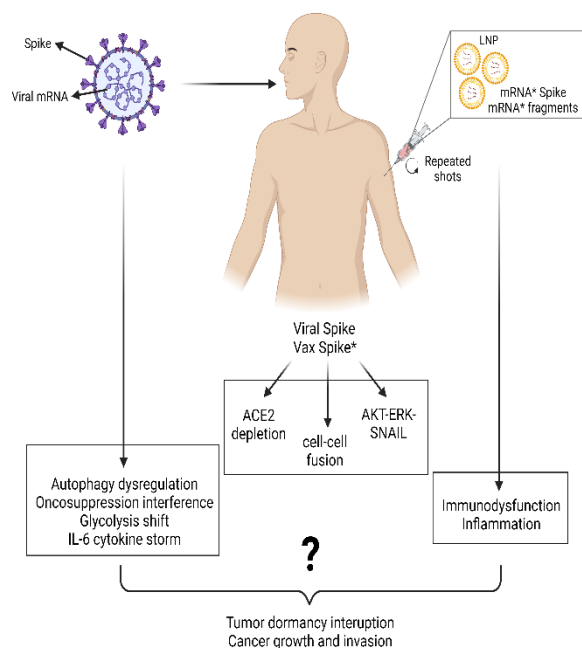


Vaccini a mRNA contro SARS-CoV2 e anti-COVID-19: esiste un plausibile legame meccanicistico con il cancro?

[Ciro Isidoro](#)

Astratto

Per contrastare la pandemia di COVID-19 causata dal coronavirus SARS-CoV-2, due vaccini anti-COVID-19 a base di mRNA (di Pfizer-BioNTech e Moderna) sono stati resi disponibili e distribuiti in tutto il mondo in tempi relativamente brevi, sulla base di un'approvazione di emergenza. Essendo considerati vulnerabili e a rischio di infezione, i pazienti oncologici sono stati vaccinati in via prioritaria contro il COVID-19 e vaccinati ripetutamente a causa della protezione a breve termine fornita da questi vaccini. Durante la pandemia, a causa dell'elevato numero di pazienti infetti che necessitavano di assistenza, molti ospedali hanno optato per dare priorità a questi pazienti, rimandando il trattamento specialistico per altre patologie, incluso il cancro. Recentemente, in molti Paesi è stata osservata un'impennata nell'incidenza e nella rapida progressione dei tumori, che potrebbe (almeno in parte) essere dovuta a quei tumori non diagnosticati o non trattati durante la pandemia. È stato anche suggerito che il SARS-CoV-2 stesso o persino i vaccini a mRNA anti-COVID-19 potrebbero aver contribuito alla recidiva e al peggioramento dell'esito clinico nei pazienti oncologici, data l'elevata incidenza di COVID-19 nei pazienti ospedalizzati e il fatto che questi pazienti sono stati vaccinati con priorità più volte e in un breve periodo. Sebbene sembri estremamente improbabile che i vaccini a mRNA contro SARS-CoV-2 e anti-COVID-19 provochino eventi genotossici e causino neo-cancerogenesi in breve tempo, potrebbero comunque causare effetti pro-cancerogeni non genotossici innescando una reazione infiammatoria esagerata, compromettendo l'omeostasi immunitaria, stimolando la proliferazione cellulare e influenzando negativamente la risposta allo stress cellulare e i meccanismi di riparazione del danno. Ciò potrebbe comportare la promozione della ricrescita di micrometastasi dormienti o la recidiva della malattia minima residua stabile. Un esito così dannoso potrebbe probabilmente derivare da una sinergia tra il virus e il vaccino, soprattutto in individui multivaccinati e multiinfettati. In questa sede, espongo il punto di vista del patologo cellulare e discuto i molteplici possibili meccanismi attraverso i quali il virus e il vaccino a mRNA anti-COVID-19 potrebbero favorire la tumorigenesi. Sebbene non sia possibile stabilire un nesso causale in questa fase, la conoscenza dei potenziali rischi cancerogeni potrebbe aiutare medici e responsabili delle politiche sanitarie a intraprendere le azioni migliori per proteggere i pazienti vulnerabili e convincere chi sviluppa il vaccino a progettare un vaccino esente da tali danni.



Parole chiave: COVID 19; vaccino a mRNA; nanoparticelle lipidiche; autofagia; dormienza del tumore; epigenetica; microambiente tumorale; citochine; soppressori tumorali

Soggetto: [Medicina e Farmacologia](#) - [Patologia e patobiologia](#)

1. Introduzione

Nel marzo 2020 l'OMS ha dichiarato ufficialmente il COVID-19, l'infezione portata dal Coronavirus SARS-CoV2, come una pandemia globale. In quel momento, a causa dell'elevato numero di pazienti infetti che necessitavano di assistenza, molti ospedali hanno optato per dare priorità a questi pazienti, convertendo i reparti specialistici in reparti dedicati al COVID, e questo ha inevitabilmente rinviato il trattamento specialistico per altre patologie, incluso il cancro [1 , 2] . Di conseguenza, la diagnosi e l'assistenza medica nelle fasi precoci della malattia sono state negate a una vasta popolazione [3] . Pochi mesi dopo (ovvero, dicembre 2020 e gennaio 2021), la somministrazione di vaccini anti-COVID-19 a base di mRNA (BNT162b2/Comirnaty di Pfizer-BioNTech e mRNA-1273/Spikevax di Moderna), prodotti con una nuova tecnologia e approvati per l'uso di emergenza, è stata resa prioritaria per gli anziani (oltre i 60 anni) e i pazienti "vulnerabili" (cosiddetti "fragili") con malattie croniche come disturbi neurodegenerativi, malattie autoimmuni e cancro, in particolare tra gli altri [4 , 5] . Poco dopo, la vaccinazione è stata resa obbligatoria per gli operatori sanitari e, successivamente, per la popolazione generale per poter lavorare in ambienti pubblici. Ad agosto 2023, l'84,8% della popolazione adulta dell'Unione europea era stata vaccinata almeno una volta contro il virus (https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_en ; consultato il 31 agosto 2025). Ad aprile 2023, negli Stati Uniti erano state somministrate quasi 400 milioni di dosi di vaccini Pfizer-BioNTech e 250 milioni di dosi di vaccini Moderna (<https://www.statista.com/statistics/1198516/covid-19-vaccinations-administered-us-by-company/> ; consultato il 31 agosto 2025). Da allora, il tasso di vaccinazione è diminuito costantemente in tutti i paesi occidentali.

Durante la pandemia, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha attribuito al COVID-19 quasi 775.615.736 casi confermati e oltre 7.051.323 decessi (<https://covid19.who.int/> ; consultato il 28 giugno 2024). Secondo uno studio recente, nel periodo compreso tra dicembre 2020 e marzo 2023 i vaccini anti-COVID-19 avrebbero salvato fino a 1,6 milioni di vite tra le persone di età superiore ai 25 anni nei paesi europei [6] .

La pandemia di COVID-19 è stata ufficialmente dichiarata terminata il 5 maggio 2023 [7] , tuttavia l'OMS avverte i governi della necessità di continuare la campagna di vaccinazione anti-COVID-19 come misura preventiva per ridurre il carico di ospedalizzazione. Ancora una volta, i pazienti oncologici sono obbligati a vaccinarsi contro il COVID-19 secondo le raccomandazioni delle società scientifiche di oncologi (ASCO, American Society of Clinical Oncology negli Stati Uniti, ed ESMO, European Society of Medical Oncology in Europa, e altre simili). Comirnaty (Pfizer-BioNTech) e Spikevax (Moderna) rimangono i vaccini anti-COVID-19 più ampiamente utilizzati.

Attualmente, il peggio del virus sembra essere passato. Al contrario, il cancro è in aumento in tutto il mondo [8] , con quasi 20 milioni di nuovi casi e 9,7 milioni di decessi correlati al cancro nel 2022, e si prevede che aumenterà ulteriormente fino a 35 milioni di nuovi casi nel 2050 (<https://www.uicc.org/news/globocan-2022-latest-global-cancer-data-shows-rising-incidence-and-stark-inequities> ; consultato il 30 dicembre 2024). Negli Stati Uniti, il tasso di mortalità per cancro è diminuito del 33% dal 1991 al 2021 [9] . Nel 2025, si stima che negli Stati Uniti saranno diagnosticati due milioni di nuovi casi di cancro e che circa 618.000 persone moriranno di cancro (<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics> ; consultato il 31 agosto 2025). Più preoccupante è la recente proiezione che mostra un aumento dell'incidenza del cancro in età più giovane (<50) per la generazione nata tra il 1965 e il 1980 rispetto alla generazione nata prima del 1964 [10] . Lo stile di vita è ritenuto il principale responsabile

di tale tendenza, sebbene non si debbano trascurare altri fattori, tra cui infezioni e farmaci, che hanno un impatto negativo sul sistema immunitario e sull'omeostasi metabolica.

I casi clinici che descrivono l'improvvisa insorgenza di tumori a rapida progressione diagnosticati in stadio avanzato in pazienti altrimenti sani o la recidiva e la rapida progressione di tumori in pazienti oncologici dopo la vaccinazione anti-COVID-19 sono in aumento nella letteratura peer-reviewed, senza considerare quella ritirata (vedi [Tabella 1](#) e [Tabella 2](#)). Le correlazioni consequenziali e temporali, che di per sé non implicano una correlazione causale, tra la campagna vaccinale e tale aumento dell'incidenza di tumori hanno sollevato preoccupazioni circa il possibile nesso causale. Tuttavia, stabilire un nesso causale è difficile perché i registri tumori nazionali non considerano i tumori di nuova diagnosi o quelli ricorrenti come possibilmente correlati allo stato vaccinale. D'altro canto, una farmacovigilanza attiva prospettica che metta a confronto individui vaccinati e non vaccinati, sani o portatori di cancro, non è stata perseguita negli ultimi tre anni e sarebbe comunque impraticabile perché sia le popolazioni di individui sani di età superiore ai 60 anni (quelli più suscettibili a sviluppare il cancro) sia i pazienti oncologici sono stati ampiamente vaccinati. A complicare ulteriormente la situazione, è probabile che anche questi pazienti siano stati infettati dal SARS-CoV2 prima e/o dopo la vaccinazione. Ora che sono trascorsi cinque anni dalla diffusione del virus in tutto il mondo e che il vaccino è stato somministrato a un'ampia popolazione per tre anni, possiamo fare il punto della situazione e cercare di rispondere alle domande fondamentali: (i) è plausibile che il virus COVID-19 e i vaccini anti-COVID-19 a mRNA possano causare il cancro? E, in caso affermativo, (ii) quanto hanno contribuito e quanto contribuiranno in futuro all'aumento dei tumori? Nell'affrontare queste questioni, dobbiamo considerare che il cancro tende intrinsecamente a evolvere verso il peggio (nonostante il trattamento), e che questi pazienti sono stati vaccinati tre o più volte e, molto probabilmente, hanno anche contratto COVID-19 [[11](#) , [12](#) , [13](#)]. Pertanto, è oggettivamente difficile determinare e ponderare il/i fattore/i che causano il peggioramento clinico nei pazienti oncologici. Analogamente, nel caso di individui (apparentemente) sani che manifestano l'insorgenza improvvisa del cancro dopo la vaccinazione, dobbiamo considerare possibili precedenti infezioni da SARS-CoV2 o altri fattori predisponenti che potrebbero aver favorito la carcinogenesi. In quest'ultimo caso, il virus e il vaccino potrebbero comunque aver avuto un ruolo scatenante aggiuntivo. Ma una cosa deve essere chiarita subito: il concetto di "turbocancro" che si sviluppa in poco più di due anni non ha alcuna base scientifica, anche nel caso di iniezione di sostanze chimiche cancerogene nel flusso sanguigno.

In questa sede, non mi addentrerò nella valutazione della causalità, che sarebbe complessa e impegnativa [[14](#)], ma presenterò e discuterò invece i potenziali meccanismi e percorsi attraverso i quali il virus SARS-CoV2 e i vaccini genetici anti-COVID-19 potrebbero contribuire alla carcinogenesi o al peggioramento di tumori preesistenti. Questa conoscenza è utile per informare i decisori politici e i medici nella scelta del miglior intervento di sanità pubblica per proteggere i cittadini e i pazienti che affronteranno simili pandemie virali in futuro. L'obiettivo non è quello di attribuire la causa del cancro al virus o ai vaccini anti-COVID-19, ma piuttosto di instillare dubbi e stimolare una riflessione libera da pregiudizi, dogmi e conflitti di interesse sulla sicurezza di questi vaccini a mRNA e sulle migliori precauzioni da attuare per proteggere i pazienti a rischio di infezioni virali.

2. Il virus, il cancro e il vaccino a mRNA: il brutto, il cattivo e il buono?

Parodiando il film cult "Il buono, il brutto, il cattivo", possiamo dire con certezza che il "brutto" è il virus e il "cattivo" è il cancro, ma siamo sicuri che il vaccino sia il "buono"?

2.1. Il cancro

Cominciamo con il "cattivo". Il cancro non è una singola malattia ben definita, ma piuttosto una malattia complessa e multifforme che evolve continuamente e cambia dinamicamente le sue caratteristiche in risposta a segnali ambientali locali e sistemici [[15](#) , [16](#)]. Al momento della diagnosi di cancro, ci troviamo di fronte a una massa costituita da molti diversi cloni maligni di cellule che si comportano in modo diverso (in termini di

proliferazione, metabolismo, sopravvivenza, migrazione e altre caratteristiche) e che molto probabilmente si sono già diffusi in altri distretti corporei per formare metastasi, alcune delle quali potrebbero non essere rilevabili dalla diagnostica per immagini [17] . Durante questo processo, altre cellule nello stesso tessuto possono subire la trasformazione in cellule tumorali e iniziare lo stesso processo di evoluzione clonale e diffusione. Pertanto, quando il paziente alla fine si rivolge a un medico a causa dei sintomi, è probabile che il corpo abbia molti tumori diversi a vari gradi di progressione in uno o più organi. Secondo la “teoria della mutazione somatica”, la trasformazione in una cellula cancerosa risulta dall’accumulo di mutazioni nel funzionamento di diversi geni (appartenenti alle famiglie degli oncogeni, dei geni oncosoppressori e dei geni di riparazione del DNA) che controllano la proliferazione cellulare, la differenziazione cellulare, la morte cellulare, la migrazione cellulare, il metabolismo cellulare e i sistemi per riparare i danni al DNA e alle proteine/organeli [17] . Il funzionamento mutato di questi geni risulta da un cambiamento genetico nelle loro sequenze codificanti del DNA o da cambiamenti epigenetici nella loro espressione [18 , 19] . Mutazioni genetiche ed epigenetiche non riparate in così tanti geni si accumulano nel corso di molti anni, e questo spiega perché i tumori spontanei (sporadici) si sviluppino in decenni e vengono infatti diagnosticati più frequentemente negli anni ’70 [9] . Tuttavia, ciò può essere previsto in casi di esposizione cronica a fattori mutageni/epimutageni ambientali (i cosiddetti “cancerogeni genotossici e non genotossici”) e/o di malfunzionamento (in alcuni casi geneticamente ereditato) dei meccanismi che tengono sotto controllo i danni cellulari e il comportamento anomalo delle cellule [20 , 21] . Tuttavia, in alcuni tumori è stato dimostrato che alterazioni genomiche massicce si verificano come un singolo evento catastrofico in un breve periodo di tempo [22] .

Tuttavia, la presenza di oncogeni mutati e geni oncosoppressori non è sufficiente per lo sviluppo del cancro perché il microambiente circostante può costruire una barriera che contrasta la proliferazione e la diffusione di tali cellule trasformate [23 , 24] . Ancora più intrigante, sono stati descritti anche tumori senza alterazioni genetiche, il che mette in discussione la “teoria della mutazione somatica” [35] .

2.2. Il virus

Cosa possiamo dire del “Brutto”? Il SARS-CoV2 è stato chiamato così per la sua elevata somiglianza con il SARS-CoV, il Coronavirus che ha causato la sindrome da distress respiratorio molto simile descritta da Carlo Urbani nel 2003 [26] . Il COVID-19 può presentarsi con sintomi simil-influenzali da lievi a gravi, sebbene in alcuni pazienti, in particolare anziani e con comorbidità (come cardiovascolari, diabete, obesità), la malattia possa progredire rapidamente e portare alla morte a seguito di distress respiratorio e insufficienza multiorgano derivanti da un’iperattivazione della risposta infiammatoria associata a iperproduzione di citochine e tromboembolie multiple [27 , 28] . Il virione sferico (circa 100 nm di diametro) è costituito da un involucro costituito da una membrana lipidica a due strati con inserite le proteine strutturali E (involucro), M (membrana) e S (Spike, una proteina altamente glicosilata che si assembla come trimeri) e contenente un filamento di RNA a singolo filamento, a senso positivo, di 29,9 kb complessato con la proteina nucleocapside (N) [29] . Il virus sfrutta la proteina Spike (S) per infettare le cellule attraverso il legame con la proteina dell’enzima di conversione dell’angiotensina 2 (ACE2) espressa sulla membrana delle cellule endoteliali ed epiteliali di vari organi, in particolare polmoni, intestino e reni [29 , 30] . La proteina Spike del SARS-CoV2 presenta la sequenza polibasica unica (681PRRAR685) per la scissione mediata dalla furina nelle due subunità S1 (aa 1-685, che contiene il dominio di legame ACE2) e S2 (aa 686-1273, che media la fusione dell’involucro del virione con la membrana cellulare dell’ospite), e si ritiene che questa caratteristica peculiare migliori l’infettività e la trasmissibilità cellulare del virus [24] . L’ingresso del virus è inoltre facilitato dalla scissione proteolitica della proteina S (nel sito della furina) da parte della serina proteasi di superficie cellulare del ricevente TMPRSS2, che promuove la fusione virione-cellula mediata dalla subunità S2.

