

Autoimmunità

ISSN: (Stampa) (Online) Homepage della rivista: <https://www.tandfonline.com/loi/iaut20>

L'inizio di *di nuovo* autoanticorpi negli operatori sanitari dopo vaccini anti-SARS-CoV-2 basati su mRNA: uno studio prospettico di follow-up in un unico centro

MC Sacchi, C. Pelazza, M. Bertolotti, L. Agatea, P. De Gaspari, S. Tamiazzo, D. Ielo, P. Stobbione, M. Grappiolo, T. Bolgeo, P. Novel, MM Ciriello & A. Maconi

Per citare questo articolo: MC Sacchi, C. Pelazza, M. Bertolotti, L. Agatea, P. De Gaspari, S. Tamiazzo, D. Ielo, P. Stobbione, M. Grappiolo, T. Bolgeo, P. Novel, MM Ciriello & A. Maconi (2023) L'inizio di *di nuovo* autoanticorpi negli operatori sanitari dopo vaccini anti-SARS-CoV-2 basati su mRNA: uno studio prospettico di follow-up a centro singolo, *Autoimmunity*, 56:1, 2229072, DOI: [10.1080/08916934.2023.2229072](https://doi.org/10.1080/08916934.2023.2229072)

Per collegarsi a questo articolo: <https://doi.org/10.1080/08916934.2023.2229072>



© 2023 L'autore(i). Pubblicato da Informa UK Limited, operante come Taylor & Francis Group



Pubblicato online: 28 giugno 2023.



Invia il tuo articolo a questa rivista [↗](#)



Visualizzazioni articolo: 1290



Visualizza gli articoli correlati [↗](#)



Visualizza i dati di Crossmark [↗](#)

L'inizio di *di nuovo* autoanticorpi negli operatori sanitari dopo vaccini anti-SARS-CoV-2 basati su mRNA: uno studio prospettico di follow-up in un unico centro

Mc Sacchi^{un, b}, C. Pelazza^c, Bertolotti^{Mc}, I. agata^d, P. De Gaspari^d, S. tamiazzoun^e, D. ielo^e, P. stobbione^f, M. Grappiolo^{un}, T. Bolgeoc^g, P. romanzod^h, MM Cirielloun^e, un. Maconig^h

^{un}Unità di Laboratorio di Autoimmunologia e Analisi, "SS. Ospedale Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italia; ^aStruttura Laboratorio di Ricerca, Dipartimento Ricerca e Innovazione (DAiRi), "SS. Ospedale Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italia; ^cInfrastruttura per l'innovazione della formazione alla ricerca, Dipartimento Ricerca e Innovazione (DAiRi), "SS. Ospedale Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italia; ^dDipartimento Laboratorio, affiliato a Euroimmun, Padova, Italia; ^eWerfen, EEmEA, Milano, Italia; ^fUnità di Reumatologia, "SS. Ospedale Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italia; ^gDipartimento Ricerca e Innovazione (DAiRi), "SS. Ospedale Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italia

ASTRATTO

Al giorno d'oggi, i dati relativi al rischio di malattie autoimmuni dopo la vaccinazione contro saRs-coV-2 (cOViD-19) sono controversi. Lo scopo di questo studio prospettico di follow-up in un singolo centro era di valutare se gli operatori sanitari (operatori sanitari) vaccinati con BNT162b2 mRNA e mRNA-1273 mostreranno uno sviluppo e/o una persistenza di autoanticorpi, concentrandosi sulla rilevazione di anticorpi contro antigeni nucleari (anticorpi antinucleari, aNa). Abbiamo arruolato 155 operatori sanitari, tuttavia solo 108 di loro hanno ricevuto la terza dose e sono stati presi in considerazione per ulteriori analisi. I campioni di sangue sono stati raccolti prima dell'inoculazione del vaccino (t0), a 3 (t1) e 12 mesi (t2) dopo la prima dose. tutti i campioni sono stati analizzati per la presenza di a) aNa mediante immunofluorescenza indiretta [iif] (diluizioni di 1:80, 1:160, 1:320 e 1:640), e anticorpi anti-muscolo liscio (asMa); b) anticorpi anti-mieloperossidasi (anti-MPO), anti-proteinasi 3 (anti-PR3) e anti-peptide citrullinato (accP) [Feia]; c) anticorpi anti-fosfolipidi (anticardiopina [ac]), anti-beta-2- glicoproteina i [anti-β-2GPI] (chemiluminescenza). La tecnologia line-blot è stata eseguita utilizzando il seguente kit: eUROliNe aNa profile 3 plus DFs70 (igG La nostra ricerca suggerisce che i vaccini anti-saRscov-2 basati su mRNA possono indurre la produzione di *di nuovo* aNa in 22/77 (28,57%) dei soggetti e che la percentuale di positività sembra essere direttamente correlata al numero di esposizioni al vaccino: 6/77 (7,79%) dopo 2 dosi; 16/77 (20,78%) dopo 3 dosi. poiché è noto che l'iperstimolazione del sistema immunitario potrebbe portare all'autoimmunità, questi risultati preliminari sembrano sostenere ulteriormente l'idea che l'iperstimolazione del sistema immunitario potrebbe portare ad un meccanismo autoinfiammatorio ed eventualmente a disturbi autoimmuni. tuttavia, il legame tra la vaccinazione saRs-coV-2 e lo sviluppo di malattie autoimmuni deve essere ulteriormente studiato.

