato a gravi patologie patologiche legate alla morte cardiaca improvvisa [151,152].

È stato anche associato alla sindrome di Mikulicz con coinvolgimento sistemico, malattia pancreatica-epatobiliare, malattia della testa/collo, fibrosi retroperitoneale/aortite [153,154,155,156], nonché linfadenopatia, sialadenite, dacrioadenite, pancreatite autoimmune, periaortite/ fibrosi retroperitoneale, prostatite, colangite sclerosante, sinusite, pseudotumore infiammatoria, fibrosi mediastinica, coinvolgimento cutaneo, tiroidite sclerosante, ipofisite, orchite e colite [157,159,160]. Questi diffusi effetti autoimmuni e pro-infiammatori della proteina spike e delle potenziali nanoparticelle lipidiche illustrano la "spikeopatia" come un'altra "grande mimiker" simile alla tubercolosi, il che rende difficile la diagnosi dell'eziologia sottostante [161].

### ***7.3. Disturbi neurologici***

Il gruppo più comune di eventi avversi segnalati dai vaccini COVID-19 basati sui geni ai database di farmacovigilanza, compresa la ricerca post-marketing di Pfizer [162,163] non è cardiovascolare ma neurologico. I sintomi neurologici e il deterioramento cognitivo con malattia neurodegenerativa accelerata sono una caratteristica del COVID-19, delle lesioni vaccinari da vaccinazione e, in una certa misura, del COVID lungo [164].

Poiché il vettore lipidico-nanoparticella dell'mRNA per far sì che le proteine spike attraversi la barriera emato-encefalica, sono possibili effetti neurotossici diretti [43]. La perdita di impermeabilità della barriera emato-encefalica (BBB) è stata dimostrata dopo la vaccinazione COVID-19 [165] e la proteina spike S1 può attraversare la BBB e traslocare nel parenchima cerebrale [166,167]. L'esperimento di coltura cellulare in vitro di cellule endoteliali cerebrali (un componente della BBB) ha mostrato la subunità S1 (RBD) legata all'ACE-2 delle cellule endoteliali per attraversare la BBB.

La subunità S1 è correlata alla compromissione mitocondriale ed è entrata anche nei nuclei cellulari; gli autori hanno postulato che potrebbe interrompere l'espressione genica [168].

### **7.3.1. Aspetti neurovascolari e neuroimmunologici**

In una certa misura, è probabile che la fisiopatologia sia attraverso la patologia vascolare e autoimmune nel sistema nervoso centrale e periferico. La proteina spike è stata trovata in colture cellulari umane in vitro per disregolare i periciti vascolari cerebrali aumentando l'espressione di ACE-2 portando queste cellule che rivestono il sistema vascolare cerebrale e adottando un "fenotipo contrattile e miofibrogenico" e una "potente risposta infiammatoria" peggiorata dall'ipossia [169].

In ulteriori esperimenti del topo, l'infusione di proteina spike nel cervello ha portato a neuroinfiammazione mediata da TLR4 e microgliosi dell'ippocampo con disfunzione della memoria associata. È stato notato negli esseri umani che la disfunzione cognitiva post-COVID-19 era più probabile con un particolare genotipo TLR4 [170]. Questo ha replicato una sperimentazione murina simile scoprendo che l'infusione della subunità S1 (RBD) ai topi ippocampo ha indotto la morte cellulare e l'attivazione gliale e i topi hanno mostrato deficit cognitivi e comportamenti simili all'ansia [171].

Tillman et al., (2023) [172] hanno descritto come la co-espressione delle subunità S1 e S2 della proteina spike SARS-CoV-2, tramite un motivo elicoidale nel collo spike, provoca una profonda downregulation dell' $\alpha 7$  nAChR funzionale, che "è implicata nelle malattie neuropsichiatriche e interrompe la via antinfiammatoria colinergica" (p. 689). I ricercatori tedeschi [173] (pre stampa) hanno autopsiato topi che erano stati iniettati per via endovenosa con l'unità S1 della proteina spike ed hanno esaminato i teschi dalle autopsie umane. Hanno trovato l'unità S1 che si lega alle cellule nella maggior parte degli organi, comprese le ovaie e i testicoli. Nel cervello hanno trovato la presenza di S1 associata all'espressione differenziale delle proteine, a seguito della nota espressione dei recettori

ACE-2, nel midollo cranico, nelle meningi e nel parenchima cerebrale rispetto ai controlli. S1 è stato visto in diverse regioni del cervello, compresi i canali che collegano il midollo cranico alle meningi (SMC) sia nei topi che negli esseri umani. Ciò suggerisce che oltre alla distribuzione della proteina S1 attraverso le cellule fagocitiche o lo stravasamento diretto dai vasi sanguigni, potrebbe utilizzare questi canali come percorsi attraverso il cranio. La proteina S1 si è accumulata nel midollo della tibia e del femore e nel midollo spinale.

Utilizzando i dati di proteomica umana, gli autori hanno trovato la disregolazione sia del complemento che delle cascate di coagulazione che concorrono con coagulopatie conosciute dopo l'iniezione. Le vie correlate ai neutrofili sono state disregolate, alcune proteine verso l'alto e altre proteine verso il basso. Tra quelli sovraregolati c'erano proteine associate all'infiammazione, come l'interferone-gamma (IFN- $\gamma$ ) e IFN- $\gamma$  indotto dalla proteina C-X-C chemochina ligando 10 (CXCL10). Altri cambiamenti proteici sono stati coinvolti nella formazione di trappole extracellulari dei neutrofili (NETosis), nella degranolazione dei neutrofili e nelle vie di fosfatidilinositolo 3-chinasi/protein chinasi B (PI3K-AKT). Nelle meningi, le proteine upregolate erano anche associate all'attivazione piastrinica, alla segnalazione e all'aggregazione. Nella corteccia cerebrale del cervello, c'erano livelli alterati di proteina ribosomiale e disregolazione delle vie neurodegenerative. I livelli di citochine plasmatiche e IL-6 plasmatico sono aumentati tre giorni dopo l'iniezione di picco S1.

Oltre a iniettare sperimentalmente i topi con l'unità S1 della proteina spike, hanno autopsiato 34 pazienti che sono morti per malattie non COVID-19 e hanno scoperto che 10 di loro avevano proteine spike persistenti nei loro crani e hanno notato che questi potrebbero essere coinvolti in lunghi sintomi di COVID attraverso la loro diffusione attraverso le meningi nel parenchima cerebrale. In sintesi, la proteina spike si accumula in varie regioni del cervello, persiste lì anche dopo la morte e causa l'attivazione della microglia, il blocco di  $\alpha 7$  nAChR e la disregolazione delle vie

correlate alla coagulazione e ai neutrofili, nonché l'upregulation delle proteine infiammatorie, tutte collegate alla perdita di memoria, all'infiammazione del cervello e alla morte cellulare [173].

Da notare che l'infezione virale SARS-CoV-2, specialmente le varianti precedenti, può causare perdita dell'olfatto e quindi mostra neurotossicità al nervo olfattivo. I meccanismi di azione neurotossica del virus e dei vaccini COVID-19 basati sui geni sono soggetti a ricerche in corso.

Olajide et al. [174] hanno proposto che la glicoproteina di picco SARS-CoV-2 induce neuroinfiammazione attraverso i suoi effetti sulla microglia:

*"L'induzione della neuroinfiammazione da parte di questa proteina nella microglia è mediata attraverso l'attivazione di NF- $\kappa$ B e p38 MAPK, forse come risultato dell'attivazione TLR4".*

*"L'attivazione della microglia BV-2 da parte di S1 ha portato all'aumento del rilascio di TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , che sono segni distintivi della neuroinfiammazione. L'attivazione dei processi neuroinfiammatori da parte della proteina spike S1 è stata ulteriormente confermata dai risultati che mostrano un aumento della produzione di NO mediata da iNOS da parte della proteina nella microglia. L'iNOS/NO elevato è stato precedentemente collegato a una vasta gamma di disturbi del SNC tra cui il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, l'epilessia e l'emicrania".*

In un esperimento di coltura cellulare in vitro, la proteina spike è stata implicata nella crescente espressione di alfa-sinucleina ( $\alpha$ -Syn), una proteina incline all'aggregazione che è ulteriormente implicata nella patogenesi dei corpi di Lewy che sono lesioni caratteristiche nel cervello dei pazienti con malattia di Parkinson, demenza del corpo di Lewy e altre malattie neurodegenerative [175].

Winkler et al. [176] hanno causato un lieve COVID-19 respiratorio in un modello murino che esprime l'ACE-2 umano nella trachea e nel polmone

mediante esposizione alla SARS-CoV-2 per via intranasale. Non hanno rilevato SARSCoV-2 nel cervello, ma hanno trovato segni di neuroinfiammazione e livelli elevati di chemochine nel liquido cerebrospinale e nel siero. Questi cambiamenti hanno portato all'attivazione della microglia nelle regioni della materia bianca subcorticale e dell'ippocampo. Le microglie sono comunemente indicate come i macrofagi del sistema nervoso centrale e mantengono le reti neuronali rimuovendo le spine dendritiche e le sinapsi durante lo sviluppo neuronale. Quando sono stati attivati nel modello murino, tuttavia, sono passati a uno stato neurotossico che nella sostanza bianca subcorticale ha portato alla perdita sia dei precursori degli oligodendrociti che degli oligodendrociti maturi.

Inoltre, la mielina e gli assoni mielinizzati sono diminuiti per almeno 7 settimane dopo l'infezione, influenzando la struttura e la funzione delle reti neuronali. Le malattie demielinizzanti sono alcuni degli effetti avversi noti delle iniezioni di mRNA. Nell'ippocampo, l'attivazione della microglia era associata a neurogenesi inibita, che potrebbe spiegare la compromissione della formazione della memoria nei pazienti. L'attivazione della microglia sembrava essere mediata da livelli persistentemente elevati di una molecola chiamata chemochina a motivo C-C 11 (CCL11). CCL11 è stato associato all'invecchiamento e all'inibizione della neurogenesi [177,178], nonché alle allergie e al reclutamento di eosinofili [179].

Fernández-Castañeda et al. [180] hanno studiato gli effetti della lieve infezione respiratoria da SARS-CoV-2 in un modello murino. Hanno rilevato cambiamenti nelle citochine neuroinfiammatorie e nelle chemochine, compresa la proteina CCL11 nel liquido cerebrospinale e nel siero per un periodo di 7 settimane dopo l'inizio dell'infezione. Hanno anche osservato cambiamenti specifici delle regioni cerebrali della sostanza bianca subcorticale, con attivazione della microglia e successiva perdita di oligodendrociti, cellule precursori di oligodendrociti e mielina.

Altri autori hanno scoperto che la proteina CCL11 aumenta la proporzione di cellule CD4 + CD25 + Foxp3+ Treg, l'espressione di CCR3 e Foxp3 e il

rilascio di IL2 e TGF $\beta$ 1 nelle cellule T CD4+ non associate al tumore attraverso la via di segnalazione STAT5 [60]. Le cellule T regolatorie sono immunosoppressive e spostano una risposta immunitaria verso la tolleranza immunitaria. Questo concorda con un gruppo tedesco [149] che ha dimostrato che la vaccinazione con complessi mRNA-LNP provoca uno spostamento generale degli anticorpi da IgG1 e IgG3 infiammatori a IgG4, che è associato alle cellule Treg e alla tolleranza immunitaria e si verifica dopo la seconda vaccinazione. La percentuale di anticorpi IgG spike-specifici che erano IgG4 è passata dallo 0,04% poco dopo la seconda dose al 19,27% in ritardo dopo la terza dose di vaccino. Dimostrando l'effetto di tolleranza, un ampio studio della Cleveland Clinic sul personale ha rilevato che l'aumento delle IgG4 con successive dosi di richiamo è correlato a una maggiore suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 [181].

Le chemochine come l'eotassina CCL11 (eotassina-1) sono prodotte localmente da cellule epiteliali, mesenchimali ed endoteliali e sono cruciali per dirigere la migrazione e l'insediamento degli eosinofili o della secrezione di mediatore una volta che raggiungono le vie aeree [182,183]. Gli eosinofili secernono una gamma di proteine basiche proinfiammatorie granulari che includono le principali proteine di base, proteine cationiche eosinofile, neurotossina derivate dagli eosinofili e perossidasi eosinofila [184].

Un altro studio ha esaminato il dominio simile alla tossina del RBG su S1, che si lega a  $\alpha$ 7 nAChR, aumentando i livelli di IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  nel cervello e compromettendo la memoria episodica nei topi [178]. Come discusso sopra, il blocco di questo recettore con la proteina spike potrebbe causare livelli molto elevati di infiammazione poiché regola la produzione di citochine pro-infiammatorie.

L'nAChR è altamente espresso nell'ippocampo, nella corteccia e in diverse regioni limbiche, ed è coinvolto nella cognizione, nell'elaborazione delle informazioni sensoriali, nell'attenzione, nella memoria di lavoro e nei percorsi di ricompensa. La riduzione di  $\alpha$ 7 nel cervello, in particolare nell'ippocampo, è stata riportata nei pazienti con malattia di Alzheimer.

Oltre a legare l' $\alpha 7$  nAChR in modo simile a una neurotossina, la proteina spike ha dimostrato di essere amiloidogena [185]. È noto che i peptidi amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) della malattia di Alzheimer si legano agli nAChR con affinità picomolare e che le  $\alpha$ -neurotossine del serpente inibiscono in modo competitivo questo [186]. L'amiloide è noto da tempo per legarsi ai recettori nAChR, così come la proteina spike. La modellazione computerizzata in silico del meccanismo di legame all'amiloide dimostra la somiglianza con quella del veleno di serpente e quindi è stato proposto che l'interazione con AChR consenta il cambiamento conformazionale dell'amiloide in modo tale da bloccare l'apertura del canale e simile al veleno di serpente, a basse concentrazioni inizialmente si attiva, ma poi rallenta e blocca la funzione del canale AChR. Basse concentrazioni (picomolari) di peptidi  $A\beta$  solubili nel cervello di persone sane svolgono ruoli fisiologici, mentre nella malattia di Alzheimer, le concentrazioni aumentano fino alla gamma dei nanomole e innescano la formazione di placche insolubili, una delle principali caratteristiche neuropatologiche dell'Alzheimer [187].

### **7.3.2. Formazione di prioni ed effetti neurodegenerativi**

Le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, il morbo di Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) sono tutte associate a proteine mal piegate che si accumulano nelle placche e nei corpi di Lewy. Queste proteine, che sono definite amiloideogene, sono state anche etichettate come "simili al prion". Il dominio C-terminale simile al prione di TDP-43 e  $\alpha$ -sinucleina interagisce sinergicamente per generare fibrille ibride neurotossiche [188]. Esistono quindi almeno due meccanismi con cui la proteina spike, tramite  $\alpha 7$  nAChR, può contribuire ai disturbi neurodegenerativi: inibizione diretta e inibizione amiloidegena secondaria. Il dominio di legame del recettore proteico spike SARS-CoV-2 ha proprietà simili al prione, è l'unico coronavirus con tali proprietà e ha migliorato l'affinità di legame dei virioni al recettore ACE-2 e quindi ha aumentato l'infettività e la trasmissibilità umana [189]. La proteina spike completa

con subunità S1 del dominio di legame del recettore intatto (RBD), se attraversa la BBB, ha quindi proprietà simili al prione che meritano ulteriori ricerche su possibili effetti patogeni.

Inoltre, i vaccini mRNA o adenovectorDNA includono sequenze proteiche che possono indurre TDP-43 e FUS (proteine coinvolte nel legame RNA/DNA e nella regolazione dell'RNA) ad aggregarsi nella configurazione dei prioni. Ciò potrebbe potenzialmente portare a condizioni neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer [190,191]. La connessione con la malattia neurodegenerativa è la capacità della proteina spike di interagire con le proteine che legano l'eparina, che formano l'amiloide [192]. Sebbene speculative, queste considerazioni sono supportate da un caso di malattia da prioni dovuta alla vaccinazione [193]. In un esperimento in vitro, la proteina spike è stata proteoizzata in segmenti più piccoli dall'elastasi dei neutrofili, alcuni dei quali hanno mostrato proprietà amiloidogeniche [185].

Alcune sequenze primarie nelle sialoglicoproteine nei neuroni nel cervello, consentono a queste proteine di adottare una serie di strutture alternative in grado di auto-replicazione conformazionale tramite copie template della stessa proteina. Questa conversione in quelli che vengono definiti prioni altera tipicamente radicalmente la funzione proteica, diventando spesso trasmissibile [194]. I prioni consistono quindi nell'isoforma amiloidogenica mal piegata della proteina prionica.

Le malattie prioniche, come la malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) sono disturbi neurodegenerativi fatali causati a seguito di vacuolazione e cambiamenti neuropatologici spongiformi con rapida neurodegenerazione e attivazione di astrociti e microglia [195]. L'accumulo neuronale di proteine mal piegate è coinvolto nella patogenesi di altri disturbi neurodegenerativi, tra cui il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson [196.197]. Le malattie infettive da prioni possono anche indurre effetti neurocognitivi non specifici [198].

I casi di CJD sono stati anche documentati dopo la vaccinazione COVID-19; uno già a 5 giorni dopo il vaccino [199] e un altro che muore a 6 mesi

[200]. In Australia i decessi per demenza per gennaio-febbraio 2022 sono aumentati del 27,2% al di sopra della linea di base 2017-2021 (che includeva la prima ondata di COVID-19) per gli stessi mesi, con un continuo aumento del tasso di mortalità per demenza da allora [201.202].