L’endocitosi e le proteasi cisteiniche endosomiali cathepsine B e L possono anche contribuire all’ingresso del virus e al successivo rilascio dell’RNA virale nel citoplasma. Una volta entrato nella cellula, l’RNA virale viene liberato nel citoplasma e viene copiato a lunghezza intera, per l’inclusione nei nuovi virioni, e come

frammenti di RNA sub-genomico per dirigere la sintesi delle proteine strutturali e accessorie. L'intero genoma codifica per le quattro proteine strutturali (E, M, S e N), due poliproteine (ORF1a e ORF1b) e sei proteine accessorie (di funzione sconosciuta) [29 , 30] . Le poliproteine ORF1a e ORF1b vengono proteolizzate, rispettivamente, dalla proteasi simile alla papaina (PLpro=nsp3) e dalla proteasi simile alla 3-chimotripsina (3CLpro, nota anche come proteasi principale Mpro=nsp5) per generare 16 proteine non strutturali (rispettivamente NSP 1-11 e NSP12-16) necessarie per la replicazione e l'assemblaggio virale [29 , 30] . La replicazione virale comporta la formazione di vescicole a doppia membrana derivate dal reticolo endoplasmatico, che condividono somiglianze con gli autofagosomi, e i virioni assemblati lasciano quindi la cellula per esocitosi passando attraverso il complesso del Golgi o la via secretoria dei lisosomi [31 , 32] . Il percorso autofagia-lisosomiale svolge un duplice ruolo nell'infezione e nella replicazione virale: da un lato può portare alla degradazione lisosomiale dell'intero virione, ma dall'altro può essere manipolato dal virus per fungere da piattaforma di membrana (le vescicole a doppia membrana) per la sua replicazione e assemblaggio [32 , 33] . Il SARS-CoV2 può infatti essere indirizzato alla degradazione lisosomiale una volta entrato tramite endocitosi o quando si trova nel citoplasma, tuttavia alcune proteine virali (in particolare NSP6) possono compromettere la fusione autofagosoma-lisosoma e la degradazione lisosomiale delle particelle virali con conseguente accumulo di autofagosomi [32 , 34] . L'autofagia svolge anche un ruolo nelle risposte immunitarie innate e adattative (presentazione dell'antigene dipendente da MHC) [35] . Pertanto, l'interruzione dell'autofagia nelle cellule presentanti l'antigene da parte di SARS-CoV2 può compromettere la risposta immunitaria antivirale. Poiché l'autofagia si oppone alla biogenesi dell'inflammasoma nelle cellule immunitarie ed epiteliali, l'interruzione dell'autofagia da parte di SARS-CoV2 può portare a piroptosi dipendente dall'inflammasoma nelle cellule delle vie aeree infette [36] e a tempesta di citochine e tromboembolie [37 , 38] . La domanda qui è se i pazienti oncologici abbiano maggiori probabilità di essere infettati da SARS-CoV2 e, in tal caso, quale potrebbe essere la spiegazione biologica. È un dato di fatto che il COVID-19 viene diagnosticato con alta frequenza (e spesso con esito fatale) nei pazienti oncologici, e le spiegazioni più semplici sono l'ospedalizzazione (dove la probabilità di incontrare il virus è alta) e l'immunodepressione derivante dal cancro stesso e dai trattamenti [39] . Tuttavia, è stato sostenuto che, paradossalmente, l'immunodepressione potrebbe proteggere i pazienti oncologici infetti da SARS-CoV2 dal rischio fatale di ipercitokinemia [40] .

Per quanto riguarda i fattori che possono favorire l'infettività nei pazienti oncologici, quelli più ovvi da considerare sono l'ACE2 di superficie cellulare (il recettore SARS-CoV2) e TMPRSS2 (l'enzima che elabora la proteina Spike per facilitare l'ingresso cellulare di SARS-CoV2). Livelli elevati di ACE2 e di TMPRSS2 sono stati trovati, rispettivamente, nei carcinomi renali, coloretali e gastrici e nei carcinomi della prostata, coloretali ed esofagogastrici [41] . È stato ipotizzato che i pazienti affetti da tali tumori siano più inclini a essere infettati e a manifestare la forma grave di COVID-19. Nelle cellule del cancro alla prostata, è stato dimostrato che TMPRSS2 attiva il recettore-2 attivato dalla proteasi, che innesca percorsi di segnalazione a valle associati a infiammazione, metastasi e invasione (vedi sotto). È interessante notare che la terapia di deprivazione androgenica diminuisce l'espressione di TMPRSS2 e riduce il rischio di infezione da SARS-CoV2 nei pazienti con cancro alla prostata [42] . Oltre ad ACE2, altre proteine di membrana possono agire come recettori Spike (o co-recettori) per SARS-CoV2 tra cui menzioniamo solo AXL [43] , Neuropilin-1 [44] e CD147 [45] che sono altamente espressi sulle cellule tumorali e potrebbero spiegare la maggiore suscettibilità dei pazienti oncologici alle infezioni [46 , 47 , 48] .

Esiste anche la possibilità che la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV2 e allo sviluppo del cancro condividano alcuni fattori genetici ed epigenetici. Studi genomici ed epigenomici hanno delineato i determinanti genetici dell'ospite della suscettibilità al COVID-19 e dell'esito clinico [49 , 50 , 51 , 52] . In uno studio in cui l'espressione genica e proteica di diciassette geni di suscettibilità al COVID-19 è stata correlata alla prognosi del cancro al polmone, è stato riscontrato che l'iperespressione di FYCO1, CXCR6, XCR1 e TAC4 nelle cellule tumorali era protettiva mentre quella di TMEM65 e OAS1 rappresentava un fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV2 [53] . Un altro studio ha scoperto che la predisposizione

genetica al cancro del colon-retto o al polmone era causalmente associata a una diminuita o aumentata suscettibilità alla gravità del COVID-19, rispettivamente, e questa associazione indicava i geni LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1 e ABO [54] . Da notare che le mutazioni genetiche che alteravano la struttura terziaria della proteina FYCO1 suggerivano un aumento della replicazione virale e della diffusione tramite esocitosi potenziata, il che potrebbe spiegare la gravità del COVID-19 [55] .

2.3. Il vaccino

Infine, nel 2021 è entrato in scena quello che è stato salutato come il "buono", ovvero il vaccino. I due vaccini mRNA anti-COVID-19 più utilizzati, prodotti da Pfizer-BioNTech e Moderna, sono stati approvati in circostanze di emergenza dalle agenzie di regolamentazione dei farmaci (FDA negli Stati Uniti ed EMA nell'UE) per la prevenzione della malattia COVID-19 in individui di età pari o superiore a 16 anni. L'approvazione si è basata su uno studio di 3 mesi che ha dimostrato un'efficacia (relativa) superiore al 94% nella prevenzione dell'infezione e della gravità degli esiti e ha mostrato solo reazioni da lievi a moderate nei 2 mesi successivi alla seconda dose [56 , 57] . È da sottolineare che i pazienti oncologici non sono stati inclusi in questi studi clinici.

Entrambi questi vaccini sono costituiti da nanoparticelle lipidiche (LNP) contenenti l'mRNA codificante per la proteina Spike. In questo senso, non agiscono come i tradizionali vaccini a base proteica in quanto la proteina immunogenica è sintetizzata dall'ospite, il che rende questo prodotto più simile a un "pro-farmaco genetico immunomodulatore" (per semplicità, d'ora in poi lo chiamerò "pro-vaccino a mRNA"). È stato anche notato che questi "pro-vaccini a mRNA" non contrastano l'infezione da SARS-CoV2, ma inducono la sintesi di IgG neutralizzanti che possono limitare la riproduzione e la diffusione d'organo del virus attenuando così i sintomi clinici della malattia [58] , e per questo sono meglio noti come vaccini anti-COVID-19. Ciò è dovuto anche all'incapacità dell'iniezione intramuscolare di questo pro-vaccino a mRNA di innescare la produzione di IgA mucosali anti-Spike anche dopo tre dosi [59] . Più preoccupante è il fatto che le vaccinazioni multiple con questi prodotti spostano la risposta immunitaria verso una risposta tollerante in cui viene prodotta prevalentemente la sottoclasse inerte IgG4 [60] , in particolare nei pazienti che vengono infettati dopo la vaccinazione [61] . La domanda qui è: "Quanto si è rivelato utile e sicuro per i pazienti oncologici essere vaccinati per COVID-19 con questi pro-vaccini a mRNA?". I pazienti oncologici sono generalmente immunodepressi, come effetto collaterale sia dei trattamenti (molti chemioterapici sono mielosoppressori) sia della malattia stessa, e questo li rende più vulnerabili alle infezioni, e l'ospedalizzazione stessa aumenta il rischio di esposizione a batteri e virus. Non sorprende che i pazienti con tumori solidi o ematologici, e in particolare quelli con metastasi, abbiano dimostrato di essere più suscettibili a contrarre la forma grave di COVID-19 [62 , 63] .

I vaccini antinfluenzali (di produzione tradizionale) vengono somministrati di routine a pazienti onco-ematologici e affetti da tumori solidi, partendo dal presupposto che l'immunizzazione proteggerà questi pazienti vulnerabili da esiti gravi senza effetti collaterali. Sulla base di queste considerazioni e dei risultati degli studi clinici che affermano un'efficacia relativa (non assoluta) del 95% [56 , 57] , la vaccinazione anti-COVID è stata data priorità ai pazienti oncologici [62 , 64] , trascurando il fatto che tali studi clinici non includevano tale tipologia di pazienti [56 , 57] . Diversi studi hanno precedentemente dimostrato che la vaccinazione contro i virus influenzali non riesce a suscitare la protezione attesa nei pazienti con tumori solidi o neoplasie ematologiche [65 , 66] . È stato inoltre sottolineato che i pazienti oncologici non dovrebbero essere vaccinati durante la radioterapia o la chemioterapia a causa della risposta immunitaria inefficace [67] . Il comunicato stampa dell'ESMO del 20 settembre 2021 ha sottolineato i dati riportati al Congresso ESMO 2021 che dimostrano la sicurezza e l'efficacia protettiva di due o più tre dosi di vaccino nei pazienti oncologici (<https://www.esmo.org/newsroom/press-and-media-hub/esmo-media-releases/the-evidence-is-in-covid-vaccines-do-protect-patients-with-cancer> ; consultato il 27 giugno 2024). Uno studio multicentrico su una coorte di 84 pazienti oncologici non vaccinati e 49 vaccinati (la maggioranza con vaccino a base di mRNA; un terzo con tre dosi) risultati positivi al test per SARS-CoV2 ha riportato che in quest'ultimo gruppo il COVID-

19 era più lieve e il vaccino proteggeva meglio dalla morte correlata al COVID-19 [68] . Questi rapporti si basavano su un periodo di osservazione relativamente breve e su poche coorti. Pochi mesi dopo (nel giugno 2022), la prima analisi dei dati del mondo reale ha mostrato che infezioni rivoluzionarie, anche con esiti gravi, possono verificarsi nei pazienti oncologici vaccinati con vaccini anti-COVID-19 a base di mRNA (il tasso era inferiore per il vaccino Moderna rispetto al vaccino Pfizer) [69] . Rispetto ai controlli sani, i pazienti oncologici che hanno ricevuto tre dosi del vaccino mRNA Comirnaty (Pfizer-BioNTech) hanno mostrato una risposta mediata dalle cellule inferiori e titoli anticorpali anti-Spike inferiori, indicando la necessità di richiami aggiuntivi per fornire protezione [70 , 71] .

Altri studi hanno confermato che i pazienti oncologici vaccinati possono contrarre l'infezione da SARS-CoV2 e che quelli in trattamento, in particolare i pazienti ematologici sottoposti a terapia anti-CD20, hanno un rischio aumentato di COVID-19 grave [72 , 73 , 74 , 75] .

I pazienti affetti da tumori solidi in trattamento hanno mostrato una sierconversione subottimale in risposta al pro-vaccino mRNA anti-COVID-19 [76] e possono sviluppare gravi effetti avversi correlati al sistema immunitario [77] . Rispetto ai pazienti sani abbinati, la risposta immunitaria umorale al pro-vaccino mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech Comirnaty) era notevolmente inferiore nei pazienti con leucemia linfatica cronica B in trattamento con inibitori della chinasi di Bruton o venetoclax ± anti-CD20 [78] .

I corticosteroidi vengono somministrati di routine ai pazienti oncologici come co-medicazione e, data la loro attività immunosoppressiva, ci si può aspettare una bassa efficacia vaccinale in questi pazienti [79] . Allo stesso modo, poiché il blocco PD-1 compromette la risposta CD8 alla stimolazione antigenica [80] , è probabile che le terapie con inibitori del checkpoint immunitario nei pazienti con cancro solido abrogano la risposta specifica delle cellule T alla vaccinazione COVID-19. Mentre è stato segnalato che la chemioterapia interferisce con la sierconversione, l'immunoterapia sembra non compromettere la risposta umorale alla vaccinazione mRNA-anti-COVID-19 nei pazienti oncologici, tuttavia in questi pazienti è stata segnalata la produzione di autoanticorpi, sollevando preoccupazioni sul rischio di sviluppare malattie autoimmuni [81] . Sono stati segnalati effetti avversi correlati all'autoimmunità dopo la terza dose di pro-vaccino mRNA COVID-19 (Comirnaty) nei pazienti oncologici in trattamento con inibitori del checkpoint immunitario [82] . Queste osservazioni avvertono che l'introduzione di immunostimolanti a base di mRNA insieme a terapie immunosoppressive nel contesto di un sistema immunitario disregolato (come nei pazienti oncologici) può avere conseguenze imprevedibili. La vaccinazione anti-COVID-19 a mRNA ha esacerbato la risposta immunitaria pro-infiammatoria Th17 insieme alla neutrofilia nei pazienti oncologici, in particolare in quelli guariti dal COVID-19 [83] . Poiché questa condizione presenta il rischio di innescare una tempesta di citochine, richiede cautela nella vaccinazione di pazienti oncologici con precedente infezione da SARS-CoV2, e questo è di particolare preoccupazione quando vengono somministrati richiami multipli. Una recente revisione della letteratura ha concluso che la vaccinazione contro il COVID-19 è stata generalmente ben tollerata, sicura ed efficace nei pazienti oncologici, con rari effetti collaterali gravi tra cui miopatia necrotizzante, tromboembolie e reazioni allergiche [84] . Tuttavia, questo stesso studio ha anche rivelato che la protezione era moderata e limitata nel tempo, poiché nonostante la vaccinazione, i pazienti oncologici potevano essere infettati, con ospedalizzazione e alto rischio di mortalità, richiedendo dosi di richiamo continue come misura preventiva [84] . In effetti, la risposta delle cellule T (che è la più importante per combattere le infezioni virali) nei pazienti oncologici era debole anche dopo la terza dose [70] . A questo proposito, sono state sollevate preoccupazioni circa la possibilità che più richiami potessero indurre l'esaurimento delle cellule T CD8+ insieme a un'aumentata espressione di PD1 [85] . In linea con quanto sopra, i pazienti con leucemia linfatica cronica hanno mostrato una risposta di memoria delle cellule T CD4+ e CD8+ compromessa allo Spike virale otto mesi dopo due dosi del vaccino mRNA Comirnaty (BNT162b2) [86] . Nel complesso, questi studi mettono in discussione l'ipotesi che la vaccinazione contro il COVID-19 sia benefica, in termini di protezione dall'infezione da COVID-19 e di esito clinico e sollevano

invece importanti preoccupazioni sulla sua sicurezza per i pazienti oncologici, soprattutto perché la protezione a breve termine impone una vaccinazione di richiamo continua.

3. La complessa interazione tra COVID-19, mRNA pro-vaccino anti-COVID-19 e cancro

Non possiamo chiudere questa prima sezione introduttiva senza menzionare i case report che suggeriscono un effetto paradossale dell'infezione da SARS-CoV2 e della vaccinazione anti-COVID-19, in combinazione o da sola, associata a una regressione parziale e transitoria del cancro. In una piccola coorte di pazienti oncologici sottoposti a immunoterapia checkpoint, un aumento del numero assoluto di cellule NK circolanti, non di cellule T e B, si è verificato quattro settimane dopo la terza dose del vaccino Comirnaty, e questi pazienti hanno mostrato una ridotta probabilità di progressione della malattia entro sei mesi dalla vaccinazione [[87](#)]. Da notare che questa è la stessa coorte in cui un quinto dei responder anticorpali elevati alla vaccinazione ha sviluppato tiroidite autoimmune [[82](#)].

Uno studio molto recente mostra che alcuni pazienti affetti da forme aggressive di cancro della pelle e del polmone che hanno ricevuto vaccini mRNA COVID-19 entro cento giorni dalla loro terapia di checkpoint immunitario hanno sperimentato un aumento della risposta all'interferone di tipo I che ha migliorato la risposta delle cellule T e ha portato a una sopravvivenza migliore di alcuni mesi [[88](#)].

Nella loro revisione, Meo et al descrivono i casi clinici di nove pazienti con neoplasie ematologiche (inclusi linfomi, leucemie e mielomi) e cinque pazienti con tumori solidi (due tumori renali e tre tumori del colon-retto) in cui è stata osservata una remissione temporanea spontanea (la più lunga è stata fino a 12 mesi) a seguito dell'infezione da SARS-CoV2 [[89](#)]. Le spiegazioni dell'autore per questo effetto includono un possibile effetto oncolitico diretto del virus nei linfociti maligni infetti e la stimolazione delle cellule T-citotossiche da parte di citochine pro-infiammatorie all'interno del microambiente del tumore solido, sebbene non siano stati eseguiti studi meccanicistici per confermare tali attività biologiche e immunologiche.

In letteratura sono presenti anche tre casi di regressione parziale del cancro a seguito della vaccinazione anti-COVID-19. In un caso, un paziente a cui era stato diagnosticato un carcinoma mioepiteliale parotideo sinistro e possibili noduli metastatici nel polmone ha ricevuto due dosi del vaccino Moderna mRNA-1273 COVID-19, alle quali ha manifestato una grave reazione avversa che si è risolta entro due settimane e nei successivi 9 mesi ha mostrato una riduzione del 73% del carico tumorale associata a uno spostamento fenotipico del microambiente immunitario tumorale da un fenotipo pro-tumorigenico (caratterizzato da macrofagi M2) a un fenotipo pro-infiammatorio antitumorale arricchito in cellule T CD8+ [[90](#)]. In un paziente affetto da linfoma anaplastico cutaneo primario a grandi cellule (pcALCL) che presentava recidiva e noduli polmonari multipli (sospetti di metastasi) dopo la terapia, è stata osservata una marcata regressione del linfonodo cervicale e delle lesioni polmonari una settimana dopo la somministrazione di una dose di vaccino Comirnaty, suggerendo una possibile correlazione causale [[91](#)]. Gli autori, tuttavia, menzionano correttamente che il pcALCL subisce frequentemente una regressione spontanea. Un terzo caso si riferisce a un paziente con diagnosi di carcinoma cutaneo a cellule di Merkel (MCC) che ha sperimentato la regressione di un linfonodo metastatico ascellare ingrossato dopo la terza dose di vaccino Comirnaty [[92](#)]. Come notato dagli autori, nonostante sia altamente aggressivo, la regressione spontanea del MCC è relativamente frequente. Gli ultimi due casi possono essere spiegati con la propensione intrinseca alla regressione spontanea di piccole lesioni metastatiche, probabilmente favorita dalla stimolazione immunitaria indotta dal vaccino. Infine, c'è il caso di un paziente che ha avuto una recidiva di epatocarcinoma quattro mesi dopo un'epatectomia parziale e sei mesi dopo ha mostrato una regressione della lesione epatica dopo tre dosi di Moderna mRNA-1273 e infezione da SARS-CoV2 [[93](#)]. Quest'ultimo caso indica la complessa interazione tra la risposta immunitaria dell'ospite nei pazienti oncologici, COVID-19 e vaccinazione mRNA anti-COVID-19. Questi pochi casi clinici rimangono aneddotici e presentano importanti limitazioni per stabilire qualsiasi correlazione causale o generalizzabilità, soprattutto se si considera la mancanza di una chiara spiegazione meccanicistica, l'insufficiente riproducibilità

e il maggior numero di casi in cui tale effetto non è stato riportato o, invece, è stato riportato un effetto opposto come verrà discusso nei prossimi paragrafi.