STORIA DELL'ARTICOLO

Ricevuto il 21 dicembre 2022

Revisionato il 14 giugno 2023

Accettato il 18 giugno 2023

PAROLE CHIAVE

Autoanticorpi; SARS-CoV-2; mRnAvaccino; operatore sanitario; autoimmune manifestazioni; seguito

1. Introduzione

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) correlata all'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e caratterizzata da una grave sindrome respiratoria acuta, ha avuto un effetto drammatico sulla popolazione mondiale portando alla più significativa crisi sanitaria globale[1]. Dall'11 marzo 2020, data in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di pandemia, il virus ha causato gravi problemi sanitari critici in diversi paesi. Ciò è dovuto anche alla serie di molteplici ondate di epidemie di COVID-19. La rapida diffusione globale della SARS-CoV-2 e l'allarmante gravità clinica hanno accelerato la domanda di vaccini che prevenivano in modo sicuro ed efficace la malattia o ne riducono la gravità[2]. Lo sviluppo di vaccini contro l'infezione da SARS-CoV-2 si è rivelato la misura più efficace e promettente per un'economia sostenibile

contenimento di questa pandemia[3]. Pertanto, la campagna vaccinale è iniziata in Europa dal 27^{to} di dicembre 2020[4]. Ad oggi, 30 vaccini contro il Covid-19 hanno ricevuto l'autorizzazione all'uso di emergenza in almeno un Paese e sono state vaccinate più di 5 miliardi di persone. Le prove provenienti da studi clinici e studi osservazionali supportano in modo schiacciante la sicurezza e l'efficacia di numerosi vaccini COVID-19[5], in particolare contro la gravità della malattia e la morte nei soggetti completamente vaccinati.

È ben noto che la vaccinazione può essere seguita da eventi avversi e può anche causare malattie autoimmuni transitorie o permanenti[6,7]. La comparsa transitoria di autoanticorpi è stata osservata in associazione a vari fattori ambientali, inclusa la vaccinazione[8]. Lo sviluppo di autoanticorpi dovuto alla vaccinazione è correlato o alla reattività crociata tra antigeni o all'effetto di

CONTATTO Sacchi maria cristina ✉ csacchi@ospedale.al.it 📍 Unità Laboratorio Analisi e Autoimmunologia, Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Via venezia 16 15121 alessandria, italia

© 2023 l'autore/i. Pubblicato da informa uK Limited, operante come Taylor & Francis Group

questo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini della licenza Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che ne consente l'uso illimitato, distribuzione e riproduzione su qualsiasi supporto, a condizione che l'opera originale sia opportunamente citata. i termini con cui è stato pubblicato questo articolo consentono la pubblicazione del manoscritto accettato in un archivio da parte dell'autore o degli autori o con il loro consenso.

autoanticorpi nella coorte dei vaccinati. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software Graphpad prism 9. Nel dettaglio, è stato considerato il test U Mann Whitney per confrontare i risultati entro un punto temporale (T1 o T2), mentre i test statistici di Friedman sono stati utilizzati per analizzare T1 rispetto a T2.

3. Risultati

Questo studio ha arruolato 155 soggetti. Di questi, 108 soggetti erano disponibili per l'analisi in ogni momento. Tutti i soggetti hanno completato l'intero ciclo vaccinale e la dose di richiamo (Figura 1). Trentuno dei 108 soggetti sono stati esclusi dall'analisi perché infetti da SARS-CoV-2 prima di iniziare il ciclo vaccinale o dopo la dose di richiamo (rispettivamente 15 e 16 soggetti). Nell'analisi è stato incluso un totale di 77 operatori sanitari (60 femmine e 17 maschi, fascia di età 26-67 anni, età media 48 anni) senza storia di infezione da COVID-19 e nessuna precedente malattia autoimmune.

