

Revisione

Versione non sottoposta a peer review

---

# Preoccupazioni riguardanti le trasfusioni di Prodotti sanguigni derivati dalla genetica Destinatari e proposte di vaccini per Misure specifiche

---

[Jun Ueda](#) <sup>\*</sup>, Hideyuki Motohashi, Yuriko Hirai, [Kenji Yamamoto](#), [Yasufumi Murakami](#), Masanori Fukushima, [Akinori Fujisawa](#) <sup>\*</sup>

Data di pubblicazione: 15 marzo 2024

doi: 10.20944/preprints202403.0881.v1

Parole chiave: vaccino COVID-19; vaccino genetico; prodotto sanguigno; trasfusione di sangue; proteine del picco; sindrome post-vaccinazione; valutazione del danno-beneficio; prione; spigheopatia; norma di ispezione; diagnostico criteri



Preprints.org è una piattaforma multidisciplinare gratuita che fornisce servizi di pre stampa si dedica alla realizzazione permanente delle prime versioni dei risultati della ricerca disponibile e citabile. Le pre stamp pubblicate su Preprints.org vengono visualizzate in Web of Scienza, Crossref, Google Scholar, Scilit, Europa PMC.

Copyright: questo è un articolo ad accesso aperto distribuito sotto Creative Commons Licenza di attribuzione che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione illimitati in qualsiasi formato medio, a condizione che l'opera originale sia opportunamente citata.

Disclaimer/Nota dell'editore: le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratore(i) e non di MDPI e/o redattore(i). MDPI e/o gli editori declinano ogni responsabilità per eventuali danni a persone o cose che ne derivano da qualsiasi idea, metodo, istruzione o prodotto a cui si fa riferimento nel contenuto.

Revisione

# Preoccupazioni riguardanti le trasfusioni di emoderivati Derivato da destinatari di vaccini genetici e Proposte di misure specifiche

Jun Ueda 1,\*<sup>1</sup>, Hideyuki Motohashi 2, Yuriko Hirai 3, Kenji Yamamoto 4, Yasufumi Murakami 5,  
Masanori Fukushima 6 e Akinori Fujisawa 7,\*

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Avanzate, Asahikawa Medical University, Asahikawa 078-8510, Hokkaido, Giappone; junueda@asahikawa-

med.ac.jp <sup>2</sup> Centro di ricerca preclinica, Ospedale universitario di medicina di Tokyo, 6-7-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Tokyo, Giappone; moto@tokyo-

med.ac.jp <sup>3</sup> MCL Corporation, Jimukino-Ueda edificio 603, 21 Sakaimachi Gojo-Takakurakado, Shimogyo-Ku, Kyoto 600-8191, Kyoto, Giappone; hirai@mcl-

corp.jp <sup>4</sup> Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare, Centro delle Vene Varicose, Okamura Memorial Hospital, 293-1 Kakita Shimizu-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-0904, Giappone;

<sup>5</sup> yamamoto@okamura.or.jp Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche, Facoltà di Ingegneria Avanzata, Università delle Scienze di Tokyo, 6-3-1 Nijjuku, Katsushika-ku, Tokyo 125-8585, Giappone; yasufumi@rs.tus.ac.jp

<sup>6</sup> Foundation of Learning Health Society Institute, Nagoya 450-0003, Aichi, Giappone; mfukushima@imrd.jp <sup>7</sup> Kokoro Medical Corporation, Clinica di medicina cardiovascolare Honbetsu, Honbetsu 089-3314, Hokkaido, Giappone; fujisawa.peace@mac.com

\* Corrispondenza: junueda@asahikawa-med.ac.jp (JU); fujisawa.peace@mac.com (AF);  
Tel.: +81-166-68-2385 (JU); +81-156-22-8888 (AF)

**Riassunto:** La pandemia di coronavirus è stata dichiarata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2020 e un programma globale di vaccinazione genetica è stato rapidamente implementato come soluzione fondamentale. Tuttavia, molti paesi in tutto il mondo hanno riferito che i cosiddetti vaccini genetici, come quelli che utilizzano mRNA modificato che codifica la proteina spike e le nanoparticelle lipidiche come sistema di somministrazione del farmaco, hanno provocato trombosi post-vaccinazione e conseguenti danni cardiovascolari, nonché un'ampia varietà di malattie che coinvolgono tutti gli organi e sistemi, compreso il sistema nervoso. In questo articolo, sulla base di queste circostanze e del volume di prove emerse di recente, richiamiamo l'attenzione dei professionisti medici sui vari rischi associati alle trasfusioni di sangue utilizzando prodotti sanguigni derivati da persone che hanno sofferto di COVID lungo e da malattie genetiche. destinatari del vaccino, compresi coloro che hanno ricevuto vaccini mRNA, e avanziamo proposte riguardanti test specifici, metodi di test e regolamenti per affrontare questi rischi. Ci aspettiamo che questa proposta serva come base per la discussione su come affrontare la sindrome post-vaccinazione e le sue conseguenze a seguito di questi programmi di vaccinazione genetica.

**Parole chiave:** vaccino COVID-19; vaccino genetico; prodotto sanguigno; trasfusione di sangue; proteine del picco; sindrome post-vaccinazione; valutazione del danno-beneficio; prione; spigheopatia; norma di ispezione; criteri diagnostici

## 1. Introduzione

L'11 marzo 2020, la pandemia di coronavirus è stata dichiarata dal Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [1] e i paesi hanno implementato attivamente le classiche misure di sanità pubblica, tra cui quarantena, isolamento, disinfezione e lockdown. Tuttavia, le speranze per un vaccino sono cresciute poiché il consenso generale era che una rapida immunità di gregge fosse la soluzione migliore per superare la pandemia. Dal 2021, come mezzo per combattere l'infezione da SARS-CoV-2, diverse aziende farmaceutiche globali tra cui Pfizer-BioNTech, Moderna e AstraZeneca hanno sviluppato vari vaccini genetici che utilizzano la proteina spike del ceppo Wuhan di SARS-CoV-2 come vaccino. antigene e rapido

la vaccinazione è stata promossa su scala globale [2,3]. Durante questo periodo sono stati condotti intensamente studi virologici sulla SARS-CoV-2 e il meccanismo patogeno di questo virus è stato chiarito in dettaglio [4,5]. In breve, i processi patogeni chiave includono il legame della proteina spike di SARS-CoV-2 al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) sulle cellule endoteliali vascolari, consentendo l'ingresso e l'amplificazione virale [6]; l'attivazione dell'aggregazione dei globuli rossi e delle piastrine da parte della proteina spike [7–11]; e la formazione di microtrombi [12,13].

Tuttavia, è stato riferito da vari paesi in tutto il mondo che i vaccini genetici come i vaccini a mRNA che codificano per le proteine spike hanno anche causato un'ampia varietà di malattie in tutti gli organi e sistemi, compreso il sistema nervoso, oltre alla trombosi e ai conseguenti disturbi cardiovascolari in destinatari del vaccino [14-21]. Questo perché quando il gene estraneo è stato introdotto in cellule autologhe utilizzando nanoparticelle lipidiche capaci di trasferimento genico (LNP) o altri mezzi, le proteine spike prodotte dall'mRNA o dal DNA introdotte tramite il vaccino genetico hanno indotto trombosi nel destinatario del vaccino. Sebbene le prove di problemi specifici siano state riportate individualmente, Parry et al. hanno proposto la teoria della spikeopatia (malattia del picco) come ipotesi che sintetizza tutte le prove per questo problema [22]. Inoltre, esistono due meccanismi generali attraverso i quali un gene modificato introdotto nell'organismo mediante vaccinazione genetica e alcuni degli antigeni prodotti a causa dell'espressione di quel gene possono essere trasmessi in tutto l'organismo.

Innanzitutto, gli LNP che incapsulano l'mRNA possono diffondersi nel corpo attraverso il flusso sanguigno dal sito di iniezione. È già stato dimostrato che gli LNP hanno la tendenza ad accumularsi in organi specifici, come fegato, milza, ovaie, testicoli e midollo osseo [22,23]. L'altro è il rilascio di molecole di mRNA pseudouridinate e di proteine spike sintetizzate come vescicole extracellulari, o esosomi, da cellule che hanno incorporato LNP. Questi esosomi vengono trasportati nella circolazione in tutto il corpo per raggiungere vari organi [24–27]. Ed è già stato dimostrato che le proteine spike prodotte dalle cellule che hanno assorbito il gene modificato viaggiano in tutto il corpo nel flusso sanguigno [28,29]. Pertanto, va sottolineato che il trasporto, la distribuzione e l'espressione dei componenti del vaccino genetico oltre il sito di somministrazione verso organi e tessuti dell'intero organismo dopo la vaccinazione comportano il rischio di indurre diverse condizioni.

Sebbene il 5 maggio 2023 il Direttore Generale dell'OMS abbia dichiarato la fine dell'emergenza sanitaria pubblica da COVID-19, la sindrome post-vaccinazione (PVS), causata dai vaccini genetici promossi in tutto il mondo e somministrati a miliardi di persone, è diventato un grave problema globale [19,21,27,30] che richiede una ragionevole valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso globale di vaccini genetici [27,31–33]. Dall'inizio della pandemia di coronavirus e della vaccinazione genetica, si è discusso molto sulla sicurezza dei prodotti sanguigni e sul loro utilizzo nelle trasfusioni [34-39].

Tuttavia, poiché all'inizio la patologia della SARS-CoV-2 non era completamente compresa, non vi è stata una discussione specifica basata su dati o analisi su cosa costituisse un problema e cosa potesse essere un rischio; sono state espresse solo preoccupazioni e non sono state tratte conclusioni o politiche chiare. Ad esempio, Jacobs et al. ha sostenuto che non vi era alcun obbligo di raccogliere o condividere lo stato di vaccinazione genetica dei donatori di sangue e che gli ospedali non erano tenuti a informare i pazienti sullo stato di vaccinazione genetica dei donatori di sangue [37], poiché non vi erano segnalazioni di problemi di salute derivanti dalla vaccinazione genetica in 2021. Tuttavia, questa argomentazione non era basata sui dati. Contrariamente alle aspettative iniziali, è stato riscontrato che i geni e le proteine dei vaccini genetici persistono nel sangue dei soggetti vaccinati per periodi di tempo prolungati [22,28,40–44], e una serie di eventi avversi derivanti dai vaccini genetici vengono ora scoperti segnalato in tutto il mondo. Roubinian et al. hanno riferito che le trasfusioni di plasma e componenti del sangue piastrinici raccolti prima e dopo la vaccinazione COVID-19 non erano associate ad un aumento degli esiti avversi nei riceventi trasfusioni che non avevano sviluppato COVID-19 [39]. Tuttavia, hanno valutato solo le preparazioni di plasma e piastrine, non le preparazioni di globuli rossi o sangue intero. Gli effetti a lungo termine rimangono poco chiari, poiché lo studio ha seguito i riceventi solo fino ai tassi di riammissione a 30 giorni.

Considerando la situazione attuale e il volume di prove emerse di recente, lo scopo di questo articolo è quello di sensibilizzare le parti interessate e indicare direzioni future formulando raccomandazioni specifiche riguardanti l'uso di prodotti sanguigni derivati da soggetti vaccinati genetici, compresi coloro che hanno ricevuto vaccini a mRNA. Per essere più precisi,

i vaccini genetici sono l'equivalente della biomedicina (cioè delle terapie immunitarie) piuttosto che dei vaccini convenzionali in termini di meccanismo d'azione [45,46]. I vari vaccini genetici ora trattati come vaccini avrebbero dovuto originariamente essere trattati come biomedicina, ma poiché sono stati classificati come vaccini, un numero enorme di persone ne è stato inoculato [2,3]. Di conseguenza, vasti settori della medicina stanno iniziando a essere colpiti perché la maggior parte della popolazione in molti paesi è stata vaccinata [19,21,27,30,47]. Ciò non è mai accaduto prima nella storia della biomedicina e, di conseguenza, è fortemente sospettato che i prodotti sanguigni destinati alle trasfusioni siano stati influenzati da questi cosiddetti vaccini genetici. Pertanto, questa revisione è stata preparata per esaminare i rischi delle trasfusioni di sangue nella fase attuale in cui i vaccini genetici vengono somministrati in grandi quantità. I destinatari del vaccino descritti in questa proposta sono limitati ai destinatari del vaccino genetico.

## 2. Panoramica dei casi di anomalie del sangue dopo la vaccinazione genetica

Un'ampia varietà di malattie legate al sangue e ai vasi sanguigni, come la trombosi, si sono sviluppate dopo la vaccinazione genetica, anche con vaccini a mRNA, e sono stati segnalati molti casi di gravi danni alla salute. Ad esempio, una ricerca su PubMed su malattie come trombocitopenia, disturbi trombotici con trombocitopenia, trombosi venosa profonda, porpora trombocitopenica, vasculite cutanea e trombosi sinusale combinata con le parole chiave essenziali "vaccino COVID-19" ed "effetti collaterali" ha prodotto diverse centinaia di articoli in soli due anni circa dal lancio dei vaccini genetici [14,17,20,21,48]. Oltre ai globuli rossi dalla forma anomala, è stato trovato materiale amorfo fluttuante nel sangue di individui vaccinati con mRNA sotto osservazione microscopica, alcuni dei quali hanno mostrato risultati gravemente anomali (Tabella 1, punto 5) [7–10,49]. Studi recenti hanno anche riportato che la proteina Spike ha un potenziale amiloidogenico [50–

54], è neurotossico [55–57] e può attraversare la barriera ematoencefalica [58–60]. Pertanto, non vi è più alcun dubbio che la proteina spike utilizzata come antigene nei vaccini genetici sia essa stessa tossica [22,61,62].