I sintomi neurologici sono comunemente notati post-COVID-19, nella vaccinazione "long Covid" e post mRNA, aumentando la possibilità di coinvolgimento dei prioni.

I potenziali meccanismi con cui la vaccinazione mRNA COVID-19 potrebbe produrre prioni e innescare processi neurodegenerativi includono: le proteine leganti l'RNA come la proteina legante il DNA TAR (TDP-43) e Fused in Sarcoma (FUS) possono essere attivate per formare prioni che causano malattie; i dimeri TDP-43 legano l'RNA ricco di UG o il DNA ricco di TG e sono resistenti alla degradazione [203] e il legame a queste sequenze di RNA quando le proteine sono citoplasmatiche può causare un malpiegamento che porta alla formazione di prioni [204]. È quindi preoccupante che il vaccino Pfizer utilizzi un nucleoside a RNA unico 1-metil-3'-pseudouridilil ( $\Psi$ ) e che siano stati trovati molteplici motivi di uracile nell'mRNA del vaccino [191].

Oltre alle sequenze di uracile nell'mRNA che possono legare le proteine e precipitare il misfolding, in silico sono stati identificati domini simili a prioni nel RBD della subunità S1 della proteina spike. SARS-CoV-2 è l'unico coronavirus con un tale dominio, conferendo un'affinità da 10 a 20 volte superiore per il recettore ACE-2 rispetto a SARS-CoV-1 oltre al suo potenziale prionico [189].

Inoltre, la proteina spike RBD ha diversi siti di legame con l'eparina che possono interagire con l'eparina e le proteine che formano amiloidi che legano l'eparina, suggerendo che questo peptide è incline ad agire come amiloide funzionale e formare aggregati tossici [205]. È stato dimostrato che la proteina S1 si lega stabilmente alle proteine inclini all'aggregazione  $A\beta$ ,  $\alpha$ -sinucleina, tau, prioni e TDP-43 e quindi potrebbe avviare l'aggregazione di queste proteine e la successiva neurodegenerazione

[192].

I ricercatori hanno anche identificato un motivo "chiaretta glicina" all'interno della subunità S1 legato alla suscettibilità al misfolding e quindi alla formazione di prioni. È caratterizzato da un modello di due residui di glicina distanziati da tre amminoacidi intervenienti, rappresentati come GxxxG. Il motivo GxxxG è una caratteristica comune delle proteine transmembrana e le glicine svolgono un ruolo essenziale nella reticolazione delle eliche  $\alpha$  nella proteina [206]. Le proteine prioniche diventano tossiche quando le  $\alpha$ -helices si piegano male come  $\beta$ -sheets, e la proteina viene quindi compromessa nella sua capacità di entrare nella membrana [207]. La proteina precursore dell'amiloide- $\beta$  (APP) ha quattro motivi GxxxG: la glicina svolge un ruolo centrale nel misfolding dell'amiloide- $\beta$  legato al morbo di Alzheimer [208]. La proteina spike SARS-CoV-2 è una proteina transmembrana che contiene cinque motivi GxxxG nella sua sequenza (vedi uniprot.org/uniprot/P0DTC2), uno all'interno del RBD e quindi è plausibile che possa comportarsi come un prione [209].

Un altro meccanismo proposto è l'induzione spontanea di prioni e proteine simili ai prioni attraverso gli effetti delle specie reattive di ossigeno (ROS). L'eccesso di formazione di ROS e la presunta funzione mitocondriale compromessa con disfunzione cognitiva sono una caratteristica sia del COVID grave acuto, del COVID lungo [198] che della spikeopatia. In situazioni di stress, TDP-43, FUS e altre proteine leganti l'RNA traslocano dal nucleo al citoplasma e si associano ai granuli di stress [210,211]. Quando lo stress si dissipa, i granuli di stress si disaggregano e le proteine leganti l'RNA tornano al nucleo. Un maggiore stress ambientale con l'eccesso di ROS (ad esempio, esposizione a tossine, lesioni traumatiche, infezione virale) potrebbe causare la perdita del funzionamento normativo del proteosoma e il ripristino della normale conformazione, aumentando la probabilità che le proteine leganti l'RNA si aggregino in modo inappropriato [212,213].

Simile è l'effetto della neuroinfiammazione, in particolare dell'attivazione degli astrociti. Studi sugli animali dimostrano la transizione accelerata

dagli stadi preclinici a quello clinici della malattia da prioni in contesti di co-infezione, con neuroinfiammazione, elevate citochine pro-infiammatorie e maggiore attivazione degli astrociti reattivi A1 [214]. TNF e C1q dalla microglia attivata attivano ulteriormente gli astrociti A1 [215] che si pensa siano neurotossici mediando il danno neuronale e fungendo da focolai per la propagazione dei prioni [216]. Gli anticorpi non neutralizzanti dopo la vaccinazione contro i peptidi proteici spike nei topi hanno anche dimostrato di attivare le cellule gliali e glitrociti [217], in linea con questo meccanismo proposto di astrociti attivati, formazione di prioni e disfunzione cognitiva.

Seneff e colleghi, in un'ampia revisione narrativa dei potenziali meccanismi fisiopatologici della proteina spike nelle malattie neurodegenerative, descrivono "i contributi della proteina spike, attraverso le sue proprietà simili al prione, alla neuroinfiammazione e alle malattie neurodegenerative; ai disturbi della coagulazione all'interno della vascolarizzazione; all'ulteriore rischio di malattia a causa della regolazione soppressa della proteina prionica nel contesto della resistenza all'insulina ampiamente prevalente" e "spiegare perché queste caratteristiche simili ai prioni sono più rilevanti per le proteine spike indotta dall'mRNA correlate al vaccino rispetto all'infezione naturale con SARS-CoV-2" [29] (estratto p.1). I risultati principali che hanno esaminato includevano:

- L'endoteliite indotta da spike disturba la barriera emato-encefalica e aggrava il morbo di Alzheimer attraverso l'interazione della proteina spike con amiloide  $\beta$  o tau iperfosforilato [164].
- Gli studi hanno dimostrato che gli autoanticorpi nel dominio C-terminale globulare possono causare una forma aggressiva di malattia di Creutzfeldt Jakob (CJD) interferendo con il trasporto della proteina prionica nel reticolo endoplasmatico [218].
- La proteina spike stessa, che è anche una proteina legante l'RNA, può facilitare la trascrizione inversa dell'mRNA della proteina spike nel DNA, mediata da LINE-1. I neuroni esprimono attivamente LINE-1

in associazione con malattie neurodegenerative [219,220].

- Le cellule che assorbono l'mRNA dalle nanoparticelle lipidiche nei vaccini mRNA confezionano alcuni degli mRNA, insieme ai lipidi cationici ionizzabili, in piccole particelle lipidiche rilasciate come esosomi che possono essere spedite in tutto il corpo [59,221]. Ad esempio, una cellula immunitaria nella milza potrebbe spedire il codice mRNA intatto per la proteina spike al cervello lungo il nervo vago, dopo di che un neurone o una cellula microgliale potrebbe iniziare a sintetizzare la proteina spike.
- I micro RNA (miRNA) sono piccoli bit di codice RNA attivo, in grado di controllare attivamente la funzione cellulare, compresa l'embriogenesi e l'apoptosi. miR-146a si trova negli esosomi rilasciati dalle cellule immunitarie ed è nell'elenco dei miRNA i cui livelli di espressione sono alterati in associazione con COVID-19 [222]. Gli esosomi che raggiungono il tronco cerebrale forniscono non solo proteine spike, ma anche molecole di mRNA e miRNA potenzialmente intatte, tra cui miR-146a che è associato sia all'infezione virale che alle malattie da prioni nel cervello [223,224].
- La stessa proteina Spike induce una forte sovraregolazione del TNF- $\alpha$  e causa problemi cognitivi che potrebbero indicare che sovraregola l'espressione della proteina prionica (PrP) nel cervello. Un aumento dei numeri di glicoproteine prionica (PrPC) può portare a un misfolding della conformazione dei prioni e generare prioni e malattie legate ai prioni [225,226].
- È stato dimostrato che la proteina Spike induce la senescenza nelle cellule trasfettate [227]. Inoltre, è stato proposto che i vaccini mRNA COVID-19 possano indurre una senescenza prematura attraverso la formazione di sincitia nelle cellule immunitarie esposte, principalmente a causa del loro contenuto lipidico (lipidi ionizzabili, colesterolo e fosfolipide 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)) [228]. Gli studi molecolari in vitro mostrano che l'affollamento macromolecolare può facilitare la conversione della PrP

nativa nella configurazione dell'oligomero  $\beta$  solubile neurotossico [229].

### 7.3.3. Disautonomia

Un'altra caratteristica chiave dell'infezione o della vaccinazione da COVID-19 è la disautonomia (DSN), un disturbo neurologico della funzione del sistema nervoso autonomo (ANS), con effetti diffusi sul cuore, sulla vescica, sulle ghiandole sudoripare, sulle pupille, sull'intestino e su altri sistemi autonomi. Sia il sistema nervoso simpatico (SNS) che quello parasimpatico (PSNS) sono colpiti, con il potenziale di una tempesta simpatica e risposte autonome anormali che includono eccesso di sudorazione, intolleranza all'esercizio fisico, insonnia, tachicardia a riposo, ipotensione posturale, affaticamento, disfunzione urinaria e intestinale. La natura neuroinvasiva della SARS-CoV-2 provoca complicazioni neurologiche come DSN [96] e suggerisce una lesione neuronale autonoma diretta o meccanismi indiretti immunomediati, come accadrebbe con l'inibizione di  $\alpha 7$  nAChR. L'inibizione di nAChR da parte di SARS-CoV-2 può portare all'inibizione di PSNS e all'esagerazione di SNS con successiva progressione della tempesta di citochine [94].

Un'altra disfunzione neurologica legata al COVID-19 è l'anosmia, un sintomo comune del COVID-19 e anche prodromica per il morbo di Parkinson. Il bulbo olfattivo ha una ricca rete di nAChR e  $\alpha 7$  nAChR possono anche essere espressi sui terminali dell'assone olfattivo. Ciò può facilitare l'infezione del SNC attraverso il trasporto anterograda lungo il nervo olfattivo. L'anosmia può quindi rappresentare un altro segno di disfunzione del sistema colinergico nicotico nel COVID-19 [32].

Questi potenziali effetti neuropatologici sono gravi preoccupazioni, data la natura sperimentale dei vaccini mRNA, la patogenicità della proteina spike SARS-CoV-2 e la capacità della matrice portante lipidica-nanoparticella di attraversare il BBB.

## 7.4. Effetti cancerogeni

Ad oggi, non ci sono prove conclusive per collegare le iniezioni di mRNA al cancro. Ci sono prove aneddotiche da giornali e medici di tutto il mondo che riportano la riattivazione dei tumori dopo anni di remissione. Questi sono stati definiti i cosiddetti "turbo-cancro", rapidamente progressivi a stadi avanzati o morte. Un eminente oncologo che ha studiato il potenziale antitumorale dei vaccini [230], il professor Angus Dalgleish, ha attirato gravi critiche per le affermazioni secondo cui questo si verifica con i vaccini post-COVID-19. Dalgleish ha scritto una lettera al caporedattore del *BMJ* che ha fatto una lettera aperta [231].

È troppo presto per fare una valutazione definitiva; tuttavia, possiamo esaminare la proteina spike e il suo potenziale di causare il cancro o compromettere il sistema immunitario al punto che non può combattere efficacemente il cancro. Nella lettera di Dalgleish, ha notato che la preponderanza di questi rapporti sul vaccino post-COVID-19 erano "l'amelanoma o tumori a base di cellule B, che sono molto suscettibili al controllo immunitario".

La risposta immunitaria comporta l'attivazione di una rete altamente complessa di percorsi attivatori e inibitori. La difesa immunitaria coesiste con il mantenimento dell'auto-tolleranza e l'equilibrio tra questi processi è cruciale. I checkpoint immunitari svolgono un ruolo importante nel controllo della rete. Un importante recettore inibitorio del checkpoint è la proteina di morte cellulare programmata 1 (PD-1, CD279) che si trova tipicamente sulle cellule T, sulle cellule B mature e su altre cellule immunitarie [232]. I suoi ligandi, il ligando di morte programmato 1 (PD-L1) e PD-L2, sono regolarmente espressi su cellule che presentano l'antigene come cellule dendritiche e macrofagi; l'upregulation di PD-L1 è osservata dopo l'attivazione di monociti e granulociti [233.234].

Di preoccupazione in questo contesto, Loacker et al. [235] mostrano che l'espressione PD-L1 dei granulociti periferici e dei monociti degli individui

vaccinati è significativamente superiore all'espressione nei non vaccinati. Diskin et al. [236] hanno scoperto che l'espressione delle cellule T di PD-L1 nel cancro era regolata dall'antigene tumorale e dai segnali infiammatori sterili. Le cellule T PD-L1+ hanno esercitato una tolleranza che promuove il tumore [232] tramite (1) legame del STAT3 indotto da PD-L1 (trasduttore di segnale e attivatore della proteina di trascrizione 3) - -segnaleamento di "back-segnalazione" dipendente nelle cellule T CD4+, che ha impedito l'attivazione [233]; (2) Le cellule T PD-L1+ che trattenevano le cellule T effettrici e accelerano la tumorigenesi, anche in assenza di cellule T endogeniche PD-L1 e (3) PD-L1+ che coinvolgono macrofagi PD-1+ [234], inducendo un programma alternativo simile a M2, che ha avuto effetti paralizzanti sull'immunità antitumorale adattiva. Collettivamente, dimostrano che le cellule T PD-L1+ guidano la tolleranza sull'immunità tumorale.

Inoltre, Singh e Singh [87] hanno dimostrato l'interazione in vitro tra la subunità S2 della proteina spike con le proteine soppressori del tumore P53 e BRCA1 e BRCA2. Oltre all'interazione diretta, la trasfezione delle cellule con codice mRNA per la proteina spike provoca la generazione di esosomi che contengono miRNA (miR-148 e miR-590), che sopprimono la produzione del fattore regolatore di interferone 9 (IRF9) e attivano i trascrizioni genetici pro-infiammatori [237].

Ci sono prove che la vaccinazione Covid19 compromette la segnalazione dell'interferone di tipo I [238], che è vitale per un sistema immunitario sano. L'interferone è coinvolto nell'inibizione delle cellule tumorali e nella regolazione della sintesi proteica nelle cellule immunitarie, e la sua compromissione è legata al cancro e alle malattie virali. L'inibizione continua di IRF9 sopprimerà il ligando induttore di apoptosi correlato al TNF (TRAIL) e tutti i suoi effetti regolatori e apoptotici. Si prevede inoltre che la soppressione dell'IRF9 comprometta gli effetti protettivi contro il cancro di BRCA2 ed è stato riscontrato che promuove una potente risposta immunoinfiammatoria associata a una malattia neurologica letale [239]. Le carenze di IRF9 portano a un rischio significativamente

maggiore di grave malattia COVID-19 [240] e compromettono gli effetti protettivi contro il cancro dell'attività del gene BRCA2.

I tumori associati includono il seno, le tube di Falloppio, il cancro ovarico per le donne, il cancro alla prostata e al seno per gli uomini e la leucemia mieloide acuta nei bambini. Liu et al. [241] hanno dimostrato che le iniezioni di mRNA sopprimono anche IRF7 e STAT2 (trasduttore di segnale e attivatore della proteina di trascrizione 2) che ci si può aspettare interferisca con gli effetti antitumorali del gene di suscettibilità mammaria 1 (BRCA1). I tumori associati a BRCA1 sono il cancro al seno, all'utero e alle ovaie nelle donne, il cancro alla prostata e al seno negli uomini, un rischio moderatamente aumentato di cancro al pancreas in entrambi e leucemia mieloide acuta nei bambini [242]. La ridotta espressione di BRCA1 è legata sia al cancro che alla neurogenerazione.

### **7.5. Biopsia e autopsia Prove di Spikeopatia**

Una serie tedesca di casi multisito di 15 casi sospetti di miocardite da vaccino post-COVID-19 (otto Pfizer, due AstraZeneca, due Johnson & Johnson) ha eseguito un esame immunoistopatologico completo delle biopsie endomiocardiche (EMB). I test immunologici per il precedente SARS-CoV-2 o altri virus associati all'infiammazione del miocardio sono risultati negativi. Tutti tranne uno dei pazienti hanno mostrato biomarcatori infiammatori e diagnosi di cardiomiopatia infiammatoria, miocardite attiva e grave miocardite a cellule giganti. Nove dei 14 pazienti sono risultati positivi alla proteina spike intramiocardica. Quando sono stati esaminati gli infiltrati linfatici, la preponderanza delle cellule T CD4<sup>+</sup>, rispetto alle cellule T CD8<sup>+</sup> ha portato gli autori a concludere che una reazione autoimmune era la base della patologia [103]. Allo stesso modo, la frequenza relativa dei linfociti attivati da HLA-D4 e dei macrofagi MAC-1+ è stata presa a sostegno di questa conclusione. La figura 7 rappresenta alcune delle macchie tissutali delle proteine spike [103].

**Figura 7.** A. Evidenza di proteina spike SARS-CoV-2 nel tessuto cardiaco

dopo la vaccinazione COVID-19. **(A-C)** Colorazioni immunoistochimiche rappresentative della proteina spike SARS-CoV-2 negli EMB di pazienti con diagnosi di DCMi dopo aver ricevuto Comirnaty<sup>®</sup> (pannello **(A,B)**, pazienti 5 e 10) o Vaxzevria<sup>®</sup> (pannello **(C)**, paziente 13). **(D)** Il tessuto cardiaco SARS-CoV-2-positivo è servito come controllo positivo. Ingrandimento 400x. Scale bar 20 µm. Ristampato con il permesso di Ref. [103]. Copyright 2022 MDPI.