Tutti i soggetti sono stati vaccinati con 2 dosi di mRNA BioNtech/Pfizer BNT162b2. La metà ha ricevuto una terza dose dello stesso vaccino, mentre l'altra metà ha ricevuto Moderna (Spikevax). I campioni di sangue sono stati prelevati prima della vaccinazione (T0) e a 3 (T1) e 12 mesi (T2) dopo la prima dose. Pertanto, al T1 tutti i soggetti hanno ricevuto due dosi di vaccino e al T2 tre dosi.

Considerando il numero totale di soggetti arruolati (77), al T0, 25/77 erano positivi agli ANA (23 mantenevano tale positività anche a T1 e T2) e 52/77 erano negativi (figura 2).

Al T1, 46/52 sono rimasti negativi, mentre 6/52 sono diventati ANA positivi (5 erano positivi anche al T2). Al T2, 30/46 erano ancora negativi, invece 16/46 sono diventati ANA positivi. Inoltre, c'è stato anche un aumento statisticamente significativo della presenza di ANA. (valore p: 0,0076).

A T1 e T2 sono stati considerati cinque pattern ANA: omogeneo; maculato; citoplasmatico; nucleolare; altro (ad esempio corpo medio, centrosomi, poli del fuso). Al T1, il pattern omogeneo è stato osservato in 5/6 campioni, quello maculato in 4/6 e quello citoplasmatico in 1/6 (Figura 3 A, D). A T2, il tipo di pattern osservato è aumentato: omogeneo è stato osservato in 12/21, punteggiato in 6/21, nucleolare in 2/21, citoplasmatico in 1/21 e altri pattern in 7/21 (Figura 3 C, E). Il modello più comune era il modello omogeneo, sebbene un paziente avesse più di un modello. Il pattern omogeneo è solitamente associato alla presenza di anticorpi anti dsDNA, nucleosomi e istoni. Tutti i campioni positivi omogenei T2 sono stati testati con un test di conferma e sono risultati negativi per questi autoanticorpi.

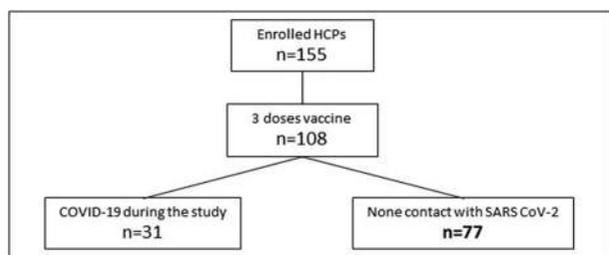


Figura 1. Diagramma di flusso della popolazione arruolata nello studio.

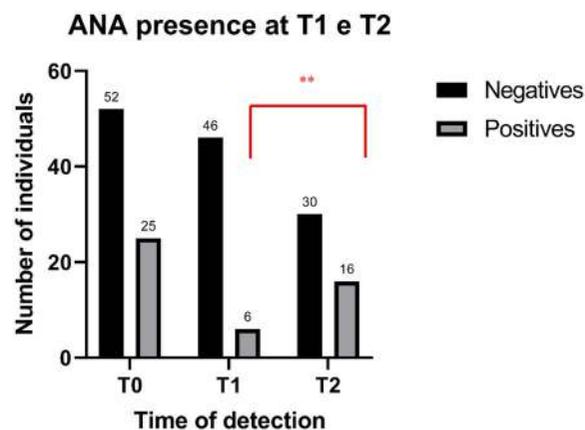


Figura 2. Presenza di AnA a t0, t1 e t2.

la presenza di AnA è stata valutata al t0 (prima della vaccinazione), al t1 (dopo 2 dosi di vaccino) e al t2 (dopo la dose di richiamo). Il grafico mostra un aumento statisticamente significativo della presenza di AnA da t1 a t2 (** p < 0,05).

Abbiamo anche valutato la distribuzione del modello, che non ha mostrato alcun significato statistico sia all'interno di ciascun punto temporale (T1 e T2; valore p: 0,11642) sia tra di essi (T1 contro T2; valore p: 0,07364). In termini di titoli anticorpali, nessuno dei pattern analizzati ha mostrato un aumento statistico da T1 a T2.

Abbiamo valutato anche altri autoanticorpi classici eseguiti su tecnologie in fase solida come gli anticorpi anti-fattore reumatoide (anti-RF), anti-mieloperossidasi (anti-MPO), anticorpi anti-proteinasi 3 (anti-PR3) anti-peptide citrullinato (aCCP), anticorpi anti-fosfolipidi (anticardiolipina [aCL] e anti-beta-2-glicoproteina [anti-Beta2]) e ASMA (anti-alfa actina del muscolo liscio). Solo gli anticorpi aCL e ASMA hanno mostrato un leggero aumento tra T0 e T1, ma questo non era statisticamente significativo (Figura 4).