Oltre alla trombosi, gli individui che hanno ricevuto dosi multiple di un vaccino genetico possono avere esposizioni multiple allo stesso antigene in un breve periodo, ricevendo così l'impronta di una risposta immunitaria preferenziale a quell'antigene [63,64]. Questo fenomeno, chiamato peccato antigenico originale o imprinting immunitario, ha reso i destinatari del vaccino COVID-19 più suscettibili a contrarre il COVID-19 [65]. Inoltre è noto anche il potenziamento dell'infezione dipendente dagli anticorpi; gli anticorpi prodotti dalla vaccinazione possono piuttosto promuovere l'infezione virale e i sintomi [66,67]. D'altra parte, è stato anche suggerito che la somministrazione ripetuta di vaccini genetici può provocare tolleranza immunitaria a causa di un passaggio di classe all'immunoglobulina G4 non infiammatoria (IgG4) [68–68].

71], per cui il sistema immunitario del ricevente non attiva una risposta eccessiva come una tempesta di citochine [27,72], e hanno iniziato ad apparire segnalazioni di casi di malattia correlata alle IgG4 [73–75]. Ciò solleva la preoccupazione che alterazioni nella funzione immunitaria dovute all'imprinting immunitario e al passaggio della classe immunoglobulinica a IgG4 possano verificarsi anche nei destinatari del vaccino genetico. Ciò può aumentare il rischio di malattie gravi dovute a infezioni opportunistiche o virus patogeni che normalmente non costituirebbero un problema se il sistema immunitario fosse normale [76–82]. Ad esempio, sono stati segnalati casi di sospetta viremia [82]. Pertanto, dal punto di vista del tradizionale contenimento delle malattie infettive, è necessaria maggiore cautela nel prelievo di sangue da soggetti riceventi il vaccino genetico e nella successiva manipolazione degli emoderivati, così come durante il trapianto di organi solidi e persino le procedure chirurgiche [83–87] in al fine di evitare il rischio di infezioni accidentali trasmesse per via ematica (Tabella 1, punto 3) [84–87]. Il fenomeno dell'imprinting immunitario può verificarsi anche quando la proteina spike non viene utilizzata come antigene o quando viene utilizzato un altro antigene (ad esempio vaccino antinfluenzale inattivato) [88]. Tuttavia, rispetto ai vaccini inattivati convenzionali, si prevede che i vaccini genetici, che producono un antigene all'interno del corpo, prolunghino il periodo di esposizione allo stesso antigene e, di conseguenza, il rischio di imprinting immunitario può essere maggiore rispetto ai vaccini convenzionali. In realtà non è noto per quanto tempo i componenti del vaccino rimangono nel corpo dopo che una persona ha ricevuto un vaccino genetico [22,40,43], ma si prevede che rimarranno nel corpo per un periodo più lungo di quanto si pensasse inizialmente, in parte perché la proteina Spike è stata rilevata nel corpo di persone diversi mesi dopo la vaccinazione (Tabella 1, punto 1) [22,28,41,42]. Inoltre, poiché l'esposizione a lungo termine a uno specifico antigene identico (in questo caso, la proteina spike) fa sì che le immunoglobuline diventino IgG4 [68,70] e alcune delle

È probabile che le cellule B che li producono si differenzino in cellule B di memoria che sopravvivono nel corpo per un periodo prolungato [70,89], si prevede che la disfunzione immunitaria dei riceventi il vaccino genetico sarà prolungata (Tabella 1, punti 3 e 6). Maggiori dettagli su questi punti dovrebbero essere rivelati in futuro.

In sintesi, esiste il rischio innegabile che i pazienti possano riscontrare alcuni problemi se ricevono prodotti sanguigni derivati dal sangue raccolto almeno in un breve periodo di differimento dopo la vaccinazione genetica. Anche se al momento non è noto se il danno secondario sia causato dalla trasfusione di prodotti sanguigni derivati da soggetti vaccinati geneticamente, è necessario che le istituzioni mediche e le organizzazioni amministrative rispondano e indagino in modo cooperativo, tenendo presenti varie possibilità, perché meccanismi come la tossicità della proteina spike stessa e gli effetti degli LNP e dell'mRNA modificato sulla risposta immunitaria non sono stati completamente chiariti e sono ancora in fase di studio. Va sottolineato che una percentuale significativa del PVS COVID-19 nei destinatari del vaccino mRNA è dovuta a proteine spike tossiche e l'inclusione di strutture nel dominio di legame del recettore all'interno di queste proteine che possono indurre la malattia da prioni è particolarmente allarmante, come ha osservato Seneff et al. e Perez et al. hanno avvertito [50,90–96]. Inoltre, è stato dimostrato che la somiglianza dei prioni nel dominio di legame del recettore esiste non solo nella proteina Spike del ceppo Wuhan, che è ancora utilizzata come antigene nei vaccini genetici, ma anche nella proteina Spike delle varianti del SARS-CoV-2, come il ceppo Delta, ad eccezione del ceppo Omicron [93,97]. Se dovremo essere uniformemente vigili per la proteina Spike del coronavirus o solo per la proteina Spike di alcune varianti, come il ceppo Wuhan, attende ulteriori analisi.

**Tabella 1.** Principali preoccupazioni relative all'uso di prodotti sanguigni derivati da soggetti vaccinati con vaccino genetico.

	Preoccupazioni	Descrizione	Riferimenti
1	Contaminazione da proteine Spike	È già stato scoperto che la proteina spike, che è l'antigene del SARS-CoV-2 e dei vaccini genetici, presenta varie tossicità, compresi gli effetti sul rosso cellule del sangue e aggregazione piastrinica, formazione di amiloide e neurotossicità. È essenziale riconoscere che la proteina Spike stessa è tossica per l'uomo. Esso è stato anche riportato che la proteina spike può attraversare la barriera ematoencefalica. Pertanto, è essenziale rimuovere la proteina spike da cui deriva il vaccino genetico stesso dai prodotti sanguigni.	[22,29,55–60]
2	Contaminazione con amiloide, le proteine aggregate e microtrombi. Gli aggregati spike rimosse dagli emoderivati. Anche questi aggregati amiloidei sono stati dimostrato essere tossico.	Non è ancora chiaro come si formino gli aggregati amiloidei e i microtrombi spike si sviluppano in trombi visibili. Tuttavia, una volta formato, amiloidei potrebbero non essere facilmente eliminati e quindi devono essere formati da proteine spike rimosse dagli emoderivati. Anche questi aggregati amiloidei sono stati dimostrato essere tossico.	[51,52,98]
3	Eventi imputabili a diminuzione dell'immunità del donatore anomale del sistema immunitario e del sistema immunitario dovute al sistema immunitario imprinting o passaggio di classe a IgG4, ecc. derivanti da dosi multiple di vaccini genetici	Quando la funzione immunitaria di un donatore è compromessa dalla vaccinazione genetica, esiste il rischio che il donatore abbia o abbia qualche malattia infettiva (subclinica). infettato da un virus patogeno e ha sviluppato viremia o altre condizioni, anche se il donatore non presenta sintomi soggettivi. Per questa ragione, operatori sanitari che eseguono procedure chirurgiche, compreso il prelievo di sangue prelievo di campioni e trapianti di organi, nonché utilizzo di prodotti sanguigni, dovrebbero gestire il sangue dei destinatari del vaccino genetico con cura per prevenirlo infezione attraverso il sangue. Sarà inoltre necessario informare tutti gli operatori sanitari di questi rischi.	[63–65,68–71,76–80,82–87]
4	Le nanoparticelle lipidiche (LNP) si sono ricevute trasfusioni di mRNA pseudouridinato. Gli LNP stessi hanno una potente attività adiuvante ed sono a rischio (solo vaccini mRNA) di indurre la sindrome autoimmune indotta da adiuvanti (sindrome ASIA).	Nel caso dei vaccini a mRNA, gli LNP e l'mRNA pseudouridinato possono rimanere nel sangue dei riceventi se il sangue viene raccolto senza una quantità sufficiente periodo di differimento dopo la vaccinazione genetica. Gli LNP sono altamente infiammatori e rivelate trombogeniche stesse, presentando un rischio per [23,40,44,99–bouridinato. Gli LNP stessi hanno una potente attività adiuvante ed sono a rischio sindrome autoimmune indotta da adiuvanti (sindrome ASIA). Un ulteriore rischio è quello se viene incorporato l'mRNA pseudouridinato nel sangue del ricevente mentre è ancora confezionato in LNP, nel corpo del ricevente possono essere prodotte ulteriori proteine spike.	105]
5	Contaminazione con i globuli rossi aggregati o quindi questi rimosse dal prodotto sanguigno.	La proteina Spike fa sì che i globuli rossi e le piastrine si aggregino e aggregati verranno trasportati nel sangue del ricevente a meno che le piastrine non vengano rimosse dal prodotto sanguigno.	[7–11,49]
6	Cellule B della memoria che producono grandi quantità (concentrazione sierica tipicamente superiore a 1,25–1,4 g/L) di non-IgG4 e le IgG4 prodotte dalle plasmacellule infiammatorie IgG4 positive possono causare infiammazioni croniche come la malattia fibroinfiammatoria		[73–

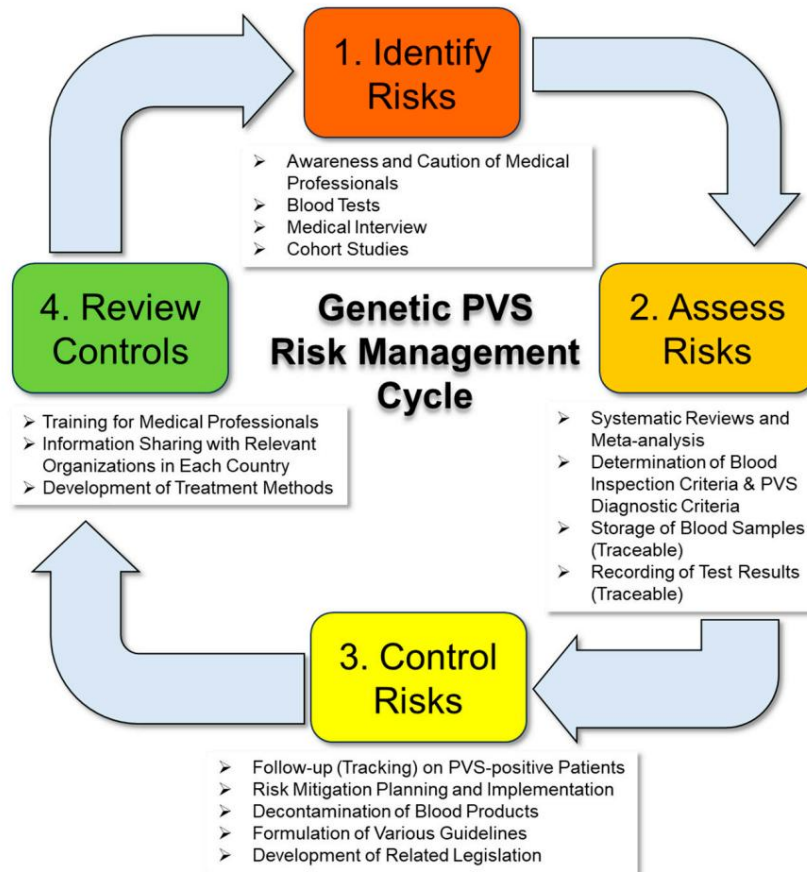
### 3. Proposte specifiche per il prelievo di sangue e gli emoderivati da soggetti vaccinati

Nella sezione precedente abbiamo discusso una serie di anomalie legate al sangue che si sono verificate in seguito alla vaccinazione genetica. In questa sezione forniamo proposte specifiche su come rispondere a queste circostanze. Poiché la contaminazione del sangue colpisce così tante aree dell'assistenza sanitaria, è particolarmente importante anticipare il peggio [95,96,108–110] e pianificare e agire fin dall'inizio per garantire che non vi siano errori o omissioni.

#### 3.1. Requisiti aggiuntivi per la raccolta del sangue (donazione)

Attualmente, in Giappone, la Società della Croce Rossa giapponese (<https://www.jrc.or.jp/english/>) svolge un ruolo centrale nelle attività di raccolta del sangue e i suoi prodotti sanguigni vengono utilizzati per trasfusioni di sangue e altri scopi. La Società della Croce Rossa giapponese ha stabilito che il sangue può essere raccolto dai soggetti che hanno ricevuto il vaccino genetico dopo un periodo di differimento (48 ore per i soggetti che hanno ricevuto il vaccino mRNA e 6 settimane per i soggetti che hanno ricevuto il vaccino AstraZeneca DNA), ma i dati e la logica della regola non sono stati specificati. Come nel caso di infezioni quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e le malattie da prioni, l'anamnesi della vaccinazione genetica (tipo DNA e/o mRNA), compresi i tempi e il numero di dosi, dovrebbe essere ottenuta tramite intervista e conservata nella documentazione ufficiale quando il sangue viene somministrato, viene raccolto (Figura 1, Tabella 2). È necessaria ulteriore cautela, soprattutto se non sono trascorsi molti giorni dalla somministrazione del vaccino genetico, poiché gli LNP [23,101-103] e l'mRNA della proteina spike, che può indurre infiammazione, possono rimanere nel sangue (Tabella 1, punto 4) [22,40,43,44]. Se alcuni eventi come lo shock anafilattico si verificano immediatamente dopo la vaccinazione genetica, si dovrebbero sospettare anche gli effetti degli LNP [100]. È stato anche riportato che gli stessi LNP caricati negativamente interagiscono con il fibrinogeno per formare trombi [99]. Pertanto, la presenza di LNP può di per sé essere un fattore nella necessità di cautela con i prodotti trasfusionali.

D'altra parte, anche se una persona non ha ricevuto un vaccino genetico, se ha avuto la COVID da molto tempo, è possibile che la proteina Spike rimanga nel suo corpo, e quindi sarebbe meglio tenere un registro ufficiale della sua infezione. COVID lungo o meno [51,111–113]. Poiché i tassi di degradazione dell'mRNA pseudouridinato e della proteina Spike nel corpo sono attualmente sconosciuti, i prodotti sanguigni derivati da soggetti vaccinati geneticamente dovrebbero essere utilizzati con estrema cautela, essendo consapevoli dei casi di AIDS, di encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e della variante di Creutzfeldt-Jakob (vCJD) causata in passato dall'uso di prodotti sanguigni contaminati [110,114–121].