4. Il vaccino mRNA contro SARS-CoV2 e/o il vaccino anti-COVID-19 possono causare il cancro? Mettiamo insieme i pezzi del puzzle

In questa seconda parte affronteremo la questione se e in che modo il SARS-CoV2 e il pro-vaccino a mRNA anti-COVID-19 possano causare il cancro o peggiorare la prognosi di tumori preesistenti.

Abbiamo appreso che il cancro è una malattia proliferativa e invasiva in evoluzione dinamica derivante dall'accumulo di cambiamenti genetici ed epigenetici nelle cellule parenchimali la cui crescita e diffusione è facilitata da fattori microambientali. Noduli preneoplastici, micrometastasi e malattia residua (dopo debulking chirurgico e terapia antitumorale) possono rimanere stabili per decenni in uno stato dormiente a causa di un insufficiente apporto di sangue (dormienza angiogenica), a causa di un'efficiente immunosoppressione (dormienza immunomediata) e a causa di un'autofagia sovraregolata (dormienza delle cellule tumorali mediata dall'autofagia) [[94](#) , [95](#) , [96](#)] . L'infiammazione tissutale è la causa principale dell'interruzione della dormienza e della crescita del cancro, promuovendo la neoangiogenesi e la soppressione immunitaria, inibendo al contempo l'autofagia cellulare [[94](#) , [97](#) , [98](#) , [99](#)] . Il ruolo dei fattori di crescita e degli ormoni, della neoangiogenesi, dell'infiammazione e delle cellule immunosoppressive nel microambiente nella crescita delle metastasi è stato delineato da Stephen Paget (1889) nella sua teoria del "seme e del suolo" [[100](#)] . Un'altra caratteristica importante delle cellule tumorali è l'alterazione del metabolismo del glucosio e degli amminoacidi in modo che il glucosio venga glicolizzato preferenzialmente con produzione di acido lattico mentre i mitocondri utilizzano preferenzialmente la glutammina per il ciclo di Krebs [[101](#)] .

Pertanto, per indurre o promuovere la carcinogenesi, il virus e il pro-vaccino mRNA devono possedere una o più delle seguenti capacità: 1. Indurre mutagenesi genica; 2. Indurre cambiamenti epigenetici; 3. Interferire con i percorsi oncogeni e oncosoppressori che controllano il comportamento e il destino cellulare, influenzando la proliferazione e la migrazione cellulare, l'autofagia, la sopravvivenza e la morte cellulare e il metabolismo energetico; 4. Indurre infiammazione, angiogenesi e linfopenia nel microambiente tissutale.

Sebbene la possibilità che il codice genetico virale o l'mRNA pro-vaccino trascritto inversamente possa integrarsi nel genoma cellulare e causare mutagenesi genica sia considerata estremamente improbabile, tutti gli altri eventi sono stati effettivamente associati all'infezione da SARS-CoV2 e alla vaccinazione anti-COVID-19.

Sebbene alcuni eventi siano associati in modo univoco alla peculiare struttura fisico-chimica del virus o del pro-vaccino a mRNA anti-COVID-19, vedremo che entrambi condividono le caratteristiche per innescare gli stessi eventi. In particolare, la proteina Spike virale e quella prodotta dall'mRNA del vaccino, essendo strutturalmente molto simili, probabilmente innescheranno le stesse reazioni. Un altro importante meccanismo di promozione del cancro condiviso dall'infezione da SARS-CoV2 e dai pro-vaccini a mRNA anti-COVID è l'infiammazione.

5. Il virus SARS-CoV2 e il cancro

Studi recenti hanno evidenziato la possibilità che l'infezione da SARS-CoV2 possa creare le condizioni per la progressione del cancro [[102](#) , [103](#)] . Un sospettato speciale e ovvio è l'IL-6 a causa del suo ruolo nell'infiammazione associata al COVID-19 [[104](#)] . Tuttavia, come vedremo in dettaglio, molti altri fattori e percorsi possono collegare l'infezione da SARS-CoV2 al cancro, con la proteina Spike come principale fattore scatenante.

5.1. Potenziale oncogenico dei recettori SARS-CoV2 ACE2 e AXL

Nei pazienti infetti da SARS-CoV2, così come nei pro-vaccini anti-COVID-19 mRNA, i livelli di ACE2 legato alla membrana e circolante sono diminuiti a causa dell'attacco Spike, e questo è stato collegato a infiammazione, trombosi e ipertensione [[105](#) , [106](#) , [107](#)] . La deplezione di ACE2 potrebbe avere un ruolo nella carcinogenesi? ACE2 è una peptidasi che può essere trovata legata alla membrana sulla superficie delle cellule endoteliali ed epiteliali e come forma solubile nella circolazione. Ha un ruolo fondamentale nel sistema renina-angiotensina, che controlla il funzionamento cardiovascolare. In breve, il fegato secerne nel sangue angiotensinogeno che viene trasformato in angiotensina I (AngI) dalla renina (secreta dai reni), e AngI viene ulteriormente trasformato dall'enzima ACE (enzima di conversione dell'angiotensina; espresso in particolare, non esclusivamente, nelle cellule epiteliali dei polmoni) nel vasocostrittore AngII, che può infine essere trasformato da ACE2 nel peptide vasodilatatore Ang1-7. Pertanto, mentre AngII favorisce l'ipertensione, Ang1-7 contrasta l'ipertensione, attenua l'infiammazione e previene le tromboembolie [[107](#)] . Inoltre, AngII ha attività mitogeniche e angiogeniche e inibisce l'apoptosi delle cellule cancerose, mentre Ang1-7 inibisce l'angiogenesi e la crescita del cancro [[108](#) , [109](#)] . In modo coerente, è stato riportato che ACE2 inibisce l'angiogenesi e previene la metastatizzazione nei modelli di cancro al seno e al polmone [[110](#) , [111](#) , [112](#)] . È stato dimostrato che la carenza di ACE2 aumenta il rischio di epatocarcinogenesi e la resistenza all'immunoterapia anti-PD-L1, promuovendo al contempo un microambiente tumorale permissivo associato a macrofagi simili a M2, angiogenesi e cellule mieloidi immunosoppressive [[113](#)] . SARS-CoV2 ha promosso la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) delle cellule di cancro al polmone infette, associata ad un'elevata espressione di ZEB1 e AXL e a una ridotta espressione di ACE2 di membrana [[114](#)] .

Nelle cellule epiteliali mammarie benigne che esprimono transgenicamente ACE2, la sfida con la proteina Spike di SARS-CoV2 ha indotto la trascrizione di SNAIL e l'acquisizione di un fenotipo mesenchimale migratorio e invasivo [[115](#)] . Inoltre, è stato dimostrato che la proteina Spike iperglicosilata della variante gamma di SARS-CoV2 induce EMT mediata da SNAIL e promuove la metastatizzazione in vivo delle cellule di cancro al seno umano xenotrapantate [[116](#)] .

Pertanto, l'esaurimento di ACE2 determina la perdita di una barriera antitumorale contro la crescita e la diffusione di (micro)tumori preesistenti, favorendo la metastatizzazione [[117](#) , [118](#) , [119](#)] . In questo contesto, vale la pena ricordare che ACE2 può essere preso di mira da MDM2 (mouse-double-minute 2) e successivamente ubiquitinato e degradato tramite proteasoma [[120](#)] . Da notare che MDM2 è considerata una proteina oncogenica poiché può dirigere la degradazione del proteasoma di TP53, una delle principali proteine soppressori dei tumori (vedere 5.3). È allettante ipotizzare che l'esaurimento di ACE2 indotto da Spike potrebbe lasciare MDM2 libero di legarsi e dirigere la degradazione di TP53 aumentando ulteriormente la malignità (maggiori informazioni in 5.3).

Un altro recettore per SARS-CoV2 che potenzialmente collega COVID-19 al cancro è AXL (Anexelekto). Si tratta di una proteina recettoriale transmembrana (il cui ligando fisiologico è GAS6) che svolge un ruolo importante nella progressione del cancro, poiché la sua attivazione promuove la proliferazione cellulare, l'EMT e la metastatizzazione [[121](#)] . Vale la pena notare che ACE2 e AXL sono coinvolti in altri percorsi cancerogeni, come verrà spiegato in dettaglio di seguito.

5.2. La proteina Spike del SARS-CoV2 può innescare percorsi di segnalazione oncogenica

Le cellule di carcinoma polmonare umano A549 (pneumociti di tipo II) incubate con particelle simili a SARS-CoV(1) o con il suo Spike isolato hanno mostrato la fosforilazione di ACE2 mediata dalla caseina chinasi II e l'attivazione di un percorso Ras-ERK (chinasi regolata extracellulare)-AP1 [[122](#)] . Più recentemente, è stato dimostrato che la subunità S1 della proteina Spike di SARS-CoV2 innesca la segnalazione ERK nelle cellule endoteliali polmonari e questo effetto non era mediato dall'interazione con ACE2 [[123](#)] . Nel carcinoma polmonare A549 e nelle cellule di epatocarcinoma Huh-7.5, lo Spike di SARS-CoV2 ha attivato il percorso MAPK-NF-κB e l'induzione a valle della sintesi di IL-6 [[124](#)] . Nelle cellule epiteliali polmonari, è stato dimostrato che SARS-CoV2 attiva il percorso di segnalazione di sopravvivenza del recettore del fattore di

crescita epidermico (EGFR)-AKT insieme alla stimolazione della produzione di ATP mitocondriale [[125](#)] . Si ritiene che questo meccanismo aiuti il virus a sostenere la sua replicazione mantenendo in vita e aumentando il metabolismo energetico della cellula infetta nella fase iniziale dell'infezione.

I percorsi (Ras-)ERK/MAPK e AKT guidano la trascrizione, la sintesi proteica, la proliferazione cellulare e la sopravvivenza cellulare e sono iperattivati nelle cellule cancerose [[126](#) , [127](#)] .

Inoltre, è stato dimostrato che le proteine Spike interagiscono con il recettore degli estrogeni e inducono la proliferazione cellulare dipendente da ER α delle cellule del cancro al seno [[128](#)] .

Infine, uno studio in silico ha scoperto che la proteina virale Spike interagisce potenzialmente con e attiva i percorsi EGFR e VEGFR [[129](#)] .

Non è stato ancora studiato se la segnalazione sopra descritta, innescata dalla proteina Spike virale, possa causare una sopravvivenza anomala e la stimolazione della proliferazione e della migrazione delle cellule preneoplastiche infette, e ciò non può essere escluso.

5.3. La proteina Spike del SARS-CoV2 può inattivare le vie di segnalazione dei soppressori tumorali

TP53 e BRCA1/2 sono due importanti proteine soppressori tumorali che svolgono un ruolo importante nella progressione del cancro e nella resistenza alla terapia [[130](#) , [131](#)] . TP53 (p53) ha funzioni nucleari e citosoliche: nel nucleo, come omo-tetramero, lega il DNA per dirigere la trascrizione dei geni che regolano il ciclo cellulare, la riparazione del DNA, l'apoptosi, l'autofagia e il metabolismo cellulare; nel citoplasma, come monomero, dirige l'oligomerizzazione BAX sulla membrana mitocondriale esterna e sulla membrana del lisosoma per indurre la morte cellulare [[132](#)] . Alcuni mutanti p53 incapaci di legare il DNA possono agire come "dominanti negativi" e compromettere l'apoptosi e l'autofagia [[133](#)] .

È stata precedentemente riscontrata una complessa interazione tra p53 e SARS-CoV: p53 si è dimostrato in grado di inibire la replicazione virale e, d'altra parte, il virus può promuovere l'ubiquitinazione e la degradazione di p53 [[134](#)] . Data la somiglianza tra i domini coinvolti tra SARS-CoV e SARS-CoV2 è ragionevole ipotizzare che anche questi ultimi abbiano una relazione simile con p53.

In questo contesto, uno studio in silico ha scoperto che il dominio C-terminale della regione eptica ripetuta-2 della subunità S2 (che svolge un ruolo nella fusione della membrana) ha il potenziale per legare le proteine p53, BRCA-1 e BRCA-2 [[135](#)] . Se questa interazione fosse confermata, si aprirebbe uno scenario pericoloso. Infatti, il possibile sequestro di queste proteine da parte della proteina Spike S2 avrebbe conseguenze catastrofiche nella cellula a causa della perdita del controllo dell'integrità del genoma e del comportamento cellulare.

Molto recentemente, Zhang ed El-Deiry [[136](#)] hanno testato questa ipotesi in varie linee cellulari tumorali in cui la proteina SARS-CoV2 era espressa transgenicamente. La co-immunoprecipitazione non ha confermato l'interazione tra S2 e p53, probabilmente perché le due proteine risiedono in compartimenti diversi (rispettivamente citosol e nucleo). Tuttavia, questi autori hanno scoperto che l'espressione esogena della proteina Spike attenuava l'attività trascrizionale di p53, e ciò non era dovuto alla degradazione di p53 mediata da MDM2 [[136](#)] . Da notare che, quando le cellule tumorali venivano trattate con il farmaco chemioterapico dannoso per il DNA cis-platino, le cellule che esprimevano Spike non potevano trascrivere p21 per bloccare il ciclo cellulare e indurre la morte cellulare.

Quando il pathway AKT viene attivato dai recettori dei fattori di crescita, p53 viene degradato dal proteasoma tramite MDM2 e ciò è più probabile quando ACE2, un substrato alternativo di MDM2, è meno abbondante nella cellula. È stato dimostrato che SARS-CoV2 attiva il pathway EGFR-AKT e riduce ACE2 (vedere 5.3 e 5.4), una combinazione che potrebbe favorire la degradazione di p53.

5.4. La proteina Spike induce la fusione tra cellule: un passo verso la trasformazione del cancro?

La fusione cellula-cellula è un fenomeno ben noto caratteristico del cancro che porta a cellule ibride con comportamento misto dovuto al contributo combinato non solo dei nuclei ma anche degli organelli citoplasmatici, tra cui mitocondri e lisosomi possono svolgere un ruolo importante [[137](#)] . All'interno del microambiente tumorale, le cellule tumorali possono aumentare il loro potenziale maligno fondendosi con cellule staminali mesenchimali, fibroblasti e macrofagi [[138](#)] . Inoltre, la formazione di tali sincizi all'interno del microambiente tumorale potrebbe promuovere l'evasione immunitaria delle cellule tumorali a seguito dell'intrappolamento delle cellule T e NK (formando "strutture cellula-in-cellula"), portando così a linfopenia [[139](#)] . La fusione cellulare è relativamente rara nei tumori spontanei, tuttavia questo evento potrebbe essere promosso dall'infezione da SARS-CoV2. La presenza del sito polibasiico sensibile alla furina aumenta la proprietà fusogena della subunità S2 della proteina Spike, che può portare alla formazione di sincizi [[139](#)] . Ciò accade quando una cellula infetta da SARS-CoV2 espone sulla membrana la proteina Spike che interagisce con le proteine ACE2-TMPRSS2 o ACE2-AXL-NRP1 espresse su una cellula vicina [[140](#) , [141](#)] . Si ritiene che questo processo aumenti l'infettività cellula-cellula.

Da segnalare che l'idrossiclorochina, un inibitore dell'acidificazione endosomiale-lisosomiale e della formazione degli autolisosomi, ha dimostrato di inibire questo processo [[139](#)] , il che dà credito all'uso di questo farmaco per la profilassi del COVID-19 [[142](#)] .

Dato che ACE2 e AXL sono altamente espressi nelle cellule epiteliali cancerose e nelle cellule stromali/mesenchimali, la capacità della proteina Spike di promuovere la fusione delle cellule vicine che esprimono queste proteine solleva preoccupazioni circa la possibile formazione di cellule tumorali ibride con aumentato potenziale metastatico [[143](#) , [144](#)] .

5.5. La replicazione del SARS-CoV2 disregola l'autofagia: un passo verso la cancerogenesi?

L'autofagia è un processo di degradazione guidato dai lisosomi che elimina le strutture subcellulari danneggiate e ridondanti e mantiene l'omeostasi tissutale, tenendo sotto controllo la proliferazione e la migrazione cellulare [[145](#)] . L'autofagia ha lo scopo di intrappolare all'interno dell'autofagosoma (una vescicola a doppia membrana che deriva dal reticolo endoplasmatico) qualsiasi agglomerato proteico citosolico e organello che perturba l'omeostasi cellulare e dirigere la loro degradazione fondendosi con i lisosomi, organelli acidi dotati di un'ampia gamma di enzimi idrolitici [[145](#)] . La perturbazione del percorso dell'autofagia ha impatti negativi sull'omeostasi cellulare e potrebbe favorire il fenotipo maligno [[146](#)] . Da notare che l'autofagia disregolata nelle cellule tumorali può invece favorire la sopravvivenza contro le terapie antitumorali [[147](#)] . Come vedremo, nelle cellule infette da SARS-CoV2 si verifica una disregolazione dell'autofagia.