I risultati hanno evidenziato che solo gli anticorpi ANA erano aumentati dopo la vaccinazione con mRNA; tuttavia, la loro distribuzione e titolo non erano statisticamente significativi.

4. Discussione

Gli approcci vaccinali convenzionali hanno in gran parte fallito nel produrre vaccini efficaci contro i virus che causano infezioni ripetute e croniche, come l'HIV-1. Pertanto, lo sviluppo di piattaforme di vaccini più potenti e versatili è diventato cruciale. Le terapie con acido nucleico sono emerse come alternative promettenti alla strategia vaccinale convenzionale. A questo proposito, i vaccini a mRNA sono emersi come un'alternativa promettente agli approcci convenzionali grazie alla loro elevata efficacia, capacità di essere rapidamente sviluppati, potenziale per la produzione a basso costo e somministrazione sicura. I vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 sono stati prodotti in un breve lasso di tempo che può essere considerato un record[46]. La sicurezza di questi vaccini è ancora oggetto di dibattito e ci sono diverse segnalazioni di malattie autoimmuni che si sviluppano dopo le vaccinazioni SARS-CoV-2. Sebbene l'esatto meccanismo delle malattie autoimmuni post-vaccinazione sia sconosciuto, sono stati presentati alcuni possibili meccanismi. Questi includono una risposta immunitaria anomala indotta dal mimetismo molecolare, in particolare negli individui sensibili[47]; e l'attivazione dell'astante, per cui gli agenti microbici rilasciano autoantigeni sequestrati dai tessuti ospiti che attivano la presentazione dell'antigene