**Figura 1. Riepilogo degli elementi e delle procedure necessarie per la gestione dei prodotti sanguigni derivati da soggetti destinatari di vaccini genetici o contaminati con proteine spike e geni modificati.** Come per qualsiasi esercizio di gestione del rischio, è importante rivedere costantemente le politiche e le procedure man mano che vengono identificati rischi e problemi. PVS, sindrome post-vaccinazione.

**Tabella 2. Test necessari per confermare la sicurezza dei prodotti sanguigni.**

	Preoccupazioni	Descrizione	Riferimenti
1	Contenuto proteico del picco nel sangue della biopsia liquida e della proteomica.	Le tecniche immunochimiche comprendono il test immunoassorbente enzimatico, l'immunofenotipizzazione, la spettrometria di massa, la biopsia liquida e una combinazione della biopsia liquida e della proteomica. Innanzitutto, proponiamo la spettrometria di massa può misurare direttamente la proteina stessa.	[28,29,122-126]
2	mRNA della proteina Spike	Le opzioni sono la PCR e/o la biopsia liquida. Se l'mRNA per la proteina spike lo è rilevati, possono essere presenti LNP (solo vaccini mRNA). ]	[124.127.128]
3	DNA della proteina Spike	Le opzioni sono la PCR e la biopsia liquida. Questo test è necessario perché il vettore virale di AstraZeneca è un vaccino a DNA. Per i vaccini a mRNA si credevano che l'mRNA pseudouridinato non fosse trascritto al contrario, ma questo test è necessario se la proteina spike rimane per un periodo prolungato.	[124.128]
4	Marcatore associati a disturbi autoimmuni	La persistenza a lungo termine della proteina Spike nel sangue aumenta il rischio di malattia autoimmune. Pertanto, sarebbe utile eseguire il test autoimmune malattia utilizzando anticorpi antinucleari come biomarcatori nelle persone che lo sono positivo per la proteina spike, tenendo conto dei risultati delle interviste per quanto riguarda i sintomi soggettivi.	[27.105.129,130]
5	Colloquio	Una storia di vaccinazione genetica e COVID-19, storia medica attuale e precedente e sintomi soggettivi (ad esempio mal di testa, dolore toracico, mancanza di respiro, malessere) dovrebbero essere ottenuti dai donatori di sangue e formalmente registrato. I tipi di domande incluse nell'intervista sono fondamentale per facilitare la diagnosi e il trattamento del PVS COVID-19, poiché sempre più persone lamentano sintomi psichiatrici e neurologici dopo vaccinazione genetica.	[15,131,132]

6	Proteine risultanti dal frameshifting dell'mRNA pseudouridinato	Anche se non è ancora chiaro se siano proteine diverse dalla proteina spike sono tradotti da mRNA pseudouridinati, può esserlo la spettrometria di massa utile per confermarlo.	[133]
7	Componenti degli aggregati amiloidi e dei trombi	Per primi vengono utilizzati i marcatori comuni di trombosi, come il D-dimero. Una volta identificati i principali componenti degli aggregati amiloidi e dei trombi, viene proposto il loro utilizzo come biomarcatori. Comprendere la composizione di Gli aggregati amiloidi saranno importanti in futuro, come gli aggregati amiloidi ] sono stati segnalati come tossici. Comprendere la composizione dell'amiloide gli aggregati possono fornire indizi su come viene scomposta l'amiloide.	[51,52,98,134]
8	Componenti di SARS-CoV-2 diverso dal vaccino con proteine spike	Questo test aiuterà a determinare se la proteina spike proviene dal genetico [4,5,41,128] o da SARS-CoV-2. I potenziali candidati includono il nucleocapside. gene	
9	Sottoclassi di immunoglobuline	Potrebbe essere necessario analizzare le sottoclassi di immunoglobuline (la quantità di IgG4) se l'immunosoppressione da dosi multiple del vaccino genetico è a preoccupazione.	[68–71]
	nucleocapsidi come isotipi anticorpali possono	La presenza o l'assenza e la quantità di anticorpi anti-nucleocapsidi e 10 anticorpi anti- possono essere uno o più indicatori per distinguere se la causa è la vaccinazione genetica o il COVID lungo.	[135–137]
11	Altro	Sono state segnalate miocarditi e pericarditi dopo la vaccinazione genetica vari paesi. Pertanto, potrebbero esserlo anche quelli con sintomi soggettivi testati per marcatori di miocardite, come la troponina cardiaca T.	[18,19,29,138–140]

### 3.2. Gestione degli emoderivati esistenti

Al momento, lo stato di vaccinazione genetica dei donatori di sangue non è confermato o controllato da organizzazioni che includono istituzioni mediche, e l'uso del sangue raccolto da questi donatori per le trasfusioni può comportare rischi per i pazienti. Pertanto, quando vengono utilizzati prodotti sanguigni derivati da destinatari di vaccini genici, è necessario confermare la presenza o l'assenza di proteine spike o mRNA modificato come in altri test per agenti patogeni (Figura 1, Tabella 2). Questi dovrebbero essere quantificati mediante un test immunochimico di immunoassorbimento enzimatico (ELISA), mediante immunofenotipizzazione, mediante spettrometria di massa diretta della proteina stessa, mediante una biopsia liquida basata su esosomi utilizzata nello screening del cancro o mediante PCR [28,29,122–128]. Per i test sulle proteine, poiché potrebbe essere necessario del tempo per generare un anticorpo anti-proteina Spike di buona qualità o un controllo positivo per una proteina Spike ricombinante da confrontare e per selezionarli e distribuirli a ciascun laboratorio, suggeriamo di utilizzare la spettrometria di massa utilizzato come passo iniziale per identificare e quantificare la proteina spike stessa nel sangue [28,125]. Parallelamente a ciò, sarà necessaria un'analisi dei componenti del materiale amiloide indotto dalla proteina spike [51,98]. Una volta identificati i componenti degli aggregati amiloidi, in futuro potranno essere utilizzati come biomarcatori. L'analisi degli esosomi sarà utile anche come test poiché è già stato dimostrato che le proteine spike e i loro geni vengono trasportati nella circolazione intorno al corpo dagli esosomi [24–27].

Se si scopre che il prodotto sanguigno contiene la proteina Spike o un gene modificato derivato dal vaccino genetico, è essenziale rimuoverli. Tuttavia, attualmente non esiste un modo affidabile per farlo. Come notato sopra, la struttura simile a un prione all'interno della molecola della proteina spike [91,95,96] suggerisce che questa molecola potrebbe essere una proteina persistente, scarsamente solubile, resistente al calore e alle radiazioni [141,142]. La proteina prionica può essere inattivata dal tiocianato, dall'idrossido e dall'ipoclorito [143–145], ma non è ancora noto se questi possano essere applicati alla proteina spike e ai materiali amiloidi risultanti. Pertanto, poiché non esiste un modo per rimuovere in modo affidabile la proteina patogena o l'mRNA, suggeriamo di eliminare tutti questi prodotti sanguigni fino a quando non verrà trovata una soluzione definitiva. Scartare i prodotti sanguigni preparati dal sangue raccolto da molti donatori di sangue dedicati può essere molto doloroso, ma è necessario perché è stato dimostrato che la proteina Spike stessa induce trombosi e malattie simili. Tuttavia, alcune strutture mediche potrebbero avere difficoltà a smaltire immediatamente i campioni sanguigni, in questo caso è essenziale aggiungere la possibilità di contaminazione con proteine spike o altre sostanze estranee al modulo di consenso alla trasfusione e spiegarlo in modo esauriente al paziente. In ogni caso, per prevenire e ridurre gli incidenti medici causati dal sangue contaminato, è imperativo sottolineare l'importanza di confermare la storia e la frequenza della vaccinazione genetica al momento del prelievo del sangue e queste informazioni dovrebbero essere documentate come registro ufficiale, gestite e conservate sia da organizzazioni mediche che governative (vedere Figura 1, Tabella 2).



### 3.3. La necessità di controlli regolari e studi di coorte per ottenere un quadro completo della contaminazione del sangue

Poiché lo stato residuo delle proteine spike o dei frammenti di geni modificati derivati da vaccini genetici è attualmente sconosciuto, in futuro sarà necessario includere la misurazione di queste quantità nei controlli sanitari di routine. È inoltre necessario inserire nel questionario di controllo medico di routine una sezione per verificare lo stato genetico delle vaccinazioni e il numero di vaccinazioni per ottenere un quadro complessivo dello stato residuo delle proteine spike nel sangue. Questo perché una varietà di condizioni conseguenti alla vaccinazione genetica comportano trombosi e condizioni immunologiche [12,14,16,17,21,22,68,70]. Pertanto, dovrebbero essere analizzate anche le anomalie dei componenti del sangue correlate a questi eventi.

D'altra parte, quando gli esosomi raccolti da soggetti vaccinati sono stati somministrati a topi che non erano stati vaccinati con il vaccino genetico, la proteina "spike" è stata trasmessa [25]. Pertanto, non si può negare che la proteina spike e i suoi geni modificati possano essere trasmessi attraverso gli esosomi. Per questo motivo, suggeriamo di effettuare inizialmente test completi, indipendentemente dallo stato genetico della vaccinazione, e di condurre uno studio di coorte per acquisire rapidamente il quadro completo (Figura 1). Si tratta di uno sforzo costante e ad alta intensità di lavoro che richiede la collaborazione tra tutte le parti coinvolte, ma tali analisi possono portare allo sviluppo di criteri diagnostici e test per la PVS COVID-19. Inoltre, come accennato in precedenza, non è da escludere che anche coloro che non sono stati vaccinati con il vaccino genetico, ma hanno avuto COVID da molto tempo, possano avere nel loro organismo proteine spike residue o microtrombi derivati dalla fibrina, per cui sarebbe opportuno condurre gli stessi test e follow-up dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino genetico [51,52,111–113]. La presenza o l'assenza e la quantità di anticorpi anti-nucleocapside nonché di isotipi anticorpali possono essere uno o più indicatori per distinguere se la causa è la vaccinazione genetica o il COVID lungo (Tabella 2, punto 10) [135-137]. In ogni caso, si prevede che questi studi di coorte contribuiranno a stabilire valori limite per i livelli ematici di proteine spike e altre sostanze per determinare la sicurezza degli emoderivati. Faksova et al. hanno condotto un ampio studio di coorte su 99 milioni di persone utilizzando una rete multinazionale Global Vaccine Data Network™ (GVDN®) e hanno riscontrato un rischio significativamente aumentato di miocardite, pericardite, sindrome di Guillain-Barré e trombosi del seno venoso cerebrale nei destinatari del vaccino genetico [140]. Questo tipo di studio sarà sempre più necessario in futuro.

### 3.4. La necessità di uno sviluppo precoce di linee guida per la pratica clinica e criteri diagnostici per il PVS COVID-19

Sebbene lo spettro della PVS COVID-19 sia vario, è caratterizzato da un'elevata prevalenza di malattie ematologiche e immuno-correlate [21]. Considerando ciò, indipendentemente dai problemi trasfusionali discussi in questa recensione, è probabile che gli esami del sangue costituiscano il primo passo nella diagnosi di PVS COVID-19. La capacità di sviluppare rapidamente sistemi di test altamente accurati, in particolare esami del sangue, in collaborazione con altri paesi sarà fondamentale nel trattamento dei pazienti affetti da PVS a causa del vaccino COVID-19. Saranno necessarie ulteriori meta-analisi dei dati provenienti da revisioni sistematiche e analisi di coorte per prevenire errori nei criteri diagnostici e sviluppare linee guida appropriate per la pratica clinica (Figura 1) [146-148].

## 4. Problemi successivi alla trasfusione di sangue utilizzando emoderivati preparati con sangue donato di destinatari di vaccini genetici e necessità di tracciabilità degli emoderivati per la trasfusione

Con l'avvento della vaccinazione genetica, si è svolto un notevole dibattito sulla sicurezza dei prodotti sanguigni preparati dal sangue donato dei riceventi il vaccino e sul loro utilizzo nelle trasfusioni di sangue [36-39]. Tuttavia, ciò che accade nel corpo quando viene somministrato un vaccino genetico come un vaccino mRNA non è ben compreso in questa fase e, come accennato in precedenza, è necessario valutare i risultati dei test sul sangue del destinatario del vaccino. Casi di encefalite causati dal sangue di soggetti vaccinati contro la dengue sono stati segnalati solo nel 2023 [149], indicando che l'attuale sistema di gestione e tracciabilità dei prodotti sanguigni non è adeguato. A meno che non vengano stabiliti test accurati, non è possibile trarre conclusioni sul rischio o sulla sicurezza delle trasfusioni di sangue utilizzando prodotti sanguigni provenienti da soggetti vaccinati. È quindi necessaria un'indagine approfondita e continua

necessario. Per raggiungere questo obiettivo, tutti i potenziali donatori dovrebbero essere registrati, dovrebbe essere garantita la tracciabilità dei prodotti sanguigni e dovrebbero essere mantenuti rigorosi studi sui risultati dei riceventi e meta-analisi. Inoltre, come abbiamo più volte affermato, è essenziale ottenere rigorosamente dai donatori una storia di vaccinazione e infezione da COVID-19, conservare i registri ufficiali e conservare campioni di emoderivati per il successivo rilevamento e verifica di sostanze come proteine spike ed esosomi ( Figura 1). Data l'ampia varietà di test e registrazioni, la circolazione delle persone in tutto il mondo e l'importazione/esportazione di prodotti sanguigni, in futuro potrebbe essere necessario stabilire la tracciabilità introducendo la tecnologia blockchain nella gestione dei prodotti sanguigni mantenendo l'anonimato [ 150,151].