Un caso di autopsia di un uomo di 76 anni ha rivelato che le proteine di picco del vaccino COVID-19 erano la causa della morte [167]. Clinicamente questo soggetto ha avuto effetti avversi cardiovascolari dal giorno della sua prima vaccinazione (AstraZeneca) nel maggio 2021 e cambiamenti neurologici e psichiatrici dopo la sua seconda vaccinazione (Pfizer) nel luglio 2021, poi è crollato ed è morto 3 settimane dopo il suo richiamo (Pfizer) nel dicembre 2021. I cambiamenti acuti e cronici della degenerazione infiammatoria e cellulare hanno colpito il suo cervello e il suo cuore. Le macchie immunoistochimiche hanno mostrato proteine spike nelle pareti dei vasi sanguigni, nelle cellule gliali del cervello e nelle "cellule endoteliali cardiache che hanno mostrato miocardite linfocitica" [167] (p. 8). Inoltre, "la colorazione immunoistochimica non ha rilevato la proteina nucleocapside SARS-CoV-2", in modo tale che l'autore ha concluso: "la presenza di proteina spike deve essere attribuita alla vaccinazione piuttosto che all'infezione virale" [167] (astratto). Una serie di casi di 13 autopsie cerebrali negli Stati Uniti ha rilevato che la subunità S1 (compreso il dominio di legame del recettore RBD) della proteina spike ha causato degenerazione delle cellule endoteliali neurovascolari con endoteliite, rilascio di citochine e danno capillare neurale. Le cellule endoteliali contenevano glicoproteina spike ma non RNA virale, confermando così che la proteina spike libera S1 subunità/RBD è il principale agente patogeno in questi casi di malattia COVID-19, come mostrato nella Figura 8 [243].

**Figura 8.** Correlati istologici e molecolari del COVID-19 nel cervello umano. Il pannello **(A)** mostra i microvasi nel cervello normale. In

confronto, molti dei capillari nei tessuti cerebrali COVID-19 mostrano un marcato edema perivascolare (pannello **(B)**). Le analisi delle sezioni seriali del cervello COVID-19 mostrano che le cellule endoteliali dei microvasi contenevano la glicoproteina spike (pannello **(C)**), il recettore ACE2 (pannello **(D)**) e IL 6 (pannello **(F)**), ma non l'RNA virale (pannello **(E)**). Il segnale giallo fluorescente segna la co-localizzazione della proteina spike con IL6 (pannello **(G)**) e caspasi 3 (pannello **(H)**), rispettivamente, in queste cellule endoteliali. Ogni ingrandimento è 800× con segnale DAB (marrone) (pannelli **(C-F)**) o Fast Red (rosso) (pannello **(D)**). (Per l'interpretazione dei riferimenti al colore in questa legenda della figura, il lettore è indirizzato alla versione web di questo articolo.). Ristampato da *Annals of Diagnostic Pathology*, Vol. 51, Nuovo GJ, Magro C, Shaffer T. et al., Il danno cellulare endoteliale è la parte centrale del COVID-19 e un modello murino indotto dall'iniezione della subunità S1 della proteina spike. Figura 1, 151682, ristampato con il permesso di Ref. [243]. Copyright (2020) Elsevier.

Lo stesso gruppo di ricerca ha trovato risultati simili in una serie di casi di 11 autopsie dei cuori di pazienti deceduti per COVID-19 [244]. Hanno notato i seguenti dettagli, con la forte implicazione che l'espressione dell'antigene di picco estraneo era patologicamente significativa:

*"La malattia cardiaca nel COVID-19 fatale è associata alla proteina spike virale, ma non al virus infettivo. La proteina di picco virale è endocitosizzata nei macrofagi interstiziali e induce la miocardite. I risultati istologici mostrano edema perivascolare, danno alle cellule endoteliali e microtrombo".*

[244] (in evidenza, p. 1)

I risultati di questo gruppo di ricerca statunitense confermano la spikeopatia come meccanismo patogeno per la patologia neurovascolare e cardiaca del COVID-19. Pertanto, i geni ampiamente biodistribuiti che codificano per la produzione prolungata di proteine spike nel cervello e nel

cuore tramite i vaccini COVID-19 seguirebbero probabilmente gli stessi meccanismi d'azione.

Un caso di un'autopsia in una recluta militare maschio di 22 anni precedentemente sana in Corea del Sud ha rivelato una miocardite estesa cinque giorni dopo la vaccinazione Pfizer mRNA COVID-19. Gli autori hanno sottolineato l'importanza di condurre indagini istopatologiche durante le autopsie. Hanno notato una marcata carenza di tali indagini nella letteratura accademica durante la pandemia di COVID-19 [245]. I patologi tedeschi hanno eseguito una serie di autopsie sui corpi di persone che sono morte poco dopo la vaccinazione e non avevano precedentemente avuto la malattia COVID-19. Il capo patologo di Heidelberg, il dottor Schirmacher e colleghi, hanno autopsiato 35 persone morte a casa entro due settimane dalle vaccinazioni con mRNA COVID-19. Dieci sono morti per malattie preesistenti. Dei restanti 25 decessi imprevisti, cinque sono morti per miocardite, con infiltrati infiammatori linfocitici del miocardio e presunta aritmia associata in assenza di qualsiasi altra patologia cardiovascolare significativa. Tutti e cinque sono morti entro una settimana, uno entro 12 ore dalla vaccinazione. Un caso aveva un infiltrato infiammatorio simile nel sito di iniezione del muscolo deltoide [246].

Un gruppo separato di patologi tedeschi, guidato dal Prof Arne Burkhardt e dal collega Prof Walter Lang, ha presentato i risultati istopatologici in una serie di casi di 25 autopsie dopo la vaccinazione mRNA Pfizer COVID-19. Questi risultati includevano proteine spike prodotte dal vaccino nelle lesioni nei vasi sanguigni e negli infiltrati infiammatori nella miocardite. La figura 9 proviene da una presentazione PowerPoint della conferenza in tedesco che descrive le proteine spike prodotte da mRNA macchiate di m immunoistopatologico [247] e mostra le proteine spike colorate (in marrone) che si infiltrano nelle cellule endoteliali di una parete del vaso sanguigno:

**Figura 9.** Proteina Spike nella parete dei vasi sanguigni da Burkhardt (2022a) [247].

La traduzione dal tedesco che accompagna questa diapositiva, nelle parole del Prof Arne Burkhardt, è:

*"Sì, questa è la scoperta che ora siamo stati in grado di raccogliere usando metodi speciali. Ciò significa che siamo effettivamente certi che in questo caso, possiamo ancora rilevare questa tossina nelle pareti del vaso 122 giorni dopo la vaccinazione. È anche chiaro che questo è il fattore causale di questo danno.*

*Ciò che non mi è chiaro al momento è se è appena depositato lì o se queste cellule producono effettivamente la proteina spike, come gli viene detto di fare dall'mRNA, per così dire."*

La figura 10 è della stessa serie di casi di autopsia di Burkhardt e colleghi, che mostra che la proteina spike ha attraversato la barriera emato-encefalica, o che il complesso lipidico-nanoparticle-mRNA lo ha fatto e ha causato la trascrizione delle proteine spike nel tessuto cerebrale [248].

**Figura 10.** Proteina Spike nel tessuto cerebrale da Burkhardt (2022b) [248].

Questa presenza di proteine spike nel tessuto patologico che ha contribuito alla scomparsa dei pazienti potrebbe essere descritta come analoga alla ricerca di una "pistola fumante" sulla scena di un crimine, solo il "colpo" è stato consegnato in alcuni casi mesi prima. Chiaramente, sono necessarie più autopsie che utilizzano tali metodologie di colorazione e ricerche correlate.

Una recente serie di casi di tre autopsie in pazienti che sono stati demersi da VITT dai vaccini adenovectorDNA di AstraZeneca o Janssen/Johnson & Johnson ha utilizzato la colorazione istopatologica del trombo del seno venoso cerebrale [7]. Gli autori riferiscono:

*"Le cellule epiteliali adiacenti al trombo sono state in gran parte distrutte. I marcatori della trappola extracellulare dei neutrofili e*

*dell'attivazione del complemento erano presenti al bordo e all'interno dei trombi della vena cerebrale. La proteina spike SARS-CoV-2 è stata rilevata all'interno del trombo e nella parete del vaso adiacente".*

[7] (astratto)

Questo ritrovamento di proteine spike nel sito dei trombi venosi cerebrali dai vaccini COVID-19 con DNA vettoriale virale e la presenza di NETosi come descritto sopra, fornisce ancora ulteriori prove di spikeopatia da vaccini a base genica.

## **8. Discussione**

Abbiamo iniziato questo documento citando la risposta del regolatore sanitario australiano, il TGA, alla domanda di un senatore australiano sui rischi dei vaccini a base di geni che inducono le cellule umane a produrre la proteina spike SARS-CoV-2. La risposta è stata che la proteina spike non era un agente patogeno. Abbiamo presentato prove significative che la proteina spike è patogena. Questo vale quando fa parte del virus, quando è libero ma di origine virale e quando è prodotto nei ribosomi dall'mRNA dei vaccini mRNA e adenovectorDNA COVID-19. I meccanismi fisiopatologici d'azione della proteina spike continuano ad essere chiariti.

Abbiamo stabilito che la proteina spike causa danni legandosi al recettore ACE-2 e quindi downregulation del recettore, danneggiando le cellule endoteliali vascolari. La proteina spike ha un dominio di legame simile alla tossina, che si lega a  $\alpha 7$  nAChR nel sistema nervoso centrale e nel sistema immunitario, interferendo così con le funzioni nAChR, come la funzione di ridurre l'infiammazione e le citochine proinfiammatorie, come l'IL-6. Il legame con le malattie neurodegenerative è anche attraverso la capacità della proteina spike di interagire con le proteine che formano l'amiloide che legano l'eparina che avviano l'aggregazione delle proteine cerebrali.

La persistenza della proteina spike provoca un'infiammazione persistente

(infiammazione cronica), che potenzialmente alla fine sposta il sistema immunitario nella tolleranza immunitaria (IgG4). Un effetto particolare per le donne e la gravidanza è il legame della proteina spike al recettore degli estrogeni alfa, che interferisce con la messaggistica degli estrogeni.

La proteina spike è citotossica all'interno delle cellule per interazione con i geni soppressori del cancro e causando danni mitocondriali. Le proteine Spike espresse sulla superficie delle cellule portano a una risposta autoimmune citopatica.

La proteina spike libera si lega all'ACE-2 su altre cellule di organi e sangue. Nel sangue la proteina spike influenza le piastrine per rilasciare fattori di coagulazione, secernere fattori infiammatori e forma aggregati leucocitari-piastrinici. La proteina spike lega il fibrinogeno, inducendo coaguli di sangue.

C'è anche un'omologia problematica della proteina spike alle proteine chiave nel sistema immunitario adattivo che porta all'autoimmunità se vaccinato con la proteina spike che produce mRNA.

I fattori farmacocinetici contribuiscono alla fisiopatologia. Come accennato nello studio di biodistribuzione Pfizer (dove il 75% delle molecole portatrici di lipidi-nanoparticelle ha lasciato il deltoide per tutti gli organi entro 48 ore) per il PMDA giapponese era noto al TGA australiano prima dell'autorizzazione provvisoria dei vaccini mRNA COVID-19 per la popolazione australiana [5]. Poiché causano la replicazione della proteina spike in molti organi, i vaccini a base di geni agiscono come virus sintetici.

Il vettore lipidico-nanoparticelle dell'mRNA e il PEG associato che rende il complesso mRNA-LNP più stabile e resistente alla degradazione, hanno i loro effetti tossici; le nanoparticelle lipidiche principalmente tramite effetti pro-infiammatori e PEG per anafilassi in individui sensibili.

Röltgen et al. [53] hanno scoperto che l'mRNA stabilizzato con N1-metilpseudouridina nei vaccini COVID-19 produce proteine spike per almeno 60 giorni. Altre ricerche citate sulla retroposizione del codice genetico [249], suggeriscono la possibilità che tale produzione di una proteina patogena estranea possa potenzialmente essere permanente o addirittura transgenerazionale.

Un ampio corpus di ricerche emergenti mostra che la proteina spike stessa, in particolare la subunità S1, è patogena e causa infiammazione e altre patologie osservate nel grave COVID-19, probabilmente nel COVID lungo, e nelle lesioni del vaccino mRNA e adenovectorDNA COVID-19. La parola "spikeopatia" è stata coniata dal ricercatore francese Henrion-Caude [98] in una conferenza e dati i vari e sostanziali effetti patologici della proteina spike SARS-CoV-2, suggeriamo che l'uso del termine avrà valore euristico.

La spikeopatia esercita i suoi effetti, come riassunto da Cosentino e Marino [86] attraverso l'aggregazione piastrinica correlata al legame ACE-2, la trombosi e l'infiammazione; interruzione delle glicoproteine transmembrana CD147 che interferiscono con il peritolo cardiaco e la funzione eritrocitaria; legame a TLR2 e TLR4 che accendendo cascate infiammatorie; legame a ER alfa possibilmente responsabile di irregolarità mestruali e aumento del rischio di cancro attraverso interazioni con p53BP1 e BRCA1. Altre ricerche mostrano ulteriori effetti spikeo-patologici attraverso la produzione di citochine infiammatorie indotta da ACE-2, la fosforilazione di MEK e la downregulation di eNOS, compromettendo la funzione delle cellule endoteliali.

Particolarmente nuovi effetti della proteina spike coinvolgono il disalterazione del sistema colinergico nicotinico attraverso l'inibizione di  $\alpha 7$  nAChR, portando a vie biochimiche antinfiammatorie compromesse in molte cellule e sistemi di organi, nonché a un tono vagale parasimpatico compromesso.

Le lesioni da vaccino con mRNA e adenovectorDNA si sovrappongono alla grave malattia acuta da COVID-19 e al lungo COVID, ma sono più varie, data la più ampia biodistribuzione e la produzione prolungata della proteina spike. La miopericardite è riconosciuta, ma spesso è stata minimizzata come lieve e rara, ma le prove di miopericardite subclinica relativamente comune correlata al vaccino COVID-19 [113,115] e le prove dell'autopsia [246.247.248] suggeriscono un ruolo nelle morti improvvise in persone relativamente giovani e in forma [116.117]. Le proteine Spike hanno anche meccanismi per aumentare la trombosi tramite infiammazione correlata all'ACE-2, disturbo del sistema angiotensina [119], legame diretto con i recettori ACE-2 sulle piastrine [1], interruzione dell'antitrombina [122], ritardo della fibrinolisi [123] (pre stampa) e riduzione della repulsione elettrostatica degli eritrociti che porta all'emoagglutinazione [124].

Le nuove malattie autoimmuni di insorgenza dopo la vaccinazione COVID-19 potrebbero riguardare l'omologia della proteina spike e nella malattia virale, comprese altre proteine SARS-CoV-2, con proteine umane [5,138].

Il complesso mRNA-LNP attraversa la BBB e i disturbi neurologici sono altamente segnalati ai database di farmacovigilanza a seguito dei vaccini COVID-19. Un certo numero di meccanismi di spikeopatia sono stati chiariti come disturbi sottostanti che coinvolgono: permeabilità BBB [128]; compromissione mitocondriale [168]; disregolazione dei periciti vascolari cerebrali [169]; neuroinfiammazione mediata da TLR4 [170]; morte cellulare dell'ippocampo [171]; disregolazione del complemento e delle cascate di coagulazione e dei neutrofili che causano coagulopatie [173] (pre stampa); neuroinfiammazione e demielinizzazione tramite disregolazione microgliale [174,177,180]; aumento dell'espressione di  $\alpha$ -Syn coinvolta nella malattia neurodegenerativa [175]; livelli elevati di chemochina a motivo C-C associati all'invecchiamento e alla successiva perdita di cellule neurali e mielina; legame al recettore della colina acetil etil 7 (nAChR), aumentando i livelli di IL-1b e TNF $\alpha$  infiammazione

[172.177]; la subunità S1 è amiloideogenica [185]; disautonomia [96], da lesioni neuronali dirette o meccanismi indiretti immuno-mediati, ad esempio, inibizione  $\alpha 7$  nAChR; anosmia causata sia dal vaccino che dalla malattia [44], anche prodromica al morbo di Parkinson.

Inoltre, gli autoanticorpi nel dominio C-terminale globulare possono causare la malattia di Creutzfeldt Jakob (CJD) [218], miR-146a è alterato in associazione con COVID-19 [222] e associato sia all'infezione virale che alle malattie prioniche nel cervello, e S1 ha dimostrato di indurre senescenza nelle cellule trasfettate.

La quantità di possibili meccanismi di danno mediato dal picco nel cervello è eguagliata nella vita reale dalla prevalenza di effetti avversi neurologici e neurodegenerativi e richiede urgentemente ulteriori ricerche.

Il cancro, anche se non è definitivamente dimostrato essere causato dai vaccini, Sembra seguire da vicino la vaccinazione e abbiamo esaminato le possibili cause sotto forma di interazioni proteiche di picco con fattori di trascrizione e geni soppressori del cancro.

Il vaccino aveva lo scopo di proteggere gli over 60 con il maggior rischio di mortalità per COVID-19 [10], ma un'analisi del rischio di Dopp e Seneff (2022) [250] ha mostrato che la probabilità di morire per l'iniezione è solo dello 0,13% inferiore al rischio di morire per l'infezione in quelli di età superiore agli 80 anni.