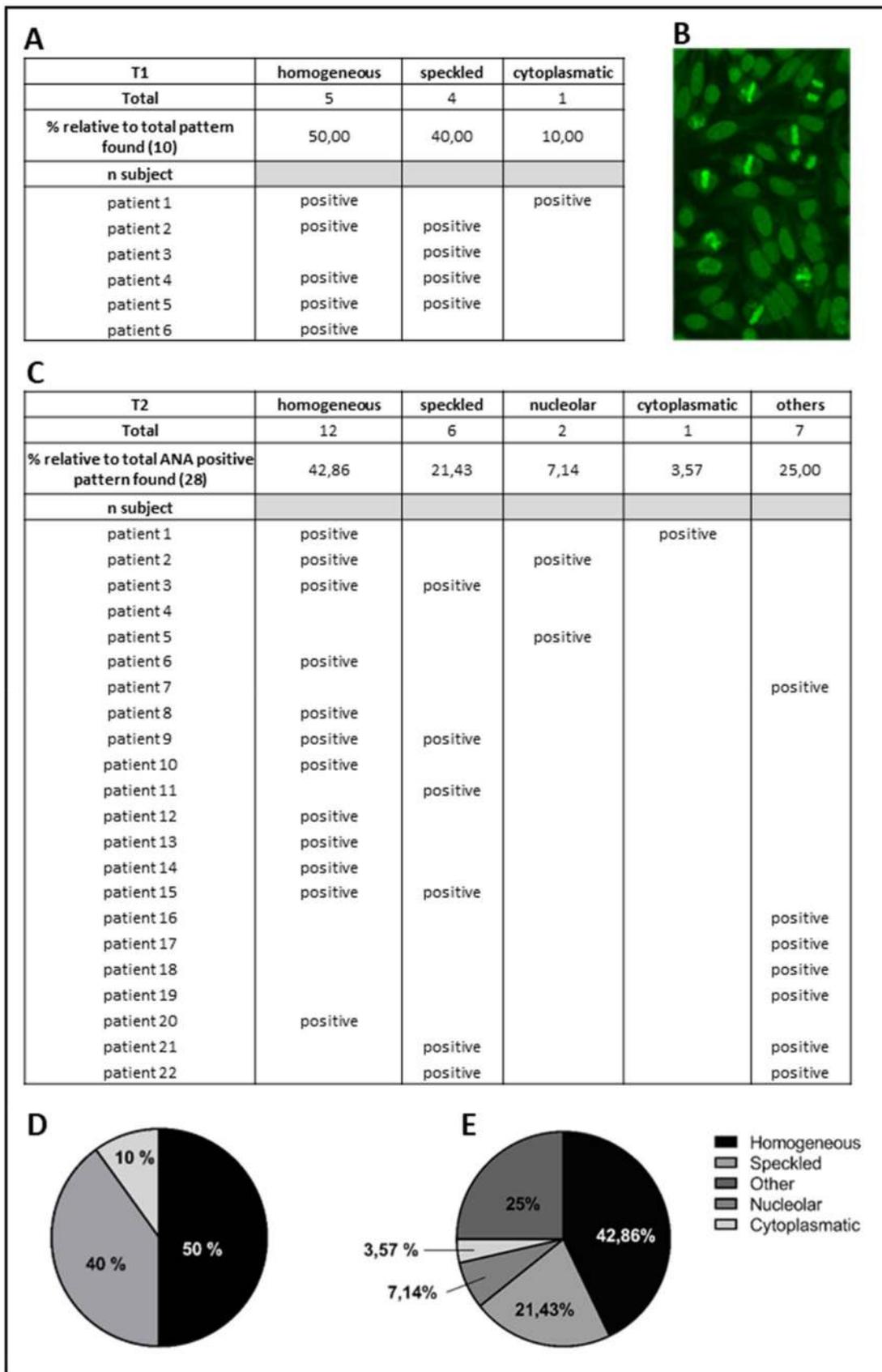


Figura 3. Distribuzione del pattern dei campioni ANA positivi a t1 e t2 (**A, C, D, E**), immagine rappresentativa di un campione omogeneo positivo al t2 (**B**). le tabelle e i grafici riassumono la percentuale relativa del totale dei pattern individuati al t1 (**ANNO DOMINI**) e t2 (**c, e**). Il paziente 4 è risultato positivo al t1 ma negativo al t2. il pattern omogeneo è stato osservato nel 50% dei campioni positivi al t1 e nel 42,86% al t2. quello maculato è stato rilevato nel 40% al t1 e nel 21,43% al t2 e quello citoplasmatico nel 10% e nel 3,57% rispettivamente. inoltre, al t2, il 7,14% dei campioni presentava un pattern nucleolare, mentre il 25% mostrava altri tipi di positività ANA.

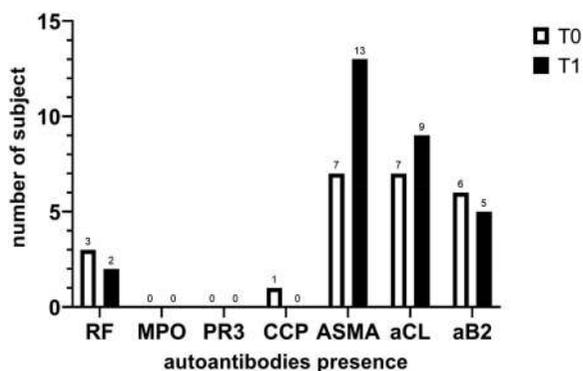


Figura 4. Distribuzione dei test di autoimmunità del sangue positivi a t0 e t1. la presenza dei marcatori di autoimmunità nel sangue è stata valutata al t0 (prima della vaccinazione), al t1 (dopo 2 dosi di vaccino). RF: fattore reumatoide; mPo: mieloperossidasi; PR3: proteinasi 3; CCP: anticorpi anti-peptidi citrullinati; ASMA: alfa actina del muscolo liscio; aCL: cardiolipina; aB2: betaglicoproteina.

cellule e cellule T-helper autoreattive dormienti[48,49]. Ad esempio, è stata segnalata la sclerosi multipla in seguito sia all'infezione da COVID-19 che alla vaccinazione, e gli anticorpi monoclonali mirati a entrambe le malattie potrebbero rappresentare il futuro standard d'oro[6,50]. Test adeguati sugli individui vaccinati sono fondamentali, poiché le società odierne sono già suscettibili alle malattie poiché sempre più persone diventano sintomatiche[51].