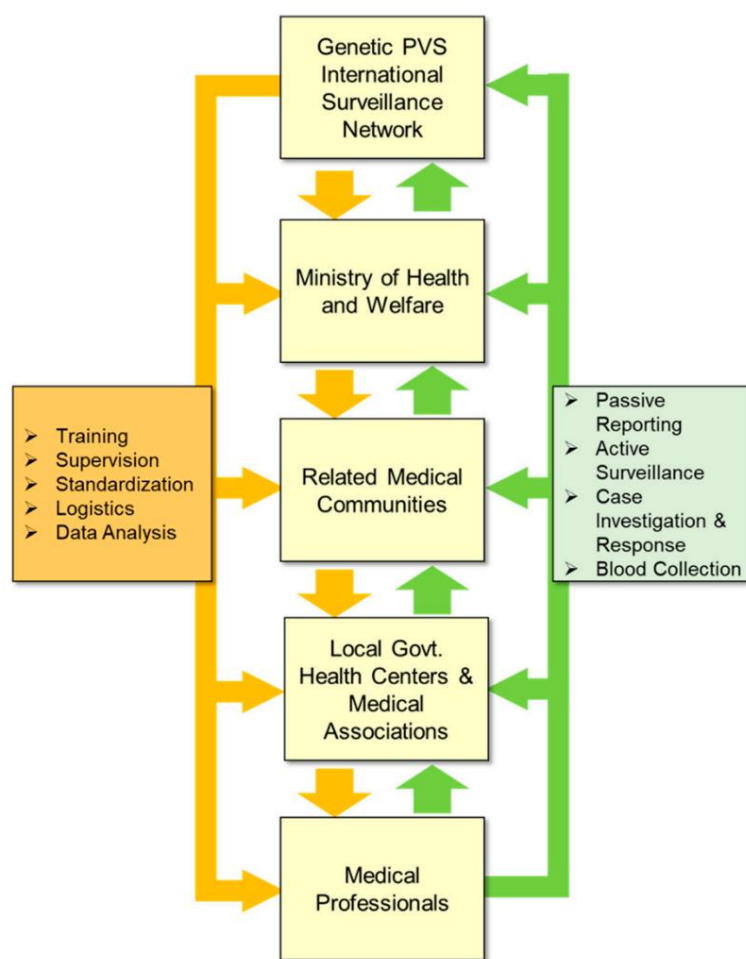
## 5. La necessità di sviluppare una legislazione pertinente

Si prevede che la questione dei prodotti sanguigni derivati da soggetti vaccinati genetici descritta in questa revisione interesserà una gamma molto ampia di aree nei paesi di tutto il mondo. In Giappone, per prevenire la diffusione, è stata emanata la "Legge sulla prevenzione delle malattie infettive e sull'assistenza medica ai pazienti affetti da malattie infettive" (<https://www.japaneselawtranslation.go.jp/en/laws/view/2830/en>). delle malattie infettive attraverso i prodotti sanguigni, ed è stata emanata la "Legge sui trapianti di organi" per gestire i trapianti di organi. Il Ministero della Salute, del Lavoro e del Welfare (MHLW) ha emanato le "Linee guida per la terapia trasfusionale" riguardanti le trasfusioni di sangue. Queste leggi e linee guida specificano le responsabilità del pubblico, dei medici e dei governi nazionali e locali e ne proteggono i diritti. Tuttavia, poiché la proteina spike utilizzata come antigene o il suo gene non è un organismo, è probabile che vi siano numerose questioni difficili, ad esempio come definirne legalmente la patogenicità. In quest'ottica, una volta che i rischi e i danni alla salute causati dai prodotti sanguigni derivati da vaccinati genetici saranno stati approssimativamente chiariti (Tabella 2), sarà fondamentale formulare norme per ridurre e prevenire i rischi e le contaminazioni, sviluppando leggi in materia. con la partecipazione del potere legislativo, degli esperti legali, del personale amministrativo medico, degli operatori sanitari e dei ricercatori medici, e adottando misure come il controllo dello stato e delle date delle vaccinazioni e la regolamentazione legale dell'importazione/esportazione di prodotti sanguigni (Figura 1).

L'ampia gamma di questioni rende essenziale sin dall'inizio il coordinamento tra agenzie e operatori sanitari.

In secondo luogo, si prevede che la situazione sarà già complicata perché, a differenza dei precedenti disastri farmaceutici, la vaccinazione genetica è stata implementata su scala globale e contemporaneamente per un numero considerevole di persone [2,3]. Ciò significa, come nel contesto della pandemia di coronavirus, o in modo ancora più critico, che esiste un'urgente necessità di leggi e trattati internazionali che chiariscano esplicitamente gli accordi bilaterali e multilaterali riguardanti la gestione dei prodotti sanguigni. Questi quadri giuridici dovrebbero delineare le norme che regolano la manipolazione dei prodotti sanguigni e stabilire protocolli per la compensazione governativa e la risposta ai problemi e ai rischi associati a questi prodotti, comprese sanzioni e divieti. Ad esempio, il Regolamento sanitario internazionale (IHR) del 2005 può essere utile [152,153], ma data la forte spinta dell'OMS per la vaccinazione genetica [154], potrebbe essere necessario un altro quadro. In relazione agli studi di coorte descritti nella Sezione 3.3 di questo articolo, sarà inoltre necessario che i paesi conducano indagini epidemiologiche attive [155], come nel caso del COVID-19, per compilare i risultati di queste indagini e stabilire un'organizzazione internazionale incaricata di monitorare gli sforzi di risposta e valutare i danni all'interno di ciascun paese (Figura 2). Si prevede che sarà importante incorporare non solo la prospettiva delle malattie infettive ma anche quella della biosicurezza [153,156].

Quanto a Giappone, l'articolo (2) della [15](https://www.japaneselawtranslation.go.jp/ja/laws/view/2830/en/#je_ch3at5) stabilisce che il governo giapponese è responsabile della conduzione di studi epidemiologici. Considerati i significativi rischi per la salute associati al PVS COVID-19, esortiamo il governo giapponese a dare priorità all'analisi e alla verifica della sicurezza dei prodotti sanguigni derivati da soggetti vaccinati con vaccino genetico. Ciò è imperativo data l'urgenza della situazione.



A mechanism is needed to raise information directly to the Genetic PVS International Surveillance Network in the event of an emergency.

**Figura 2. Un esempio di sistema per la gestione dei danni alla salute tra i destinatari del vaccino genetico.**

Data la natura globale della vaccinazione genetica e del movimento dei soggetti vaccinati e dei prodotti sanguigni tra i paesi, sarà necessaria una rete di sorveglianza internazionale per coordinare i paesi.

### 6. Altre considerazioni importanti

C'è un urgente bisogno di sviluppare metodi per identificare e rimuovere le proteine spike e i geni modificati derivati da vaccini genetici nei prodotti sanguigni. Per sviluppare uno standard di ispezione uniforme, in Giappone è urgentemente necessario che la Società giapponese di ematologia ([http://www.jshem.or.jp/modules/en/index.php?content\\_id=1](http://www.jshem.or.jp/modules/en/index.php?content_id=1)), la Società giapponese di ematologia Society of Transfusion and Cell Therapy (<http://yuketsu.jstmct.or.jp/en/>) e le organizzazioni correlate per sviluppare linee guida su come gestire gli emoderivati che contengono proteine spike residue o i relativi geni modificati. Inoltre, come notato in precedenza, la vaccinazione genetica è stata promossa su scala globale [2,3], il che richiederà il coordinamento e lo scambio di informazioni con le amministrazioni nazionali e le pertinenti società mediche internazionali (Figura 1). Saranno necessarie linee guida internazionali sulla manipolazione dei prodotti sanguigni e la creazione di un'organizzazione investigativa internazionale (Figura 2). Tuttavia, esiste un'urgente necessità di condividere tra le parti interessate i rischi della trasfusione di prodotti sanguigni derivati da soggetti vaccinati geneticamente, ed è essenziale un'indagine e una risposta tempestive da parte di tutte le parti interessate. L'azione iniziale più importante è quella di sensibilizzare il personale medico interessato di questa situazione.

Nello sviluppo delle varie linee guida, sarà utile fare riferimento alla risposta di ciascun paese quando la trasmissione della BSE e della vCJD, anche attraverso le trasfusioni di sangue, è diventata un problema (ad es. IL Rete di sorveglianza internazionale Creutzfeldt-Jakob in

<https://www.eurocdj.ed.ac.uk/>) [110,114,115,121,157]. Ad esempio, nel Regno Unito, quando la BSE divenne un problema sociale e la modalità di trasmissione della proteina prionica era sconosciuta, la leucodeplezione dei prodotti sanguigni fu condotta universalmente. È controverso se ciò fosse efficace nel prevenire la trasmissione della BSE e della vCJD attraverso i prodotti sanguigni è controverso [110,120,121,158], ma all'epoca non era comune rimuovere i globuli bianchi da tutti i prodotti sanguigni, come viene ora fatto di routine con il sangue raccolto. Tuttavia, a causa della leucodeplezione, la sicurezza degli emoderivati è aumentata [159]. Nel caso della proteina Spike, che causa anomalie come l'agglutinazione dei globuli rossi e delle piastrine [8–11,49], non ci aspettiamo che il problema venga eliminato solo dalla leucodeplezione. Tuttavia, vale la pena confermare se il lavaggio dei globuli rossi può essere efficace [160,161]. In casi urgenti, l'autotrasfusione può essere un'opzione [162].

Studi recenti hanno dimostrato che la pseudouridilazione dell'mRNA può provocare frameshifting [133]. Non è ancora chiaro se una porzione dell'mRNA pseudouridinato per la proteina "spike" sia tradotta in un'altra proteina con funzione sconosciuta nei soggetti vaccinati. Se queste proteine sono anche patogene, in futuro potrebbero essere necessari ulteriori test per tali proteine frameshift. Anche se una proteina frameshift non è tossica, deve essere estranea al corpo e potrebbe causare malattie autoimmuni. Inoltre, gli LNP stessi sono sostanze altamente infiammatorie [23,100-102], come descritto nella Sezione 3.1, ma è stato scoperto che gli LNP hanno un'attività adiuvante più forte rispetto agli adiuvanti utilizzati nei vaccini convenzionali [104], e vi è anche preoccupazione per le malattie autoimmuni. derivante da questo aspetto (Tabella 1, punto 4) [105,163]. Pertanto, sebbene non sia chiaro quale sia l'agente eziologico della malattia autoimmune, il gran numero di casi segnalati di malattia autoimmune in seguito alla vaccinazione genetica è estremamente preoccupante [15,21,27,30,105,164]. Lo stesso meccanismo dei vaccini genetici che induce le proprie cellule a produrre antigeni di agenti patogeni comporta il rischio di indurre malattie autoimmuni, che non possono essere completamente evitate anche se si utilizza la tecnologia di pseudouridilazione dell'mRNA. In questo contesto, gli individui con un esame del sangue positivo per la proteina Spike potrebbero dover sottoporsi a colloqui e test aggiuntivi per indicatori di malattie autoimmuni, come gli anticorpi antinucleari (Tabella 2, punto 4)

[27,105,129,130]. In alternativa, se la sequenza aminoacidica della proteina risultante dal frameshift è prevedibile, queste proteine candidate potrebbero essere incluse nell'analisi iniziale di spettrometria di massa (Tabella 2, punto 6). In ogni caso, è particolarmente importante sviluppare test e stabilire impostazioni di assistenza medica in previsione di queste situazioni.

## 7. Conclusione

Infine, vorremmo affermare che se continuiamo a utilizzare vaccini genetici come mRNA pseudouridinati e piattaforme mRNA-LNP [46,103], ci saranno ulteriori rischi come quelli descritti in questa recensione. Va inoltre sottolineato che le questioni qui discusse riguardano tutti i trapianti di organi, compresi i trapianti di midollo osseo, e non solo i prodotti sanguigni. L'impatto di questi vaccini genetici sui prodotti sanguigni e l'effettivo danno da essi causato non sono attualmente noti. Pertanto, al fine di evitare questi rischi e prevenire l'ulteriore espansione della contaminazione del sangue e la complicazione della situazione, chiediamo con forza che la campagna di vaccinazione con vaccini genetici venga sospesa e che venga effettuata una valutazione del rapporto rischio-beneficio il più presto possibile, come chiamato per da Fraiman et al. e Polykretis et al. [27,31–33]. Come abbiamo più volte affermato, i danni alla salute causati dalla vaccinazione genetica sono già estremamente gravi ed è giunto il momento che i paesi e le organizzazioni competenti adottino insieme misure concrete per identificare i rischi, controllarli e risolverli.

**Contributi dell'autore:** Concettualizzazione, JUMF e AF; indagine, JUHMYMMF e AF; risorse, YH; cura dei dati, JUHMMF e AF; scrittura: preparazione della bozza originale, JU; scrivere-revisione e editing, JUHMYHKYMF e AF; visualizzazione, JU; supervisione, JUMF e AF; amministrazione del progetto, JUMF e AF; acquisizione finanziamenti, MF e AF Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

**Finanziamento:** lo studio è stato sostenuto da donazioni da parte dei membri della Società giapponese per le complicità legate ai vaccini e della Volunteer Medical Association.

**Dichiarazione del Comitato di Revisione Istituzionale:** Non applicabile.

**Ringraziamenti:** Vorremmo esprimere il nostro profondo apprezzamento ai membri dell'Associazione Medica Volontaria per il loro aiuto nelle discussioni che hanno portato alla preparazione di questa recensione.