Inoltre, l'invecchiamento naturale è accompagnato da cambiamenti nel sistema immunitario che compromettono la capacità di rispondere efficacemente ai nuovi antigeni. Simile alle risposte stratificate per età ai virus, ciò significa che i vaccini diventano meno efficaci nell'indurre l'immunità negli anziani con conseguente ridotta capacità di combattere nuove infezioni [251]. La vaccinazione con mRNA COVID-19 a due dosi ha conferito una risposta immunitaria adattiva limitata tra i topi anziani, rendendoli suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 [252]. Il rischio di malattia grave tra i veterani statunitensi dopo la vaccinazione è rimasto

associato all'età secondo uno studio di Vo et al., (2022) [253]. Questo rischio di infezioni rivoluzionarie era anche più alto se erano presenti condizioni immunocompromesse.

Infine, abbiamo esaminato le migliori serie di casi di autopsia attualmente disponibili, eseguite in Germania, che stabiliscono le connessioni tra spikeopatia e fallimenti di organi multipli, neuropatie e morte.

## 9. Conclusioni

In questa revisione narrativa, abbiamo stabilito il ruolo della proteina spike SARS-CoV-2, in particolare la subunità S1, come patogeno. Ora è anche evidente che le proteine spike ampiamente biodistribuite, prodotte dai codici del gene mRNA e adenovectorDNA, inducono un'ampia varietà di malattie. I meccanismi fisiopatologici e biochimici sottostanti sono in fase di chiarimento. I portatori lipidi-nanoparticella per i vaccini mRNA e Novavax hanno anche proprietà patologiche pro-infiammatorie. L'intera premessa dei vaccini a base genica che producono antigeni estranei nei tessuti umani è piena di rischi per i disturbi autoimmuni e infiammatori, specialmente quando la distribuzione non è altamente localizzata.

Le implicazioni cliniche che seguono sono che i medici in tutti i campi della medicina devono essere consapevoli delle varie possibili presentazioni di malattie correlate al vaccino COVID-19, sia acute che croniche, e del peggioramento delle condizioni preesistenti. Sosteniamo anche la sospensione dei vaccini COVID-19 basati sui geni e delle matrici portatrici di lipidi-nanoparticelle e di altri vaccini basati sulla tecnologia mRNA o virus-vectorDNA. Un corso più sicuro è quello di utilizzare vaccini con proteine ricombinanti ben testate, tecnologie di virus attenuati o inattivati, di cui ora ce ne sono molti per la vaccinazione contro la SARS-CoV-2.

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

## Contributi degli autori

Concettualizzazione, P.I.P., A.L., C.T. e J.G.; scrittura: preparazione della bozza originale, P.I.P., A.L., C.T.T., C.J.N., R.C. e J.G.; scrittura: revisione e modifica, P.I.P., C.J.N., A.L., C.T., N.J.H., J.G. e R.C. Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

## Finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

## Dichiarazione sulla disponibilità dei dati

I dati utilizzati nella figura 1 sono stati derivati dai dati ufficiali di NSW Health nella tabella del rapporto NSW Health mostrata nella figura 2.

## Conflitti di interesse

Gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

## Riferimenti

1. Zhang, S. ; Liu, Y. ; Wang, X.; Yang, L. ; Li, H. ; Wang, Y. ; Liu, M. ; Zhao, X.; Xie, Y. ; Yang, Y.; et al. SARS-CoV-2 lega l'ACE2 piastrinico per migliorare la trombosi nel COVID-19. *J. Hematol. Oncol.* 2020, 13, 120. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Solis, O.; Beccari, A.R. ; Iaconis, D. ; Talarico, C. ; Ruiz-Bedoya, C.A. ; Nwachukwu, J.C. ; Cimini, A. ; Castelli, V. ; Bertini, R. ; Montopoli, M.; et al. La proteina spike SARS-CoV-2 lega e modula i recettori degli estrogeni. *Sci. Adv.* 2022, 8, eadd4150. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kiaie, S.H. ; Majidi Zolbanin, N. ; Ahmadi, A. ; Bagherifar, R. ; Valizadeh, H. ; Kashanchi, F.; Jafari, R. Recenti progressi nelle terapie mRNA-LNP: aspetti immunologici e farmacologici. *J. Nanobiotechnol.* 2022, 20, 276. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Kariko, K. ; Muramatsu, H. ; gallese, F.A. ; Ludwig, J. ; Kato, H. ; Akira,

S. ; Weissman, D. L'incorporazione di pseudouridina nell'mRNA produce un vettore non immunogenico superiore con una maggiore capacità traslazionale e stabilità biologica. *Mol. Lar.* 2008, 16, 1833–1840. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

5. Therapeutic Goods Administration (TGA) FOI Risposta 2389-6, p.45. Rapporto di valutazione non clinica: BNT162b2 [mRNA] Vaccino COVID-19 (COMIRNATY™). Numero di presentazione: PM-2020-05461-1-2. Sponsor: Pfizer Australia Pty Ltd. Dipartimento della salute e dell'assistenza agli anziani del governo australiano: 2021; risposta FOI 2389-6. Disponibile online: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf> (consultato il 7 aprile 2023).
6. AstraZeneca. 2.4 Panoramica non clinica AZD1222: Doc ID-004493554; MHRA: 2022-10-24-IR0751D 2021. Disponibile online: [https://icandecide.org/wp-content/uploads/2022/11/2022-10-24-IR0751D\\_Production\\_MHRA\\_000001-000166-166-pages.pdf](https://icandecide.org/wp-content/uploads/2022/11/2022-10-24-IR0751D_Production_MHRA_000001-000166-166-pages.pdf) (consultato il 12 luglio 2023).
7. Geeraerts, T.; Guilbeau-Frugier, C. ; Garcia, C. ; Memier, V. ; Raposo, N. ; Bonneville, F.; Gales, C. ; Darcourt, J. ; Voisin, S. ; Ribes, A.; et al. Caratteristiche immunoistologiche della trombosi venosa cerebrale dovuta alla trombocitopenia trombotica immunitaria indotta dal vaccino. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **2023**, 10, e200127. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Lyons-Weiler, J. L'innescò patogeno probabilmente contribuisce a malattie gravi e critiche e mortalità nel COVID-19 attraverso l'autoimmunità. *J. Trazione. Autoimmune.* 2020, 3, 100051. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Vojdani, A. ; Vojdani, E. ; Kharrazian, D. Reazione degli anticorpi monoclonali umani alle proteine SARS-CoV-2 con antigeni tissutali: implicazioni per le malattie autoimmuni. *Fronte. Immunol.* 2021, 11, 617089. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. Reyna-Villasmil, E. ; Caponcello, M.G.; Maldonado, N. ; Olivares, P. ;

Carocchia, N. ; Bonazzetti, C. ; Tazza, B. ; Carrara, E. ; Giannella, M. ; Tacconelli, E.; et al. Associazione delle caratteristiche epidemiologiche e delle comorbidità dei pazienti con la gravità e il rischio di mortalità correlato dell'infezione da SARS-CoV-2: risultati di una revisione sistematica ombrello e di una meta-analisi.

*Biomedicines* 2022, 10, 2437. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

11. Verity, R. ; Okell, L.C. ; Dorigatti, I. ; Winskill, P. ; Whittaker, C. ; Imai, N. ; Cuomo-Dannenburg, G.; Thompson, H. ; Walker, P.G.T.; Fu, H.; et al. Stime della gravità della malattia da coronavirus 2019: un'analisi basata su modelli. *Lancet Infect. Dis.* 2020, 20, 669–677. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Polack, F.P. ; Thomas, S.J. ; Kitchin, N. ; Absalon, J. ; Gurtman, A. ; Lockhart, S. ; Perez, J.L. ; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D. ; Zerbini, C.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2603–2615. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Controllo dei fatti RMIT. Pfizer ha fatto un'ammissione "scandalosa" al Parlamento europeo sul suo vaccino COVID-19? Notizie ABC. 2022. Disponibile online: <https://abc.net.au/news/2022-10-21/fact-check-pfizer-admission-transmission-european-parliament/101556606> (consultato il 6 luglio 2023).
14. Watson, O.J. ; Barnsley, G.; Toor, J. ; Hogan, A.B. ; Winskill, P. ; Ghani, A.C. Impatto globale del primo anno di vaccinazione COVID-19: uno studio di modellazione matematica. *Lancet Infect. Dis.* 2022, 22, 1223–1302. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Roussel, Y. ; Giraud-Gatineau, A. ; Jimeno, M.T.; Rolain, J.M. ; Zandotti, C. ; Colson, P. ; Raoult, D. SARS-CoV-2: paura contro i dati. *Int. J. Antimicrobo. Agenti* 2020, 55, 105947. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ioannidis, J.P.A. ; Cripps, S. ; Tanner, M.A. Le previsioni per il COVID-19 sono fallite. *Int. J. Previsione.* 2022, 38, 423–438. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
17. Rid, A. ; Lipsitch, M. ; Miller, F.G. L'etica del placebo continuo negli

studi sul vaccino SARS-CoV-2. *JAMA* 2021, 325, 219–220. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

18. Gruppo di esperti ad hoc dell'OMS sui prossimi passi per la valutazione del Covid-19; Krause, P.R. ; Fleming, T.R. ; Longini, I.M. ; Peto, R. ; Beral, V. ; Bhargava, B. ; Cravioto, A. ; Cramer, J.P. ; Ellenberg, S.S.; et al. Studi controllati con placebo sui vaccini Covid-19: perché ne abbiamo ancora bisogno. *N. Engl. J. Med.* 2021,384, e2. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Cooperativa del gruppo di controllo. Lo studio sul vaccino Covid. 2021. Disponibile online: <https://www.vcgwiki.com/the-covid-vaccine-study> (consultato il 3 luglio 2023).
20. Verkerk, R. ; Kathrada, N. ; Plothe, C. ; Lindley, K. La coorte "non vaccinata" COVID-19 autoselezionata riporta risultati sanitari favorevoli e discriminazioni ingiustificate nell'indagine globale. *Int. J. Pratica di teoria dei vaccini. Res.* 2022, 2, 321–354. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Salute del NSW. Rapporto di sorveglianza respiratoria del NSW - Settimana che Termina il 31 dicembre 2022. 2022. Disponibile online: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/covid-19/Documents/weekly-covid-overview-20221231.pdf> (consultato il 10 luglio 2023).
22. Amministrazione dei prodotti terapeutici (TGA). Stato normativo sui vaccini COVID-19. Dipartimento governativo australiano per la salute e l'assistenza agli anziani: Tga.gov.au. 2023. Disponibile online: <https://www.tga.gov.au/products/covid-19/covid-19-vaccines/covid-19-vaccine-provisional-registrations> (consultato il 7 aprile 2023).
23. Amministrazione dei prodotti terapeutici (TGA). TGA approva provvisoriamente il vaccino COVID-19 di Novavax (Bioclect Pty Ltd NUVAXOVID. Dipartimento governativo australiano per la salute e l'assistenza agli anziani: Tga.gov.au. 2023. Disponibile online: <https://www.tga.gov.au/news/media-releases/tga-provisionally-approves-novavax-bioclect-pty-ltds-covid-19-vaccine-nuvaxovid>

(consultato il 7 aprile 2023).

24. Commissione del Senato: Commissione per gli affari comunitari. *Risposte alle domande su avviso, risultato: 1—Politica sanitaria, accesso e supporto, 2022-2023 Stime di bilancio ottobre e novembre*; Parlamento federale australiano: Canberra, Australia, 2022. [[Google Scholar](#)]
25. Kuba, K. ; Imai, Y. ; Rao, S. ; Gao, H. ; Guo, F.; Guan, B. ; Huan, Y. ; Yang, P. ; Zhang, Y. ; Deng, W.; et al. Un ruolo cruciale dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) nella lesione polmonare indotta dal coronavirus SARS. *Nat. Med.* 2005, 11, 875–879. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
26. Avvolgere, D. ; Wang, N. ; Corbett, K.S. ; Goldsmith, J.A. ; Hsieh, C.L. ; Abiona, O.; Graham, B.S. ; McLellan, J.S. Struttura Cryo-EM del picco 2019-nCoV nella conformazione di prefusione. *Scienza* 2020, 367, 1260–1263. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Cuffari, B. Cosa sono le proteine Spike? News-Medical.Net. 2021. Disponibile online: <https://www.news-medical.net/health/What-are-Spike-Proteins.aspx> (consultato il 26 aprile 2023).
28. Carnell, G.W. ; Ciazynska, K.A. ; Wells, D.A. ; Xiong, X.; Aguinam, E.T.; McLaughlin, S.H. ; Mallery, D. ; Ebrahimi, S. ; Ceron-Gutierrez, L. ; Asbach, B.; et al. La proteina Spike SARS-CoV-2 stabilizzata nello stato chiuso induce potenti risposte neutralizzanti. *J. Virol.* 2021, 95, e0020321. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Seneff, S. ; Kyriakopoulos, A.M. ; Nigh, G.; McCullough, P.A. Un ruolo potenziale della proteina Spike nelle malattie neurodegenerative: una revisione narrativa. *Cureus* **2023**, 15, e34872. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Changeux, J.P. ; Amoura, Z.; Rey, F.A. ; Miyara, M. Un'ipotesi nicotinic per il Covid-19 con implicazioni preventive e terapeutiche. *Comptes Rendus Biol.* 2020, 343, 33–39. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Nirthanan, S. Snake three-finger  $\alpha$ -neurotossine e recettori nicotinici

dell'acetilcolina: molecole, meccanismi e medicina. *Biochem. Pharmacol.* **2020**, *181*, 114168. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

32. Farsalinos, K. ; Niaura, R. ; Le Houezec, J. ; Barbouni, A. ; Tsatsakis, A. ; Kouretas, D. ; Vantarakis, A. ; Poulas, K. Editoriale: Nicotina e SARS-CoV-2: il COVID-19 potrebbe essere una malattia del sistema colinergico nicotinico. *Tossicolo. Rappresentante del 2020*, *7*, 658–663. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. O'Brien, B.C.V. ; Weber, L. ; Hueffer, K. ; Weltzin, M.M. L'ectodominio di picco SARS-CoV-2 si rivolge ai recettori nicotinici dell'acetilcolina  $\alpha 7$ . *J. Biol. Chem.* **2023**, *299*, 104707. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
34. ACROBiosystems. Una panoramica dei diversi vaccini COVID-19. ACROBiosystems Insights, 2021. Una panoramica dei diversi vaccini COVID-19: ACROBiosystems. Disponibile online: <https://www.acrobiosystems.com/A1374-An-Overview-of-Different-COVID-19-Vaccines.html> (consultato il 7 aprile 2023).
35. Wikipedia. Elenco delle autorizzazioni per il vaccino COVID-19. 2023. Disponibile online: [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_COVID-19\\_vaccine\\_authorizations](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_COVID-19_vaccine_authorizations) (consultato il 7 aprile 2023).
36. Stati Uniti Food and Drug Administration (FDA). Comunicato stampa della FDA: la FDA approva la prima terapia mirata a base di RNA nel suo genere per il trattamento di una malattia rara. Sala stampa della FDA FDA.gov.au. 2018. Disponibile online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-its-kind-targeted-rna-based-therapy-treat-rare-disease> (consultato il 7 aprile 2023).
37. Dolgin, E. La storia aggrovigliata dei vaccini mRNA. *Natura* **2021**, *597*, 318–324. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
38. McCann, N. ; O'Connor, D. ; Lambe, T. ; Pollard, A.J. Vaccini vettoriali virali. *Curr. Opin. Immunol.* **2022**, *77*, 102210. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. Altman, P.M. ; Rowe, J. ; Hoy, W. ; Brady, G. ; Lefringhausen, A. ; Cosford, R. ; Wauchope, B. Gli imperativi della sicurezza nazionale

hanno compromesso la sicurezza del vaccino COVID-19? Notizie sul sito di prova. 2022. Disponibile online:

<https://www.trialsitenews.com/a/did-national-security-imperatives-compromise-covid-19-vaccine-safety-adfea242> (consultato il 9 giugno 2023).

40. Lalani, H.S. ; Nagar, S. ; Sarpatwari, A. ; Barenie, R.E. ; Avorn, J. ; Roma, B.N. ; Kesselheim, A.S. Investimenti pubblici statunitensi nello sviluppo di vaccini mRNA covid-19: studio di coorte retrospettivo. *BMJ* **2023**, 380, e073747. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. McCullough, P. La lunga, costosa e mortale storia d'amore dell'America con l'mRNA. In *Courageous Discourse*, Substack.com: 2023. Disponibile online: <https://petermcculloughmd.substack.com/p/americas-long-expensive-and-deadly> (consultato il 15 marzo 2023).
42. Turni, C. ; Lefringhausen, A. Vaccini Covid-19: una revisione australiana. *J. Clin. Exp. Immunol.* 2022, 7, 491–508. [[Google Scholar](#)]
43. Ndeupen, S. ; Qin, Z.; Jacobsen, S. ; Bouteau, A. ; Estantouli, H. ; Igyártó, B.Z. Il componente nanoparticelle lipidiche della piattaforma mRNA-LNP utilizzato negli studi preclinici sui vaccini è altamente infiammatorio. *iScience* 2021, 24, 103479. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Stoppino, P. ; Malek, A. ; Manser, P. ; Meili, D. ; Maeder-Althaus, X.; Diener, L. ; Diener, P.A. ; Zisch, A. ; Krug, H.F.; von Mandach, U. Capacità di barriera della placenta umana per materiali di dimensioni nanometrici. *Environ. Prospettiva di salute.* 2010, 118, 432–436. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Zhou, Y. ; Peng, Z.; Seven, E.S. ; Leblanc, R.M. Attraversare la barriera emato-encefalica con nanoparticelle. *J. Rilascio di controllo* 2018, 270, 290-303. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
46. Agenzia giapponese per i prodotti farmaceutici e medici (PMDA). Vaccino mRNA SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048). 2021. Disponibile online:

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000\\_30300AMX00231\\_I100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf) (consultato il 7 aprile 2023).