L'autofagia è coinvolta nell'infezione da coronavirus, nella replicazione e nella diffusione virale. Il SARS-CoV2, come molti altri virus, può sfruttare questo processo vescicolare per la propria replicazione ed espulsione dalla cellula [[148](#) , [149](#)] . In particolare, le proteine non strutturali NSP15 e NSP6 possono dirottare il percorso dell'autofagia in modo che la prima induca la formazione di autofagosomi mentre la seconda alteri l'acidificazione dei lisosomi compromettendone la fusione con gli autofagosomi [[148](#)] . In tal modo, il virus sfuggirà alla degradazione lisosomiale e invece devierà gli autofagosomi nascenti verso la formazione di vescicole a doppia membrana per il suo assemblaggio [[34](#) , [148](#)] . Un altro studio ha scoperto che SARS-CoV2 ORF10 si localizza nei mitocondri dove si lega alla proteina di segnalazione antivirale mitocondriale e dirige la sua degradazione tramite mitofagia [[150](#)] . Nell'infezione da SARS-CoV2, l'autofagia svolge un ruolo importante nella protezione delle cellule dalla morte [[151](#)] , ad esempio protegge dalle cellule immunitarie infette da piroptosi degradando l'inflammasoma [[36](#) , [37](#)] . Infine, vale la pena ricordare che FYCO1 (FYVE e adattatore 1 dell'autofagia del dominio coiled-coil), uno dei geni di suscettibilità all'infezione da SARS-CoV2 [[55](#)] , codifica un adattatore RAB7 coinvolto nella formazione

degli autolisosomi ed è considerato un nuovo oncogene in quanto promuove l'EMT e la migrazione nelle cellule del cancro al seno e alla cervice [[152](#) , [153](#)] .

5.6. Il SARS-CoV2 altera la respirazione mitocondriale e induce stress ossidativo

Un collegamento tra il metabolismo del glucosio e l'infezione da SARS-CoV2 è emerso con l'osservazione che la glicemia incontrollata era un fattore di rischio per COVID-19 [[154](#)] . Una caratteristica importante delle cellule tumorali è il metabolismo alterato del glucosio noto come effetto Warburg, mediante il quale le cellule tumorali assorbono avidamente il glucosio completamente glicolizzato nel citosol (per fornire substrati per la sintesi dei nucleosidi) invece di essere completamente ossidato tramite la respirazione mitocondriale [[155](#)] . Questa divergenza nel metabolismo del glucosio è diretta dal fattore di trascrizione oncogenico HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 α), che oltre ai geni della via glicolitica, trascrive anche, tra gli altri, geni coinvolti nell'angiogenesi (VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare) e nella motilità cellulare (HGF, fattore di crescita degli epatociti), nell'infiammazione e nel rimodellamento del microambiente tumorale [[156](#)] .

È stato riportato che SARS-CoV2 induce lo spostamento glicolitico nei macrofagi polmonari infetti [[157](#)] . Meccanicisticamente, l'ORF3a di SARS-CoV2 induce la produzione di ROS mitocondriali che stabilizza HIF-1 α , che a sua volta promuove la glicolisi [[158](#)] . Uno spostamento glicolitico simile potrebbe verificarsi anche nelle cellule epiteliali infette da SARS-CoV2, e questo sarebbe un'aggiunta nel caso di cellule pre-neoplastiche.

Per chiudere il cerchio, l'IL-6, che guida la tempesta di citochine nel COVID-19, induce lo spostamento glicolitico nelle cellule tumorali e promuove la fenocconversione dei fibroblasti stromali in fibroblasti permissivi associati al cancro attraverso l'inibizione dell'autofagia [[159](#) , [160](#)] .

Nelle cellule tumorali, esiste un'interazione tra il metabolismo alterato del glucosio e la respirazione mitocondriale [[161](#)] . I mitocondri disfunzionali producono radicali ossidativi (ROS) che possono innescare l'infiammasoma con produzione e secrezione di citochine infiammatorie. Il ruolo dei ROS nello sviluppo e nella progressione del cancro dipende da quanto vengono prodotti: livelli bassi o moderati innescano la proliferazione e la migrazione cellulare, livelli elevati di ROS danneggiano le proteine, le membrane e il DNA e inducono la morte cellulare [[162](#)] . Da notare che i ROS possono indurre o inibire l'autofagia (e la mitofagia, in particolare) con conseguenze opposte nella tumorigenesi e nella metastatizzazione [[163](#)] .

È stato dimostrato che l'infezione da SARS-CoV2 influisce sulla respirazione mitocondriale. L'alterazione della morfologia e del funzionamento mitocondriale con sovrapproduzione di ROS nei leucociti periferici e nei muscoli è un riscontro comune nei pazienti COVID-19 [[164](#)] . Pertanto, l'infezione da SARS-CoV2 di cellule tumorali pre-maligne o dormienti potrebbe suscitare tali effetti innescando la crescita e l'invasione del tumore.

5.7. Il SARS-CoV2 innesca la tempesta infiammatoria di citochine e induce la deplezione delle cellule immunitarie, portando a un microambiente favorevole alle ricadute e alle metastasi

I monociti e i macrofagi infetti da SARS-CoV2 isolati dai polmoni dei pazienti COVID-19 producono enormi quantità di citochine pro-infiammatorie come IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IFN α , β e λ , che preludono alla cosiddetta tempesta di citochine e nel frattempo attenuano la risposta immunitaria delle cellule T [[157](#)] . Questa produzione di citochine è stata diretta da HIF-1 α in conseguenza della produzione di ROS mitocondriali e potrebbe infatti essere prevenuta da antiossidanti come la N-acetilcisteina [[157](#)] . Da notare che la secrezione di monociti infetti da SARS-CoV2, e in particolare di IL-1 β , ha inibito la proliferazione delle cellule T CD4 e CD8 e ha aumentato l'espressione superficiale di PD-1 nei linfociti CD4, indicativo di esaurimento delle cellule immunitarie [[157](#)] . Questi risultati sono coerenti con l'associazione riportata tra la tempesta di citochine (in particolare IFN- γ e TNF- α) e la linfopenia [[165](#) , [166](#)] . Nei pazienti infetti, l'iperproduzione di

citochine proinfiammatorie (in particolare, IL-6, TNF- α e IFN- γ) può seguire l'accumulo di angiotensina II non degradata e l'iperattivazione del suo recettore di tipo 1 (AT1R) a causa della downregulation di ACE2 indotta da Spike [[167](#)] .

Le citochine pro-infiammatorie reclutano cellule soppressorie derivate dai mieloidi che creano un microambiente permissivo per la crescita del tumore e lo sviluppo di metastasi inibendo la risposta immunitaria antitumorale delle cellule T [[168](#)] .

Un'ulteriore preoccupazione è che la risposta infiammatoria e la disregolazione del sistema immunitario associate a SARS-CoV2 potrebbero creare le condizioni per il risveglio delle cellule tumorali dormienti [[169](#) , [170](#)] . È interessante notare che AXL, il recettore per Spike SARS-CoV2 altamente espresso nelle cellule tumorali, si è dimostrato essenziale per la dormienza indotta da TGF- β 2 delle cellule tumorali metastatiche [[171](#)] . Ad aumentare la complessità, l'asse GAS6-AXL induce l'autofagia nei macrofagi inibendo l'attivazione dell'inflammasoma e il rilascio di IL-1 β e IL-18, mitigando così l'infiammazione [[172](#)] . L'IL-6, il principale responsabile della tempesta di citochine [[173](#)] , è una citochina pro-tumorigenica in quanto promuove la proliferazione e la migrazione delle cellule cancerose, interrompe la dormienza delle cellule cancerose e peggiora la prognosi dei pazienti oncologici attraverso l'inibizione dell'autofagia [[97](#) , [174](#)] .

Non è noto se questi scenari possano verificarsi nel contesto tumorale dei pazienti infetti dal virus, un aspetto che merita di essere approfondito. L'osservazione che il rischio di mortalità correlata al cancro e di metastasi polmonari è maggiore nei pazienti infetti da SARS-CoV-2 e la dimostrazione che l'IL-6 associata all'infezione da SARS-CoV-2 può risvegliare le cellule dormienti del carcinoma mammario metastatizzate nel polmone dei topi supportano questa possibilità [[175](#)] .

6. Il pro-vaccino mRNA anti-COVID-19 e il cancro

Entrambi i pro-vaccini a mRNA anti-COVID-19 BNT162b2 e mRNA-1273 sono costituiti da nanoparticelle lipidiche contenenti l'mRNA a lunghezza intera (rispettivamente di 4284 e 4004 nucleotidi) che codifica la proteina Spike; tuttavia, differiscono nelle regioni non tradotte 5' e 3', nella quantità totale di mRNA (rispettivamente 30 μ g/0,3 ml e 100 μ g/0,5 ml) e nella composizione chimica delle nanoparticelle lipidiche (il lipide ionizzabile cationico è rispettivamente ALC-0315 e SM102) [[176](#)] . Per prevenire la rapida degradazione del pro-vaccino a mRNA all'interno delle cellule trasfettate, tutte le uridine sono state sostituite da N1-metil-pseudouridina e un certo numero di codoni è stato modificato nel loro terzo nucleoside per ottimizzare l'efficienza della traduzione [[176](#)] . La proteina Spike del vaccino è identica alla proteina virale (ha il sito di scissione sensibile alla furina per la scissione nelle subunità S1 e S2) ad eccezione delle sostituzioni degli amminoacidi 986K e 987V con due proline per fissare la proteina nella forma pre-fusione [[176](#)] . Sebbene stabilizzata nella conformazione pre-fusione, la proteina Spike del vaccino può legarsi all'ACE2 ed essere scissa dalla furina [[177](#)] . Le modifiche di cui sopra possono spiegare perché l'mRNA e la proteina intatta o frammenti della proteina Spike del vaccino persistono nella circolazione del vaccinato per lungo tempo e possono essere trovati in organi distanti dal sito di iniezione (deltoide) [[178](#) , [179](#) , [180](#) , [181](#)] . Inoltre, l'mRNA vaccinale e Spike possono viaggiare in tutto il corpo con gli esosomi [[182](#)] , il che aumenta il rischio di innescare reazioni epifenomeniche associate a gravi effetti avversi in vari organi [[107](#) , [183](#) , [184](#)] . La tecnologia del vaccino mRNA si basa sulla sintesi endogena dell'immunogeno (in questo caso, la proteina Spike) che viene ulteriormente elaborato dalle cellule di elaborazione dell'antigene per istruire i linfociti a produrre anticorpi neutralizzanti e a montare una risposta immunitaria delle cellule T [[185](#)] .

Il fatto che la proteina esogena guidata da un mRNA modificato venga sintetizzata all'interno delle cellule ospiti e che porzioni di essa o dei suoi frammenti (poiché può essere scissa dalla furina) possano essere esposte sulla membrana di qualsiasi cellula (poiché l'mRNA viene trasportato tramite nanoparticelle lipidiche)

aumenta il rischio di ingannare il sistema immunitario, il che si aggiunge ai danni tissutali causati dall'interazione Spike-ACE2. Gli effetti avversi gravi e talvolta (fortunatamente rari) fatali associati alla vaccinazione mRNA contro il COVID-19 sono stati trattati in altri articoli [[107](#) , [183](#) , [184](#) , [186](#) , [187](#)] e non sono oggetto di questo articolo poiché qui ci concentriamo sul potenziale effetto pro-cancerogeno della vaccinazione COVID-19 con tali prodotti.

Esistono diversi meccanismi e percorsi che potrebbero collegare la vaccinazione anti-COVID-19 a mRNA con un aumento del rischio di progressione del cancro, alcuni dei quali sono comuni a quelli associati all'infezione da SARS-CoV2 (la proteina Spike; le citochine infiammatorie) e altri che sono esclusivi del pro-vaccino a mRNA, essendo associati alla sua peculiare composizione (la presenza di pseudouridina; la presenza di impurità come mRNA troncati e tracce di DNA; la presenza di lipidi cationici infiammatori) e al programma vaccinale che prevede diverse iniezioni in un tempo troppo breve. Quest'ultimo ha implicazioni in quanto espone la persona vaccinata a un maggiore rischio di infezione, facilitando così l'esposizione agli effetti collaterali del SARS-CoV2 descritti sopra.

A differenza della proteina spike virale, la proteina spike del vaccino non è stata associata a una disregolazione dell'autofagia e del metabolismo energetico. Tuttavia, altri fattori potrebbero collegare la proteina spike del vaccino a processi che potenzialmente aumentano il rischio di carcinogenesi, come illustreremo nei prossimi paragrafi.

6.1. La proteina Spike del vaccino presenta proprietà pro-cancerogene come la proteina Spike del virus

La proteina Spike del vaccino condivide caratteristiche strutturali molto simili alla proteina Spike virale in termini di legame ai recettori di superficie e quindi di attivazione di percorsi simili.

In breve, richiamando quanto documentato per la controparte virale, la proteina Spike vaccinale ha il potenziale di: (i) esaurire l'ACE2 legato alla membrana e solubile (vedere 5.1); (ii) innescare le vie oncogeniche ERK/MAPK, EGFR-AKT, AXL e SNAIL-TGFβ (vedere 5.1 e 5.2); (iii) interagire con i recettori ER nelle cellule del cancro al seno (vedere 5.2), (iv) interferire con la stabilità e l'attività trascrizionale del soppressore tumorale TP53 (vedere 5.3); (v) indurre la formazione di sincizi (vedere 5.4). Gli effetti conseguenti di queste azioni includono la promozione della proliferazione e della migrazione cellulare, l'induzione dell'EMT e l'inibizione della morte cellulare, come discusso in dettaglio nel paragrafo 5.

È importante sottolineare che la breve protezione indotta dai pro-vaccini a mRNA contro il COVID-19 richiede vaccinazioni frequenti e ravvicinate, con conseguente risposta immunitaria tollerogenica e conseguente aumento della suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2, che crea le condizioni in cui è probabile che vengano attivati questi percorsi pro-cancerogeni non genotossici.

6.2. Effetti molecolari, biochimici, genetici ed epigenetici del pro-vaccino a mRNA: ipotizzare l'imprevedibile

A causa della protezione brevettuale, i dati sulla tecnologia di produzione e sul controllo di qualità dei pro-vaccini mRNA COVID-19 sono scarsi [[176](#)] . Ciò che segue è quindi inevitabilmente teorico e basato sulle limitate informazioni disponibili.

La trascrizione in vitro di un modello di DNA guidata dalla RNA polimerasi T7 produce l'RNA desiderato, ma presenta anche alcuni inconvenienti, come la generazione di specie di RNA indesiderate, tra cui RNA a doppio filamento e una miscela di brevi trascrizioni abortive di varia lunghezza. La presenza sul mercato di diversi lotti di vaccino con composizione diversa a causa di una produzione e di un controllo di qualità non standardizzati rimane controversa, negata da alcuni studi e confermata da altri studi [176](#), [188](#). A questo proposito, alcuni lotti di BNT162b2 sono stati trovati contenere in media solo il 50% di mRNA codificante Spike intatto, il resto essendo frammenti di varia lunghezza [[188](#) , [189](#)] . Questi frammenti potrebbero

teoricamente compromettere la sintesi di proteine bersaglio che funzionano come spugne per una varietà di mRNA cellulari. Tuttavia, la sequenza di questi frammenti non è mai stata divulgata e pertanto la loro possibile interferenza sulla traduzione degli mRNA cellulari rimane speculativa.

La sostituzione delle uridine con N1-metilpseudouridina inganna il meccanismo di lettura nella traduzione dell'mRNA in proteina, causando spostamenti di frame nella lettura dei codoni con la conseguenza di sintetizzare proteine indesiderate [[190](#)] che potrebbero avere conseguenze imprevedute [[191](#)]. Abbastanza rassicurante, un mRNA sintetico simile all'mRNA codificante Spike BNT162b2 con il 100% di N1-metilpseudouridina si è rivelato in grado di tradursi in una proteina Spike intatta quando espresso nelle cellule HEK293 [[192](#)]. In vivo la storia è diversa. Gli mRNA contenenti N1-metilpseudouridina non stimolano in modo efficiente le cellule dendritiche, con una ridotta produzione di interferone di tipo I (che esercita funzioni antitumorali) e una ridotta attività citotossica T, e questo può essere rilevante per la risposta immunitaria antitumorale [[193](#)]. In modo coerente, la vaccinazione con BNT162b2 ha modulato le risposte immunitarie innate aumentando la produzione di citochine infiammatorie IL-1 β e IL-6, mentre ha diminuito quella di IFN- α [[194](#)]. Tale scenario immunosoppressivo e permissivo del tumore è stato riportato in un modello di melanoma in vivo (esprimente OVA) di vaccinazione contro il cancro con mRNA modificato con N1-metilpseudouridina che codifica l'antigene tumorale transgenico (OVA, ovoalbumina) incapsulato in nanoparticelle lipidiche [[195](#)]. Mentre il vaccino OVA mRNA non modificato ha provocato effetti antitumorali caratterizzati da una robusta infiltrazione di cellule dendritiche CD40+ e di cellule T secernenti IFN- γ specifiche per OVA, la vaccinazione con mRNA modificato con pseudo-uridina ha ridotto notevolmente l'immunogenicità (diminuzione della produzione di IFN- γ e di cellule T CD8+ produttrici di TNF α) nonostante la più alta efficienza di traduzione, con conseguente aumento della crescita del tumore e del numero di metastasi polmonari [[195](#)].

L'editing dell'RNA da adenosina a inosina è un processo co-trascrizionale catalizzato dall'adenosina deaminasi ADAR1 che agisce su porzioni a doppio filamento di RNA immaturo e potenzialmente determina cambiamenti nel trascrittoma e nel proteoma, poiché l'inosina viene letta come guanina. L'editing dell'RNA può coinvolgere regioni codificanti e non codificanti e può influenzare la stabilità, lo splicing alternativo e la traduzione degli mRNA, nonché l'elaborazione e il targeting specifico degli RNA non codificanti. La regolazione positiva dell'espressione di ADAR1 e l'aumento complessivo dell'editing dell'RNA sono stati associati al fenotipo maligno [[196](#)]. Uno studio recente ha dimostrato che l'espressione di ADAR1 nel sangue del vaccinato aumenta con il numero di dosi di mRNA pro-vaccino anti-COVID-19 [[197](#)]. Sebbene questa osservazione non sia sufficiente a stabilire un possibile collegamento con il cancro, è in qualche modo preoccupante che tra i primi tre geni con un significativo editing da A a I vi sia la fosfatasi proteica Slingshot (SSH), una fosfatasi cofilina nota per promuovere l'invasività del cancro e le metastasi [[198](#)].