**Conflitti di interessi:** gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi in relazione a questa ricerca.

## Riferimenti

1. Sohrabi, C.; Alsafi, Z.; O'Neill, N.; Khan, M.; Kerwan, A.; Al-Jabir, A.; Iosifidis, C.; Agha, R. L'Organizzazione mondiale della sanità dichiara un'emergenza globale: una revisione del nuovo coronavirus del 2019 (COVID-19). *Giornale internazionale di chirurgia* **2020**, *76*, 71–76.
2. Francesco, Al; Ghana, S.; Gilkes, T.; Umakanthan, S. Revisione dei sottotipi, dell'efficacia e dell'efficacia del vaccino COVID-19 distribuzioni geografiche. *Giornale medico post-laurea* **2022**, *98*, 389–394.
3. Patel, R.; Kaki, M.; Pottluri, VS; Kahar, P.; Khanna, D. Una revisione completa dei vaccini SARS-CoV-2: Pfizer, Moderna e Johnson & Johnson. *Vaccini umani e immunoterapie* **2022**, *18*.
4. Harrison, AG; Lin, T.; Wang, P. Meccanismi di trasmissione e patogenesi della SARS-CoV-2. *Tendenze in Immunologia* **2020**, *41*, 1100–1115.
5. Lamer, MM; Haagmans, patogenesi BL SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology* **2022**, *20*, 270–284.
6. Lan, J.; Ge, J.; Yu, J.; Shan, S.; Zhou, H.; Ventilatore, S.; Zhang, Q.; Shi, X.; Wang, Q.; Zhang, L.; Wang, X. Struttura del dominio di legame del recettore del picco SARS-CoV-2 legato al recettore ACE2. *Natura* **2020**, *581*, 215–220.
7. Zhang, S.; Liu, Y.; Wang, X.; Yang, L.; Li, H.; Wang, Y.; Liu, M.; Zhao, X.; Xie, Y.; Yang, Y.; Zhang, S.; Ventilatore, Z.; Dong, J.; Yuan, Z.; Ding, Z.; Zhang, Y.; Hu, L. SARS-CoV-2 lega la piastrina ACE2 per migliorare la trombosi in COVID-19. *Giornale di Ematologia e Oncologia* **2020**, *13*.
8. Berzuini, A.; Bianco, C.; Migliorini, A.C.; Maggioni, M.; Valenti, L.; Prati, D. Red blood cell morphology in pazienti con anemia correlata a COVID-19. *Trasfusione di sangue* **2021**, *19*, 34–36.
9. Melkumyants, A.; Buryachkovskaja, L.; Lomakin, N.; Antonova, O.; Serebruany, V. COVID-19 lieve e diafonia endoteliale-cellule compromessa: considerare l'uso a lungo termine degli antitrombotici? *Trombosi ed emostasi* **2021**, *122*, 123–130.
10. Boschi, C.; Scheim, DE; Bancod, A.; Militello, M.; Bideau, ML; Colson, P.; Fantini, J.; Scola, BL La proteina Spike SARS-CoV-2 induce emoagglutinazione: implicazioni per le morbidità e le terapie del COVID-19 e per gli effetti avversi dei vaccini. *Giornale internazionale di scienze molecolari* **2022**, *23*.
11. Scheim, DE Un abbraccio mortale: emoagglutinazione mediata dalla proteina Spike SARS-CoV-2 nei suoi 22 siti di N-glicosilazione, dalle sialoglicoproteine della superficie dei globuli rossi e dall'anticorpo. *Giornale internazionale di scienze molecolari* **2022**, *23*.
12. McFadyen, JD; Stevens, H.; Peter, K. La minaccia emergente della (micro)trombosi in COVID-19 e i suoi Implicazioni terapeutiche. *Ricerca sulla circolazione* **2020**, *127*, 571–587.
13. Grobelaar, Lize M.; Venter, C.; Vlok, M.; Ngoepe, M.; Laubscher, Gert J.; Lourens, Petrus J.; Steenkamp, J.; Kell, Douglas B.; Pretorius, la proteina S1 del picco di E. SARS-CoV-2 induce la fibrina (ogeno) resistente alla fibrinolisi: implicazioni per la formazione di microcoaguli in COVID-19. *Rapporti di bioscienza* **2021**, *41*.
14. Bilotta, C.; Perrone, G.; Adelfio, V.; Spatola, GF; Uzzo, ML; Argo, A.; Zerbo, S. Trombosi correlata al vaccino COVID-19: una revisione sistematica e un'analisi esplorativa. *Front Immunol* **2021**, *12*, 729251.
15. Garg, RK; Paliwal, VK Spectrum delle complicanze neurologiche successive alla vaccinazione COVID-19. *Scienze neurologiche* **2021**, *43*, 3–40.
16. Oldenburg, J.; Klamroth, R.; Langer, F.; Albisetti, M.; von Auer, C.; Si, C.; Korte, W.; Scharf, RE; Pötzsch, B.; Greinacher, A. Diagnosi e gestione della trombosi correlata al vaccino in seguito alla vaccinazione AstraZeneca contro il COVID-19: Dichiarazione orientativa del GTH. *Hämostaseologie* **2021**, *41*, 184–189.
17. Sharifian-Dorche, M.; Bahmanyar, M.; Sharifian-Dorche, A.; Mohammadi, P.; Nomovi, M.; Mowla, A. Trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino e trombosi del seno venoso cerebrale dopo la vaccinazione COVID-19; una revisione sistematica. *J Neurol Sci* **2021**, *428*, 117607.
18. Corsia, S.; Yeomans, A.; Shakir, S. Rapporti di miocardite e pericardite in seguito alla vaccinazione con mRNA COVID-19: una revisione sistematica dei dati segnalati spontaneamente dal Regno Unito, dall'Europa e dagli Stati Uniti e della letteratura scientifica. *BMJ Open* **2022**, *12*.
19. Oster, ME; Shay, Danimarca; Su, JR; Cavolo, J.; Creech, CB; Broder, Corea del Sud; Edwards, K.; Soslow, JH; Dendy, JM; Schlaudecker, E.; Lang, SM; Barnett, ED; Ruberg, Florida; Smith, MJ; Campbell, MJ; Lopes, RD; Sperling, LS; Baumblatt, JA; Thompson, DL; Marquez, Polonia; Strid, P.; Woo, J.; Pugsley, R.; Reagan-Steiner, S.; DeStefano, F.; Shimabukuro, Casi di miocardite TT segnalati dopo la vaccinazione contro il COVID-19 basata su mRNA negli Stati Uniti da dicembre 2020 ad agosto 2021. *Jama* **2022**, *327*.

20. Yasmin, F.; Najeeb, H.; Naeem, U.; Moed, A.; Atif, AR; Asghar, MS; Nimri, N.; Saleem, M.; Bandyopadhyay, D.; Krittanawong, C.; Fadelallah Eljack, MM; Tahir, MJ; Waqar, F. Eventi avversi a seguito dei vaccini mRNA COVID-19: una revisione sistematica di complicanze cardiovascolari, trombotici e trombocitopenia. *Immun Inflamm Dis* **2023**, *11*, e807.
21. Konishi, N.; Hirai, Y.; Hikota, H.; Miyahara, S.; Fujisawa, A.; Motohashi, H.; Ueda, J.; Inoue, M.; Fukushima, M. Quantificazione degli effetti collaterali dei vaccini COVID-19: un sondaggio PubMed di articoli sulle malattie come effetti collaterali presentati a conferenze accademiche in Giappone. *Rinsho Hyoka (Valutazione clinica)* **2024**, *51*.
22. Parry, PI; Lefringhausen, A.; Turni, C.; Neil, CJ; Cosford, R.; Hudson, New Jersey; Gillespie, J. 'Spikeopathy': la proteina Spike del COVID-19 è patogena, sia dall'mRNA del virus che da quello del vaccino. *Biomedicina* **2023**, *11*.
23. Ndeupen, S.; Qin, Z.; Jacobsen, S.; Bouteau, A.; Estanbouli, H.; Igyártó, BZ Il componente nanoparticellare lipidico della piattaforma mRNA-LNP utilizzato negli studi preclinici sui vaccini è altamente infiammatorio. *iScienza* **2021**, *24*.
24. Maugeri, M.; Nawaz, M.; Papadimitriou, A.; Angerfors, A.; Camponeschi, A.; E, M.; Holttä, M.; Skantze, P.; Johansson, S.; Sundqvist, M.; Lindquist, J.; Kjellman, T.; Mortensson, I.-L.; Jin, T.; Sunnerhagen, P.; Eastman, S.; Lindfors, L.; Valadi, H. Collegamento tra la fuga endosomiale dell'LNP-mRNA e il caricamento negli EV per il trasporto ad altre cellule. *Comunicazioni sulla natura*.
25. Bansal, S.; Perincheri, S.; Fleming, T.; Poulson, C.; Tiffany, B.; Bremner, RM; Mohanakumar, T. Cutting Edge: gli esosomi circolanti con la proteina Spike COVID sono indotti da BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) Vaccinazione prima dello sviluppo di anticorpi: un nuovo meccanismo per l'attivazione immunitaria mediante vaccini a mRNA. *Il giornale di immunologia* **2021**, *207*, 2405–2410.
26. Seneff, S.; Vicino, G.; Kyriakopoulos, AM; McCullough, PA Soppressione immunitaria innata mediante vaccinazioni a mRNA SARS-CoV-2: il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei microRNA. *Food Chem Toxicol* **2022**, *164*, 113008.
27. Polykretis, P.; Donzelli, A.; Lindsay, JC; Saggio, D.; Kyriakopoulos, AM; Morz, M.; Bellavite, P.; Fukushima, M.; Seneff, S.; McCullough, PA Reazioni infiammatorie autoimmuni innescate dai vaccini genetici COVID-19 nei tessuti terminalmente differenziati. *Autoimmunità* **2023**, *56*.
28. Brogna, C.; Cristoni, S.; Marino, G.; Montano, L.; Viduto, V.; Fabrowski, M.; Lettieri, G.; Piscopo, M. Rilevazione della proteina Spike ricombinante nel sangue di individui vaccinati contro SARS-CoV-2: possibili meccanismi molecolari. *Proteomics Clin Appl* **2023**, *17*, e2300048.
29. Yonker, LM; Swank, Z.; Bartsch, YC; Ustioni, medico; Kane, A.; Metà, pressione sanguigna; Davis, JP; Loïselle, M.; Novak, T.; Senussi, Y.; Cheng, California; Burgess, E.; Edlow, AG; Chou, J.; Dionne, A.; Balaguru, D.; Lahoud-Rahme, M.; Arditi, M.; Julg, B.; Randolph, AG; Alter, G.; Fasano, A.; Walt, DR Proteina picco circolante rilevata nella miocardite da vaccino mRNA post-COVID-19. *Circolazione* **2023**, *147*, 867–876.
30. Chen, Y.; Xu, Z.; Wang, P.; Li, XM; Shuai, ZW; Ye, DQ; Pan, HF Fenomeni autoimmuni di nuova insorgenza vaccinazione post-COVID-19. *Immunologia* **2022**, *165*, 386–401.
31. Polykretis, P.; McCullough, PA Per continuare la vaccinazione contro il COVID-19 sono necessarie valutazioni razionali del rapporto rischio-beneficio per fascia di età. *Giornale scandinavo di immunologia* **2022**, *98*.
32. Fraiman, J.; Erviti, J.; Jones, M.; Groenlandia, Sud; Whelan, P.; Kaplan, RM; Doshi, P. Eventi avversi gravi di particolare interesse a seguito della vaccinazione con mRNA COVID-19 in studi randomizzati sugli adulti. *Vaccino* **2022**, *40*, 5798–5805.
33. Bardosh, K.; Krug, A.; Jamrozik, E.; Lemmens, T.; Keshavjee, S.; Prasad, V.; Makary, Massachusetts; Baral, S.; Høeg, TB Richiami vaccinali contro il COVID-19 per i giovani adulti: una valutazione del beneficio del rischio e un'analisi etica delle politiche di mandato nelle università. *Giornale di etica medica* **2024**, *50*, 126–138.
34. Stanworth, SJ; Nuovo, alta tensione; Apelseth, TO; Brunskill, S.; Cardigan, R.; Doree, C.; Germain, M.; Goldman, M.; Massey, E.; Prati, D.; Shehata, N.; Cosi-Osman, C.; Thachil, J. Effetti della pandemia COVID-19 sulla fornitura e sull'uso del sangue per le trasfusioni. *The Lancet Hematology* **2020**, *7*, e756–e64.
35. Chang, L.; Yan, Y.; Wang, L. Malattia da coronavirus 2019: coronavirus e sicurezza del sangue. *Trasfusione Recensioni di medicina* **2020**, *34*, 75–80.
36. Bouhou, S.; Lahjouji, K.; Masrar, A. Idoneità dei donatori di sangue dopo la vaccinazione COVID-19: lo stato attuale delle raccomandazioni. *Pan Afr Med J* **2021**, *40*, 207.
37. Jacobs, JW; Bibb, Los Angeles; Savani, BN; Booth, GS Rifiuta le trasfusioni di sangue da vaccinati contro il COVID-19 donatori: stiamo ripetendo la storia? *Giornale britannico di ematologia* **2021**, *196*, 585–588.
38. Hunain, R.; Uday, Stati Uniti; Rackimuthu, S.; Nawaz, FA; Narain, K.; Essar, MIO; Rehman, MU; Ahmad, S.; Butt, A. Effetti della vaccinazione SARS-CoV-2 sulla donazione di sangue e sulle banche del sangue in India. *Ann Med Surg (Londra)* **2022**, *78*, 103772.