47. Vigile Giudiziaria. Lo studio Pfizer/BioNTech ha trovato materiali di nanoparticelle lipidiche al di fuori del sito di iniezione negli animali di prova. [judicialwatch.org](https://www.judicialwatch.org). 2022. Disponibile online: <https://www.judicialwatch.org/nanoparticles-materials-outside-injection-site/> (consultato il 12 luglio 2023).
48. Di, J. ; Du, Z.; Wu, K. ; Jin, S. ; Wang, X.; Li, T.; Xu, Y. Biodistribuzione ed espressione genica non lineare degli LNP mRNA affetti dalla via di consegna e dalla dimensione delle particelle. *Pharm. Res.* 2022, 39, 105-1114. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Morais, P. ; Adachi, H. ; Yu, Y.T. Il contributo critico della pseudouridina ai vaccini mRNA COVID-19. *Fronte. Cella. Dev. Biol.* 2021, 9, 789427. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Fertig, T.E. ; Chitoiu, L. ; Marta, D.S. ; Ionescu, V.S. ; Cismasiu, V.B. ; Radu, E. ; Angheluta, G.; Dobre, M. ; Serbanescu, A. ; Hinescu, M.E.; et al. L'mRNA vaccinale può essere rilevato nel sangue 15 giorni dopo la vaccinazione. *Biomedicine* 2022, 10, 1538. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Castruita, J.A.S. ; Schneider, U.V. ; Mollerup, S. ; Leineweber, T.D. ; Weis, N. ; Bukh, J. ; Pedersen, M.S. ; Westh, H. Le sequenze del vaccino mRNA di picco SARS-CoV-2 circolano nel sangue fino a 28 giorni dopo la vaccinazione COVID-19. *APMIS* **2023**, 131, 128–132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Ogata, A.F.; Cheng, C.-A. ; Desjardins, M. ; Senussi, Y. ; Sherman, A.C. ; Powell, M. ; Novack, L. ; Von, S. ; Li, X.; Baden, L.R.; et al. Antigene vaccinale circolante della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) rilevato nel plasma dei destinatari del vaccino mRNA-1273. *Clin. Infetta. Dis.* **2021**, 74, 715–718. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Röltgen, K. ; Nielsen, S.C.A. ; Silva, O.; Younes, S.F.; Zaslavsky, M. ; Costales, C. ; Yang, F.; Wirz, O.F.; Solis, D. ; Hoh, R.A.; et al. Imprinting

immunitario, ampiezza del riconoscimento delle varianti e risposta del centro germinale nell'infezione umana da SARS-CoV-2 e nella vaccinazione. *Cella* 2022, 185, 1025–1040.e14. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

54. Yonker, L.M. ; Swank, Z.; Bartsch, Y.C. ; Burns, M.D. ; Kane, A. ; Boribong, B.P. ; Davis, J.P. ; Loiselle, M. ; Novak, T.; Senussi, Y.; et al. Proteina Spike circolante rilevata nella miocardite da vaccino mRNA post-COVID-19. *Circolazione* **2023**, 147, 867–876. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
55. Jikomes, N. Pseudouridina, vaccini mRNA e persistenza delle proteine Spike. In Mind & Matter con Nick Jikomes, mindandmatter.substack.com. 2022. Disponibile online: <https://mindandmatter.substack.com/p/pseudouridine-mrna-vaccines-and-spike> (consultato il 7 aprile 2023).
56. Yong, S.J. Il vaccino mRNA rimane attivo nel corpo più a lungo del previsto, mostrano nuovi dati. Ma non è pericoloso. In Microbial Instincts, Medium.com. 2022. Disponibile online: <https://medium.com/microbial-instincts/mrna-vaccine-stays-active-in-the-body-longer-than-expected-new-data-shows-but-it-isnt-harmful-aaa40544bc06> (consultato il 7 aprile 2023).
57. Bansal, S. ; Perincheri, S. ; Fleming, T.; Poulson, C. ; Brian, T.; Bremner, M.R. ; Mohanakumar, T. Cutting Edge: gli esosomi circolanti con proteina COVID Spike sono indotti dalla vaccinazione BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) prima dello sviluppo di anticorpi: un nuovo meccanismo per l'attivazione immunitaria da parte dei vaccini mRNA. *J. Immunol.* 2021, 207, 2405–2410. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Yamamoto, M. ; Kase, M. ; Sano, H. ; Kamijima, R. ; Sano, S. L'infezione persistente da virus della varicella zoster dopo la vaccinazione mRNA COVID-19 è stata associata alla presenza di proteina spike codificata nella lesione. *J. Cutan. Immunol. Allergia* **2023**, 6, 18–23. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
59. Maugeri, M. ; Nawaz, M. ; Papadimitriou, A. Collegamento tra la fuga

endosomiale di LNP-mRNA e il caricamento nei veicoli elettrici per il trasporto ad altre cellule. *Nat. Comune.* 2019, 10, 4333. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

60. Wang, R. ; Huang, K. CCL11 aumenta la proporzione di cellule Treg CD4+CD25+Foxp3+ e la produzione di IL 2 e TGF  $\beta$  da parte delle cellule T CD4+ attraverso la via di segnalazione STAT5. *Mol. Med. Rep.* 2020, 21, 2522–2532. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Segalla, G. Criticità chimico-fisica e potenziale tossicologico dei nanomateriali lipidici contenuti in un vaccino mRNA COVID-19. *Int. J. Pratica di teoria dei vaccini. Res. Inj. Cause Trattamento.* **2023**, 3, 787–817. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. Parlamento europeo. Domanda parlamentare P-005690/2021: Ecceipienti ALC-0315 e ALC-0159. Domanda prioritaria per risposta scritta alla Commissione, articolo 138, Guido Reil (ID); Parlamento europeo Europarl.europa.eu 2021. Disponibile online: [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2021-005690\\_EN.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2021-005690_EN.html) (consultato il 4 giugno 2023).
63. Bushmanova, S.V. ; Ivanov, A.O.; Buyevich, Y.U. L'effetto di un elettrolita sulla separazione di fase nei colloidi. In *Physica A: Meccanica statistica e sue applicazioni*; Elsevier: Amsterdam, Paesi Bassi, 1994; Volume 202, pp. 175–195. [[Google Scholar](#)]
64. Poon, W. ; Zhang, Y.N. ; Ouyang, B. ; Kingston, B.R. ; Wu, J.L.Y. ; Wilhelm, S. ; Chan, W.C.W. Percorsi di eliminazione delle nanoparticelle. *ACS Nano* 2019,13, 5785–5798. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Trougakos, I.P. ; Terpos, E. ; Alexopoulos, H. ; Politou, M. ; Paraskevis, D. ; Scorilas, A. ; Kastritis, E. ; Andreakos, E. ; Dimopoulos, M.A. Effetti avversi indotti dal vaccino mRNA COVID-19: snoviamento delle incognite. *Tendenze Mol. Med.* 2022, 28, 800–802. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
66. Halma, M.T.; Rose, J. ; Lawrie, T. La novità dei vaccini virali mRNA e i potenziali danni: una revisione dell'ambito. *J* **2023**, 6, 220–235.

[\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)

67. Yamamoto, K. Effetti avversi dei vaccini Covid-19 e misure per prevenirli. *Virolog. J.* 2022, 19, 100. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
68. Sahin, U. ; Oehm, P. ; Derhovanessian, E. ; Jabulowsky, R.A. ; Vormehr, M. ; Oro, M. ; Maurus, D. ; Schwarck-Kokarakis, D. ; Kuhn, A.N. ; Omokoko, T.; et al. Un vaccino a RNA guida l'immunità nel melanoma trattato con inibitore del checkpoint. *Natura* 2020, 585, 107-12. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
69. Doener, F.; Hong, H.S. ; Meyer, I. ; Tadjalli-Mehr, K. ; Daehling, A. ; Heidenreich, R. ; Koch, S.D. ; Fotin-Mleczek, M. ; Gnad-Vogt, U. L'adiuvante CV8102 a base di RNA migliora l'immunogenicità di un vaccino antirabbico autorizzato in uno studio primo sull'uomo. *Vaccino* 2019, 37, 1819–1826. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
70. Anttila, V. ; Saraste, A. ; Knuuti, J. ; Jaakkola, P. ; Hedman, M. ; Svedlund, S. ; Lagerström-Fermér, M. ; Kjaer, M. ; Jeppsson, A. ; Gan, L.M. Codifica di mRNA sintetico VEGF-A in pazienti sottoposti a innesto di bypass coronarico: progettazione di uno studio clinico di fase 2a. *Mol. Lar. Metodi Clin. Dev.* 2020, 18, 464–472. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
71. Crescioli, S. ; Correa, I. ; Karagiannis, P. ; Davies, A.M. ; Sutton, B.J. ; Nestle, F.O.; Karagiannis, S.N. Caratteristiche e funzioni delle IgG4 nell'immunità al cancro. *Curr. Allergia Asma Rep.* 2016, 16, 7. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Schlaudecker, E.P. ; McNeal, M.M. ; Dodd, C.N. ; Ranz, J.B. ; Steinhoff, M.C. La gravidanza modifica la risposta anticorpale all'immunizzazione antinfluenzale trivalente. *J. Infetta. Dis.* 2012, 206, 1670–1673. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Zhang, X.; Lu, H. ; Peng, L. ; Zhou, J. ; Wang, M. ; Li, J. ; Liu, Z.; Zhang, W. ; Zhao, Y. ; Zeng, X.; et al. Il ruolo del PD-1/PD-Ls nella patogenesi della malattia correlata alle IgG4. *Reumatologia* 2022, 61, 815–825. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Medsafe. Comunicazione di allerta: miocardite e pericardite sono

state segnalate con Nuvaxovid (vaccino Novavax COVID-19). Autorità per la sicurezza dei medicinali e dei dispositivi medici della Nuova Zelanda: Medsafe.govt.nz. 2022. Disponibile online: <https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/nuvaxovid-myocarditis.asp> (consultato il 7 aprile 2023).

75. AstraZeneca. 2.4 Panoramica non clinica AZD1222: Doc ID-004365565; MHRA: 2022-10-24-IR0751D 2020. Disponibile online: [https://icandecide.org/wp-content/uploads/2022/11/2022-10-24-IR0751D\\_Production\\_MHRA\\_000001-000166-166-pages.pdf](https://icandecide.org/wp-content/uploads/2022/11/2022-10-24-IR0751D_Production_MHRA_000001-000166-166-pages.pdf) (consultato il 12 luglio 2023).
76. Biotech, B. Covaxin: il primo vaccino indigeno COVID-19 dell'India. 2022. Disponibile online: <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html> (consultato l'8 aprile 2023).
77. Sinovac. Panoramica di CoronaVac. 2021. Disponibile online: <http://www.coronavac.cn/> (consultato l'8 aprile 2023).
78. Vaxina. Progetto COVID-19. 2022. Disponibile online: <https://vaxine.net/projects/> (consultato l'11 giugno 2023).
79. CinnaGen. SpikoGen: vaccino ricombinante COVID-19. 2022. Disponibile online: <https://www.cinnagen.com/Product.aspx?t=2&l=1&id=607> (consultato l'11 giugno 2023).
80. Tabarsi, P. ; Anjidani, N. ; Shahpari, R. ; Mardani, M. ; Sabzvari, A. ; Yazdani, B. ; Roshanzamir, K. ; Bayatani, B. ; Taheri, A. ; Petrovsky, N.; et al. Sicurezza e immunogenicità di SpikoGen®, un vaccino proteico a punta SARS-CoV-2 adiuvato Advax-CpG55.2: uno studio di fase 2 randomizzato controllato con placebo in popolazioni sia sieropositive che sieronegative. *Clin. Microbiol. Infetta*. 2022, 28, 1263–1271. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
81. Tabarsi, P. ; Anjidani, N. ; Shahpari, R. ; Roshanzamir, K. ; Fallah, N. ; Andre, G.; Petrovsky, N. ; Barati, S. Immunogenicità e sicurezza di SpikoGen®, un vaccino proteico SARS-CoV-2 spike ricombinante adiuvato come vaccinazione di richiamo omologa ed eterologa: uno

- studio randomizzato controllato con placebo. *Immunologia* 2022, 167, 340–353. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
82. Tabarsi, P. ; Anjidani, N. ; Shahpari, R. ; Mardani, M. ; Sabzvari, A. ; Yazdani, B. ; Kafi, H. ; Fallah, N. ; Ebrahimi, A. ; Taheri, A.; et al. Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di SpikoGen<sup>®</sup>, un Advax-CpG55.2-adiuvato con sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 spike protein: uno studio di fase 3 randomizzato controllato con placebo. *Clin. Microbiol. Infetta.* **2023**, 29, 215-220. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
83. Scendoni, R. ; Cingolani, M. Cosa sappiamo del meccanismo patologico e del modello di lesione polmonare correlata alla variante Omicron SARS-CoV-2? *Diagn. Pathol.* **2023**, 18, 18. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
84. Dipartimento della salute e dell'assistenza agli anziani. Comirnaty (Pfizer). Governo australiano. 2022. Disponibile online: <https://www.health.gov.au/our-work/covid-19-vaccines/our-vaccines/pfizer> (consultato l'11 giugno 2023).
85. Amministrazione dei prodotti terapeutici (TGA). Moderna COVID-19 Bivalent (SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4-5) Booster Dose Vaccino. Dipartimento governativo australiano della salute e dell'assistenza agli anziani. 2023. Disponibile online: <https://www.tga.gov.au/products/covid-19/covid-19-vaccines/covid-19-vaccine-provisional-registrations/moderna-covid-19-bivalent-spikevax-bivalent-originalomicron-ba4-5-booster-dose-vaccine> (consultato l'11 giugno 2023).
86. Cosentino, M. ; Marino, F. Capire la farmacologia dei vaccini mRNA COVID-19: giocare a dadi con il picco? *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 10881. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
87. Singh, H.N. ; Singh, A.B. La subunità S2 di SARS-nCoV-2 interagisce con la proteina soppressore del tumore p53 e BRCA: uno studio In Silico. *Trazione. Oncol.* **2020**, 13, 100814. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

88. Barreda, D. ; Santiago, C. ; Rodríguez, J.R. ; Rodríguez, J.F.; Casanovas, J.M. ; Mérida, I. ; Ávila-Flores, A. La proteina Spike SARS-CoV-2 e il suo dominio di legame del recettore promuovono un profilo di attivazione proinfiammatorio sulle cellule dendritiche umane. *Celle* 2021, 10, 3279. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
89. Suzuki, Y.J. ; Nikolaienko, S.I. ; Dibrova, V.A. ; Dibrova, Y.V. ; Vasylyk, V.M. ; Novikov, M.Y. ; Shults, N.V. ; Gychka, S.G. Segnalazione cellulare mediata da proteine di picco SARS-CoV-2 nelle cellule vascolari polmonari. *Vascul. Pharmacol.* 2021, 137, 106823. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Colunga Biancatelli, R.M.L. ; Solopov, P.A. ; Sharlow, E.R. ; Lazo, J.S. ; Marik, P.E. ; Catravas, J.D. La sottounità proteica di picco SARS-CoV-2 S1 induce lesioni polmonari acute simili a COVID-19 nei topi transgenici K18-hACE2 e disfunzione della barriera nelle cellule endoteliali umane. *Am. J. Fisiol. Cellule polmonari. Mol. Fisiol.* 2021, 321, L477–L484. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
91. McKernan, K. ; Kyriakopoulos, A.M. ; McCullough, P.A. Differenze nel vaccino e nell'mRNA derivato dalla replicazione del SARS-CoV-2: implicazioni per la biologia cellulare e le malattie future. *OSF Preprints* 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
92. Lei, Y. ; Zhang, J. ; Schiavon, C.R. ; Lui, M. ; Chen, L. ; Shen, H. ; Zhang, Y. ; Yin, Q.; Cho, Y. ; Andrade, L.; et al. La proteina Spike SARS-CoV-2 compromette la funzione endoteliale attraverso la downregulation dell'ACE 2. *Circ. Res.* 2021, 128, 1323–1326. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Nadwa, E.H. ; Al-Kuraishy, H.M. ; Al-Gareeb, A.I. ; Elekhawy, E. ; Albogami, S.M. ; Alorabi, M. ; Batiha, G.E. ; De Waard, M. Disfunzione colinergica nel COVID-19: ricerca frenetica e speranza per il meglio. *Arco di Naunyn Schmiedeberg. Pharmacol.* **2023**, 396, 453-468. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Alexandris, N. ; Lagoumintzis, G.; Chasapis, C.T.; Leonidas, D.D. ; Papadopoulos, G.E. ; Tzartos, S.J. ; Tsatsakis, A. ; Eliopoulos, E. ;

Poulas, K. ; Farsalinos, K. Sistema colinergico nicotinico e COVID-19: *Toxicol. Rappresentante del 2021*, 8, 73–83. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