Un altro problema preoccupante per il pro-vaccino a mRNA COVID è che l'ottimizzazione con guanina-citosina (GC) arricchita e N1-metilpseudouridina può favorire la formazione di tetradi di guanina chiamate G4 (G quadruplex) che sono note per destabilizzare il DNA e si trovano frequentemente nel cancro [[199](#) , [200](#)]. G quadruplex è un bersaglio preferenziale del Polycomb Repressor Complex II, che esercita il controllo epigenetico della trascrizione genica [[200](#)]. Tuttavia, per suscitare un possibile effetto dannoso sui meccanismi di trascrizione e riparazione del DNA, l'mRNA ricco di G (frammenti) del pro-vaccino dovrebbe trasferirsi nel nucleo della cellula. Questa eventualità sembra molto improbabile, sebbene non possa essere esclusa.

C'è però un altro problema: a seguito di una modifica nella procedura di produzione (che ora utilizza il plasmide del DNA invece della PCR per produrre mRNA Spike) sono state trovate tracce di impurità del DNA nell'mRNA pro-vaccino BNT162b2 [[201](#)], sebbene il significato biologico di questa scoperta sia ancora sconosciuto e meriti ulteriori indagini.

6.3. Interruzione della sorveglianza immunitaria e induzione dell'infiammazione: creazione delle condizioni per il risveglio del tumore dormiente

Nel capitolo 5.7 abbiamo discusso i meccanismi molecolari e cellulari attraverso i quali il SARS-CoV2 potrebbe interrompere la dormienza tumorale. Per quanto riguarda l'infezione da SARS-CoV2, l'iniezione con pro-vaccino a mRNA di LNP determina un ulteriore stress al microambiente tumorale per i seguenti motivi: 1. la vaccinazione ripetuta sposta la risposta immunogenica verso una risposta tollerogena e pro-infiammatoria e una soppressione complessiva della risposta immunitaria; 2. la componente lipidica della nanoparticella è fortemente infiammatoria.

A causa della protezione a breve termine del pro-vaccino mRNA anti-COVID-19, la vaccinazione ripetuta è stata raccomandata in media ogni 6 mesi. Tuttavia, i richiami ripetuti con pro-vaccini mRNA Spike modulano il sistema immunitario adattativo determinando un passaggio dalla risposta immunitaria a quella tollerogena. Dopo tre dosi è stato osservato un cambio di classe di IgG1 e IgG3 immunoreattive rispetto alle IgG4 tollerogene in quasi la metà dei vaccinati [60]. Uno studio molto recente ha dimostrato che nei bambini il livello sierico di IgG4 anti-Spike continua ad aumentare fino a un anno dopo la seconda dose di Comirnaty [202]. Esperimenti di vaccinazione con mRNA codificante per il dominio di legame del recettore della Spike di SARS-CoV2 nei topi hanno confermato che i richiami ripetuti determinano una condizione di tolleranza immunitaria umorale e cellulare [203]. Degno di nota è il fatto che una ricerca bibliografica e una meta-analisi hanno rilevato che livelli elevati di IgG4 aumentano il rischio di sviluppare cancro, in particolare cancro al pancreas e linfoma [204]. È stato dimostrato che la concentrazione locale di IgG4, indipendentemente dalla specificità dell'antigene, guida l'evasione immunitaria nel microambiente tumorale inibendo la citotossicità del cancro mediata da IgG1 [205].

L'immunità delle cellule T svolge un ruolo importante nella risposta antitumorale e nel mantenimento delle micrometastasi dormienti (dormienza immunogenica) [206]. Sfortunatamente, è stato dimostrato che le vaccinazioni multiple con pro-vaccini mRNA anti-COVID-19 causano l'esaurimento delle cellule T e un'aumentata espressione di PD-1 [85]. Uno studio di fase II ha riportato una linfopenia transitoria in circa il 50% dei vaccinati con una dose (30 o 100 µg) di BNT162b1 e nel 33% di coloro che hanno ricevuto la dose più alta (100 µg) la linfopenia era di grado 3 [207]. Un ulteriore contributo all'interruzione del microambiente immunitario tumorale associato alla dormienza è che questi pro-vaccini a mRNA possono innescare una forte risposta infiammatoria con livelli elevati di IL-17 circolante [208] e, in particolare nei pazienti oncologici precedentemente infettati da SARS-CoV2, uno spostamento delle cellule T della memoria verso IL-17+ CD8 pro-infiammatorio [83]. È noto che l'IL-17 promuove la proliferazione delle cellule tumorali oltre a compromettere la risposta antitumorale mediata dalle cellule T [209].

Livelli aumentati di citochine circolanti (tra cui IL-6 e IL-17) e fattori di crescita (tra cui VEGF e bFGF) possono essere rilevati nei vaccinati fino a un anno dopo la vaccinazione con mRNA anti-COVID-19 Comirnaty [210]. Ipoteticamente, queste citochine e fattori di crescita potrebbero interrompere la dormienza tumorale mediata dall'autofagia [97 , 174] e dall'angiogenesi [211].

Un ulteriore contributo a un microambiente infiammatorio potenzialmente tumorigenico è dato dal componente LNP, che si dice funzioni come adiuvante immunostimolante. È stato dimostrato che il componente LNP cationico del pro-vaccino a mRNA induce il rilascio di citochine infiammatorie (principalmente IL-6, TNF α e IL-1 β) da parte dei macrofagi e attiva il complemento sierico attraverso la via alternativa [212]. Ciò potrebbe spiegare il cosiddetto “fenomeno di richiamo delle radiazioni” che si verifica nei pazienti oncologici pochi giorni dopo la seconda dose del pro-vaccino a mRNA BNT162b2 [213].

Nel complesso, la vaccinazione continuata con questi pro-vaccini mRNA contro il COVID-19 compromette il sistema immunitario innato e adattativo e mantiene uno stato infiammatorio elevato con sovrapproduzione di

IL-6 e IL-17, insieme all'inibizione dell'autofagia e alla stimolazione dei percorsi AXL e VEGFR che complessivamente favoriscono il risveglio dei tumori dormienti e la progressione del cancro.

7. Dati dal mondo reale: segnalazioni di casi che collegano la vaccinazione mRNA anti-COVID-19 e il cancro

Sebbene supportati dall'enorme quantità di dati presenti in letteratura, i meccanismi e i percorsi sopra illustrati sono solo indicativi del potenziale cancerogeno dei pro-vaccini basati sull'mRNA per il COVID-19. Non esistono ricerche specifiche incentrate sulla prognosi del cancro e sugli eventi fatali nei pazienti oncologici vaccinati in relazione al COVID-19, ad eccezione di uno studio che riporta la correlazione causale in due pazienti su tre [68] .

E che dire dei dati del mondo reale? Recentemente, uno studio retrospettivo basato sulla popolazione su un'ampia coorte di individui non vaccinati (595.007) e vaccinati (2.380.028) a Seul (Corea del Sud), dove l'incidenza cumulativa e il corrispondente Hazard Ratio dei tumori sono stati misurati un anno dopo la vaccinazione contro il COVID-19, ha rilevato un'associazione tra vaccinazione e aumento del rischio di cancro alla tiroide, allo stomaco, al colon-retto, al polmone, al seno e alla prostata [214] .

In assenza di una farmacovigilanza attiva per raccogliere dati che affrontino specificamente la possibile correlazione, se non causalità, tra la vaccinazione mRNA contro il COVID-19 e il cancro, ci basiamo sui casi clinici presenti in letteratura.

La Tabella 1 e la Tabella 2 riassumono i casi noti, rispettivamente riferiti ai pro-vaccini a mRNA anti-COVID-19 di Pfizer e Moderna (Tabella 1) e ad altri tipi di vaccini genetici anti-COVID-19 (Tabella 2). Sebbene, presi singolarmente, i casi clinici possano essere liquidati come fatti aneddotici, se considerati nel loro insieme, una serie di segnalazioni convergenti sulla stessa conclusione dovrebbe suscitare sospetti e stimolare una discussione nella comunità scientifica.

MALATTIA (emergenza)	CARATTERISTICHE CLINICHE	CARATTERISTICHE ETOLOGICO-BIOLOGICHE	TIPO DI VACCINO	RR
Linfoma T angioimmunoblastico (presenza di 6 mesi dopo la seconda dose)	Uomo di 66 anni, presentato con linfadenopatia; aumento del numero, delle dimensioni e dell'attività metabolica (dal PET/CT) 8 giorni dopo la terza dose	Mutazioni genetiche: RAG1, VEGT, DNMT3A, B2M2	BN11C2b2 (mRNA, aprile, settembre 2021)	1251
Ricidiva del disturbo linfoproliferativo acuto (7 giorni dopo la prima dose)	Uomo di 79 anni, in remissione da un linfoma angioimmunoblastico cutaneo primitivo a grandi cellule quattro anni prima; si presentava con tumore ulcerato con ulcera circoscritta	Disturbo linfoproliferativo CD30 positivo; riarrangiamento del gene TCR corrispondente al precedente clone del 2019	BN11C2b2	1261
Linfoma a cellule B della zona marginale nodale (presenza di massa temporale 1 giorno dopo la prima dose)	Donna di 60 anni, presentava linfadenopatia multiple (x12) alla settimana 6 dalla prima dose (settimana 7 dalla seconda dose); aumento del numero (>22) e delle dimensioni (2,5x) in dieci settimane	Cellule linfoidi positive per CD20, CD19, BCL2, 2; negative per CD10, BCL6	BN11C2b2 (7 dosi, a distanza di 5 settimane)	1271
Linfoma non Hodgkin diffuso a grandi cellule B (confronto di massa cerebrale una settimana dopo la seconda dose)	Donna di 18 anni, si è presentata con una massa tumorale all'angolo della ghiandola parotide sinistra in progressione cronica da giugno a settembre con multiple linfonodi metastatici, e infine operata nell'ottobre 2021	Linfoma non Hodgkin DLBCL confermato positivo per CD20, PAX5 e negativo per CD30, ALK1BCL2, positività Ki-67 all'85%	BN11C2b2 22 maggio; 17 giugno 2021	1281
Linfoma maligno extramedullare non Hodgkin della cellula TMB (lesioni ulcerative sono comparse 7 giorni dopo la prima dose)	Uomo di 53 anni, presentato (dicembre 2021) con lesioni cutanee ulcerative multiple apparse poco dopo la prima dose e peggiorate dopo la seconda dose	Proliferazione tumorale con cellule T positive per CD3 e CD4 granitosa B, CD20, negative per CD4, CD8 e CD33	BN11C2b2 6 novembre; 28 novembre 2021	1291
A) (Linfoma linfoblastico acuto) (due giorni dopo la prima dose di vaccino mRNA); B) (Ricidiva di linfoma linfoblastico acuto) (dopo la prima dose di vaccino mRNA); C) (Ricidiva di linfoma midollo acuto) (dopo il richiamo con BN11C2b2)	A) Donna di 49 anni, presentava petecchie e linfoadenopatia; con diagnosi di linfoma linfoblastico acuto a cellule B; B) Donna di 47 anni, due anni prima la sua storia diagnosticata con linfoma a cellule B in remissione negli ultimi 14 mesi; C) Uomo di 47 anni, aveva ricevuto una diagnosi di linfoma midollo acuto nel 2007 e in remissione negli ultimi 14 anni dopo il trapianto di midollo osseo. Aveva ricevuto due dosi di vaccino inattivo contro SARS-CoV-2 a luglio 2021 e mRNA BN11C2b2 a settembre 2021.	A) B) ALL: il midollo osseo ha mostrato il 20-30% di cellule blastiche colorate con TdT diffusi; tumore positivo al CD30; B) Ricidiva di linfoma; C) 90% di blasti	BN11C2b2	1291
Quattro casi di linfoma midollo acuto, di cui una extramedullare	A) Uomo di 61 anni, 10 giorni dopo la terza dose di mRNA; B) Donna di 28 anni, 7 settimane dopo la seconda dose; C) Uomo di 77 anni, 5 settimane dopo la quarta dose; D) Uomo di 60 anni, 1 mese dopo la quarta dose	A) Infiltrazione blastica 80%; B) Infiltrazione linfocitaria blastica; C) paraneoplastica infiltrazione blastica 70%; D) sarcoma granuloblastico occupale di cellule immature positive per CD34, CD33 e MPO; 30% blasti midollari	BN11C2b2	1201
Linfoma diffuso a grandi cellule B (linfadenopatia è stata osservata un giorno dopo la prima dose)	Uomo di 67 anni, si è presentato con una massa di linfadenopatia retrosternale di 6 cm nell'ascella sinistra 2 settimane dopo la seconda vaccinazione con BN11C2b2	I linfociti a grandi vasi erano positivi per CD20, BCL2 e MUM-1/IRF4; negativi per CD30, positività per Ki-67 superiore all'80%	BN11C2b2 (2 dosi)	1211
Linfoma diffuso a grandi cellule B (linfadenopatia è stata osservata due giorni dopo la prima dose)	Donna di 60 anni, si è presentata con un nodulo ascellare ingrossato di 4,1 cm che si è ingrossato 1 giorno dopo la seconda dose, due mesi dopo il nodulo è aumentato a 6 cm e sono apparse ulteriori lesioni nel monastero e nel seno sinistro sinistro	Linfoma DLBCL a cellule B del centro germinativo positivo per CD20, BCL6, BCL2, 2; negativo per CD3 e MUM-1/IRF4; positività Ki-67 superiore al 90%	BN11C2b2 (2 dosi)	1221
Linfoma angioimmunoblastico cutaneo primitivo a grandi cellule (10 giorni dopo la terza dose)	Uomo di 75 anni, presentava una lesione a rigola cronica nel sito di iniezione 10 giorni dopo la terza dose. Un mese dopo è stato diagnosticato un grande tumore ulcerato di 6 cm di diametro. Regressione spontanea dopo 6 settimane.	Linfoma angioimmunoblastico a grandi cellule T/NKMD2; positivo per CD30, CD4, CD2, CD3, MUM-1 e negativo per CD20, CD8, TAT, ALK, EMA, CD56, CD37 e CD58	BN11C2b2 (2a dose) Moderna mRNA-1273 (2a dose)	1221
sarcoma di alto grado	Donna di 77 anni, storia di angiosarcoma nel 2009; si è presentata con gonfiore 2-4 giorni dopo la seconda dose sviluppata in una massa mobile di 6 cm di diametro nella parte superiore del braccio destro	Sarcoma pleomorfo infiltrativo di grado 3, stadio IIIA	Moderna mRNA-1273 (2 dosi)	1231
Malattia linfoproliferativa cutanea primitiva	Storia di 18 casi, di cui 6 classificati come ricidiva e 1 come lesione primitiva; remissione completa e parziale entro i 19 mesi di follow-up	N/A	BN11C2b2	1241
Linfoma non-Hodgkin (poche settimane dopo la terza dose)	Uomo di 66 anni, presentato con linfadenopatia ascellare destra ingrossata 10 giorni dopo la terza dose, che è cresciuta fino a 7 cm nel secondo 3 mesi	Linfoma angioimmunoblastico a grandi cellule di stadio II, AL negativo e CD30 positivo, oltre il 90% di positività al Ki-67	BN11C2b2 (geniale, febbraio, ottobre 2021)	1251
Sarcoma di Kaposi classico conglobulino (poche settimane dopo il richiamo del vaccino)	una storia oftalmologica complessa che include, tra gli altri, glaucoma malattico OCL, membrana epiretinaica OCL e degenerazione maculare cistoida OCL, presentata con area congiuntivale irritata	L'epitelio congiuntivale mostra metaplasia epinormale precoce e immunocolorazione positiva con HMB45 all'interno della proliferazione vascolare positiva per CD34	BN11C2b2 (2a dose)	1261
Carcinoma basaloide, emorragicamente cavitato come parafilo (dopo per quasi 8 mesi) (stato comparato 4 giorni dopo la prima dose)	Uomo di 56 anni, nessun problema di salute progressivo; si è presentato con un tumore basaloide massiccio e aggressivamente infiltrante sul lato destro del viso, che è progressivamente aumentato e ha portato il paziente alla morte. La VAC (3 mesi dopo la vaccinazione) ha rivelato la presenza di massa tumorale infiltrante nella ghiandola parotide, probabilmente di origine cutanea.	Il valore del ID-dimensi era di 1023 ng/ml (il range normale è < 100 ng/ml). La biopsia ha confermato la diagnosi di carcinoma basaloide.	BN11C2b2 (2a dose)	1271
Linfoma linfoblastico acuto a cellule B (linfadenopatia positiva (poche giorni dopo la vaccinazione di richiamo con vaccino mRNA bivalente)	Donna di 43 anni, anamnesi medica precedente insignificante; presentava splenomegalia, grave anemia e trombocitopenia insieme a leucocitosi (CD4 neutrofili, 50% linfociti, 0% monociti, cellule B a 302% blasti)	Il midollo osseo mostra un'infiltrazione blastica del 60%; le cellule erano positive per CD24 e TCF, negative per CD37 e MPO. Il riarrangiamento del gene JH/BCR-ABL1 è stato identificato mediante RT-PCR.	Cinque vaccini come segue: due dosi di OxfordAstraZeneca il 9 giugno e 21 agosto 2021; terza dose di Moderna mRNA-1273 (6 gennaio 2022); Novavax (15 luglio 2022) e dose di richiamo del vaccino bivalente (combinata BA-4/BA.5) mRNA-1273 contro il COVID-19 (gennaio 2023) più iniezione da SARS-CoV-2 il 9 agosto 2021.	1281
Linfoma della zona marginale positivo al virus di Epstein-Barr (EBV + MZL) all'aspetto (7 giorni dopo la prima vaccinazione)	Donna di 71 anni, con storia di anemia normocitica trattata con metotrexato; deceduta per trombosi e insufficienza multiorgano 17 giorni dopo la vaccinazione. L'autopsia ha rivelato una linfadenopatia sistemica comprendente linfociti atipici a cellule di tipo Hodgkin/Reed-Stenberg (HRST) sparse	Linfociti atipici sono positivi per CD20, CD45, piccolo RNA codificato da EBV e MUM-1 e negativi per CD3, CD5, CD10, BCL6. Le cellule simili a HRST erano positive per CD3	Non è stato specificato il tipo di vaccino anti-COVID-19	1291
Linfoma intracerebrale a grandi cellule B all'aspetto (105 giorni dopo la seconda dose)	Una donna di 61 anni affetta da lupus eritematoso sistemico è giunta 1 mese dopo la vaccinazione da dolori articolari, squamici cronici, parafilo del lato sinistro e labiale	Diagnostica di linfadenopatia ematologica con infiltrazione intra- e perivascolare di linfociti B atipici CD20 positivo nella milza, nel fegato e nei polmoni	Vaccino Pfizer BN11C2b2 mRNA (7 dosi a distanza di un mese)	1301
Melanocarcinoma longitudinali che è progressiva in melanoma subrogato	Donna di 53 anni affetta da melanocarcinoma longitudinali senza fattori di rischio noti per lo sviluppo di melanoma	Trasformazione maligna in melanoma longitudinali acuto entro 2 anni dalla vaccinazione	Vaccino Pfizer BN11C2b2 mRNA (1 dose)	1311
Metastasi notata dal cancro al seno che si è manifestata 1 mese dopo la sesta dose di vaccino mRNA	Donna di 65 anni affetta da tumore al seno rimosso con successo tramite mastectomia parziale con margini nell'2 anni prima	Le cellule tumorali metastatiche nel derma e nell'epididimo mostravano cellule atipiche paguroidi con ampie caratteristiche oligoclonali ed erano positive per la proteina spillo, ma non per la proteina recettoriale di SARS-CoV-2	Pfizer BioNTech BN11C2b2 (sei dosi in 2 anni)	1321

Tabella 1. Segnalazioni di casi che mettono in relazione il cancro con i vaccini pro-mRNA contro il COVID-19.