39. Roubinian, NH; Greene, J.; Liu, VX; Lee, C.; Marco, direttore generale; Vinson, DR; Spencer, BR; Bruhn, R.; Bravo, M.; Pietra, M.; Custer, B.; Kleinmann, S.; Busch, deputato; Norris, PJ Esiti clinici nei destinatari di trasfusioni di plasma e piastrine ospedalizzati prima e dopo l'infezione diffusa da SARS-CoV-2 e la vaccinazione da donatori di sangue. *Trasfusione* **2023**, 64, 53–67.
40. Fertig, TE; Chitoiu, L.; Marta, DS; Ionescu, V.-S.; Cismasiu, VB; Radu, E.; Angheluta, G.; Dobre, M.; Serbanescu, A.; Hinescu, ME; Gherghiceanu, M. L'mRNA del vaccino può essere rilevato nel sangue a 15 giorni dopo la vaccinazione. *Biomedicina* **2022**, 10.
41. Mörz, M. Un caso clinico: encefalite necrotizzante multifocale e miocardite dopo mRNA di BNT162b2 Vaccinazione contro il COVID-19. *Vaccini* **2022**, 10.
42. Yamamoto, M.; Kase, M.; Sano, H.; Kamijima, R.; Sano, S. L'infezione persistente da virus varicella zoster in seguito alla vaccinazione con mRNA COVID-19 è stata associata alla presenza di proteine spike codificate nella lesione. *Giornale di immunologia e allergia cutanea* **2022**, 6, 18–23.
43. Castruita, JAS; Schneider, UV; Mollerup, S.; Leineweber, TD; Weis, N.; Bukh, J.; Pedersen, MS; Le sequenze del vaccino mRNA del picco Westh, H. SARS-CoV-2 circolano nel sangue fino a 28 giorni dopo la vaccinazione COVID-19. *APMIS* **2023**, 131, 128–132.
44. Krauson, AJ; Casimero, FVC; Siddiquee, Z.; Stone, JR Durata della persistenza del vaccino mRNA SARS-CoV-2 e fattori associati al coinvolgimento cardiaco nei pazienti recentemente vaccinati. *Vaccini NPJ* **2023**, 8, 141.
45. Xu, S.; Yang, K.; Li, R.; Zhang, L. Meccanismi dell'era del vaccino mRNA, piattaforma farmaceutica e prospezione clinica. *Int J Mol Sci* **2020**, 21.
46. Bitounis, D.; Jacquinet, E.; Rogers, Massachusetts; Amiji, MM Strategie per ridurre i rischi di tossicità di farmaci e vaccini tramite mRNA. *Nat Rev Drug Discov* **2024**.
47. Yamamoto, K. Effetti avversi dei vaccini COVID-19 e misure per prevenirli. *Giornale di virologia* **2022**, 19.
48. Rodriguez, Y.; Rojas, M.; Beltran, S.; Polo, F.; Camacho-Dominguez, L.; Morales, SD; Gershwin, ME; Anaya, JM Condizioni autoimmuni e autoinfiammatorie dopo la vaccinazione COVID-19. Nuovi casi clinici e revisione aggiornata della letteratura. *J Autoimmune* **2022**, 132, 102898.
49. Perico, L.; Morigi, M.; Galbusera, M.; Pezzotta, A.; Gastoldi, S.; Imberti, B.; Perna, A.; Ruggenenti, P.; Donadelli, R.; Benigni, A.; Remuzzi, G. La proteina 1 della punta SARS-CoV-2 attiva le cellule endoteliali microvascolari e il sistema del complemento portando all'aggregazione piastrinica. *Front Immunol* **2022**, 13, 827146.
50. Idrees, D.; Kumar, V. Interazioni tra proteine spike SARS-CoV-2 e proteine amiloidogeniche: potenziali indizi sulla neurodegenerazione. *Comunicazioni sulla ricerca biochimica e biofisica* **2021**, 554, 94–98.
51. Charnley, M.; Islam, S.; Bindra, portiere; Engwirda, J.; Ratcliffe, J.; Zhou, J.; Mezzenga, R.; Hulett, MD; Han, K.; Berryman, JT; Reynolds, NP Peptidi amiloidogenici neurotossici nel proteoma della SARS-COV2: potenziali implicazioni per i sintomi neurologici in COVID-19. *Comunicazioni sulla natura* **2022**, 13.
52. Kruger, A.; Vlok, M.; Turner, S.; Venter, C.; Laubscher, GJ; Kell, DB; Pretorius, E. Proteomics of fibrin amyloid microclots in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) mostra molte molecole proinfiammatorie intrappolate che possono anche contribuire a un sistema fibrinolitico fallito. *Diabetologia cardiovascolare* **2022**, 21.
53. Nyström, S.; Hammarström, P. Amiloidogenesi della proteina Spike SARS-CoV-2. *Giornale dell'americano Società chimica* **2022**, 144, 8945–8950.
54. Chesney, AD; Maiti, B.; Hansmann, il frammento proteico del picco UHE SARS-COV-2 facilita l'amiloidogenesi di alfa-sinucleina. *J Chem Phys* **2023**, 159.
55. Olajide, OA; Iwuanyanwu, VU; Adegbola, OD; Al-Hindawi, la glicoproteina S1 del picco AA SARS-CoV-2 induce neuroinfiammazione nella microglia BV-2. *Neurobiologia molecolare* **2021**, 59, 445–458.
56. Oh, J.; Cho, WH-H.; Barcellona, E.; Kim, KH; Hong, J.; Lee, la proteina spike SJ SARS-CoV-2 induce deficit cognitivo e comportamento ansioso nel topo attraverso la morte neuronale ippocampale autonoma non cellulare. *Rapporti scientifici* **2022**, 12.
57. O'Brien, BCV; Weber, L.; Hueffer, K.; Weltzin, l'ectodominio del picco MM SARS-CoV-2 prende di mira l'alfa7 Recettori nicotinici dell'acetilcolina. *J Biol Chem* **2023**, 299, 104707.
58. Buzhdygan, TP; DeOre, BJ; Baldwin-Leclair, A.; Bullock, TA; McGary, HM; Khan, JA; Razmpour, R.; Hale, JF; Galie, Pennsylvania; Potula, R.; Andrews, AM; Ramirez, SH La proteina del picco SARS-CoV-2 altera la funzione della barriera nei modelli in vitro microfluidici statici 2D e 3D della barriera emato-encefalica umana. *Neurobiolo Dis* **2020**, 146, 105131.

59. Rea, EM; Logsdon, AF; Hansen, KM; Williams, LM; Reed, MJ; Baumann, KK; Holden, SJ; Raber, J.; Banche, WA; Erickson, MA La proteina S1 di SARS-CoV-2 attraversa la barriera emato-encefalica nei topi. *Natura Neuroscienze* **2020**, *24*, 368–378.
60. Zhang, L.; Zhou, L.; Bao, L.; Liu, J.; Zhu, H.; Lv, Q.; Liu, R.; Chen, W.; Tong, W.; Wei, Q. .; Xu, Y.; Deng, W.; Gao, H.; Xue, J.; Song, Z.; Yu, P.; Han, Y.; Zhang, Y.; Sun, X.; Yu, X.; Qin, C. SARS-CoV-2 attraversa il sangue–barriera cerebrale accompagnata da rottura della membrana basale senza alterazione delle giunzioni strette. *Trasduzione del segnale e terapia mirata* **2021**, *6*.
61. Trougakos, IP; Terpos, E.; Alexopoulos, H.; Politou, M.; Paraskevis, D.; Scorilas, A.; Kastiritis, E.; Andreakos, E.; Dimopoulos, MA Effetti avversi dei vaccini mRNA COVID-19: l'ipotesi del picco. *Tendenze nella medicina molecolare* **2022**, *28*, 542–554.
62. Halma, MTJ; Plothe, C.; Marik, P.; Lawrie, Strategie di TA per la gestione delle proteine Spike correlate Patologia. *Microrganismi* **2023**, *11*.
63. Monge, S.; Pastor-Barriuso, R.; Hernán, MA L'effetto imprinting dei vaccini covid-19: un previsto bias di selezione negli studi osservazionali. *Bmj* **2023**.
- [CrossRef] [PubMed] 64. Wang, D.; Guo, Y.; Tam, AR; Valdez, R.; Gordon, A.; Liu, L.; Ho, DD Imprinting immunologico profondo a causa del picco ancestrale dell'attuale vaccino bivalente contro il COVID-19. *Cell Rep Med* **2023**, *4*, 101258.
65. Shrestha, Carolina del Nord; Burke, PC; Nowacki, AS; Simone, JF; Hagen, A.; Gordon, SM Efficacia del Vaccino bivalente contro la malattia da coronavirus 2019. *Forum aperto Malattie infettive* **2023**, *10*.
66. Arvin, AM; Fink, K.; Schmid, MA; Cathcart, A.; Spreafico, R.; Havenar-Daughton, C.; Lanzavecchia, A.; Corti, D.; Virgin, HW Una prospettiva sul potenziale potenziamento anticorpo-dipendente di SARS-CoV-2. *Natura* **2020**, *584*, 353–363.
67. Lee, WS; Wheatley, Alaska; Kent, SJ; DeKosky, BJ Miglioramento dipendente dagli anticorpi e SARS-CoV-2 vaccini e terapie. *Nat Microbiol* **2020**, *5*, 1185–1191.
68. Irrgang, P.; Gerling, J.; Kocher, K.; Lapuente, D.; Steininger, P.; Habenicht K.; Vitopil, M.; Beileke, S.; Schäfer, S.; Zhong, J.; Ssebyatica, G.; Krey, T.; Falcone, V.; Schulein, C.; Pietro, AS; Nganou-Makamdop, K.; Hengel, H.; Tenuto, J.; Bogdan, C.; Überla, K.; Schober, K.; Winkler, TH; Tenbusch, la classe M. passa agli anticorpi IgG4 non infiammatori e specifici del picco dopo ripetuta vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2. *Immunologia scientifica* **2023**, *8*.
69. Kizsel, P.; Sik, P.; Miklos, J.; Kajdacs, E.; Sinkovits, G.; Cervenak, L.; Prohászka, Z. Il passaggio di classe verso gli anticorpi IgG4 specifici per la proteina spike dopo la vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2 dipende dalla precedente storia di infezione. *Rapporti scientifici* **2023**, *13*.
70. Uversky, V.; Redwan, E.; 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*.
71. Yoshimura, M.; Sakamoto, A.; Ozuru, R.; Kurihara, Y.; Itoh, R.; Ishii, K.; Shimizu, A.; Chou, B.; Nabeshima, Sud; Hiromatsu, K. La comparsa delle risposte dell'immunoglobulina G4 del dominio legante il recettore anti-spike dopo immunizzazione ripetitiva con vaccini COVID-19 basati su RNA messaggero. *Int J Infect Dis* **2024**, *139*, 1–5.
72. Murata, K.; Nakao, N.; Ishiuchi, N.; Fukui, T.; Katsuya, N.; Fukumoto, W.; Oka, H.; Yoshikawa, N.; Nagao, T.; Namera, A. .; Kakimoto, N.; Oue, N.; Awai, K.; Yoshimoto, K.; Nagao, M. Quattro casi di tempesta di citochine dopo la vaccinazione COVID-19: rapporto di un caso. *Front Immunol* **2022**, *13*, 967226.
73. Masset, C.; Kervella, D.; Kandel-Aznar, C.; Fantou, A.; Blanco, G.; Hamidou, M. Recidiva della nefrite correlata a IgG4 dopo il vaccino mRNA COVID-19. *Rene Internazionale* **2021**, *100*, 465–466.
74. Patel, AH Acute Liver Injury e pancreatite autoimmune correlata a IgG4 in seguito a COVID-19 basato su mRNA 19 vaccinazione. *Forum di epatologia* **2022**.
75. Aochi, S.; Uehara, M.; Yamamoto, malattia correlata a M. IgG4 emergente dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19. *Medicina interna* **2023**, *62*, 1547–1551.
76. Katsikas Triantafyllidis, K.; Giannos, P.; Mian, IT; Kyrtonis, G.; Kechagias, KS Riattivazione del virus varicella zoster in seguito alla vaccinazione contro il COVID-19: una revisione sistematica dei casi clinici. *Vaccini* **2021**, *9*.
77. Lensen, R.; Netea, MG; Rosendaal, FR Riattivazione del virus dell'epatite C in seguito alla vaccinazione contro il COVID-19: rapporto su un caso. *Int Med Case Rep J* **2021**, *14*, 573–576.
78. Psicogiou, M.; Samarkos, M.; Mikos, N.; Hatzakis, A. Riattivazione del virus Varicella Zoster dopo la vaccinazione per SARS-CoV-2. *Vaccini* **2021**, *9*.
79. Fathy, RA; McMahon, DE; Lee, C.; Chamberlin, GC; Rosenbach, M.; Lipoff, JB; Tyagi, A.; Desai, SR; francese, LE; Lim, HW; Thiers, Bosnia-Erzegovina; Hruza, GJ; Fassett, M.; Volpe, LP; Greenberg, HL; Blumenthal, K.;