95. Hollenhorst, M.I. ; Krasteva-Christ, G. Recettori nicotinici dell'acetilcolina nel tratto respiratorio. *Molecole 2021*, 26, 6097. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
96. Al-Kuraishy, H.M. ; Al-Gareeb, A.I. ; Qusti, S. ; Alshammari, E.M. ; Gyebi, G.A. ; Batiha, G.E. Disautonomia indotta dal Covid-19: una minaccia di tempesta simpatica. *ASN Neuro 2021*, 13, 17590914211057635. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
97. Patterson, B.K. ; Seethamraju, H. ; Dhody, K. ; Corley, M.J. ; Kazempour, K. ; Lalezari, J. ; Pang, A.P.S. ; Sugai, C. ; Mahyari, E. ; Francisco, E.B.; et al. L'inibizione del CCR5 nei pazienti critici COVID-19 diminuisce le citochine infiammatorie, aumenta le cellule T CD8 e diminuisce l'RNA SARS-CoV2 nel plasma entro il giorno 14. *Int. J. Infetta. Dis. 2021*, 103, 25-32. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Henrion-Caude, A. Spikopathy: la patologia della proteina Spike. Presentazione della conferenza, riunione dell'Assemblea generale, Consiglio mondiale per la salute. [worldcouncilforhealth.org](https://worldcouncilforhealth.org). 2021. Disponibile online: <https://worldcouncilforhealth.org/multimedia/alexandra-henrion-caude-france-spikopathy/> (consultato il 7 aprile 2023).
99. Anderson, S. Piani CBER per il monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia del vaccino COVID-19. Stati Uniti Food & Drug Administration (FDA): riunione del comitato consultivo sui vaccini e sui prodotti biologici correlati. 2020. Disponibile online: <https://www.fda.gov/media/143557/download> (consultato il 7 aprile 2023).
100. Reagire19. Oltre 3400 pubblicazioni e casi di vaccinazione COVID. 2022. Disponibile online: <https://react19.org/1250-covid-vaccine-reports/> (consultato l'11 giugno 2023).
101. Avolio, E. ; Carrabba, M. ; Milligan, R. ; Kavanagh Williamson, M. ;

- Beltrami, A.P. ; Gupta, K. ; Elvers, K.T.; Gamez, M. ; Foster, R.R. ; Gillespie, K.; et al. La proteina SARS-CoV-2 Spike interrompe la funzione dei periciti cardiaci umani attraverso la segnalazione mediata dal recettore CD147: un potenziale meccanismo non infettivo della malattia microvascolare COVID-19. *Clin. Sci.* 2021, 135, 2667–2689. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
102. Cao, X.; Nguyen, V. ; Tsai, J. ; Gao, C. ; Tian, Y. ; Zhang, Y. ; Intagliatore, W. ; Kiaris, H. ; Cui, T.; Tan, W. La proteina SARS-CoV-2 Spike induce perturbazioni trascrizionali a lungo termine dei geni metabolici mitocondriali, provoca fibrosi cardiaca e riduce la conttile miocardica nei topi obesi. *Mol. Metab.* **2023**, 74, 101756. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Baumeier, C. ; Aleshcheva, G.; Harms, D. ; Lordo, U. ; Hamm, C. ; Assmus, B. ; Westenfeld, R. ; Kelm, M. ; Rammos, S. ; Wenzel, P.; et al. Infiammazione intramiocardica dopo la vaccinazione COVID-19: una serie di casi a prova di biopsia endomiocardica. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 6940. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Barmada, A. ; Klein, J. ; Ramaswamy, A. ; Brodsky, N.N. ; Jaycox, J.R. ; Sheikha, H. ; Jones, K.M. ; Habet, V. ; Campbell, M. ; Sumida, T.S.; et al. Citokinopatia con linfociti citotossici aberranti e risposta mieloide profibrotica nella miocardite associata al vaccino SARS-CoV-2 mRNA. *Sci. Immunol.* **2023**, 8, eadh3455. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
105. Wu, C.T.; Chin, S.C. ; Chu, P.H. Miocardite fulminante acuta dopo il vaccino ChAdOx1 nCoV-19: un caso clinico e una revisione della letteratura. *Fronte. Cardiovasc. Med.* 2022, 9, 856991. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Sulemankhil, I. ; Abdelrahman, M. ; Negi, S.I. Associazione temporale tra il COVID-19 Ad26. COV2. S Vaccino e miocardite acuta: un caso clinico e revisione della letteratura. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2022, 38, 117–123. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
107. Olejniczak, M. ; Schwartz, M. ; Webber, E. ; Shaffer, A. ; Perry, T.E.

- Incidenza, diagnosi e gestione della miocardite virale. *J. Cardiorace. Vasc. Anesto.* 2020, 34, 1591-1601. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
108. Basso, C. Miocardite. *N. Engl. J. Med.* 2022, 387, 1488-1500. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
109. Simone, A. ; Herald, J. ; Chen, A. ; Gulati, N. ; Shen, A.Y. ; Lewin, B. ; Lee, M.S. Miocardite acuta a seguito della vaccinazione mRNA COVID-19 negli adulti di età pari o superiore a 18 anni. *Stagista JAMA. Med.* 2021, 181, 1668-1670. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
110. Lane, S. ; Yeomans, A. ; Shakir, S. Revisione sistematica delle segnalazioni spontanee di miocardite e pericardite nei trapiantati e nei pazienti immunocompromessi a seguito della vaccinazione mRNA COVID-19. *BMJ Open* 2022, 12, e060425. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
111. Naik, R. FDA: Base riassuntiva per l'azione normativa. fda.gov. 2021. Disponibile online: <https://www.fda.gov/media/151733/download> (consultato l'8 novembre 2022).
112. Tschöpe, C. ; Ammirati, E. ; Bozkurt, B. ; Caforio, A.L.P. ; Cooper, L.T.; Felix, S.B. ; Hare, J.M. ; Heidecker, B. ; Heymans, S. ; Hübner, N.; et al. Miocardite e cardiomiopatia infiammatoria: prove attuali e direzioni future. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021, 18, 169-193. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
113. Mansanguan, S. ; Charunwatthana, P. ; Piyaphanee, W. ; Dechkhajorn, W. ; Poolcharoen, A. ; Mansanguan, C. Manifestazione cardiovascolare del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 negli adolescenti. *Trop. Med. Infetta. Dis.* 2022, 7, 196. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Müller, C. ; Buergin, N. ; Lopez-Ayala, P. ; Hirsiger, J.R. ; Mueller, P. ; mediana, D. ; Glarner, N. ; Rumora, K. ; Herrmann, T.; Koechlin, L.; et al. Differenze specifiche per sesso nell'incidenza delle lesioni miocardiche dopo la vaccinazione di richiamo mRNA-1273 COVID-19. *Eur. J. Heart Fail*, 2023; *manoscritto d'autore accettato*. [[Google](#)]

[Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

115. Manno, E.C. ; Amodio, D. ; Cotugno, N. ; Rossetti, C. ; Giancotta, C. ; Santilli, V. ; Zangari, P. ; Rotulo, G.A. ; Villani, A. ; Giglioni, E.; et al. Livelli più elevati di troponina al ricovero sono associati a lesioni persistenti di risonanza magnetica cardiaca nei bambini che sviluppano miocardite dopo la vaccinazione COVID-19 basata su mRNA. *Pediatr. Infetta. Dis. J.* **2023**, *42*, 166–171. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Dowd, E. *Causa sconosciuta: l'epidemia di morti improvvise nel 2021 e nel 2022*; Difesa della salute dei bambini: Washington, DC, USA, 2022. [[Google Scholar](#)]
117. Dowd, E. ; Nunes, Y. ; Alegria, C. Dati sulla disabilità negli Stati Uniti: parte 4—Relazione con le morti in eccesso. Ufficio di statistica del lavoro (BLS). Phinancetechnologies.com. 2022. Disponibile online: <https://phinancetechnologies.com/HumanityProjects/US%20Disabiliti es%20-%20Part4.htm> (consultato l'8 novembre 2022).
118. Therapeutic Goods Administration (TGA), FOI Risposta 4093-02. Riunione del comitato consultivo sui vaccini (ACV), 22 minuti sul punto 2.1, vaccino BNT162b2 [mRNA]. 2021. Disponibile online: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-03/foi-4093-02.pdf> (consultato il 7 aprile 2023).
119. Angeli, F.; Spanevello, A. ; Reboldi, G.; Visca, D. ; Verdecchia, P. Vaccini SARS-CoV-2: luci e ombre. *Eur. J. Stagista. Med.* **2021**, *88*, 1–8. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
120. Angeli, F.; Reboldi, G.; Trapasso, M. ; Zappa, M. ; Spanevello, A. ; Verdecchia, P. COVID-19, vaccini e carenza di ACE2 e altre angiotensinasi. Chiusura del ciclo sull'"effetto Spike". *Eur. J. Stagista. Med.* **2022**, *103*, 23–28. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
121. Kuhn, C.C. ; Basnet, N. ; Bodakuntla, S. ; Alvarez-Brecht, P. ; Nichols, S. ; Martinez-Sanchez, A. ; Agostini, L. ; Soh, Y.M. ; Takagi, J. ; Biertümpfel, C.; et al. Osservazione diretta Cryo-ET della deformazione piastrinica indotta dalla proteina spike SARS-CoV-2.

- Nat. Comune.* **2023**, *14*, 620. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
122. Zheng, Y. ; Zhao, J. ; Li, J. ; Guo, Z.; Sheng, J. ; Ye, X.; Jin, G.; Wang, C. ; Chai, W. ; Yan, J.; et al. La proteina spike SARS-CoV-2 provoca coagulazione del sangue e trombosi per legame competitivo all'eparin solfato. *Int. J. Biol. Macromol.* **2021**, *193*, 1124–1129. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Ryu, J.K. ; Sozmen, E.G.; Dixit, K. ; Montano, M. ; Matsui, Y. ; Liu, Y. ; Helmy, E. ; Deerinck, T.J. ; Yan, Z.; Schuck, R.; et al. La proteina spike SARS-CoV-2 induce coaguli di sangue infiammatori anormali neutralizzati dall'immunoterapia con fibrina. *bioRxiv* **2021**. preprint. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
124. Boschi, C. ; Scheim, D.E. ; Bancod, A. ; Militello, M. ; Bideau, M.L. ; Colson, P. ; Fantini, J. ; Scola, B. La proteina Spike SARS-CoV-2 induce l'emoagglutinazione: implicazioni per le morbilità e le terapie del COVID-19 e per gli effetti avversi del vaccino. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 15480. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
125. Purnell, M.C. ; Skrinjar, T.J. Miglioramento del campo bioelettrico: l'influenza sul potenziale della membrana e sulla migrazione cellulare in vitro. *Adv. Wound Care* **2016**, *5*, 539–545. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
126. Purnell, M.C. ; Skrinjar, T.J. La disassocia elettroforetica degli ioni cloruro e l'influenza sull'anisotropia diamagnetica nelle membrane cellulari. *Discov. Med.* **2016**, *22*, 257–273. [[Google Scholar](#)]
127. Papasimakis, N. ; Fedotov, V.A. ; Savinov, V. ; Raybould, T.A. ; Zheludev, N.I. Eccitazioni toroidali elettromagnetiche nella materia e nello spazio libero. *Nat. Mater.* **2016**, *15*, 263–271. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Purnell, M.C. ; Butawan, M.B.A. ; Ramsey, R.D. Bio-field array: Un'eccitazione toroidale elettromagnetica dielettroforetica per ripristinare e mantenere il rapporto aureo negli eritrociti umani. *Fisiol. Rep.* **2018**, *6*, e13722. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
129. Kooijman, S. ; Meurs, I.; van der Stoep, M. ; Habets, K.L. ; Lammers, B.

; Berbée, J.F.; Havekes, L.M.; van Eck, M. ; Romijn, J.A. ; Korporaal, S.J.; et al. La carenza ematopoietica del recettore dell'acetilcolina  $\alpha 7$  aumenta l'infiammazione e lo stato di attivazione piastrinica, ma non aggrava l'aterosclerosi. *J. Thromb. Haemost.* 2015, 13, 126-135.

[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

130. Li, J.X.; Wang, Y.H. ; Bair, H. ; Hsu, S.B. ; Chen, C. ; Wei, J.C. ; Lin, C.J. Valutazione del rischio di occlusione vascolare retinica dopo la vaccinazione COVID-19. *Vaccini NPJ* 2023, 8, 64. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

131. Herrera-Comoglio, R. ; Lane, S. Trombocitopenia immunitaria indotta dal vaccino e trombosi dopo il vaccino Sputnik V. *N. Engl. J. Med.* 2022,387, 1431-1432. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

132. Buoninfante, A. ; Andeweg, A. ; Baker, A.T.; Borad, M. ; Crawford, N. ; Dogné, J.M. ; Garcia-Azorin, D. ; Greinacher, A. ; Helfand, R. ; Hviid, A.; et al. Comprendere la trombosi con sindrome da trombocitopenia dopo la vaccinazione COVID-19. *Vaccini NPJ* 2022, 7, 141. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

133. Leung, H.H.L. ; Perdomo, J. ; Ahmadi, Z.; Zhen, S.S. ; Rashi, F.N. ; Enjeti, A. ; Ting, S.B. ; Chong, J.J.H. ; Chong, B.H. NETosi e trombosi nella trombocitopenia trombotica immunitaria indotta dal vaccino. *Nat. Comune.* 2022, 13, 5206. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

134. Greinacher, A. ; Schönborn, L. ; Siegerist, F.; Steil, L. ; Palankar, R. ; Handtke, S. ; Reder, A. ; Thiele, T.; Aurich, K. ; Methling, K.; et al. Patogenesi della trombocitopenia trombotica immunitaria indotta dal vaccino (VITT). *Seminari Hematol.* 2022, 59, 97-107. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

135. Talotta, R. ; Robertson, E.S. Anticorpi antifosfolipidi e rischio di trombofilia vaccinale post-COVID-19: la cannuccia che rompe la schiena dei cammelli? *Fattore di crescita delle citochine Rev.* 2021, 60, 52-60. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

136. Khavinson, V. ; Terekhov, A. ; Kormilets, D. ; Maryanovich, A. Homologia tra SARS CoV-2 e proteine umane. *Sci. Rappresentante*

del 2021, 11, 17199. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

137. Kelleni, M. Vaccinazione SARS-CoV-2, autoimmunità, miglioramento del Covid-19 dipendente dagli anticorpi e altri potenziali rischi: sotto la punta dell'iceberg. *Int. J. Pulm. Respirare. Sci.* 2021, 5, 555658. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
138. Alqatari, S. ; Ismail, M. ; Hasan, M. ; Bukhara, R. ; Al Argan, R. ; Alwaheed, A. ; Alkhafaji, D. ; Ahmed, S. ; Hadhiah, K. ; Alamri, T.; et al. Emergere di malattie autoimmuni post vaccino COVID-19: uno studio a un unico centro. *Infetta. Resistenza alla droga.* **2023**, 16, 1263-1278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
139. Rodriguez, Y. ; Rojas, M. ; Beltran, S. ; Polo, F.; Camacho-Dominguez, L. ; Morales, S.D. ; Gershwin, M.E. ; Anaya, J.M. Condizioni autoimmuni e autoinfiammatorie dopo la vaccinazione COVID-19. Nuovi casi di relazione e revisione aggiornata della letteratura. *J. Autoimmune.* 2022, 132, 102898. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
140. Lansang, R.P. ; Amdemichael, E. ; Sajic, D. Pemfigo IgA dopo la vaccinazione COVID-19: un caso clinico. *SAGE Open Med. Case Rep.* **2023**, 11, 2050313X231181022. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
141. Minakawa, S. ; Matsuzaki, Y. ; Yao, S. ; Sagara, C. ; Akasaka, E. ; Koga, H. ; Ishii, N. ; Hashimoto, T.; Sawamura, D. Caso clinico: un caso di epidermolisi bullosa acquisita con anticorpi della zona di membrana anti-basement IgG e IgM recidivati dopo la vaccinazione mRNA COVID-19. *Fronte. Med.* **2023**, 10, 1093827. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
142. Makiyama, A. ; Abe, Y. ; Furusawa, H. ; Kogami, M. ; Ando, T.; Tada, K. ; Onimaru, M. ; Ishizu, A. ; Yamaji, K. ; Tamura, N. Poliarterite nodosa diagnosticata in un giovane maschio dopo il vaccino COVID-19: un caso clinico. *Mod. Reumatolo. Caso rappresentante* **2023**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
143. Takedani, K. ; Notsu, M. ; Ishiai, N. ; Asami, Y. ; Uchida, K. ; Kanasaki, K. Malattia di Graves dopo l'esposizione al vaccino SARS-CoV-2: un caso clinico e una revisione della letteratura. *BMC Endocr. Disordine.*

- 2023**, 23, 132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
144. Morimoto, N. ; Mori, T.; Shioji, S. ; Taguchi, T.; Watanabe, H. ; Sakai, K. ; Mori, K. ; Yamamura, A. ; Hanioka, A. ; Akagi, Y.; et al. Nefropatia IgA rapidamente progressiva con lesioni simili alla glomerulonefrite membranoproliferative in un uomo anziano dopo la terza dose di un vaccino mRNA COVID-19: un caso clinico. *BMC Nephrol.* **2023**, 24, 108. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
145. Aochi, S. ; Uehara, M. ; Yamamoto, M. Malattia correlata alle IgG4 che emerge dopo la vaccinazione mRNA COVID-19. *Stagista. Med.* **2023**, 62, 1547–1551. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
146. Cam, F.; Gok, G.; Celiker, H. uveite anteriore granulomatosa a seguito della vaccinazione COVID-19 basata su mRNA: un caso clinico. *Indiano J. Ophthalmol.* **2023**, 71, 1033–1035. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
147. Yamamoto, M. ; Keino, D. ; Sumii, S. ; Yokosuka, T.; Goto, H. ; Inui, A. ; Sogo, T.; Kawakami, M. ; Tanaka, M. ; Yanagimachi, M. Anemia aplastica grave associata all'epatite a seguito della vaccinazione mRNA COVID-19. *Stagista. Med.* **2023**, 62, 1813–1816. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Talotta, R. I vaccini a base di RNA COVID-19 mettono a rischio di malattie immunomediate? In risposta alla "potenziale reattività crociare antigenica tra SARS-CoV-2 e tessuto umano con un possibile legame con un aumento delle malattie autoimmuni". *Clin. Immunol.* 2021, 224, 108665. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
149. Irrgang, P. ; Gerling, J. ; Kocher, K. ; Lapuente, D. ; Steininger, P. ; Habenicht, K. ; Wytopil, M. ; Beileke, S. ; Schäfer, S. ; Zhong, J.; et al. La classe passa verso anticorpi IgG4 non infiammatori e specifici del picco dopo la ripetuta vaccinazione mRNA SARS-CoV-2. *Sci. Immunol.* **2023**, 8, eade2798. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
150. Uversky, V.N. ; Redwan, E.M. ; Makis, W. ; Rubio-Casillas, A. Gli anticorpi IgG4 indotti dalla vaccinazione ripetuta possono generare tolleranza immunitaria alla proteina Spike SARS-CoV-2. *Vaccini*