In questo studio di follow-up prospettico in un singolo centro, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sugli effetti dei vaccini anti-SARS-CoV-2 basati su mRNA sullo sviluppo di potenziali eventi autoimmuni negli operatori sanitari. Abbiamo scoperto che gli autoanticorpi comuni (cioè MPO, PR3, aCCP, anticardiolipina [aCL], anti-beta-2- glicoproteina I, ASMA), non mostravano differenze significative già a T0, T1. Tuttavia, quando abbiamo verificato la presenza di ANA, è emerso che si era sviluppato un numero significativo di operatori sanitari di nuova produzione di autoanticorpi dopo aver ricevuto tre dosi di vaccini a mRNA. È interessante notare che la positività sviluppata al T1 si è mantenuta nel tempo. La maggior parte dei campioni ANA positivi ha mostrato un pattern omogeneo; tuttavia, il modello non era associato a nessuno degli antigeni correlati noti. È interessante notare che abbiamo scoperto che già a T0, il 35% degli operatori sanitari era ANA positivo prima della vaccinazione. Questo dato è in contrasto rispetto alla letteratura (REF sotto) in cui il tasso di positività riportato di individui sani durante l'esecuzione di Hep-2 ANA è di circa il 15%[52]. Una possibile spiegazione potrebbe essere che alcuni di questi operatori sanitari positivi potrebbero anche aver contratto l'infezione da COVID-19 prima del T0, spiegando così l'elevato tasso di positività degli individui sani prima della vaccinazione. Possiamo ipotizzare che possa esserci un altro bersaglio antigenico responsabile di questo modello e in futuro sarà interessante chiarire e caratterizzare quale sia.

Poiché la positività agli autoanticorpi non implica lo sviluppo della manifestazione clinica, abbiamo pianificato di eseguire uno studio prospettico per monitorare questi individui positivi e determinare dove svilupperanno qualsiasi segno clinico di disturbi del tessuto connettivo o condizioni correlate all'autoinfiammazione. Infine, dovremmo considerare il fatto che ogni studio ha i suoi limiti, e in questo studio non sono stati analizzati altri anticorpi autoimmuni, ma è anche evidente la possibilità di risultati di test sierologici falsi positivi e falsi negativi, come indicato nella letteratura corrente.[53,54].

5. Conclusioni

In conclusione, questo studio suggerisce che i vaccini anti-SARS-CoV-2 basati su mRNA possono indurre la produzione di *di nuovo*ANA in 22/77 (28,57%) dei soggetti e che la percentuale di positività sembra essere direttamente correlata al numero di esposizioni al vaccino: 6/77 (7,79%) dopo 2 dosi; 16/77 (20,78%) dopo 3 dosi. Come è noto, la stimolazione immunitaria può agire come un'arma a doppio taglio, ovvero una difesa infettiva ed endogena contro l'iperstimolazione autoimmune[55,56], i nostri risultati preliminari e la presenza di *di nuovo* Gli anticorpi ANA negli operatori sanitari sembrano essere più inclini a sostenere questa seconda conseguenza: l'iperstimolazione. Tuttavia, il legame tra la vaccinazione SARS-CoV-2 e lo sviluppo di malattie autoimmuni deve essere ulteriormente studiato.

Dichiarazione di divulgazione

Nessun potenziale conflitto di interessi è stato segnalato dagli autori.

Finanziamento

Gli autori hanno riferito che non sono previsti finanziamenti associati al lavoro presentato in questo articolo.

Dichiarazione sulla disponibilità dei dati

I dati che supportano i risultati di questo studio sono disponibili presso l'autore corrispondente, [MCS], su ragionevole richiesta.

Riferimenti

- [1] Mouliou DS, Pantazopoulos I, Gourgoulianis KI. Diagnosi intelligente del COVID-19 al pronto soccorso: tutto nella pratica. *Esperto Rev Respir Med.* 2022;16(3):1-6.
- [2] Mouliou DS, Pantazopoulos I, Gourgoulianis KI. Risposta sociale al vaccino contro il COVID-19: il potere di influenza sottovalutato. *JPM.* 2021;12(1):15.
- [3] Viana J, Van Dorp CH, Nunes A, et al. Controllo della pandemia durante il lancio della vaccinazione SARS-CoV-2. *Nat Comune.* 2021;12(1):3674.
- [4] Vaccinazione contro il COVID-19 e strategie di definizione delle priorità nell'UE/SEE. Disponibile online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/COVID-19-vaccinazione-e-strategie-di-priorizzazione-eueea>. (consultato l'8 luglio 2021).
- [5] Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S. Efficacia ed efficacia dei vaccini COVID-19 contro l'infezione da SARS-CoV2: risultati provvisori di una revisione sistematica vivente. *Sorveglianza dell'euro.* 2021;26(28):2100563.
- [6] Mouliou DS, Dardiotis E. Prove attuali nei vaccini a mRNA SARS-CoV-2 e segnalazioni avverse post-vaccinazione: noti e sconosciuti. *Diagnostica.* 2022;12(7):1555.
- [7] Fiala T, Descotes J. Malattie autoimmuni e vaccinazioni. *Eur J Dermatol.* 2004;14(2):86-90.
- [8] Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G. Vaccini e malattie autoimmuni dell'adulto. *Discov Med.* 2010;9(45):90-97.
- [9] Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccinazione e autoimmunità-"vaccinosi": un collegamento pericoloso? *J autoimmune.* 2000;14(1):1-10.
- [10] Guimaraes LE, Baker B, Perricone C, et al. Vaccini, adiuvanti e autoimmunità. *Pharmacol Res.* 2015;100:190-209.
- [11] Martirosyan A, Aminov R, Manukyan G. Trigger ambientali o risposte autoreattive: induzione della formazione di anticorpi antifosfolipidi. *Front Immunol.* 2019;10:1609.