Tabella 2. Segnalazioni di casi correlati al cancro con vaccini genetici anti-COVID-19 diversi dall'mRNA.

MALATTIA	CARATTERISTICHE CLINICHE	TIPO DI VACCINO	RIF.
Feocromocitoma	Uomo di 63 anni; feocromocitoma (tumore benigno molto raro) di 7 cm sviluppato pochi giorni dopo la vaccinazione	Vaccino COVID-19 di Johnson & Johnson	[233]
Recidiva del linfoma cutaneo a cellule T	Il linfoma a cellule T è stato segnalato in due pazienti, in remissione da molti anni, dopo il 2°	Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca)	[234]
Linfoma diffuso a grandi cellule B EBV-positivo	Uomo di 51 anni; è stato segnalato un linfoma diffuso a grandi cellule B in rapida crescita in un cuore post-trapiantato (sotto terapia immunosoppressiva da molti anni) 7 giorni dopo aver ricevuto la prima dose	Vaccino ChAdOx1 nCoV-19	[235]
Linfoma cutaneo primario a cellule T	Donna di 28 anni; è stato segnalato un linfoma cutaneo primario a cellule T (CD31, CD7, CD81 positivo) che imita una panniculite pochi giorni dopo la prima vaccinazione	Vaccino Janssen contro il COVID-19	[236]
leucemia mielomonocitica cronica	Donna di 74 anni; le è stata diagnosticata leucemia mielomonocitica cronica e sclerodermia, con i primi segni manifestatisi due giorni dopo aver ricevuto la prima dose, che poi sono progrediti in leucemia mieloide acuta, anemia grave e trombocitopenia, e infine è morta a causa di insufficienza respiratoria associata al COVID-19.	Vaccino COVID-19 di Johnson & Johnson	[237]
Il sarcoma di Kaposi classico si è manifestato 7 giorni dopo la terza dose del vaccino ChAdOx1	Uomo di 73 anni con un nodulo cutaneo di 2x3x1 cm HIV negativo, positivo per CD34 e HHV-8	Vaccino ChAdOx1 nCoV-19	[238]

Tabella 2. Segnalazioni di casi correlati al cancro con vaccini genetici anti-COVID-19 diversi dall'mRNA.

8. Discussione e osservazioni conclusive

La vaccinazione anti-COVID-19 ha contribuito, almeno nella fase iniziale del suo utilizzo, a gestire il COVID-19 riducendo i ricoveri ospedalieri dei vaccinati e alleggerendo così il carico di lavoro degli operatori sanitari [239 , 240] , sebbene la loro reale efficacia nel proteggere dalla morte dei pazienti ospedalizzati sia stata recentemente messa in discussione [241 , 242] . Tuttavia, è stato riscontrato che la protezione immunitaria fornita da questi pro-vaccini a mRNA dura per alcuni mesi, rendendo necessarie ulteriori iniezioni per mantenere i livelli di IgG anti-Spike. I vaccini sono generalmente considerati sicuri rispetto alla potenziale cancerogenicità e pertanto la loro approvazione normalmente non richiede prove sperimentali di non mutagenicità a meno che il prodotto iniettabile non contenga un componente mai testato sull'uomo e per il quale è ragionevole sospettare una potenziale attività mutagena. Nel caso dei pro-vaccini a mRNA anti-COVID-19, si è ritenuto che l'mRNA che codifica per la proteina Spike e per l'LNP non avrebbe avuto tale attività mutagena. Sono della stessa opinione e, personalmente, credo che questi "vaccini" potrebbero non avere tale attività.

Il cancro si sviluppa dopo diversi decenni dall'esposizione a sostanze mutagene, ma la cancerogenesi potrebbe essere anticipata in individui con predisposizione familiare a causa di mutazioni ereditarie nei geni oncosoppressori o nei geni del sistema di riparazione del DNA (vedi 2.1 e 5). Pertanto, anche se condotto su animali, il periodo di osservazione (generalmente 6-24 mesi) non sarebbe sufficiente a evidenziare la potenziale cancerogenicità dei vaccini in animali "sani" (senza difetti genetici predisponenti al cancro) mantenuti in gabbie in condizioni standard e senza ulteriori eventi infiammatori.

Tuttavia, una serie di segnalazioni di casi clinici evidenzia una correlazione temporale tra la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 geneticamente modificati e la diagnosi di cancro di nuova insorgenza e la sua progressione.

Il cancro emerge clinicamente dopo che una serie di eventi endogeni, esogeni e circostanziali hanno alterato la struttura e la composizione del parenchima e dello stroma. Oltre a mutazioni genetiche, disregolazione epigenetica, infiammazione (e angiogenesi), soppressione immunitaria, disregolazione dell'autofagia, compromissione della riparazione del danno al DNA, attivazione della segnalazione per la proliferazione e la migrazione, inibizione della segnalazione per la morte cellulare, aumento del metabolismo energetico, tutti questi eventi contribuiscono allo sviluppo e alla progressione del cancro e al risveglio di tumori dormienti che portano alla recidiva. Un'analisi approfondita della letteratura attuale mostra che l'infezione da SARS-CoV2 e le vaccinazioni (multiple) con LNP-mRNA potrebbero suscitare un effetto di promozione del cancro attraverso diversi meccanismi, tra cui l'interruzione dell'immunosorveglianza e l'induzione dell'infiammazione nel microambiente tumorale, l'interruzione del controllo dell'autofagia, l'interruzione delle vie oncosoppressive e l'attivazione dei recettori chinasi coinvolti nella proliferazione cellulare, nella migrazione cellulare e nell'EMT. Un ruolo importante in questi eventi è svolto dalle proteine Spike, che possono portare alla down-regulation dell'ACE2 protettivo e alla concomitante attivazione del percorso AXL.

Questi eventi potrebbero combinarsi e attivarsi in modo ridondante nei pazienti vaccinati che hanno contratto l'infezione più volte, e in un tempo relativamente breve. Questa spiacevole situazione (effetto cocktail) determinerebbe un sinergismo dei danni e delle alterazioni causati dal virus e dall'mRNA pro-vaccino, che può portare a un effetto "catastrofico": il cancro. Questo scenario sarebbe più probabile nei pazienti oncologici e negli individui con cancro non diagnosticato, e ancora di più negli individui suscettibili al cancro a causa di difetti genetici predisponenti. Un segnale di allerta, seppur ignorato, è stato riportato in uno studio multicentrico in cui sono stati segnalati progressione del cancro e morte in alcuni pazienti vaccinati [[68](#)] . Per quanto riguarda i pazienti non oncologici, un caso emblematico è quello di una donna di 43 anni senza storia clinica significativa a cui è stata diagnosticata una leucemia linfoblastica acuta Ph-positiva pochi giorni dopo la vaccinazione con il doppio vaccino mRNA-1273 somministrato in aggiunta a quattro precedenti vaccinazioni con diversi vaccini anti-COVID-19 più infezioni da SARS-CoV2 [[228](#)] .

È da notare che i casi clinici qui discussi non stabiliscono una relazione causale tra il vaccino e il cancro. Tale valutazione richiederebbe un'indagine "ad hoc" [[14](#)] .

Nell'impossibilità pratica di dimostrare un nesso causale, la plausibilità biologica del legame tra il virus SARS-CoV2 e il pro-vaccino a mRNA anti-COVID-19 con il cancro deve suggerire cautela nell'uso di questo tipo di vaccini e, nel frattempo, adottare misure appropriate per proteggere i pazienti a rischio (in particolare, i pazienti oncologici) dall'infezione, in attesa che gli sviluppatori di vaccini tengano conto di quanto espresso in questa sede per progettare vaccini più sicuri ed efficaci. Le presenti osservazioni richiedono ulteriore cautela nell'uso di questo tipo di vaccini, tenendo conto del potenziale rischio di innescare il risveglio di tumori dormienti o di facilitare lo sviluppo di tumori in individui con predisposizione genetica al cancro. Innanzitutto, è fondamentale chiarire i meccanismi alla base della complessa interazione tra virus e vaccinazione, da un lato, e percorsi oncogeni e sistema immunitario, dall'altro. Questa conoscenza aiuterebbe anche a stratificare meglio i pazienti che necessitano realmente di vaccinazione e potrebbe fornire informazioni su come prevenire e trattare gli effetti collaterali indesiderati. In altre parole, è opportuno effettuare una valutazione personalizzata della reale necessità di vaccinare i pazienti a rischio, guidata dai principi della vaccinomica e dell'avversomica [[51](#) , [243](#)] , mentre si consiglia l'adozione di altre strategie per proteggere i pazienti oncologici, ad esempio utilizzando anticorpi monoclonali [[244](#)] e plasma iperimmune convalescente [[245](#)] .

Finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

Dichiarazione del Comitato di revisione istituzionale

Non applicabile.

Dichiarazione di consenso informato

Non applicabile.

Dichiarazione di disponibilità dei dati

Non applicabile.

Ringraziamenti

Non applicabile.

Conflitti di interesse

L'autore dichiara di non avere conflitti di interesse. Tutte le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente dell'autore e non rappresentano necessariamente quelle delle sue organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei curatori e dei revisori.

Riferimenti

1. Gremke N, Griewing S, Bausch E, Alymova S, Wagner U, Kostev K, Kalder M. Ritardo della terapia a causa della pandemia di COVID-19 tra le donne europee con tumore al seno: prevalenza e fattori associati. *J Cancer Res Clin Oncol*. 5 luglio 2023. Epub anticipato. PMID: 37405476. [[CrossRef](#)]
2. Roderburg C, Loosen SH, Leyh C, Joerdens MS, Mohr R, Luedde T, Alymova S, Klein I, Kostev K. Prevalenza e fattori associati a un ritardo del trattamento dovuto alla pandemia di COVID-19 nei pazienti con cancro gastrointestinale in Europa. *J Cancer Res Clin Oncol*. 6 luglio 2023. Epub anticipato. PMID: 37414990. [[CrossRef](#)]
3. Burus T, Lei F, Huang B, Christian WJ, Hull PC, Ellis AR, Slavova S, Tucker TC, Lang Kuhs KA. Casi di cancro non diagnosticati negli Stati Uniti durante i primi 10 mesi della pandemia di COVID-19. *JAMA Oncol*. 2024 1 aprile;10(4):500-507. PMID: 38386344; PMCID: PMC10884945. [[CrossRef](#)]
4. Castelo-Branco L, Lee R, Brandão M, Cortellini A, Freitas A, Garassino M, Geukens T, Grivas P, Halabi S, Oliveira J, Pinato DJ, Ribeiro J, Peters S, Pentheroudakis G, Warner JL, Romano E. Imparare lezioni dalla pandemia di COVID-19 per la ricerca di prove nel mondo reale in prospettive condivise dall'oncologia da consorzi internazionali. *ESMO aperto*. 2023 19 giugno;8(4):101596. Epub prima della stampa. PMID: 37418836; ID PMC: PMC10277850 . [[RifIncrocio](#)]
5. Pinato DJ, Scotti L, Gennari A, Colomba-Blameble E, Dolly S, Loizidou A, Chester J, Mukherjee U, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Galazi M, Salazar R, Bertuzzi A, Brunet J, Mesia R, Sita-Lumsden A, Colomba J, Pommeret F, Seguí E, Biello F, Generali D, Grisanti S, Rizzo G, Libertini M, Moss C, Evans JS, Russell B, Wuerstlein R, Vincenzi B, Bertulli R, Ottaviani D, Liñan R, Marrari A, Carmona-García MC, Sng CCT, Tondini C, Mirallas O, Tovazzi V, Fotia V, Cruz CA, Saoudi-Gonzalez N, Felip E, R Lloveras A, Lee AJX, Newsom-Davis T, Sharkey R, Chung C, García-Illescas D, Reyes R, Sophia Wong YN, Ferrante D, Marco-Hernández J, Ruiz-Camps I, Gaidano G, Patriarca A, Sureda A, Martinez-Vila C, Sanchez de Torre A, Rimassa L, Chiudinelli L, Franchi M, Krengli M, Santoro A, Prat A, Tabernero J, V Hemelrijck M, Diamantis N, Cortellini A; Gruppo di studio OnCovid. Determinanti della maggiore vulnerabilità alla malattia da coronavirus 2019 nei pazienti affetti da cancro del Regno Unito: uno studio europeo. *Eur J Cancro*. 2021 giugno;150:190-202. Epub 2021 6 aprile. PMID: 33932726; ID PMC: PMC8023206. [[RifIncrocio](#)]
6. Meslé MMI, Brown J, Mook P, Katz MA, Hagan J, Pastore R, Benka B, Redlberger-Fritz M, Bossuyt N, Stouten V, Vernemmen C, Constantinou E, Maly M, Kynčl J, Sanca O, Krause TG, Vestergaard LS, Leino T, Poukka E, Gkolfinopoulou K, Mellou K, Tsintziloni M, Molnár Z, Aspelund G, Thordardottir M, Domegan L, Kelly E, O'Donnell J, Urdiales AM, Riccardo F, Sacco C, Bumšteinas V, Liausediene R, Mossong J, Vergison A, Borg ML, Melillo T, Kocinski D, Pollozhani E, Meijerink H, Costa D, Gomes JP, Leite PP, Druc A, Gutu V, Mita V, Lazar M, Popescu R, Popovici O, Musilová M, Mrzel M, Socan M, Učakar V, Limia A, Mazagatos C, Olmedo C, Dabrera G, Kall M, Sinnathamby M, McGowan G, McMenamin J, Morrison K, Nitzan D, Widdowson MA, Smallwood C, Pebody R; Rete europea di sorveglianza respiratoria dell'OMS. Numero stimato di vite salvate direttamente dai programmi di vaccinazione contro il COVID-19 nella regione europea dell'OMS da dicembre 2020 a marzo 2023: uno studio di sorveglianza retrospettiva. *Lancet Respir Med*. 2024 settembre;12(9):714-727. Epub 2024 agosto 7. PMID: 39127051. [[CrossRef](#)]

7. Sarker R, Roknuzzaman ASM, Nazmunnaahar, Shahriar M, Hossain MJ, Islam MR. L'OMS ha dichiarato la fine della fase pandemica del COVID-19: un modo per tornare alla vita normale. *Health Sci Rep*. 5 settembre 2023;6(9):e1544. PMID: 37674622; PMCID: PMC10478644. [[CrossRef](#)]
8. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi RM, Kawachi I, Campbell PT, Giovannucci EL, Weiderpass E, Rebbeck TR, Ogino S. Il cancro a esordio precoce è un'epidemia globale emergente? Evidenze attuali e implicazioni future. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 ottobre;19(10):656-673. Epub 2022 settembre 6. PMID: 36068272; PMCID: PMC9509459. [[CrossRef](#)]
9. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Statistiche sul cancro, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024 gennaio-febbraio;74(1):12-49. Epub 2024 gennaio 17. Errata corregge in: *CA Cancer J Clin*. 2024 marzo-aprile;74(2):203. PMID: 38230766. doi: 10.3322/caac.21830. [[CrossRef](#)]
10. Rosenberg PS, Miranda-Filho A. Tendenze dell'incidenza del cancro nelle generazioni sociali successive negli Stati Uniti. *JAMA Netw Open*. 3 giugno 2024;7(6):e2415731. PMID: 38857048; PMCID: PMC11165384. [[CrossRef](#)]
11. Seegers V, Rousseau G, Zhou K, Blanc-Lapierre A, Bigot F, Mahammedi H, Lambert A, Moreau-Bachelard C, Campone M, Conroy T, Penault-Llorca F, Bellanger MM, Raoul JL. Infezione da COVID-19 nonostante precedente vaccinazione in pazienti oncologici e operatori sanitari: risultati di una coorte multicentrica prospettica francese (PAPESCO-19). *Cancers (Basilea)*. 28 settembre 2023;15(19):4777. PMID: 37835471; PMCID: PMC10571737. [[CrossRef](#)]
12. Schmidt AL, Labaki C, Hsu CY, Bakouny Z, Balanchivadze N, Berg SA, Blau S, Daher A, El Zarif T, Friese CR, Griffiths EA, Hawley JE, Hayes-Lattin B, Karivedu V, Latif T, Mavromatis BH, McKay RR, Nagaraj G, Nguyen RH, Panagiotou OA, Portoghese AJ, Puc M, Santos Dutra M, Schroeder BA, Thakkar A, Wulff-Burchfield EM, Mishra S, Farmakiotis D, Shyr Y, Warner JL, Choueiri TK; COVID-19 e Consorzio Tumori. Vaccinazione contro il COVID-19 e infezioni rivoluzionarie nei pazienti affetti da cancro. *Anna Oncol*. 2022 marzo;33(3):340-346. Epub 24 dicembre 2021. PMID: 34958894; PMCID: PMC8704021. [[CrossRef](#)]
13. Anand ST, Vo AD, La J, Do NV, Fillmore NR, Brophy M, Branch-Elliman W, Monach PA. COVID-19 grave in adulti vaccinati con tumori ematologici nella Veterans Health Administration. *JAMA Netw Open*. 5 febbraio 2024;7(2):e240288. PMID: 38393725; PMCID: PMC10891464. [[CrossRef](#)]
14. Bellavite P, Donzelli A, Isidoro C. L'algoritmo dell'OMS per la valutazione della causalità degli effetti avversi a seguito di immunizzazione con vaccini anti-COVID-19 basati su genetica: insidie e suggerimenti per il miglioramento. *J Clin Med*. 30 novembre 2024;13(23):7291. PMID: 39685749; PMCID: PMC11642405. [[CrossRef](#)]
15. Ayuso JM, Ochoa Garrido I. L'importanza del microambiente tumorale per comprendere l'origine, l'evoluzione e la risposta al trattamento del tumore. *Cancers (Basilea)*. 14 aprile 2022;14(8):1983. PMID: 35454888; PMCID: PMC9030088. [[CrossRef](#)]
16. Beatrice Garavaglia, Letizia Vallino, Alessandra Ferraresi, Danny N. Dhanasekaran, Ciro Isidoro, Capitolo 12 - Evoluzione del tumore durante la chemioterapia (pagine 285-305) in *Peritoneal Tumor Microenvironment of Cancers on Cancer Hallmarks* (Academic Press, 2024; ISBN 9780128240403), Yong Sang Song, Danny N. Dhanasekaran, Benjamin K. Tsang, Johji Inazawa, Massoud Mirshahi, Marc Pocard, Ciro Isidoro Editors.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128240403000121>). [[CrossRef](#)]
17. Hanahan D. Segni distintivi del cancro: nuove dimensioni. *Cancer Discov*. 2022 gennaio;12(1):31-46. PMID: 35022204. [[CrossRef](#)]