**2023**, 11, 991. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

151. Patel, N.R. ; Anzalone, M.L. ; Buja, L.M. ; Elghetany, M.T. Morte cardiaca improvvisa dovuta al coinvolgimento dell'arteria coronaria da malattia correlata alle IgG4: una complicanza rara e grave di una malattia rara. *Arco. Pathol. Laboratorio. Med.* 2014, 138, 833–836. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
152. Gutierrez, P.S. ; Schultz, T.; Siqueira, S.A.; de Figueiredo Borges, L. Morte coronarica improvvisa dovuta a malattia correlata a IgG4. *Cardiovasc. Pathol.* 2013,22, 505–507. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
153. Martín-Nares, E. ; Saavedra-González, V. ; Fagundo-Sierra, R. ; Santinelli-Núñez, B.E. ; Romero-Maceda, T.; Calderón-Vasquez, K. ; Hernandez-Molina, G. Catene leggere prive di immunoglobuline sierica e loro associazione con fenotipi clinici, sierologia e attività in pazienti con malattia correlata a IgG4. *Sci. Rep.* 2021, 11, 1832. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
154. Tsai, H.C. ; Tung, H.Y. ; Liu, C.W. ; Su, C.F.; Sun, Y.S. ; Chen, W.S. ; Chen, M.H. ; Lai, C.C. ; Liao, H.T.; Yang, Y.Y.; et al. Significato di un'elevata IgG4 sierica nella malattia correlata a IgG4 completa o non completa - un'indagine retrospettiva di 845 pazienti e la sua rilevanza clinica. *Clin. Reumatolo.* 2022,41, 115–122. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
155. Campochiaro, C. ; Ramirez, G.A. ; Bozzolo, E.P. ; Lanzillotta, M. ; Berti, A. ; Baldissera, E. ; Dagna, L. ; Praderio, L. ; Scotti, R. ; Tresoldi, M.; et al. Malattia correlata alle IgG4 in Italia: caratteristiche cliniche ed esiti di una grande coorte di pazienti. *Scansionato. J. Reumatolo.* 2016, 45, 135–145. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
156. Wallace, Z.S. ; Zhang, Y. ; Perugino, C.A. ; Naden, R. ; Choi, H.K. ; Stone, J.H. ; Comitato dei criteri di classificazione ACR/EULAR IgG4-RD. Fenotipi clinici della malattia correlata a IgG4: un'analisi di due coorti trasversali internazionali. *Ann. Rheum. Dis.* 2019, 78, 406–412. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
157. Chen, L.Y.C. ; Mattman, A. ; Seidman, M.A. ; Carruthers, M.N. Malattia

- correlata alle IgG4: cosa deve sapere un ematologo. *Haematologica* 2019, 104, 444–455. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
158. Lin, W. ; Lu, S. ; Chen, H. ; Wu, Q.; Fei, Y. ; Li, M. ; Zhang, X.; Tian, X.; Zheng, W. ; Leng, X.; et al. Caratteristiche cliniche della malattia correlata all'immunoglobulina G4: uno studio prospettico su 118 pazienti cinesi. *Reumatologia* 2015, 54, 1982-1990. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
159. Della-Torre, E. ; Lanzillotta, M. ; Doglioni, C. Immunologia della malattia correlata alle IgG4. *Clin. Exp. Immunol.* 2015, 181, 191–206. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
160. Pietra, J.R. Aortite, periaortite e fibrosi retroperitoneale, come manifestazioni di malattia sistemica correlata alle IgG4. *Curr. Opin. Reumatolo.* 2011, 23, 88–94. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
161. Prapruttam, D. ; Hedgire, S.S. ; Mani, S.E. ; Chandramohan, A. ; Shyamkumar, N.K. ; Harisinghani, M. Tubercolosi--il grande imitato. *Semin. Ultrasuoni TC MR* 2014, 35, 195–214. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
162. (PHMPT) Sanità pubblica e professionisti medici per la trasparenza, documenti di Pfizer. 2022. Disponibile online: <https://phmpt.org/> (consultato il 10 luglio 2023).
163. Pfizer. 5.3.6 Analisi cumulativa della post-autorizzazione delle segnalazioni di eventi avversi di PF-07302048 (BNT162B2) ricevuta fino al 28-Feb-2021. FDA-CBER-2021-5683-0000054. Salute pubblica e professionisti medici per la trasparenza (PHMPT). Disponibile online: <https://phmpt.org/pfizer-16-plus-documents/> (consultato il 14 luglio 2023).
164. Nuovo, G.J. ; Suster, D. ; Sawant, D. ; Mishra, A. ; Michaille, J.J. ; Tili, E. L'amplificazione del danno del SNC nella malattia di Alzheimer dovuta all'infezione da SARS-CoV2. *Ann. Diagn. Pathol.* 2022, 61, 152057. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
165. Rastogi, A. ; Bingeliene, A. ; Strafella, A.P. ; Tang-Wai, D.F.; Wu, P.E. ; Mandell, D.M. Cambiamenti reversibili della risonanza magnetica

neurologica e cerebrale dopo la vaccinazione COVID-19: un caso clinico. *J. Neuroradiol.* 2022, 49, 428-430. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

166. Rhea, E.M. ; Logsdon, A.F.; Hansen, K.M. ; Williams, L.M. ; Reed, M.J. ; Baumann, K.K. ; Holden, S.J. ; Raber, J. ; Banche, W.A. ; Erickson, M.A. La proteina S1 di SARS-CoV-2 attraversa la barriera emato-encefalica nei topi. *Nat. Neurosci.* 2021, 24, 368-378. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
167. Mörz, M. Un caso clinico: encefalite necrotizzante multifocale e miocardite dopo la vaccinazione mRNA BNT162b2 contro il COVID-19. *Vaccini* 2022,10, 1651. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
168. Kim, E.S. ; Jeon, M.T.; Kim, K.S. ; Lee, S. ; Kim, S. ; Kim, D.G. Le proteine Spike di SARS-CoV-2 inducono cambiamenti patologici nella consegna molecolare e nella funzione metabolica nelle cellule endoteliali cerebrali. *Virus* 2021, 13, 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
169. Khaddaj-Mallat, R. ; Aldib, N. ; Bernard, M. ; Paquette, A.S. ; Ferreira, A. ; Lecordier, S. ; Saghatelian, A. ; Flamand, L. ; ElAli, A. SARS-CoV-2 deregola le funzioni vascolari e immunitarie dei periciti cerebrali attraverso la proteina Spike. *Neurobiol. Dis.* 2021, 161, 105561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
170. Fontes-Dantas, F.L. ; Fernandes, G.G.; Gutman, E.G.; De Lima, E.V. ; Antonio, L.S. ; Hammerle, M.B. ; Mota-Araujo, H.P. ; Colodeti, L.C. ; Araújo, S.M.B. ; Froz, G.M.; et al. La proteina Spike SARS-CoV-2 induce una disfunzione cognitiva a lungo termine mediata da TLR4 che ricapitola la sindrome post-COVID-19 nei topi. *Rappresentante cellulare* **2023**, 42, 112189. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
171. Oh, J. ; Cho, W.H. ; Barcelon, E. ; Kim, K.H. ; Hong, J. ; Lee, S.J. La proteina spike SARS-CoV-2 induce deficit cognitivo e comportamenti simili all'ansia nel topo attraverso la morte neuronale ippocampale autonoma non cellulare. *Sci. Rappresentante del* 2022, 12, 5496. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

172. Tillman, T.S. ; Chen, Q.; Bondarenko, V. ; Coleman, J.A. ; Xu, Y. ; Tang, P. SARS-CoV-2 Spike Protein Downregola la superficie cellulare  $\alpha 7nAChR$  attraverso un motivo elicoidale nel collo Spike. *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14*, 689–698. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
173. Rong, Z.; Mai, H. ; Kapoor, S. ; Puelles, V.G.; Czogalla, J. ; Schädler, J. ; Vering, J. ; Delbridge, C. ; Steinke, H. ; Frenzel, H.; et al. Accumulo di proteine di picco SARS-CoV-2 nell'asse cranio-meninges-cervello: potenziali implicazioni per le complicanze neurologiche a lungo termine nel post-COVID-19. *bioRxiv2023*, pre stampa. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
174. Olajide, O.A. ; Iwuanyanwu, V.U. ; Adegbola, O.D. ; Al-Hindawi, A.A. SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein S1 induce neuroinfiammazione nella microglia BV-2. *Mol. Neurobiol.* *2022*, *59*, 445–458. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
175. Wu, Z.; Zhang, X.; Huang, Z.; Ma, K. Le proteine SARS-CoV-2 interagiscono con l'alfa sinucleina e inducono la patologia simile al corpo di Lewy in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* *2022*, *23*, 3394. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
176. Winkler, E.S. ; Bailey, A.L. ; Kafai, N.M. ; Sharmila, N. ; McCune, B.T.; Jinsheng, Y. ; Fox, J.M. ; Chen, R.E. ; Earnest, J.J. ; Keeler, S.P.; et al. L'infezione da SARS-CoV-2 di topi transgenici ACE2- umani causa grave infiammazione polmonare e compromissione della funzione. *Nat. Immunol.* *2020*, *21*, 1327–1335. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
177. Lykhmus, O.; Kalashnyk, O.; Skok, M. La modulazione allosterica positiva dei recettori dell'acetilcolina nicotinic Alpha7 migliora transitoriamente la memoria ma aggrava l'infiammazione nei topi trattati con LPS. *Fronte. Neurosci Invecchiati.* *2020*, *11*, 359. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
178. Lykhmus, O.; Kalashnyk, O.; Koval, L. ; Krynina, O.; Komisarenko, S. ; Skok, M. L'immunizzazione con un frammento 674-685 della proteina spike SARS-Cov-2 induce la neuroinfiammazione e compromette la memoria episodica dei topi. *Biochem. Biophys. Res. Comune.* *2022*,

- 622, 57–63. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
179. Villeda, S.A. ; Luo, J. ; Mosher, K.I. ; Zou, B. ; Britschgi, M. ; Bieri, G.; Stan, T.M. ; Fainberg, N. ; Ding, Z.; Eggel, A.; et al. L'ambiente sistemico che invecchia regola negativamente la neurogenesi e la funzione cognitiva. *Natura* 2011, 477, 90-94. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
180. Fernández-Castañeda, A. ; Lu, P. ; Geraghty, A.C. ; Canzone, E. ; Lee, M.H. ; Wood, J. ; O'Dea, M.R. ; Dutton, S. ; Shamardani, K. ; Nwangwu, K.; et al. Il lieve COVID respiratorio può causare la disregolazione delle cellule neurali multi-linee e della mielina. *Cella* 2022, 185, 2452–2468.e16. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
181. Shrestha, N.K. ; Burke, P.C. ; Nowacki, A.S. ; Simon, J.F.; Hagen, A. ; Gordon, S.M. Efficacia del vaccino bivalente per la malattia da Coronavirus 2019. *Open Forum Infect. Dis.* **2023**, 10, ofad209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
182. Coleman, J.M. ; Naik, C. ; Holguin, F.; Ray, A. ; Ray, P. ; Trudeau, J.B. ; Wenzel, S.E. Espressione epiteliale di eotassina-2 ed eotassina-3: relazione con la gravità dell'asma, l'eosinofilia luminale e l'età all'insorgenza. *Torace* 2012, 67, 1061-1066. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
183. Rojas-Ramos, E. ; Avalos, A.F.; Perez-Fernandez, L. ; Cuevas-Schacht, F.; Valencia-Maqueda, E. ; Teran, L.M. Ruolo delle chemochine RANTES, delle proteine chemiotattiche dei monociti-3 e -4 e delle eotassine-1 e -2 nell'asma infantile. *Eur. Respirare. J.* 2003, 22, 310–316. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
184. Holgate, S.T. *Mucosal Immunology*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2015. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
185. Nyström, S. ; Hammarström, P. Amileoidegenesi della proteina Spike SARS-CoV-2. *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 8945–8950. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
186. Maatuk, N. ; Samson, A.O. Modellazione del meccanismo di legame dell'Aβ1-42 di Alzheimer ai recettori nicotinici dell'acetilcolina basato

sulla somiglianza con le  $\alpha$ -neurotossine del serpente.

*Neurotossicologia* 2013, 34, 236–242. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

187. Lasala, M. ; Fabiani, C. ; Corradi, J. ; Antollini, S. ; Bouzat, C. Modulazione molecolare del recettore nicotinico  $\alpha 7$  umano da parte dei peptidi amiloide- $\beta$ . *Fronte. Cella. Neurosci.* 2019, 13, 37. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
188. Dhakal, S. ; Wyant, C.E. ; George, H.E. ; Morgan, S.E. ; Rangachari, V. Il dominio C-terminale simile al prione di TDP-43 e  $\alpha$ -sinucleina interagisce sinergicamente per generare fibrille ibride neurotossiche. *J. Mol. Biol.* 2021, 433, 166953. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
189. Tetz, G.; Tetz, V. I domini simili al prione nella proteina Spike di SARS-CoV-2 differiscono tra le sue varianti e consentono cambiamenti nell'affinità con ACE2. *Microrganismi* 2022, 10, 280. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
190. Nonaka, T.; Hasegawa, M. TDP-43 Pioni. *Cold Spring Harb. Prospettiva. Med.* 2018, 8, a024463. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
191. Classen, J. Vaccini a base di RNA COVID-19 e rischio di malattia da prioni. *Microbiol. Infetta. Dis.* 2021, 5, 1-3. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
192. Idrees, D. ; Kumar, V. Interazioni proteiche spike SARS-CoV-2 con proteine amiloidogene: potenziali indizi per la neurodegenerazione. *Biochem. Biophys. Res. Comune.* 2021, 554, 94-98. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
193. Kuvandik, A. ; Özcan, E. ; Serin, S. ; Sungurtekin, H. Malattia di Creutzfeldt-Jakob dopo la vaccinazione COVID-19. *Turco. J. Terapia intensiva* 2021, 20, 61–64. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
194. Wang, F.; Wang, X.; Yuan, C.G.; Ma, J. Generare un prione con proteina prionica ricombinante espressa battericamente. *Scienza* 2010, 327, 1132–1135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
195. Giovane, M.J. ; O'Hare, M. ; Matiello, M. ; Schmahmann, J.D. Malattia di Creutzfeldt-Jakob in un uomo con COVID-19: neurodegenerazione accelerata da SARS-CoV-2? *Cervello Behav. Immune.* 2020, 89, 601–

603. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
196. d'Errico, P. ; Meyer-Luehmann, M. Meccanismi di diffusione patogena delle proteine Tau e Abeta nella malattia di Alzheimer. *Fronte. Invecchiamento Neurosci.* **2020**, *12*, 265. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
197. Duda, J.E. ; Lee, V.M. ; Trojanowski, J.Q. Neuropatologia degli aggregati di sinucleina. *J. Neurosci. Res.* *2000*, *61*, 121–127. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
198. Stefano, G.B. Informazioni storiche sulle infezioni e sui disturbi associati a sequele neurologiche e psichiatriche simili al COVID lungo. *Med. Sci. Monit.* *2021*, *27*, e931447. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
199. MedAlerts.org. Questo è VAERS ID 1754471. Centro nazionale di informazione sui vaccini: 2021. Disponibile online: <https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php> (consultato il 4 luglio 2023).
200. MedAlerts.org. Questo è VAERS ID 1777781. Centro nazionale di informazione sui vaccini: 2021. Disponibile online: <https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php> (consultato il 4 luglio 2023).
201. Ufficio Australiano di Statistica (ABS). Statistiche provvisorie sulla mortalità: periodo di riferimento: gennaio-dicembre 2022; abs.gov.au, 2023. Disponibile online: <https://www.abs.gov.au/statistics/health/causes-death/provisional-mortality-statistics/jan-dec-2022> (consultato il 7 luglio 2023).
202. Ufficio Australiano di Statistica (ABS). *Statistiche provvisorie sulla mortalità*; Australian Bureau of Statistics (ABS): Canberra, Australia, 2023.
203. Kuo, P.H. ; Chiang, C.H. ; Wang, Y.T.; Doudeva, L.G.; Yuan, H.S. La struttura cristallina del complesso TDP-43 RRM1-DNA rivela il riconoscimento specifico degli acidi nucleici ricchi di UG e TG. *Acidi Nucleici Res.* *2014*, *42*, 4712–4722. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

