

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

^{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 (anticardiolipina [acI], 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 riducessero 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.

l'adiuvante[9,10]. Uno degli anticorpi più comunemente inducibili in seguito all'infezione e alla vaccinazione sono gli anticorpi antifosfolipidi[11].

È già stato dimostrato che i virus sono una componente notevole dei fattori ambientali che prendono parte alla produzione di anticorpi autoimmuni, così come alle malattie autoimmuni. Specifici tipi di virus possono causare un'attivazione diffusa dei linfociti B e T aspecifici, promuovendo la produzione di autoanticorpi e citochine. Ad esempio, la presenza del virus Epstein Barr e del parvovirus B19 è correlata alla tiroidite di Hashimoto[12], il virus T-linfotropo umano-1 e il virus schiumoso umano affetto dalla malattia di Graves[13], e herpes simplex con encefalite autoimmune postinfettiva[14]. Allo stesso modo, SARS-CoV-2 condivide caratteristiche con le malattie autoimmuni nelle manifestazioni cliniche, nelle risposte immunitarie e nei meccanismi patogeni[15]. Robuste reazioni immunitarie partecipano alla patogenesi di entrambe le condizioni patologiche. Gli autoanticorpi come segno distintivo dell'autoimmunità le malattie mune possono essere rilevate anche nel COVID-19 Tutti i pazienti a sviluppare più tipi di autoanticorpi.18-20) e malattie autoimmunitarie eritematoso sistemico [24] e l'epatite autoimmune[25]. Infatti, recentemente è stata segnalata una nuova insorgenza dopo la vaccinazione contro il COVID-19 (ad esempio, nefropatia da IgA, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico) e il ruolo di alcuni adiuvanti sembrano essere i principali

Le terapie con acido nucleico sono emerse come alternative promettenti agli approcci vaccinali convenzionali. Pertanto, gli acidi nucleici geneticamente modificati vengono ora utilizzati per generare risposte immunitarie in modo sicuro. Commissione (BNT162b2) di Pfizer-BioNTech [39-41] e il vaccino COVID-19 mRNA-1273 di Moderna/NIAID appartiene ai vaccini basati su mRNA[42,43]. È stato dimostrato che BNT162b2, un vaccino a mRNA modificato con nucleosidi formulato in nanoparticelle lipidiche, protegge in modo significativo dalla SARS-CoV-2 [30]. Codifica il dominio legante il recettore (RBD) della proteina spike1 di SARS-CoV-2. Dagan e collaboratori hanno riferito che la vaccinazione di massa con BNT162b2 è efficace contro COVID-19 e protegge dalla maggior parte degli esiti del COVID-19, inclusi gli anticorpi anti-fosfolipidi gravi c) (anticardiolipina [aCL], condizioni[44]. In particolare, BNT162b2 è molto efficace anche dopo 14 giorni dall'inoculazione di varianti Alpha (B.1.1.7) e Beta (B.1.351), rispettivamente 89,5% e 75%. condizioni severe e critiche[40]. Il vaccino mRNA-1273 ha indotto con successo reazioni transitorie locali e sistemiche. Inoltre, i vaccini mRNA-1273 si sono dimostrati efficaci anche in condizioni croniche[43].

I vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 sono stati i primi ad essere approvati e i primi vaccini a base di mRNA in assoluto[39,45]. Attualmente, i loro effetti e la possibile capacità di stimolare una reazione autoimmune sono ancora poco compresi. Pertanto, in questo

Questo studio mirava a indagare i loro effetti sul profilo autoimmune degli operatori sanitari vaccinati (operatori sanitari). Pertanto, abbiamo valutato se dopo tre iniezioni di vaccino mRNA COVID-19 questi soggetti dimostrassero la produzione e/o la persistenza di autoanticorpi, in particolare anticorpi contro antigeni nucleari (anticorpi antinucleari, ANA).

2. Metodi

2.1. Approvazione del comitato etico

Il comitato etico dell'Ospedale "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italia ha approvato questo studio, ed è stato condotto secondo i principi etici della Dichiarazione di Helsinki.