- Freeman, EE Riattivazione del virus varicella-zoster e herpes simplex post-vaccinazione COVID-19: una revisione di 40 casi in un registro dermatologico internazionale. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2022**, 36, e6–e9.
80. Gringeri, M.; Battini, V.; Cammarata, G.; Mosini, G.; Guarneri, G.; Leoni, C.; Pozzi, M.; Radice, S.; Clementi, E.; Carnovale, C. Herpes zoster e riattivazione del simplex in seguito alla vaccinazione COVID-19: nuove intuizioni dall'analisi del database VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System). *Expert Rev Vaccines* **2022**, 21, 675–684.
81. Hertel, M.; Heiland, M.; Nahles, S.; von Laffert, M.; Mura, C.; Bourne, PE; Preissner, R.; Preissner, S. Real L'evidenza mondiale derivante da oltre un milione di vaccinazioni contro il COVID-19 è coerente con la riattivazione del virus virus varicella-zoster. *Giornale dell'Accademia Europea di Dermatologia e Venereologia* **2022**, 36, 1342–1348.
82. Shafiee, A.; Amini, MJ; Arabzadeh Bahri, R.; Jafarabadi, K.; Salehi, SA; Hajishah, H.; Mozhgani, S.-H. Riattivazione dell'herpesvirus dopo la vaccinazione contro il COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Giornale europeo di ricerca medica* **2023**, 28.
83. Culver, J. Prevenire la trasmissione di agenti patogeni trasmessi per via ematica: un argomento convincente per dispositivi efficaci strategie di selezione. *Am J Infect Control* **1997**, 25, 430–433.
84. Beltrami, EM; Williams, IT; Shapiro, Carolina del Nord; Chamberland, ME Rischio e gestione delle malattie trasmesse dal sangue Le infezioni negli operatori sanitari. *Recensioni di microbiologia clinica* **2000**, 13, 385–407.
85. Ison, MG; Grossi, P.; Pratica, ASTIDC o. Infezioni derivate dal donatore nel trapianto di organi solidi. *Sono J Transplant* **2013**, 13 Suppl 4, 22-30.
86. Fishman, JA; Grossi, Pennsylvania Infezione derivata da donatore: la sfida per la sicurezza dei trapianti. *Nat Rev Nefrolo* **2014**, 10, 663–672.
87. Bahakel, Hong Kong; Pellet Madan, R.; Danziger-Isakov, L. Approccio alle sospette infezioni derivate dai donatori. *Front Pediatr* **2023**, 11, 1265023.
88. Tobin, GJ; Trujillo, JD; Bushnell, camper; Lin, G.; Chaudhuri, AR; Lungo, J.; Barrera, J.; Pena, L.; Grubman, MJ; Nara, PL Imprinting ingannevole e rifocalizzazione immunitaria nella progettazione del vaccino. *Vaccino* **2008**, 26, 6189–6199.
89. Gatto, D.; Brink, R. La reazione del centro germinale. *J Allergy Clin Immunol* **2010**, 126, 898–907; quiz 08-9.
90. Seneff, S.; Quasi, G. Peggior della malattia? Revisione di alcune possibili conseguenze indesiderate dei vaccini mRNA contro COVID-19. *Giornale internazionale di teoria, pratica e ricerca sui vaccini* **2021**, 2, 38–79.
91. Bernardini, A.; Gigli, GL; Janes, F.; Pellitteri, G.; Ciardi, C.; Fabris, M.; Valente, malattia di M. Creutzfeldt-Jakob dopo COVID-19: misfolding della proteina prionica indotta da infezione? Un caso clinico. *Prione* **2022**, 16, 78–83.
92. Lukiw, WJ; Jaber, realtà virtuale; Pogue, Al; Zhao, Y. Invasione SARS-CoV-2 e collegamenti patologici alla malattia da prioni. *Biomolecole* **2022**, 12.
93. Tetz, G.; Tetz, V. I domini simili ai prioni nella proteina Spike di SARS-CoV-2 differiscono tra le sue varianti e consentono Modifiche nell'affinità con ACE2. *Microrganismi* **2022**, 10.
94. Makhoul, K.; Beeber, T.; Agnello, R.; Khan, A.; Saliq, M. Malattia da prioni dopo COVID-19: un caso clinico. *Am J Case Rep* **2023**, 24, e940564.
95. Perez, J.-C.; Moret-Chalmin, C.; Montagnier, L. Emergenza di una nuova malattia di Creutzfeldt-Jakob: 26 casi della versione umana del morbo della mucca pazza, giorni dopo un'iniezione di COVID-19. *Giornale internazionale di teoria, pratica e ricerca dei vaccini* **2023**, 3, 727–770.
96. Seneff, S.; Kyriakopoulos, AM; Vicino, G.; McCullough, PA Un potenziale ruolo della proteina Spike in Malattie neurodegenerative: una revisione narrativa. *Cureus* **2023**.
97. Perez, JC; Lounnas, V.; Montagnier, M. La variante Omicron rompe il lignaggio evolutivo delle varianti Sars-Cov2. *Giornale internazionale di ricerca -GRANTHAALAYAH* **2021**, 9, 108–132.
98. Bhardwaj, T.; Gadhave, K.; Kapuganti, SK; Kumar, P.; Brotzakis, ZF; Saumya, KU; Nayak, N.; Kumar, A.; Joshi, R.; Mukherjee, B.; Bhardwaj, A.; Thakur, KG; Garg, N.; Vendruscolo, M.; Giri, proteine R. Amiloidogeniche nei proteomi SARS-CoV e SARS-CoV-2. *Comunicazioni sulla natura* **2023**, 14.
99. Faizullin, D.; Valiullina, Y.; Salnikov, V.; Zuev, Y. Interazione diretta del fibrinogeno con microparticelle lipidiche modula la cinetica della coagulazione e la struttura del coagulo. *Nanomedicina* **2020**, 23, 102098.
100. Moghimi, Reazioni allergiche SM e anafilassi ai vaccini COVID-19 basati su LNP. *Terapia Molecolare* **2021**, 29, 898–900.
101. Moghimi, SM; Simberg, D. Preoccupazioni pro-infiammatorie con le nanoparticelle lipidiche. *Terapia Molecolare* **2022**, 30, 2109–2110.

102. Tahtinen, S.; Tong, A.-J.; Himmels, P.; Oh, J.; Paler-Martinez, A.; Kim, L.; Wichner, S.; Oei, Y.; McCarron, MJ; Freund, EC; Amir, ZA; de la Cruz, CC; Haley, B.; Blanchette, C.; Schartner, JM; Si, W.; Yadav, M.; Sahin, Stati Uniti; Delamarre, L.; Mellman, I. IL-1 e IL-1ra sono regolatori chiave della risposta infiammatoria ai vaccini a RNA. *Natura Immunologia* **2022**, *23*, 532–542.
103. Halma, MTJ; Rosa, J.; Lawrie, T. La novità dei vaccini virali mRNA e dei potenziali danni: uno scoping Revisione. *J* **2023**, *6*, 220–235.
- [ PubMed ] 104. Alameh, MG; Tombacz, I.; Bettini, E.; Lederer, K.; Sittplankoon, C.; Wilmore, JR; Gaudette, BT; Soliman, OY; Pino, M.; Hicks, P.; Manzoni, tubercolosi; Knox, JJ; Johnson, JL; Laczko, D.; Muramatsu, H.; Davis, B.; Meng, W.; Rosenfeld, AM; Strohmeier, S.; Lin, PJC; Mui, BL; Tam, YK; Kariko, K.; Jacquet, A.; Krammer, F.; Bates, P.; Cancro, deputato; Weissmann, D.; Luning Prak, ET; Allman, D.; Locci, M.; Pardi, N. (1999).  
Le nanoparticelle lipidiche migliorano l'efficacia dei vaccini a base di mRNA e subunità proteiche inducendo robuste cellule T helper follicolari e risposte umorali. *Immunità* **2021**, *54*, 2877–2892 e7.
105. Jara, LJ; Vera-Lastra, O.; Mahroum, N.; Pineda, C.; Shoenfeld, Y. Sindromi autoimmuni post-vaccino COVID: si espande lo spettro della sindrome autoimmune/infiammatoria? *Reumatologia clinica* **2022**, *41*, 1603–1609.
106. Varghese, JL; Fung, AWS; Mattman, A.; Quach, TTT; Gauiran, DTV; Carruthers, Minnesota; Chen, LYC  
Utilità clinica della misurazione delle IgG4 sieriche. *Clin Chim Acta* **2020**, *506*, 228–235.
107. Katz, G.; Stone, Prospettive cliniche JH sulla malattia correlata alle IgG4 e sulla sua classificazione. *Annu Rev Med* **2022**, *73*, 545–562.
108. Chapman, CWS *Gestione del rischio del progetto: processo, tecniche e intuizione*. Wiley: Londra, Regno Unito, 2003.
109. Aven, T. Valutazione e gestione del rischio: revisione dei recenti progressi sulla loro fondazione. *Giornale europeo di ricerca operativa* **2016**, *253*, 1–13.
110. Watson, N.; Brandel, J.-P.; Verde, A.; Hermann, P.; Ladogana, A.; Lindsay, T.; Mackenzie, J.; Pocchiari, M.; Smith, C.; Zerr, I.; Pal, S.  
L'importanza della sorveglianza internazionale in corso per la malattia di Creutzfeldt-Jakob. *Nature Reviews Neurology* **2021**, *17*, 362–379.
111. Maltezou, HC; Pavli, A.; Tsakris, A. Sindrome post-COVID: uno sguardo sulla sua patogenesi. *Vaccini* **2021**, *9*.
112. Theoharides, TC La proteina Spike SARS-CoV-2 potrebbe essere responsabile della sindrome da COVID a lungo termine? *Molecolare Neurobiologia* **2022**, *59*, 1850–1861.
113. Greene, C.; Connolly, R.; Brennan, D.; Laffan, A.; O'Keeffe, E.; Zaporozhan, L.; O'Callaghan, J.; Thomson, B.; Connolly, E.; Argomenta, R.; Martin-Loeches, I.; Lungo, A.; Cheallaigh, Carolina del Nord; Conlon, N.; Doherty, CP; Campbell, M. Interruzione della barriera emato-encefalica e infiammazione sistemica sostenuta in individui con deterioramento cognitivo lungo associato a COVID. *Nat Neurosci* **2024**.
114. Houston, F.; Foster, JD; Chong, A.; Cacciatore, N.; Bostock, CJ Trasmissione della BSE mediante trasfusione di sangue in pecora. *Lancetta* **2000**, *356*, 999–1000.
115. Cacciatore, N.; Foster, J.; Chong, A.; McCutcheon, S.; Parnham, D.; Eaton, S.; MacKenzie, C.; Houston, F.  
Trasmissione di malattie da prioni mediante trasfusione di sangue. *J Gen Virol* **2002**, *83*, (Pt 11), 2897–2905.
116. Seki, Y.; Yamazaki, Y.; Inoue, Y.; Wakabayashi, C.; Seto, S. Come gli emofiliaci infetti da HIV in Giappone sono stati informati del loro stato positivo all'HIV. *AIDS Care* **2002**, *14*, 651–664.
117. Llewelyn, California; Hewitt, PE; Cavaliere, RS; Un voto.; Cousens, S.; Mackenzie, J.; Will, RG Possibile trasmissione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob mediante trasfusione di sangue. *Lancet* **2004**, *363*, 417–421.
118. Cullinane, J. Sangue contaminato e spiriti vendicativi: l'eredità del processo giapponese Yakugai Eizu (AIDS). *Cultura, Medicina e Psichiatria* **2005**, *29*, 5–31.
119. Hewitt, PE; Llewelyn, California; Mackenzie, J.; Will, RG Malattia di Creutzfeldt-Jakob e trasfusione di sangue: risultati dello studio UK Transfusion Medicine Epidemiological Review. *Vox Sanguinis* **2006**, *91*, 221–230.
120. McLeod, NP; Nugent, P.; Dixon, D.; Dennis, M.; Cornovaglia, M.; Mallinson, G.; Watkins, N.; Tommaso, S.; Sutton, JM Valutazione dell'efficacia dei filtri per la riduzione dei prioni utilizzando il sangue di un modello di criceto scrapie 263K infetto endogenamente. *Trasfusione* **2015**, *55*, 2390–2397.
121. Seme, CR; Hewitt, PE; Dodd, RY; Houston, F.; Cervenakova, malattia di L. Creutzfeldt-Jakob e sangue sicurezza trasfusionale *Vox Sanguinis* **2018**, *113*, 220–231.
122. Tighe, PJ; Ryder, RR; Todd, io.; Fairclough, LC ELISA nell'era del multiplex: potenzialità e insidie. *PROTEOMICA—Applicazioni cliniche* **2015**, *9*, (3–4), 406–422.
123. Macklin, A.; Khan, S.; Kislinger, T. Recenti progressi nella proteomica clinica basata sulla spettrometria di massa: applicazioni alla ricerca sul cancro. *Proteomica Clinica* **2020**, *17*.