- [12] Tomer Y, Davies TF. Infezioni, malattie della tiroide e autoimmunità. *Endocr Rev.* 1993;14(1):107-120.
- [13] Wick G, Trieb K, Aguzzi A, et al. Possibile ruolo del virus schiumoso umano nella malattia delle tombe. *Inteivirologia.* 1993;35(1-4):101-107.
- [14] Jeffrey MG. Encefalite autoimmune dopo encefalite da herpes simplex: approfondimenti sulla patogenesi. *Lancetta Neurol.* 2018;17(9):733-735.
- [15] Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 e malattie autoimmuni. *Curr Opin Reumatolo.* 2021;33(2):155-162.
- [16] Yazdanpana N, Rezaei N. Complicazione autoimmune di COVID-19. *JMed Virol.* 2022;94(1):54-62.
- [17] Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoanticorpi correlati a malattie reumatiche autoimmuni sistemiche in pazienti gravemente malati con COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1661-1663. [17].
- [18] Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 e disregolazione immunologica: gli autoanticorpi possono essere utili? *Clin Transl Sci.* 2021;14(2):502-508.
- [19] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopatia e anticorpi antifosfolipidi in pazienti affetti da covid-19. *N inglese J Med.* 2020;382(17):e38.
- [20] Sacchi MC, Tamiasso S, Stobbione P, et al. Infezione da SARS-CoV-2 come fattore scatenante della risposta autoimmune. *Clin Transl Sci.* 2021;14(3):898-907.
- [21] Li J, Liu HH, Yin XD et al. Malattia COVID-19 e malattie autoimmuni: approfondimenti recenti. *Ris. Infiammazione* 2021;70(4):407-428.
- [22] Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Il SarS-coronavirus-2 potrebbe innescare meccanismi autoimmuni e/o autoinfiammatori in soggetti geneticamente predisposti? *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102524.
- [23] Aladawi M, Elfil M, Abu-Esseh B, et al. Sindrome di Guillain barre come complicanza di COVID-19: una revisione sistematica. *Può J Neurol Sci.* 2022;49(1):38-48.
- [24] Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, et al. Il primo caso di lupus eritematoso sistemico (LES) scatenato dall'infezione da COVID19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(18):9695-9697.
- [25] Vuille-Lessard E, Montani M, Bosch J, et al. Epatite autoimmune innescata dalla vaccinazione SARS-CoV-2. *J autoimmune.* 2021;123:102710.
- [26] Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. Nuova insorgenza di malattie autoimmuni a seguito della diagnosi di COVID-19. *Cellule.* 2021;10(12):3592.
- [27] Liu Y, Shao Z, Wang H. Trombocitopenia trombotica immunitaria indotta dal vaccino SARS-CoV-2. *Ricerca sulla trombosi* 2022;209:75-79.
- [28] Cines DB, Bussel JB. Trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino SARS-CoV-2. *N inglese J Med.* 2021;384(23):2254-2256.
- [29] Bril F, Al Diffalha S, Dean M, et al. Epatite autoimmune che si sviluppa dopo il vaccino contro la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19): causalità o vittima? *J Hepatol.* 2021;75(1):222-224.
- [30] Capecci PL, Lazzerini PE, Brillanti S. Commento su "epatite autoimmune che si sviluppa dopo il vaccino contro la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19): causalità o vittima? *J Hepatol.* 2021;75(4):994-995.
- [31] Clayton-Chubb D, Schneider D, Freeman E, et al. Epatite autoimmune che si sviluppa dopo il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca). *J Hepatol.* 2021;75(5):1249-1250.
- [32] Ghielmetti M, Schaufelberger HD, Mieli-Vergani G, et al. Epatite acuta di tipo autoimmune con anticorpo anti-mitocondriale atipico dopo la vaccinazione mRNA COVID-19: una nuova entità clinica? *J autoimmune.* 2021;123:102706.
- [33] Uchiyama Y, Fukasawa H, Ishino Y, et al. Casi tra fratelli di ematuria macroscopica e nefropatia da IgA di nuova diagnosi in seguito alla vaccinazione SARS-CoV-2. *BMC Nefrolo.* 2022;23(1):216.
- [34] Abramson M, Mon-Wei Yu S, Campbell KN, et al. Nefropatia da IgA dopo la vaccinazione SARS-CoV-2. *Rene Med.* 2021;3(5):860-863.
- [35] Baimukhamedov C, Makhmudov S, Botabekova A. Artrite reumatoide sieropositiva dopo la vaccinazione contro l'infezione da SARS-CoV-2. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(11):1440-1441.