2.2. Partecipanti allo studio

Tutti i partecipanti allo studio hanno lavorato presso il "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria, Italia e COVID-19 e la presenza di anticorpi anti-nucleari (ANA) e anticorpi anti-muscolo liscio (ASMA) e anticorpi anti-mieloperossidasi (anti-MPO), anti-proteinasi 3 (anti-PR3) e anti-peptidi citrullinati (aCCP) ([FEIA], Thermo Fisher Scientific) di sangue dei 108 operatori sanitari vaccinati con COVID-19 mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e mRNA 1273 (Moderna) sono stati raccolti prima dell'inoculazione del vaccino (T0), a 3 (T1) e 12 mesi (T2) dopo la prima dose secondo il programma vaccinale. Ne sono risultati solo 77 ingenui da infezione da SARS-CoV-2 (60 femmine e 17 maschi, fascia di età 26-67 anni, età media 48). I campioni di sangue sono stati prelevati, raccolti e immediatamente centrifugati per ottenere il siero. I campioni di siero sono stati conservati a -20°C fino a ulteriori analisi.

2.3. Test di autoimmunità del sangue

Tutti i campioni sono stati analizzati per la presenza di a) anticorpi antinucleari (ANA) mediante immunofluorescenza indiretta [IIF] sul substrato Hep-2 EUROIMMUN; (diluizioni di 1:80, 1:160, 1:320 e 1:640) e anticorpi anti-muscolo liscio (ASMA 1:80, 1;160) (IIF, Euroimmun); b) anticorpi anti-mieloperossidasi (anti-MPO), anti-proteinasi 3 (anti-PR3) e anti-peptidi citrullinati (aCCP) ([FEIA], Thermo Fisher Scientific); c) anticardiolipina [aCL], condizioni[44]. In particolare, BNT162b2 è molto efficace anche dopo 14 giorni dall'inoculazione di varianti Alpha (B.1.1.7) e Beta (B.1.351), rispettivamente 89,5% e 75%. condizioni severe e critiche[40]. Il vaccino mRNA-1273 ha indotto con successo reazioni transitorie locali e sistemiche. Inoltre, i vaccini mRNA-1273 si sono dimostrati efficaci anche in condizioni croniche[43].

2.4. analisi statistiche

I dati clinici sono stati raccolti utilizzando il software REDCap (REDCap versione 10.2.3©2020 Vanderbilt University)[35,36]. Per valutare la presenza di

autoanticorpi nella coorte dei vaccini. 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.

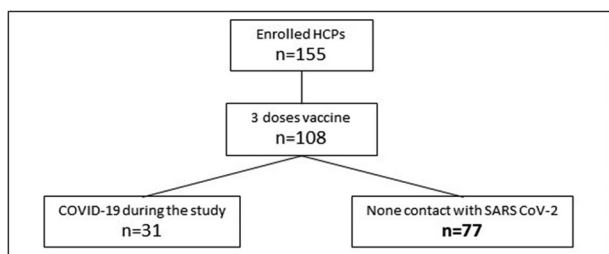


Figura 1. Diagramma di flusso della popolazione arruolata nello studio.

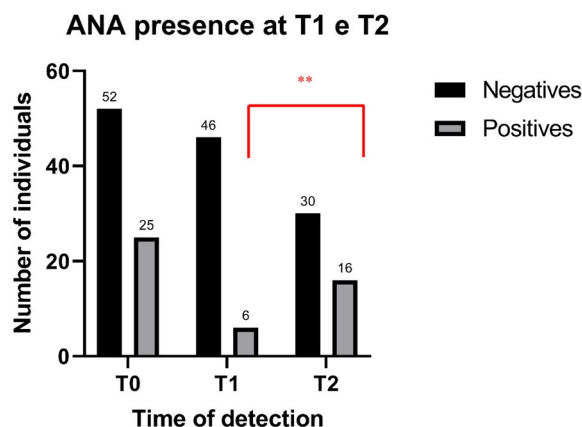


Figura 2. Presenza di AnA a t0, t1 e t2.