124. Zhou, B.; Xu, K.; Zheng, X.; Chen, T.; Wang, J.; Canzone, Y.; Shao, Y.; Zheng, S. Applicazione di esosomi come La biopsia liquida nella diagnosi clinica. *Trasduzione del segnale e terapia mirata* **2020**, *5*.
125. Wang, D.; Baudys, J.; Bundy, J.L.; Solano, M.; Keppel, T.; Barr, J.R. Analisi completa del complemento glicano delle proteine Spike SARS-CoV-2 utilizzando la spettrometria di massa di trasferimento elettronico innescato da ioni/ dissociazione collisionale ad energia superiore (ETHcD). *Chimica analitica* **2020**, *92*, 14730–14739.
126. Ding, Z.; Wang, N.; Ji, N.; Chen, Z.-S. Tecnologie proteomiche per biopsie liquide tumorali. *Cancro molecolare* **2022**, *21*.
127. Pu, R.; Liu, S.; Ren, X.; Shi, D.; Baia.; Huo, Y.; Zhang, W.; Mamma, L.; Liu, Y.; Yang, Y.; Cheng, N. Il valore di screening di RT-LAMP e RT-PCR nella diagnosi di COVID-19: revisione sistematica e meta-analisi. *Metodi J Virol* **2022**, *300*, 114392.
128. Mustafa Ciao, M.; Gorska, A.; Mazzaferri, F.; Cremonini, E.; Gentilotti, E.; De Nardo, P.; Poran, I.; Leefflang, M.M.; Tacconelli, E.; Paul, M. Test di amplificazione dell'acido nucleico su campioni respiratori per la diagnosi di infezioni da coronavirus: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Microbiologia clinica e infezione* **2021**, *27*, 341–351.
129. Agmon-Levin, N.; Damoiseaux, J.; Kallenberg, C.; Sacco, Stati Uniti; Witte, T.; Herold, M.; Bossuyt, X.; Musset, L.; Cervera, R.; Plaza-Lopez, A.; Dias, C.; Sousa, M.J.; Radice, A.; Eriksson, C.; Hultgren, O.; Viander, M.; Khamashta, M.; Regenass, S.; Andrade, LEC; Settimane, A.; Tincani, A.; Ronnelid, J.; Bloch, DB; Fritzler, M.J.; Chan, EKL; Garcia-De La Torre, I.; Konstantinov, KN; Lahita, R.; Wilson, M.; Vainio, O.; Fabien, N.; Sinico, RA; Meroni, P.; Shoenfeld, Y. Raccomandazioni internazionali per la valutazione degli autoanticorpi contro antigeni cellulari denominati anticorpi antinucleari. *Annali delle malattie reumatiche* **2014**, *73*, 17–23.
130. Xiao, ZX; Miller, JS; Zheng, SG Un progresso aggiornato sugli autoanticorpi nelle malattie autoimmuni. *Autoimmune Rev* **2021**, *20*, 102743.
131. Tsang, S.; Royse, CF; Terkawi, AS Linee guida per lo sviluppo, la traduzione e la validazione di un questionario in medicina perioperatoria e del dolore. *Saudi J Anaesth* **2017**, *11*, (Suppl 1), S80-S89.
132. Semmler, A.; Mundorf, AK; Kuechler, AS; Schulze-Bosse, K.; Heidecke, H.; Schulze-Forster, K.; Schott, M.; Uhrberg, M.; Weinhold, S.; Lackner, KJ; Pawlitzki, M.; Meuth, SG; Boege, F.; Ruhrländer, J. L'affaticamento cronico e la disautonomia in seguito alla vaccinazione COVID-19 si distinguono dalla normale risposta alla vaccinazione mediante marcatori di sangue alterati. *Vaccini* **2023**, *11*.
133. Mulrone, TE; Pöyry, T.; Yam-Puc, JC; Ruggine, M.; Harvey, RF; Kalmar, L.; Horner, E.; Stand, L.; Ferreira, AP; Stoneley, M.; Sawarkar, R.; Mentzer, AJ; Lilley, Kansas; Ragazzi, CM; von der Haar, T.; Tartaruga, L.; Dunachie, S.; Klenermann, P.; Thaventhiran, JED; Willis, AE N1-metilpseudouridilazione dell'mRNA provoca +1 frameshifting ribosomiale. *Natura* **2023**.
134. Islam, A.; Bashir, MS; Joyce, K.; Rashid, H.; Laher, I.; Elshazly, S. Un aggiornamento sulla sindrome da trombocitopenia trombotica indotta dal vaccino COVID-19 e alcune raccomandazioni di gestione. *Molecole* **2021**, *26*.
- [CrossRef] [PubMed] 135. Schaffner, A.; Risch, L.; Weber, M.; Thiel, S.; Jungert, K.; Pichler, M.; Wohlwend, N.; Polmone, T.; Ritzler, M.; Hillmann, D.; Copeland, S.; Renz, H.; Paprotny, M.; Risch, M. Livelli sostenuti di anticorpi del nucleocapside SARS-CoV-2 in COVID-19 non grave: uno studio basato sulla popolazione. *Clin Chem Lab Med* **2020**, *59*, e49–e51.
136. Chansaenroj, J.; Yorsaeng, R.; Posuwan, N.; Puenpa, J.; Wanlapakorn, N.; Sudhinaraset, N.; Sripramote, M.; Chalongsriyalert, P.; Jirajariyavej, S.; Kiatpanabhikul, P.; Saiyarin, J.; Soudon, C.; Thienfaidee, O.; Palakawong Na Ayuthaya, T.; Brookesawan, C.; Chirathaworn, C.; Intharasongkroh, D.; Chaiwanichsiri, D.; Issarasongkhram, M.; Kitphati, R.; Mungaomklang, A.; Nagavajara, P.; Poovorawan, Y. Risposta IgG specifica a lungo termine alla proteina nucleocapside SARS-CoV-2 in pazienti COVID-19 guariti. *Sci Rep* **2021**, *11*, 23216.
137. Van Elslande, J.; Oyaert, M.; Ailliet, S.; Van Ranst, M.; Lorent, N.; Vande Weygaerde, Y.; Andre, E.; Lagrou, K.; Vandendriessche, S.; Vermeersch, P. Follow-up longitudinale degli anticorpi anti-nucleocapsidi IgG nei pazienti infetti da SARS-CoV-2 fino a otto mesi dopo l'infezione. *J Clin Virol* **2021**, *136*, 104765.
138. Mevorach, D.; Anice, Cedro, N.; Bromberg, M.; Haas, EJ; Nadir, E.; Olsha-Castell, S.; Arad, D.; Hasin, T.; Levi, N.; Asleh, R.; Amir, O.; Meir, K.; Cohen, D.; Dichtiar, R.; Novick, D.; Hershkovitz, Y.; Dagan, R.; Leitersdorf, I.; Ben-Ami, R.; Miskin, I.; Saliba, W.; Muhsen, K.; Levi, Y.; Verde, MS; Keinan-Boker, L.; Alroy-Preis, S. Miocardite dopo il vaccino mRNA BNT162b2 contro Covid-19 in Israele. *New England Journal of Medicine* **2021**, *385*, 2140–2149.
139. Nakahara, T.; Iwabuchi, Y.; Miyazawa, R.; Tonda, K.; Shiga, T.; Strauss, HW; Antoniades, C.; Narula, J.; Jinzaki, M. Valutazione dell'assorbimento miocardico (18) F-FDG alla PET/CT in SARS-CoV-2- asintomatico Pazienti vaccinati e non vaccinati. *Radiologia* **2023**, *308*, e230743.

140. Faksova, K.; Walsh, D.; Jiang, Y.; Griffin, J.; Phillips, A.; Gentile, A.; Kwong, JC; Macartney, K.; Naus, M.; Grange, Z.; Escolano, S.; Sepulveda, G.; Shetty, A.; Pillsbury, A.; Sullivan, C.; Naveed, Z.; Janjua, Nuova Zelanda; Giglio, N.; Perala, J.; Nasreen, S.; Gidding, H.; Hovi, P.; Vo, T.; Cui, F.; Deng, L.; Cullen, L.; Artama, M.; Weintraub, E.; Lu, H.; Stoffatore, HJ; Batty, K.; Paynter, J.; Petousis-Harris, H.; Burroso, J.; Nero, S.; Hviid, A. Vaccini COVID-19 ed eventi avversi di particolare interesse: uno studio di coorte multinazionale Global Vaccine Data Network (GVDN) su 99 milioni di individui vaccinati. *Vaccino* **2024**.
141. Pan, KM; Baldovino, M.; Nguyen, J.; Gasset, M.; Serbo, A.; Groth, D.; Mehlhorn, I.; Huang, Z.; Fletterick, RJ; Cohen, FE La conversione delle eliche alfa in fogli beta è presente nella formazione delle proteine prioniche della scrapie. *Atti dell'Accademia Nazionale delle Scienze* **1993**, 90, 10962–10966.
142. Langeveld, gennaio PM; Wang, JJ; Van de Wiel, Dick FM; Shih, Giles C.; Garssen, GJ; Bossers, A.; Shih, Jason CH Degradazione enzimatica della proteina prionica nel tronco encefalico di bovini e ovini infetti. *Il giornale delle malattie infettive* **2003**, 188, 1782–1789.
143. Prusiner, SB; Groth, DF; McKinley, deputato; Cochran, SP; Arciere, KA; Kasper, KC Tiocianato e gli ioni ossidrilici inattivano l'agente della scrapie. *Atti dell'Accademia Nazionale delle Scienze* **1981**, 78, 4606–4610.
144. Razza, RE; Raymond, GJ Inattivazione degli agenti dell'encefalopatia spongiforme trasmissibile (prioni) di Ambiente LpH. *Giornale di virologia* **2004**, 78, 2164–2165.
145. Peretz, D.; Supattapone, S.; Giles, K.; Vergara, J.; Freyman, Y.; Lessard, P.; Safar, JG; Glidden, DV; McCulloch, C.; Nguyen, H.-OB; Scott, M.; DeArmond, SJ; Prusiner, SB Inattivazione dei prioni mediante sodio dodecil solfato acido. *Giornale di virologia* **2006**, 80, 322–331.
146. Stroup, DF; Berlino, JA; Morton, Carolina del Sud; Olkin, I.; Williamson, Georgia; Rennie, D.; Moher, D.; Becker, BJ; Sipe, TA; Thacker, SB Meta-analisi di studi osservazionali in epidemiologia: una proposta per il reporting. Gruppo Meta-analisi degli studi osservazionali in epidemiologia (MOOSE). *JAMA* **2000**, 283, 2008–2012.
147. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, DG; Gruppo, P. Elementi di reporting preferiti per le revisioni sistematiche e meta-analisi: la dichiarazione PRISMA. *Int J Surg* **2010**, 8, 336–341.
- [ PubMed ] 148. Murad, MH; Montori, VM; Ioannidis, JP; Jaeschke, R.; Devereaux, PJ; Prasad, K.; Neumann, I.; Carrasco-Labra, A.; Agoritsas, T.; Hatala, R.; Meade, MO; Wyer, P.; Cuoco, DJ; Guyatt, G. Come leggere una revisione sistematica e una meta-analisi e applicare i risultati alla cura del paziente: guide per l'utente alla letteratura medica. *JAMA* **2014**, 312, 171–179.
149. Gould, CV; Libero, RJ; Bhatnagar, J.; Soto, RA; Royer, TL; Maley, WR; Muschio, S.; Berk, Massachusetts; Craig-Shapiro, R.; Kodiyanplakkal, RPL; Westblade, LF; Muthukumar, T.; Puius, YA; Raina, A.; Hadi, A.; Gyure, KA; Trief, D.; Pereira, M.; Kuehnert, MJ; Ballen, V.; Kessler, procuratore distrettuale; Dailey, K.; Omura, C.; Doan, T.; Miller, S.; Wilson, signor; Lehman, JA; Ritter, JM; Lee, E.; Silva-Flannery, L.; Reagan-Steiner, S.; Velez, JO; Laven, JJ; Fitzpatrick, Kansas; Panella, A.; Davis, EH; Hughes, risorse umane; Brault, AC; San Giorgio, K.; Decano, AB; Ackelsberg, J.; Basavaraju, SV; Chiu, Cipro; Graffette, JE; Virus vaccino contro la febbre gialla, T.; Indagine sulle trasfusioni, T. Trasmissione del virus vaccinale della febbre gialla attraverso trasfusioni di sangue e trapianto di organi negli Stati Uniti nel 2021: rapporto di un'indagine. *Lancet Microbe* **2023**, 4, e711–e21.
150. Yaqoob, I.; Salah, K.; Jayaraman, R.; Al-Hammadi, Y. Blockchain per la gestione dei dati sanitari: opportunità, sfide e raccomandazioni future. *Informatica neurale e applicazioni* **2021**, 34, 11475–11490.
151. Musamih, A.; Salah, K.; Jayaraman, R.; Arshad, J.; Debe, M.; Al-Hammadi, Y.; Ellahham, S. Un approccio basato su Blockchain per la tracciabilità dei farmaci nella catena di fornitura sanitaria. *Accesso IEEE* **2021**, 9, 9728–9743.
152. OMS, Regolamento sanitario internazionale (2005). 2a ed. In Organizzazione Mondiale della Sanità: Ginevra, 2008.
153. Bakanidze, L.; Imnadze, P.; Perkins, D. Biosicurezza e bioprotezione come pilastri essenziali della sicurezza sanitaria internazionale ed elementi trasversali della non proliferazione biologica. *BMC Public Health* **2010**, 10, (Suppl 1).
154. OMS, Strategia globale di vaccinazione contro il Covid-19 in un mondo che cambia, aggiornamento di luglio 2022. Nella sanità mondiale Organizzazione: Ginevra, 2022.
155. Wu, YC; Chen, CS; Chan, YJ Lo scoppio di COVID-19: una panoramica. *J Chin Med Assoc* **2020**, 83, 217–220.
156. Beeckman, DSA; Rudelsheim, P. Biosicurezza e bioprotezione nel contenimento: una panoramica normativa. *Fronte Bioeng Biotechnol* **2020**, 8, 650.
157. Taylor, DM Inattivazione degli agenti TSE: sicurezza del sangue e dei prodotti emoderivati. *Trasfusione Clin Biol* **2003**, 10, 23–25.

158. Klein, MA; Frigg, R.; Flechsig, E.; Raeber, AJ; Kalinke, U.; Bluethmann, H.; Bootz, F.; Suter, M.; Zinkernagel, RM; Aguzzi, A. Un ruolo cruciale per le cellule B nella scrapie neuroinvasiva. *Natura* **1997**, 390, 687–690.
159. Singh, S.; Kumar, A. Deplezione dei leucociti per una trasfusione di sangue sicura. *Biotechnol J* **2009**, 4, 1140–1151.
160. Schmidt, A.; Refai, M.; Kirkley, S.; Blumberg, N. Benefici clinici comprovati e potenziali del lavaggio dei globuli rossi prima della trasfusione: prospettive attuali. *Giornale internazionale di medicina trasfusionale clinica* **2016**, volume 4, 79-88.
161. Cardigan, R.; Nuovo, alta tensione; Tinegate, H.; Thomas, S. Globuli rossi lavati: teoria e pratica. *Vox Sanguinis* **2020**, 115, 606–616.
162. Palmqvist, M.; Von Schreeb, J.; Ålgå, A. Autotrasfusione in contesti con poche risorse: una revisione di scoping. *BMJ Apertura* **2022**, 12.
163. Guimaraes, LE; Baker, B.; Perricone, C.; Shoenfeld, Y. Vaccini, adiuvanti e autoimmunità. *Pharmacol Res* **2015**, 100, 190–209.
164. Kaulen, LD; Doubrovinskaia, S.; Mooshage, C.; Giordania, B.; Purrucker, J.; Haubner, C.; Seliger, C.; Lorenz, HM; Nagel, S.; Wildemann, B.; Bendszus, M.; Wick, W.; Schönenberger, S. Malattie autoimmuni neurologiche a seguito di vaccinazioni contro SARS-CoV-2: una serie di casi. *Giornale europeo di neurologia* **2021**, 29, 555–563.

**Dichiarazione di non responsabilità/Nota dell'editore:** le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e contributori e non di MDPI e/o degli editori. MDPI e/o gli editori declinano ogni responsabilità per eventuali danni a persone o cose derivanti da idee, metodi, istruzioni o prodotti a cui si fa riferimento nel contenuto.