- [36] Sakai M, Takao K, Mizuno M, et al. Due casi di lupus eritematoso sistemico (LES) dopo la somministrazione del vaccino contro il coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2023;7(2):378-382.
- [37] Hinterseher J, Hertl M, Didona D. Disordini cutanei autoimmuni e vaccinazione SARS-CoV-2: una meta-analisi. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023; Epub prima della stampa.
- [38] Chen Y, Xu Z, Wang P, et al. Fenomeni autoimmuni di nuova insorgenza post-vaccinazione COVID-19. *Immunologia.* 2022;165(4):386-401.
- [39] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, WC, C4591001 Clinical Trial Group., et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino covid-19 con mRNA BNT162b2. *N inglese J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
- [40] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, Gruppo di studio nazionale per la vaccinazione COVID-19. Efficacia del vaccino covid-19 BNT162b2 contro le varianti B.1.1.7 e B.1.351. *N ingl JMed.* 2021;385(2):187-189.
- [41] Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID. 19 Il vaccino BNT162b1 suscita risposte di anticorpi umani e cellule T T(H)1. *Natura.* 2020;586(7830):594-599.
- [42] Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, gruppo di studio mRNA-1273., et al. Un vaccino a mRNA contro la SARS-CoV-2: rapporto preliminare. *N inglese J Med.* 2020;383(20):1920-1931.
- [43] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, gruppo di studio COVE, et al. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N inglese J Med.* 2021;384(5):403-416.
- [44] Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. mRNA BNT162b2. Il vaccino contro il Covid-19 in un contesto di vaccinazione di massa a livello nazionale. *N inglese J Med.* 2021;384(15):1412-1423.
- [45] Chilamakuri B, S Agarwal S. Diverse piattaforme di vaccini che proteggono dalla SARS-CoV-2 e dalla sua variante. *Esperto Rev Vaccini.* 2022;21(1):47-67.
- [46] Oliver SE, Gargano JW, Marin M, et al. Raccomandazione provvisoria del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione per l'uso del vaccino moderno contro il COVID-19-Stati Uniti. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;69(5152):1653-1656.
- [47] Perumalswami P, Peng L, Odin JA. La vaccinazione come evento scatenante dell'epatite autoimmune. *Semin Fegato Dis.* 2009;29(3):331-334.
- [48] Vadala M, Poddighe D, Laurino C, et al. Vaccinazioni e malattie autoimmuni: prevenzione degli effetti nocivi sulla salute all'orizzonte? *Epma J.* 2017;8(3):295-311.
- [49] Vojdani A, Kharrazian D. Potenziale reattività crociata antigenica tra SARS-CoV-2 e tessuto umano con un possibile collegamento ad un aumento delle malattie autoimmuni. *Clinic Immunol.* 2020;217:108480.
- [50] Mouliou DS, Dardiotis E. Temelimab per MS e SARS-CoV-2: potrebbe essere una benedizione a doppio taglio? *Mult Scler Relat Disordine.* 2022;64:103938.
- [51] Mouliou DS, Kotsiou OS, Gourgoulianis KI. Stime dei fattori di rischio COVID-19 tra gli strati sociali e predittori di vulnerabilità all'infezione. *JERPH.* 2021;18(16):8701.
- [52] Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Gamma di anticorpi antinucleari in individui "sani". *Artrite Reum.* 1997;40(9):1601-1611.
- [53] Mouliou DS, Gourgoulianis KI. Casi di COVID-19 falsi positivi e falsi negativi: strategie di prevenzione e gestione respiratoria, vaccinazione e ulteriori prospettive. *Esperto Rev Respir Med.* 2021;15(8):993-1002.
- [54] Mouliou DS. Gestione delle malattie infettive virali emergenti attraverso l'attuale diagnostica molecolare nel pronto soccorso: i casi difficili. *Esperto Rev anti Infect Ther.* 2022;20(9):1163-1169.
- [55] Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Iperstimolazione del sistema immunitario come causa di malattie autoimmuni. *Annali RAMS.* 2020;75(3):204-213.
- [56] Hedrich CM. Modellare lo spettro: dall'autoinfiammazione all'autoimmunità. *Clinic Immunol.* 2016;165:21-28.