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

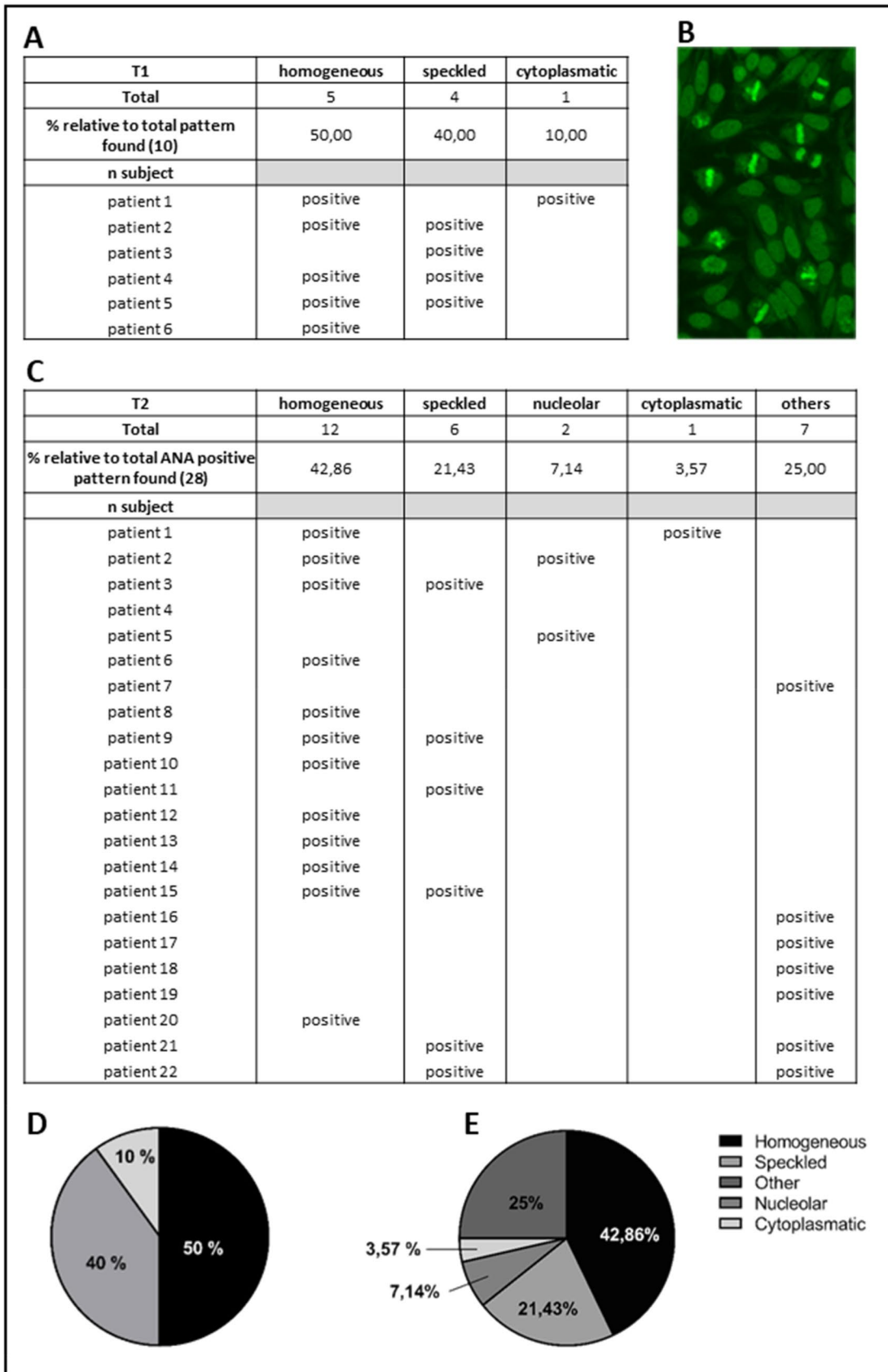


Figura 3. Distribuzione del pattern dei campioni ANA positivi a t1 e t2 (A, C, D, E), immagine rappresentativa di un campione omogeneo positivo al t2 (B). le tabelle e i grafici riassumono la percentuale relativa del totale dei pattern individuati al t1 (ANNO DOMINI) e t2 (c, e). Il paziente 4 è risultato 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.

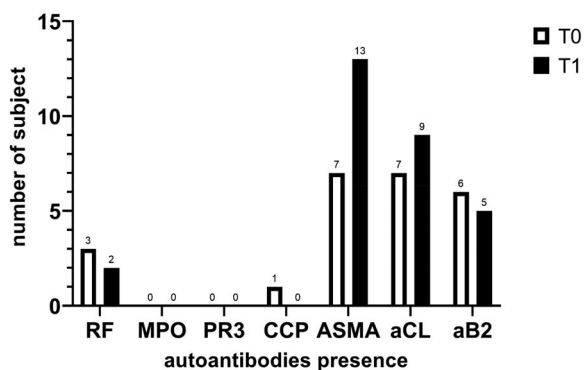


Figura 4. Distribuzione dei test di autoimmunità del sangue positivi a t0 e t1. la presenza dei marcatori di autoimmunità nel sangue è stata valutata al t0 (prima della vaccinazione), al t1 (dopo 2 dosi di vaccino). RF: fattore reumatoide; mPo: mieloperossidasi; PR3: proteinasi 3; CCP: anticorpi anti-peptidi 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, Gourgoulis 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, Gourgoulis 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 Com.* 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, Desctes 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.