204. Re, O.D. ; Gitler, A.D. ; Più breve, J. La punta dell'iceberg: proteine leganti l'RNA con domini simili ai prioni nelle malattie neurodegenerative. *Brain Res.* **2012**, *1462*, 61–80. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
205. Tavassoly, O.; Safavi, F.; Tavassoly, I. Semina l'aggregazione delle proteine cerebrali da parte di SARS-CoV-2 come possibile complicazione a lungo termine dell'infezione da COVID-19. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, *11*, 3704–3706. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
206. Mueller, B.K. ; Subramaniam, S. ; Senes, A. Un motivo di associazione transmembrana frequente, mediato da GxxxG-, è ottimizzato per la formazione di legami idrogeno Calpha-H interelici. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, *111*, E888–E895. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
207. Prusiner, S.B. Le nuove particelle infettive proteiche causano scrapie. *Scienza* 1982, *216*, 136–144. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
208. Decock, M. ; Stanga, S. ; Octave, J.N. ; Dewachter, I. ; Smith, S.O.; Constantinescu, S.N. ; Kienlen-Campard, P. Le glicine dei motivi transmembrana APP GXXXG/GXXXA promuovono la formazione di oligomeri abeta patogeni nelle cellule. *Fronte. Neurosci Invecchiati.* 2016, *8*, 107. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
209. Seneff, S. ; Vicino, G. Peggio della malattia? Revisione di alcune possibili conseguenze non intenzionali dei vaccini mRNA contro il COVID-19. *Int. J. Pratica di teoria dei vaccini. Res.* 2021, *2*, 38–79. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
210. Liu-Yesucevitz, L. ; Bilgutay, A. ; Zhang, Y.J. ; Vanderweyde, T.; Citro, A. ; Mehta, T.; Zaarur, N. ; McKee, A. ; Bowser, R. ; Sherman, M.; et al. La proteina legante il DNA catrame-43 (TDP-43) si associa ai granuli di stress: Analisi delle cellule in coltura e del tessuto cerebrale patologico. *PLoS ONE* 2010, *5*, e13250. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
211. Bosco, D.A. ; Lemay, N. ; Ko, H.K. ; Zhou, H. ; Burke, C. ; Kwiatkowski, T.J., Jr. ; Sapp, P. ; McKenna-Yasek, D. ; Brown, R.H., Jr. ; Hayward,

- L.J. Le proteine FUS mutanti che causano la sclerosi laterale amiotrofica si incorporano nei granuli di stress. *Hum. Mol. Genet.* 2010, 19, 4160–4175. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
212. Cox, P.A. ; Più Ricco, R. ; Metcalf, J.S. ; Banack, S.A. ; Codd, G.A. ; Bradley, W.G. Cianobatteri ed esposizione BMAA dalla polvere del deserto: un possibile legame con la SLA sporadica tra i veterani della guerra del Golfo. *Amyotroph. Scler laterale.* 2009, 10 (Suppl S2), 109–117. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
213. Stefano, G.B. ; Buttiker, P. ; Weissenberger, S. ; Anders, M. ; Raboch, J. ; Ptacek, R. ; Kream, R.M. Potenziale coinvolgimento del prione nella lunga neuropatologia COVID-19, incluso il comportamento. *Cella. Mol. Neurobiol.* **2023**, 43, 2621–2626. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
214. Donaldson, D.S. ; Bradford, B.M. ; Altro, K.J. ; Mabbott, N.A. Insorgenza accelerata della malattia da prioni del SNC nei topi co-infettati con un agente patogeno dell'elminto gastrointestinale durante la fase preclinica. *Sci. Rappresentante del 2020*, 10, 4554. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
215. Liddelow, S.A. ; Guttenplan, K.A. ; Clarke, L.E. ; Bennett, F.C. ; Bohlen, C.J. ; Schirmer, L. ; Bennett, M.L. ; Munch, A.E. ; Chung, W.S. ; Peterson, T.C.; et al. Gli astrociti reattivi neurotossici sono indotti da microglia attivata. *Natura* 2017, 541, 481–487. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
216. Makarava, N. ; Chang, J.C. ; Molesworth, K. ; Baskakov, I.V. La firma omeostatica gliale specifica per regione nelle malattie da prioni è sostituita da una firma di neuroinfiammazione uniforme, comune per le regioni del cervello e i ceppi di prioni con diversi tropismo cellulare. *Neurobiol. Dis.* 2020, 137, 104783. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
217. Xu, J. ; Wei, H. ; Tu, P. ; Sui, J. ; Xiu, J. ; Zhu, W. ; Xu, Q. Gli anticorpi non neutralizzanti agli epitopi lineari correlati alla SARS-Cov-2 inducono un comportamento psicotico nei topi. *Fronte. Mol. Neurosci.* **2023**, 16, 1177961. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

218. Kyriakopoulos, A.M. ; Nigh, G.; McCullough, P.A. ; Seneff, S.  
L'attivazione della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MAPK), p53 e l'inibizione dell'autofagia caratterizzano la neurotossicità indotta da proteine spike da sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Cureus* 2022, 14, e32361. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
219. Thomas, C.A. ; Paquola, A.C.M. ; Muotri, A.R. LINE-1 retrotrasposizione nel sistema nervoso. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2012, 28, 555–573. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
220. Terry, D.M. ; Devine, S.E. Livelli aberranti di espressione somatica LINE-1 e retrotrasposizione nei disturbi neurologici umani. *Fronte. Genet.* 2020, 10, 1244. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
221. Shamila, D. ; Alipoor, S.D. ; Moratz, E. ; Garssen, J. ; Movassaghi, M. ; Mirsaeidi, M. ; Adcock, I.M. Esosomi e miRNA esosomico nelle malattie respiratorie. *Mediatore. Infiammato.* 2016, 2016, 5628404. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
222. Visacri, M.B. ; Nicoletti, A.S. ; Pincinato, E.C. ; Loren, P. ; Saavedra, N. ; Saavedra, K. ; Salazar, L.A. ; Moriel, P. Ruolo dei miRNA come biomarcatori del COVID-19: una revisione dello stato e delle direzioni future per la ricerca in questo campo. *Biomarca. Med.* 2021, 15, 1785–1795. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
223. Pogue, A.I. ; Lukiw, W.J. microRNA-146a-5p, infezione virale neurotropica e malattia prionica (PrD). *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9198. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
224. Lukiw, W.J. ; Dua, P. ; Pogue, A.I. ; Eicken, C. ; Hill, J.M. Upregulation del micro RNA-146a (miRNA-146a), un marcatore per la neurodegenerazione infiammatoria, nella malattia sporadica di Creutzfeldt-Jakob (sCJD) e nella sindrome di Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS). *J. Tossicolo. Environ. Salute A* 2011, 74, 1460–1468. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
225. Norrby, E. Pioni e malattie da piegare le proteine. *J. Stagista. Med.* 2011, 270, 1–14. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

226. Horwich, A.L. ; Weissman, J.S. Conformazioni mortali: si piega male della proteina nella malattia da prioni. *Cella* 1997, 89, 499-510. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
227. Tripathi, U. ; Nchioua, R. ; Prata, L.G.P.L. ; Zhu, Y. ; Gerdes, E.O.W. ; Giorgadze, N. ; Pirtskhalava, T.; Parker, E. ; Xue, A. ; Espindola-Netto, J.M.; et al. SARS-CoV-2 causa la senescenza nelle cellule umane ed esacerba il fenotipo secretorio associato alla senescenza attraverso TLR-3. *Invecchiamento* 2021, 13, 21838-21854. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
228. Sfera, A. ; Thomas, K. ; Sfera, D. ; Anton, J. ; Andronescu, C. ; Jafri, N. ; Susanna, S. ; Kozlakidis, Z. I vaccini a RNA messaggero inducono la sincizia patologica? *Int. J. Pathol. Clin. Res.* 2022, 8, 137. [[Google Scholar](#)]
229. Huang, L. ; Jin, R. ; Li, J. ; Luo, K. ; Huang, T.; Wu, D. ; Wang, W. ; Chen, R. ; Xiao, G. L'affollamento macromolecolare converte il PrPC ricombinante umano nei beta-olimeri neurotossolubili. *FASEB J.* 2010, 24, 3536-3543. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
230. Dalgleish, A. Intervista al professor Angus Dalgleish. *Immunoterapia* 2016, 8, 1271-1276. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
231. Dalgleish, A. Come oncologo vedo le persone con cancro stabile progredire rapidamente dopo essere stati costretti ad avere un richiamo. Lettera al dottor Abbassi, caporedattore *BMJ*. [dailysceptic.org](https://dailysceptic.org). 2022. Disponibile online: <https://dailysceptic.org/2022/11/26/as-an-oncologist-i-am-seeing-people-with-stable-cancer-rapidly-progress-after-being-forced-to-have-a-booster/> (consultato l'11 giugno 2023).
232. Pio, R. ; Ajona, D. ; Ortiz-Espinosa, S. ; Mantovani, A. ; Lambris, J.D. Integrare il ciclo cancro-immunità. *Fronte. Immunol.* 2019, 10, 774. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
233. Alsaab, H.O.; Sau, S. ; Alzhrani, R. ; Tatiparti, K. ; Bhise, K. ; Kashaw, S.K. ; Lyer, A.K. Inibizione della segnalazione del checkpoint PD-1 e PD-L1 per l'immunoterapia del cancro: meccanismo, combinazioni ed

- esito clinico. *Fronte. Pharmacol.* 2017, 8, 561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
234. Bishawi, M. ; Bowles, D. ; Pla, M.M. ; Oakes, F.; Chiang, Y.S. ; Schroder, J. ; Milano, C. ; Vetro, C. Espressione di PD-1 e PD-L1 nel trapianto cardiaco. *Cardiovasc. Pathol.* 2021, 54, 107331. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
235. Loacker, L. ; Kimpel, J. ; Bánki, Z.; Schmidt, C.Q.; Griesmacher, A. ; Anliker, M. Aumento dell'espressione superficiale di PD-L1 sui granulociti e sui monociti del sangue periferico dopo la vaccinazione con mRNA SARS-CoV2 o vaccino vettore. *Clin. Chem. Laboratorio. Med.* 2022, 61, e17–e19. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
236. Diskin, C. ; Ryan, T.A.J. ; O'Neill, L.J. Modifica delle proteine da parte dei metaboliti nell'immunità. *Immunità* 2021, 54, 19-31. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
237. Mishra, R. ; Banerjea, A.C. SARS-CoV-2 Spike si rivolge all'asse USP33-IRF9 tramite miR-148a esosomiale per attivare la microglia umana. *Fronte. Immunol.* 2021,12, 656700. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
238. Seneff, S. ; Nigh, G.; Kyriakopoulos, A.M. ; McCoulough, P.A. Soppressione immunitaria innata mediante vaccinazioni con mRNA SARS-CoV-2: il ruolo di G-quadruplexi, esosomi e MicroRNA. *Food Chem. Tossicolo.* 2022, 164, 113008. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
239. Hofer, M.J. ; Li, W. ; Lim, S.L. ; Campbell, I.L. L'interferone-alfa di tipo I media una malattia neurologica più grave in assenza della molecola di segnalazione canonica interferone fattore regolatore 9. *J. Neurosci.* 2010, 30, 1149–1157. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
240. Rasmussen, S.A. ; Abul-Husn, N.S. ; Casanova, J.L. ; Daly, M.J. ; Rehm, H.L. ; Murray, M.F. L'intersezione tra genetica e COVID-19 nel 2021: anteprima del Simposio Rodney Howell 2021. *Genet. Med.* 2021, 23, 1001–1003. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
241. Liu, J. ; Wang, J. ; Xu, J. ; Xia, H. ; Wang, Y. ; Zhang, C. ; Chen, W. ; Zhang, H. ; Liu, Q.; Zhu, R.; et al. Indagini complete hanno rivelato

alterazioni fisiopatologiche coerenti dopo la vaccinazione con i vaccini COVID-19. *Cell Discov.* 2021, 7, 99. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

242. Li, S. ; Silvestri, V. ; Leslie, G.; Rebbeck, T.R. ; Neuhausen, S.L. ; Hopper, J.L. ; Nielsen, H.R. ; Lee, A. ; Yang, X.; McGuffog, L.; et al. Rischi di cancro associati alle varianti patogene di BRCA1 e BRCA2. *J. Clin. Oncol.* 2022, 40, 1529–1541. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
243. Nuovo, G.J. ; Magro, C. ; Shaffer, T.; Awad, H. ; Suster, D. ; Mikhail, S. ; Lui, B. ; Michaille, J.J. ; Liechty, B. ; Tili, E. Il danno cellulare endoteliale è la parte centrale del COVID-19 e un modello murino indotto dall'iniezione della subunità S1 della proteina spike. *Ann. Diagn. Pathol.* 2021, 51, 151682. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
244. Mezache, L. ; Nuovo, G.J. ; Suster, D. ; Tili, E. ; Awad, H. ; Radwański, P.B. ; Veeraraghavan, R. Correlati istologici, virali e molecolari delle malattie cardiache nel COVID-19 fatale. *Ann. Diagn. Pathol.* 2022, 60, 151983. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
245. Choi, J. Fauci: quantità di virus in "casi Delta rivoluzionari quasi identici" a non vaccinati. La collina: Thehill.com. 2021. Disponibile online: <https://thehill.com/homenews/sunday-talk-shows/565831-fauci-amount-of-virus-in-breakthrough-delta-cases-almost-identical/> (consultato il 7 aprile 2023).
246. Schwab, C. ; Domke, L.M. ; Hartmann, L. ; Stenzinger, A. ; Longerich, T.; Schirmacher, P. Caratterizzazione istopatologica della miocardite basata sull'autopsia dopo la vaccinazione anti-SARS-CoV-2-. *Clin. Res. Cardiol.* **2023**, 112, 431–440. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
247. Burkhardt, A. Studio di autopsia/istologia di Reutlingen: effetti collaterali delle vaccinazioni Corona. Presentazione della conferenza PowerPoint (in tedesco). Corona-blog.net. 2022. Disponibile online: <https://corona-blog.net/2022/03/10/reutlinger-autopsie-histologie-studie-nebenwirkungen-und-todesfaelle-durch-die-corona-impfungen/> (consultato il 7 aprile 2023).

248. Burkhardt, A. Conferenza di patologia: produzione di proteine Spike indotte dal vaccino nel cervello, negli organi ecc., ora provata. Report24.news. 2022. Disponibile online: <https://report24.news/pathologie-konferenz-impfinduzierte-spike-produktion-in-gehirn-u-a-organen-nun-erwiesen/> (consultato il 7 aprile 2023).
249. Domazet-Lošo, T. Vaccini mRNA: perché la biologia della retroposizione viene ignorata? *Geni* 2022, 13, 719. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
250. Dopp, K. ; Seneff, S. I dati sulla mortalità per COVID-19 e per tutte le cause per fascia di età rivelano che il rischio di mortalità indotta dal vaccino COVID è uguale o superiore al rischio di morte per COVID per tutte le fasce di età inferiore agli 80 anni al 6 febbraio 2022. *Vixra.org* 2022, 21, pre stampa. [[Google Scholar](#)]
251. Bajaj, V. ; Gadi, N. ; Spihlman, A.P. ; Wu, S.C. ; Choi, C.H. ; Moulton, V.R. Invecchiamento, immunità e COVID-19: in che modo l'età influenza la risposta immunitaria dell'ospite alle infezioni da coronavirus? *Fronte. Fisiol.* 2020, 11, 571416. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
252. Chen, Y. ; Li, C. ; Liu, F.; Ye, Z.; Song, W. ; Lee, A.C.Y. ; Shuai, H. ; Lu, L. ; A, K.K. ; Chan, J.F.; et al. Infezione da SARS-CoV-2 associata all'età e cambiamenti nella risposta immunitaria in un modello murino. *Emerg. I Microbi Infetta.* 2022, 11, 368–383. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
253. Vo, A.D. ; La, J. ; Wu, J.T.; Strymish, J.M. ; Ronan, M. ; Brophy, M. ; Do, N.V. ; Branch-Elliman, W. ; Fillmore, N.R. ; Monach, P.A. Fattori associati a un grave COVID-19 tra gli adulti vaccinati trattati negli ospedali statunitensi Veterans Affairs. *JAMA Netw. Aperto nel* 2022, 5, e2240037. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Nota dell'editore:** le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratori e non di MDPI e/o degli editori. MDPI e/o gli editori declinano la

responsabilità per qualsiasi danno alle persone o alla proprietà derivante da idee, metodi, istruzioni o prodotti a cui si fa riferimento nel contenuto.

© 2023 dagli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Condividi e cita

### Stile MDPI e ACS

Parry, P.I. ; Lefringhausen, A. ; Turni, C. ; Neil, C.J. ; Cosford, R. ; Hudson, N.J. ; Gillespie, J. "Spikeopatia": la proteina Spike COVID-19 è patogena, sia dall'mRNA del virus che del vaccino. *Biomedicine* **2023**, 11, 2287.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287>

### Stile AMA

Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J. "Spikeopatia": la proteina Spike COVID-19 è patogena, sia dall'mRNA del virus che del vaccino. *Biomedicinali*. 2023; 11(8):2287.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287>

### Stile Chicago/Turabian

Parry, Peter I., Astrid Lefringhausen, Conny Turni, Christopher J. Neil, Robyn Cosford, Nicholas J. Hudson e Julian Gillespie. 2023.  
"'Spikeopathy': la proteina Spike COVID-19 è patogena, sia dal virus che dal vaccino mRNA" *Biomedicines* 11, no. 8: 2287.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287>

Si noti che dal primo numero del 2016, questa rivista utilizza numeri di articolo invece di numeri di pagina. Vedi ulteriori dettagli [qui](#).