18. Sinkala M. Panorama mutazionale dei geni cancerogeni nei tumori umani. *Sci Rep.* 7 agosto 2023;13(1):12742. PMID: 37550388; PMCID: PMC10406856. [[CrossRef](#)]
19. Recillas-Targa F. Epigenetica del cancro: una panoramica. *Arch Med Res.* 2022 dicembre;53(8):732-740. Epub 2022 novembre 18. PMID: 36411173. [[CrossRef](#)]
20. Nohmi T. Soglie di cancerogeni genotossici e non genotossici. *Toxicol Res.* 2018 ottobre;34(4):281-290. Epub 2018 ottobre 15. PMID: 30370002; PMCID: PMC6195886. [[CrossRef](#)]
21. Imyanitov EN, Kuligina ES, Sokolenko AP, Suspitsin EN, Yanus GA, Iyevleva AG, Ivantsov AO, Aleksakhina SN. Sindromi tumorali ereditarie. *Mondo J Clin Oncol.* 24 febbraio 2023;14(2):40-68. PMID: 36908677; ID PMC: PMC9993141. [[RifIncrocio](#)]
22. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell GR, Mudie LJ, Pleasance ED, Lau KW, Beare D, Stebbings LA, McLaren S, Lin ML, McBride DJ, Varela I, Nik-Zainal S, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Quail MA, Burton J, Swerdlow H, Carter NP, Morsberger LA, Iacobuzio-Donahue C, Follows GA, Green AR, Flanagan AM, Stratton MR, Futreal PA, Campbell PJ. Riarrangiamento genomico massiccio acquisito in un singolo evento catastrofico durante lo sviluppo del cancro. *Cell.* 7 gennaio 2011;144(1):27-40. PMID: 21215367; PMCID: PMC3065307. [[CrossRef](#)]
23. Adashek JJ, Kato S, Lippman SM, Kurzrock R. Il paradosso dei geni del cancro in condizioni non maligne: implicazioni per la medicina di precisione. *Genome Med.* 17 febbraio 2020; 12 (1): 16. PMID: 32066498; PMCID: PMC7027240. [[CrossRef](#)]
24. Fiala, C., Diamandis, EP Mutazioni nei tessuti normali: alcune implicazioni diagnostiche e cliniche. *BMC Med* 18, 283 (2020). [[CrossRef](#)]
25. Baker SG. Una controversia sulla teoria del cancro può portare a nuove linee di ricerca. *J Natl Cancer Inst.* 20 dicembre 2014;107(2):dju405. PMID: 25528755; PMCID: PMC4326310. [[CrossRef](#)]
26. Gruppo di studio Coronaviridae del Comitato internazionale per la tassonomia dei virus. La specie Coronavirus correlata alla sindrome respiratoria acuta grave: classificazione del 2019-nCoV e denominazione SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 aprile;5(4):536-544. Epub 2 marzo 2020. PMID: 32123347; PMCID: PMC7095448. [[CrossRef](#)]
27. Nazerian Y, Ghasemi M, Yassaghi Y, Nazerian A, Hashemi SM. Ruolo della tempesta citochinica indotta da SARS-CoV-2 nell'insufficienza multiorgano: percorsi molecolari e potenziali opzioni terapeutiche. *Int Immunopharmacol.* 2022 Dicembre;113(Pt B):109428. Epub 2022 Novembre 7. PMID: 36379152; PMCID: PMC9637536. [[CrossRef](#)]
28. Singh, M., Pushpakumar, S., Zheng, Y. et al. Nuovo meccanismo della coagulopatia associata al COVID-19 (CAC) e della tromboembolia vascolare. *npj Viruses* 1, 3 (2023). [[CrossRef](#)]
29. Brant AC, Tian W, Majerciak V, Yang W, Zheng ZM. SARS-CoV-2: dalla sua scoperta alla struttura del genoma, alla trascrizione e alla replicazione. *Cell Biosci.* 19 luglio 2021;11(1):136. PMID: 34281608; PMCID: PMC8287290. [[CrossRef](#)]
30. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Biologia e replicazione del coronavirus: implicazioni per SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 marzo;19(3):155-170. Epub 28 ottobre 2020. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455. [[CrossRef](#)]
31. Ghosh S, Dellibovi-Ragheb TA, Kerviel A, et al. I b-Coronavirus utilizzano i lisosomi per l'uscita invece della via secretoria biosintetica. *Cell.* 2020;183(6):1520e1535. e14 . [[CrossRef](#)]

32. Vidoni C, Fuzimoto A, Ferraresi A, Isidoro C. Targeting dell'autofagia con prodotti naturali per prevenire l'infezione da SARS-CoV-2. *J Tradit Complement Med*. 2022 gennaio;12(1):55-68. Epub 2021 ottobre 14. PMID: 34664025; PMCID: PMC8516241. [[CrossRef](#)]
33. Choi, Y., Bowman, JW e Jung, JU L'autofagia durante l'infezione virale: un'arma a doppio taglio. *Nat Rev Microbiol* 16, 341–354 (2018). [[CrossRef](#)]
34. Zhang Y, Sun H, Pei R, et al. La proteina ORF3a del SARS-CoV-2 inibisce la fusione degli autofagosomi con i lisosomi. *Cell Discov*. 2021;7(1):31. [[CrossRef](#)]
35. Tao S, Drexler I. Prendere di mira l'autofagia nelle cellule immunitarie innate: angelo o demone durante l'infezione e la vaccinazione? *Front Immunol*. 19 marzo 2020; 11:460. PMID: 32265919; PMCID: PMC7096474. [[CrossRef](#)]
36. Sun X, Yu J, Wong SH, Chan MTV, Zhang L, Wu WKK. SARS-CoV-2 prende di mira il lisosoma per mediare la morte delle cellule infiammatorie delle vie aeree. *Autofagia*. 2022 settembre;18(9):2246-2248. Epub 2022 gennaio 22. PMID: 35067165; PMCID: PMC9397439. [[CrossRef](#)]
37. Yong YY, Zhang L, Hu YJ, Wu JM, Yan L, Pan YR, Tang Y, Yu L, Law BY, Yu CL, Zhou J, Li M, Qin DL, Zhou XG, Wu AG. Targeting della regolazione dell'autofagia nell'infiammazione polmonare mediata dall'inflammasoma NLRP3 nel COVID-19. *Clin Immunol*. 2022 novembre;244:109093. Epub 2022 agosto 6. PMID: 35944881; PMCID: PMC9356669. [[CrossRef](#)]
38. Resnik R, Lopez Mingorance F, Rivera F, Mitchell F, Gonzalez CD, Vaccaro MI. Autofagia nella risposta infiammatoria contro SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci*. 3 marzo 2023;24(5):4928. PMID: 36902354; PMCID: PMC10002778. [[CrossRef](#)]
39. Afshar ZM, Dayani M, Naderi M, Ghanbarveisi F, Shiri S, Rajati F. Tasso di mortalità del COVID-19 nei pazienti con neoplasie: una revisione sistematica e meta-analisi. *J Infect*. 2020 agosto;81(2):e114-e116. Epub 28 maggio 2020. PMID: 32474042; PMCID: PMC7255731. [[CrossRef](#)]
40. Gallo O, Locatello LG, Orlando P, Martelli F, Piccica M, Lagi F, Trotta M. La popolazione oncologica potrebbe essere paradossalmente protetta dalle manifestazioni gravi del COVID-19. *J Infect*. 2020 agosto;81(2):e156-e158. Epub 2020 giugno 10. PMID: 32534002; PMCID: PMC7286269. [[CrossRef](#)]
41. Ravaioli S, Tebaldi M, Fonzi E, Angeli D, Mazza M, Nicolini F, Lucchesi A, Fanini F, Pirini F, Tumedei MM, Cerchione C, Viale P, Sambri V, Martinelli G, Bravaccini S. ACE2 and TMPRSS2 Potential Involvement in Genetic Susceptibility to SARS-COV-2 in Cancer Patients. *Trapianto cellulare*. 2020 gennaio-dicembre;29:963689720968749. PMID: 33108902; ID PMC: PMC7593730. [[RifIncrocio](#)]
42. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Ruge M, Zorzi M, Catapano CV, Carbone GM, Cavalli A, Pagano F, Ragazzi E, Prayer-Galetti T, Alimonti A. Terapie di deprivazione androgenica per il cancro alla prostata e rischio di infezione da SARS-CoV-2: uno studio basato sulla popolazione (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020 agosto;31(8):1040-1045. Epub 2020 maggio 6. PMID: 32387456; PMCID: PMC7202813. [[CrossRef](#)]
43. Wang S, Qiu Z, Hou Y, Deng X, Xu W, Zheng T, Wu P, Xie S, Bian W, Zhang C, Sun Z, Liu K, Shan C, Lin A, Jiang S, Xie Y, Zhou Q, Lu L, Huang J, Li X. AXL è un recettore candidato per SARS-CoV-2 che promuove l'infezione delle cellule epiteliali polmonari e bronchiali. *Cell Res*. 2021 febbraio;31(2):126-140. [[CrossRef](#)]

44. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, van der Meer F, Kallio K, Kaya T, Anastasina M, Smura T, Levanov L, Szirovicz L, Tobi A, Kallio-Kokko H, Österlund P, Joensuu M, Meunier FA, Butcher SJ, Winkler MS, Mollenhauer B, Helenius A, Gokce O, Teesalu T, Hepojoki J, Vapalahti O, Stadelmann C, Balistreri G, Simons M. Neuropilin-1 facilita l'ingresso e l'infettività delle cellule SARS-CoV-2. *Scienza*. 2020 13 novembre;370(6518):856-860. [[RifIncrocio](#)]
45. Wang, K., Chen, W., Zhang, Z. et al. La proteina CD147-spike è una nuova via per l'infezione da SARS-CoV-2 verso le cellule ospiti. *Sig Transduct Target Ther* 5, 283 (2020). [[CrossRef](#)]
46. You J, Huang R, Zhong R, Shen J, Huang S, Chen J, Chen F, Kang Y, Chen L. L'AXL sierico è un potenziale marcatore molecolare per predire la progressione del COVID-19. *Front Immunol*. 10 maggio 2024;15:1394429. [[CrossRef](#)]
47. Huang Y, Wang Y, Xu D, Xiao L, Qin W, Liu B, Yuan X. Caratterizzazione dei profili di espressione del co-recettore SARS-CoV-2 NRP1 in persone sane e pazienti oncologici: implicazioni per la suscettibilità alla malattia COVID-19 e potenziale strategia terapeutica. *Front Genet*. 19 ottobre 2022;13:995736. [[CrossRef](#)]
48. Xia P, Dubrovskaya A. Marcatori tumorali come ingresso per l'infezione da SARS-CoV-2? *FEBS J*. 2020 settembre;287(17):3677-3680. [[CrossRef](#)]
49. Degenhardt F, Ellinghaus D, Juzenas S, Lerga-Jaso J, Wendorff M, Maya-Miles D, Uellendahl-Werth F, ElAbd H, Rühlemann MC, Arora J, Özer O, Lenning OB, Myhre R, Vadla MS, Wacker EM, Wienbrandt L, Blandino Ortiz A, de Salazar A, Garrido Chercoles A, Palom A, Ruiz A, Garcia-Fernandez AE, Blanco-Grau A, Mantovani A, Zanella A, Holten AR, Mayer A, Bandera A, Cherubini A, Protti A, Aghemo A, Gerussi A, Ramirez A, Braun A, Nebel A, Barreira A, Lleo A, Teles A, Kildal AB, Biondi A, Caballero-Garralda A, Ganna A, Gori A, Glück A, Lind A, Tanck A, Hinney A, Carreras Nolla A, Fracanzani AL, Peschuck A, Cavallero A, Dyrhol-Riise AM, Ruello A, Julià A, Muscatello A, Pesenti A, Voza A, Rando-Segura A, Solier A, Schmidt A, Cortes B, Mateos B, Nafria-Jimenez B, Schaefer B, Jensen B, Bellinghausen C, Maj C, Ferrando C, de la Horra C, Quereda C, Skurk C, Thibeault C, Scollo C, Herr C, Spinner CD, Gassner C, Lange C, Hu C, Paccapelo C, Lehmann C, Angelini C, Cappadona C, Azuure C; Gruppo di studio COVICAT, Studio Aquisgrana (COVAS); Bianco C, Cea C, Sancho C, Hoff DAL, Galimberti D, Prati D, Haschka D, Jiménez D, Pestaña D, Toapanta D, Muñoz-Díaz E, Azzolini E, Sandoval E, Binatti E, Scarpini E, Helbig ET, Casalone E, Urrechaga E, Paraboschi EM, Pontali E, Reverter E, Calderón EJ, Navas E, Solligård E, Contro E, Arana-Arri E, Aziz F, Garcia F, García Sánchez F, Ceriotti F, Martinelli-Boneschi F, Peyvandi F, Kurth F, Blasi F, Malvestiti F, Medrano FJ, Mesonero F, Rodriguez-Frias F, Hanses F, Müller F, Hemmrich-Stanisak G, Bellani G, Grasselli G, Pezzoli G, Costantino G, Albano G, Cardamomo G, Bellelli G, Citerio G, Foti G, Lamorte G, Matullo G, Baselli G, Kurihara H, Neb H, My I, Kurth I, Hernández I, Pink I, de Rojas I, Galván-Femenia I, Holter JC, Afset JE, Heyckendorf J, Kässens J, Damås JK, Rybníček J, Altmüller J, Ampuero J, Martín J, Erdmann J, Banales JM, Badia JR, Dopazo J, Schneider J, Bergan J, Barretina J, Walter J, Hernández Quero J, Goikoetxea J, Delgado J, Guerrero JM, Fazaal J, Kraft J, Schröder J, Risnes K, Banasik K, Müller KE, Gaede KI, Garcia-Etxebarria K, Tonby K, Heggelund L, Izquierdo-Sanchez L, Bettini LR, Sumoy L, Sander LE, Lippert LJ, Terranova L, Nkambule L, Knopp L, Gustad LT, Garbarino L, Santoro L, Téllez L, Roade L, Ostadreza M, Intxausti M, Kogevinas M, Riveiro-Barciela M, Berger MM, Schaefer M, Niemi MEK, Gutiérrez-Stampa MA, Carrabba M, Figuera Basso ME, Valsecchi MG, Hernandez-Tejero M, Vehreschild MJGT, Manunta M, Acosta-Herrera M, D'Angiò M, Baldini M, Cazzaniga M, Grimsrud MM, Cornberg M, Nöthen MM, Marquié M, Castoldi M, Cordioli M, Cecconi M, D'Amato M, Augustin M, Tomasi M, Boada M, Dreher M, Seilmaier MJ, Joannidis M, Wittig M, Mazzocco M, Ciccarelli M, Rodríguez-Gandía M, Bocciolone M, Miozzo M, Imaz Ayo N, Blay N, Chueca N,

Montano N, Braun N, Ludwig N, Marx N, Martínez N; Gruppo di studio norvegese SARS-CoV-2; Cornely OA, Witzke O, Palmieri O; Gruppo di Studio Pa; Faverio P, Preatoni P, Bonfanti P, Omodei P, Tentorio P, Castro P, Rodrigues PM, España PP, Hoffmann P, Rosenstiel P, Schommers P, Suwalski P, de Pablo R, Ferrer R, Bals R, Gualtierotti R, Gallego-Durán R, Nieto R, Carpani R, Morilla R, Badalamenti S, Haider S, Ciesek S, May S, Bombace S, Marsal S, Pigazzini S, Klein S, Pelusi S, Wilfling S, Bosari S, Volland S, Brunak S, Raychaudhuri S, Schreiber S, Heilmann-Heimbach S, Aliberti S, Ripke S, Dudman S, Wesse T, Zheng T; Gruppo di Studio STORM, Task Force Humanitas, Task Force Humanitas Gavazzeni; Bahmer T, Eggermann T, Illig T, Brenner T, Pumarola T, Feldt T, Folseraas T, Gonzalez Cejudo T, Landmesser U, Protzer U, Hehr U, Rimoldi V, Monzani V, Skogen V, Keitel V, Kopfnagel V, Friaça V, Andrade V, Moreno V, Albrecht W, Peter W, Poller W, Farre X, Yi X, Wang X, Khodamoradi Y, Karadeniz Z, Latiano A, Goerg S, Bacher P, Koehler P, Tran F, Zoller H, Schulte EC, Heidecker B, Ludwig KU, Fernández J, Romero-Gómez M, Albillos A, Invernizzi P, Buti M, Duga S, Bujanda L, Hov JR, Lenz TL, Asselta R, de Cid R, Valenti L, Karlsen TH, Cáceres M, Franke A. Analisi GWAS stratificata dettagliata per COVID-19 grave in quattro popolazioni europee. *Hum Mol Genet.* 28 novembre 2022;31(23):3945-3966. PMID: 35848942; PMCID: PMC9703941. [[Riferimento incrociato](#)]

50. Corley MJ, Pang APS, Dody K, Mudd PA, Patterson BK, Seethamraju H, Bram Y, Peluso MJ, Torres L, Iyer NS, Premeaux TA, Yeung ST, Chandar V, Borczuk A, Schwartz RE, Henrich TJ, Deeks SG, Sacha JB, Ndhlovu LC. Il profilo di metilazione del DNA a livello del genoma nel sangue periferico rivela una firma epigenetica associata a COVID-19 grave. *J Leukoc Biol.* 2021 luglio;110(1):21-26. Epub 2021 gennaio 19. PMID: 33464637; PMCID: PMC8013321. [[CrossRef](#)]
51. Ferraresi A, Isidoro C. Le biotecnologie omiche ci salveranno dalle future pandemie? Lezioni dal COVID-19 per la vaccinomica e l'avversomica. *Biomedicines.* 26 dicembre 2022;11(1):52. PMID: 36672560; PMCID: PMC9855897. [[CrossRef](#)]
52. Ghosh M, Kumar S, Ganguly K, Ghosh P, Tabassum S, Basu B, Basu M. COVID-19 e cancro: approfondimenti sulla loro associazione e influenza sul panorama genetico ed epigenetico. *Epigenomics.* Febbraio 2023;15(4):227–48. Epub 2 maggio 2023. PMCID: PMC10155782.
53. Qiu S, Hu Y. I geni di suscettibilità al COVID-19 sono correlati al cancro ai polmoni? *J Infect.* 2021 novembre;83(5):607-635. Epub 2021 agosto 23. PMID: 34437926; PMCID: PMC8381633. <https://doi.org/10.2217/epi-2023-0052>. [[CrossRef](#)]
54. Zhang Y, Mao Q, Li Y, Cheng J, Xia Q, Chen G, Chen P, Jin S, Li D, Zhong C, Yang J, Fan X, Liang Y, Lin H. Suscettibilità e gravità del cancro e del COVID-19: randomizzazione mendeliana a due campioni e analisi bioinformatica. *Front Cell Dev Biol.* 24 gennaio 2022; 9:759257. PMID: 35141230; PMCID: PMC8818950. [[CrossRef](#)]
55. Gusakova MS, Ivanov MV, Kashtanova DA, Taraskina AN, Erema VV, Mikova VM, Loshkarev RI, Ignatyeva OA, Akinshina AI, Mitrofanov SI, Snigir EA, Yudin VS, Makarov VV, Keskinov AA, Yudin SM. GWAS rivela la base genetica di una predisposizione al grave COVID-19 attraverso la modellazione in silico della proteina FYCO1. *Front Med (Losanna).* 2023 luglio 20;10:1178939. PMID: 37547597; ID PMC: PMC10399629. [[RifIncrocio](#)]
56. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Gruppo di sperimentazione clinica. Sicurezza ed efficacia del vaccino Covid-19 con mRNA BNT162b2. *N inglese J Med.* 31 dicembre 2020;383(27):2603-2615. [[RifIncrocio](#)]

57. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 4 febbraio 2021;384(5):403-416. [[CrossRef](#)]
58. Beukenhorst AL, Koch CM, Hadjichrysanthou C, Alter G, de Wolf F, Anderson RM, Goudsmit J. SARS-CoV-2 provoca un'immunità non sterilizzante ed elude l'immunità indotta dal vaccino: implicazioni per le future strategie di vaccinazione. *Eur J Epidemiol*. 2023 marzo;38(3):237-242. Epub 2023 febbraio 4. PMID: 36738380; PMCID: PMC9898703. [[CrossRef](#)]
59. Yoshimura M, Sakamoto A, Ozuru R, Kurihara Y, Itoh R, Ishii K, Shimizu A, Chou B, Sechi Y, Fujikane A, Nabeshima S, Hiromatsu K. Risposte insufficienti di IgA RBD anti-punte dopo la tripla vaccinazione con vaccino intramuscolare mRNA BNT162b2 contro SARS-CoV-2. *Heliyon*. 13 dicembre 2023;10(1):e23595. PMID: 38187240; ID PMC: PMC10770545. [[RifIncrocio](#)]
60. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, Wytöpil M, Beileke S, Schäfer S, Zhong J, Ssebyatika G, Krey T, Falcone V, Schüle C, Peter AS, Nganou-Makamdop K, Hengel H, Held J, Bogdan C, Überla K, Schober K, Winkler TH, Tenbusch M. Passaggio di classe verso anticorpi IgG4 non infiammatori e specifici per la proteina spike dopo ripetuta vaccinazione con mRNA contro SARS-CoV-2. *Sci Immunol*. 27 gennaio 2023;8(79):eade2798. Epub 27 gennaio 2023. PMID: 36548397; PMCID: PMC9847566. [[CrossRef](#)]
61. Kíszel P, Sík P, Miklós J, Kajdácsi E, Sinkovits G, Cervenak L, Prohászka Z. Il passaggio di classe verso gli anticorpi IgG4 specifici per la proteina del picco dopo la vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2 dipende dalla precedente storia di infezione. *Rappresentante Sci*. 2023 13 agosto;13(1):13166. PMID: 37574522; ID PMC: PMC10423719. [[RifIncrocio](#)]
62. Hwang JK, Zhang T, Wang AZ et al: Vaccini COVID-19 per pazienti oncologici: i benefici probabilmente superano i rischi. *J Hematol Oncol* 14:38, 2021.
63. Dai M, Liu D, Liu M, et al. I pazienti oncologici sembrano più vulnerabili al SARS-COV-2: uno studio multicentrico durante l'epidemia di COVID-19. *Cancer Discov* 2020;CD-20-0422.
64. Corti C, Crimini E, Tarantino P, Pravettoni G, Eggermont AMM, Delaloge S, Curigliano G. Vaccini SARS-CoV-2 per pazienti affetti da cancro: una chiamata all'azione. *Eur J Cancro*. 2021 maggio;148:316-327. [[RifIncrocio](#)]
65. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccinazione di pazienti con neoplasie ematologiche con una o due dosi di vaccino antinfluenzale: uno studio randomizzato. *Br J Haematol* 2005;130:96–8.
66. Mackay HJ, McGee J, Villa D, et al. Valutazione del vaccino antinfluenzale pandemico H1N1 (2009) in adulti con tumori solidi e neoplasie ematologiche in trattamento sistemico attivo. *Journal of Clinical Virology* 2011;50:212–6.
67. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Valutazione del dosaggio del vaccino in pazienti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:143–54.
68. Shumilov E, Aperdanner L, Schmidt N, Szusziess C, Neesse A, Hoffknecht P, Khandanpour C, Mikesch JH, Stelljes M, Boeckel GR, Tepasse PR, Reitnauer L, Koch R, Hasenkamp J, Bacher U, Scheithauer S, Trümper L, Schmitz N, Wulf G, Kerkhoff A, Lenz G, Krekeler C, Bleckmann A. Scenari clinici di infezione post-SARS-CoV-2 in pazienti affetti da cancro vaccinati e non vaccinati in

tre centri oncologici tedeschi: un'analisi retrospettiva. Tumori (Basilea). 2022 31 luglio;14(15):3746. [[RifIncrocio](#)]

69. Song Q, Bates B, Shao YR, Hsu FC, Liu F, Madhira V, Mitra AK, Bergquist T, Kavuluru R, Li X, Sharafeldin N, Su J, Topaloglu U. Rischio ed esito delle infezioni da COVID-19 in pazienti vaccinati con cancro: evidenze dal mondo reale dal National COVID Cohort Collaborative. J Clin Oncol. 1 maggio 2022;40(13):1414-1427. Epub 14 marzo 2022. PMID: 35286152; PMCID: PMC9061155. [[CrossRef](#)]
70. Campagna R, Dominelli F, Zingaropoli MA, Ciurluini F, Grilli G, Amoroso A, De Domenico A, Amatore D, Lia MS, Cortesi E, Picone V, Mastroianni CM, Ciardi MR, De Santis R, Lista F, Antonelli G, Turriziani O. Vaccinazione COVID-19 nei pazienti oncologici: risposte immunitarie un anno dopo la terza dose. Vaccino. 2024 11 aprile;42(10):2687-2694. Epub 2024 marzo 17. PMID: 38499458. [[CrossRef](#)]
71. Hua T, Fan R, Fan Y, Chen F. Risposta immunitaria dei vaccini COVID-19 nei pazienti affetti da cancro solido: una meta-analisi. Hum Vaccin Immunother. 31 dicembre 2024;20(1):2357424. Epub 24 maggio 2024. PMID: 38785118; PMCID: PMC11135846. [[CrossRef](#)]
72. Gong IY, Vijenthira A, Powis M, Calzavara A, Patrikar A, Sutradhar R, Hicks LK, Wilton D, Singh S, Krzyzanowska MK, Cheung MC. Associazione tra vaccinazione COVID-19 e infezioni improvvise e complicazioni nei pazienti oncologici. JAMA Oncol. 1 marzo 2023;9(3):386-394. PMID: 36580318; PMCID: PMC10020872. [[CrossRef](#)]
73. Wang L, Kaelber DC, Xu R, Berger NA. Infezioni rivoluzionarie da COVID-19, ricoveri ospedalieri e mortalità in pazienti completamente vaccinati con neoplasie ematologiche: un forte appello a mantenere la mitigazione e intensificare la ricerca. Blood Rev. 2022 luglio;54:100931. Epub 2022 31 gennaio. PMID: 35120771; PMCID: PMC8802493. [[CrossRef](#)]
74. Seegers V, Rousseau G, Zhou K, Blanc-Lapierre A, Bigot F, Mahammedi H, Lambert A, Moreau-Bachelard C, Campone M, Conroy T, Penault-Llorca F, Bellanger MM, Raoul JL. Infezione da COVID-19 nonostante precedente vaccinazione in pazienti oncologici e operatori sanitari: risultati di una coorte multicentrica prospettica francese (PAPESCO-19). Cancers (Basilea). 28 settembre 2023;15(19):4777. PMID: 37835471; PMCID: PMC10571737. [[CrossRef](#)]
75. Anand ST, Vo AD, La J, Do NV, Fillmore NR, Brophy M, Branch-Elliman W, Monach PA. COVID-19 grave in adulti vaccinati con tumori ematologici nella Veterans Health Administration. JAMA Netw Open. 5 febbraio 2024;7(2):e240288. PMID: 38393725; PMCID: PMC10891464. [[CrossRef](#)]
76. Amatu A, Pani A, Patelli G, Gagliardi OM, Loparco M, Piscazzi D, Cassingena A, Tosi F, Ghezzi S, Campisi D, Grifantini R, Abrignani S, Siena S, Scaglione F, Sartore-Bianchi A. Impaired sieroconversion after SARS-CoV-2 mRNA vaccini in pazienti con tumori solidi sottoposti a trattamento antitumorale. Eur J Cancro. 2022 marzo;163:16-25. Epub 22 dicembre 2021. PMID: 35032813; ID PMC: PMC8692068. [[RifIncrocio](#)]
77. Buttiron Webber T, Provinciali N, Musso M, Ugolini M, Boitano M, Clavarezza M, D'Amico M, Defferrari C, Gozza A, Briata IM, Magnani M, Paciolla F, Menghini N, Marcenaro E, De Palma R, Sacchi N, Innocenti L, Siri G, D'Ecclesiis O, Cevasco I, Gandini S, DeCensi A. Predittori di poveri sieroconversione ed eventi avversi al vaccino SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 in pazienti oncologici in trattamento attivo. Eur J Cancro. 2021 dic;159:105-112. Epub 2021 ottobre 11. PMID: 34742157; ID PMC: PMC8502731. [[RifIncrocio](#)]

78. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacia del vaccino COVID-19 a mRNA BNT162b2 nei pazienti con leucemia linfatica cronica. *Blood* (2021) 137 (23): 3165–3173. [[CrossRef](#)]
79. Vormehr M, Lehar S, Kranz LM et al. La premedicazione con desametasone sopprime le risposte immunitarie indotte dal vaccino contro il cancro. *Oncoimmunology* 2020;9:1758004.
80. Verma V, Shrimali RK, Ahmad S, et al. Il blocco di Pd-1 nelle cellule CD8 subprimed induce cellule PD-1+CD38hi disfunzionali e resistenza anti-PD-1. *Nat Immunol* 2019;20:1231–43.
81. Spiliopoulou P, Janse van Rensburg HJ, Avery L, Kulasingam V, Razak A, Bedard P, Hansen A, Chruscinski A, Wang B, Kulikova M, Chen R, Speers V, Nguyen A, Lee J, Coburn B, Spreafico A, Siu LL. Efficacia longitudinale e tossicità della vaccinazione SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici trattati con immunoterapia. *Morte cellulare Dis.* 20 gennaio 2023;14(1):49. PMID: 36670100; ID PMC: PMC9853486. [[RifIncrocio](#)]
82. Nelli, F., Giannarelli, D., Fabbri, A. et al. Eventi avversi immuno-correlati ed esiti della malattia dopo la terza dose di vaccino SARS-CoV-2 mRNA-BNT162b2 in pazienti oncologici trattati con inibitori dei checkpoint immunitari. *Cancer Immunol Immunother* (2023). [[CrossRef](#)]
83. Echaide M, Labiano I, Delgado M, Fernández de Lascoiti A, Ochoa P, Garnica M, Ramos P, Chocarro L, Fernández L, Arasanz H, Bocanegra A, Blanco E, Piñeiro-Hermida S, Morente P, Vera R, Alsina M, Escors D, Kochan G. Immune Profiling Uncovers Memory T-Cell Responses with a Th17 Signature in Cancer Pazienti con precedente infezione da SARS-CoV-2 seguita da vaccinazione con mRNA. *Tumori (Basilea)*. 14 settembre 2022;14(18):4464. PMID: 36139625; ID PMC: PMC9496802. [[RifIncrocio](#)]
84. Alshehri S, Almutawif YA, Khan NU. Impatto della vaccinazione COVID-19 sui pazienti oncologici: sicurezza, efficacia ed effetti a lungo termine. *Support Care Cancer*. 4 agosto 2025;33(8):753. PMID: 40760361. [[CrossRef](#)]
85. Benitez Fuentes JD, Mohamed Mohamed K, de Luna Aguilar A, Jiménez García C, Guevara-Hoyer K, Fernandez-Arquero M, Rodríguez de la Peña MA, García Bravo L, Jiménez Ortega AF, Flores Navarro P, Bartolome Arcilla J, Alonso Arenilla B, Baos Muñoz E, Delgado-Iribarren García-Campero A, Montealegre Sanz M, Sanchez-Ramon S, Perez Segura P. Evidenza di linfociti esausti dopo la terza dose di vaccino anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da cancro. *Oncol.* 20 dicembre 2022;12:975980. PMID: 36605446; ID PMC: PMC9808030. [[RifIncrocio](#)]
86. Raineri D, Mazzucca CB, Moia R, Bruna R, Kustrimovic N, Cappellano G, Bellan M, Perazzi M, Gaidano G, Chiochetti A. Compromissione della risposta di memoria delle cellule T nei pazienti con leucemia linfatica cronica dopo vaccinazione contro SARS-CoV-2. *Vaccino*. 27 febbraio 2025;48:126723. Epub 18 gennaio 2025. PMID: 39827600. [[CrossRef](#)]
87. Nelli F, Signorelli C, Fabbri A, Giannarelli D, Virtuoso A, Giron Berrios JR, Marrucci E, Fiore C, Schirripa M, Chillelli MG, Primi F, Panichi V, Topini G, Silvestri MA, Ruggeri EM. Cambiamenti nelle cellule immunitarie periferiche dopo la terza dose di vaccino SARS-CoV-2 mRNA-BNT162b2 e risultati della malattia in pazienti oncologici trattati con inibitori del checkpoint immunitario: un'analisi prospettica dello studio Vax-on-Third-Profile. *Cancers (Basilea)*. 14 luglio 2023;15(14):3625. PMID: 37509286; PMCID: PMC10377319. [[CrossRef](#)]
88. Grippin AJ, Marconi C, Copling S, Li N, Braun C, Woody C, Young E, Gupta P, Wang M, Wu A, Jeong SD, Soni D, Weidert F, Xie C, Goldenberg E, Kim A, Zhao C, DeVries A, Castillo P, Lohray R, Rooney MK, Schrank BR, Wang Y, Ma Y, Chang E, Kouzy R, Dyson K, Jafarnia J, Nariman N, Gladish G, New J, Argueta A, Amaya D, Thomas N, Doty A, Chen J, Copling N, Alatrash G, Simon J,

Davies AB, Dennis W, Liang R, Lewis J, Wei X, Rinsurongkawong W, Vaporciyan AA, Johns A; Squadra D3CODE; Lee J, Lee JH, Sun R, Sharma P, Tran H, Zhang J, Gibbons DL, Wargo J, Kim BYS, Heymach JV, Mendez-Gomez HR, Jiang W, Sayour EJ, Lin SH. I vaccini a mRNA contro il SARS-CoV-2 sensibilizzano i tumori al blocco dei checkpoint immunitari. *Nature*. 22 ottobre 2025. Pubblicazione elettronica anticipata. PMID: 41125896. [[CrossRef](#)]

89. Meo C, Palma G, Bruzzese F, Budillon A, Napoli C, de Nigris F. Remissione spontanea del cancro dopo COVID-19: approfondimenti dalla pandemia e loro rilevanza per il trattamento del cancro. *J Transl Med*. 21 aprile 2023; 21 (1): 273. PMID: 37085802; PMCID: PMC10119533. [[CrossRef](#)]
90. Sousa LG, McGrail DJ, Li K, Marques-Piubelli ML, Gonzalez C, Dai H, Ferri-Borgogno S, Godoy M, Burks J, Lin SY, Bell D, Ferrarotto R. Regressione spontanea del tumore dopo la vaccinazione COVID-19. *J Immunoaltro cancro*. 2022 marzo;10(3):e004371. PMID: 35241495; ID PMC: PMC8896046. [[RifIncrocio](#)]
91. Gambichler T, Boms S, Hessam S, Tischoff I, Tannapfel A, Lüttringhaus T, Beckman J, Stranzenbach R. Linfoma anaplastico cutaneo primario a grandi cellule con marcata regressione spontanea della manifestazione d'organo dopo vaccinazione contro SARS-CoV-2. *Br J Dermatol*. 2021 dicembre;185(6):1259-1262. Epub 2021 ottobre 3. PMID: 34228815; PMCID: PMC8444914. [[CrossRef](#)]
92. Wesselmann, Ulrich Kvasnicka, Hans M. Bozkurt, Ahmet Wieland, Ulrike Hofmann, Silke C. et al. Regressione completa e duratura di un carcinoma a cellule di Merkel metastatico positivo al poliomavirus dopo la vaccinazione di richiamo contro il COVID-19. *EJC Skin Cancer*, Volume 2, 100275.
93. Eslinger C, Uson PLS Jr, Nagalo BM, Borad MJ. Regressione spontanea del carcinoma epatocellulare avanzato dopo infezione da COVID-19 e vaccinazione: un caso clinico e revisione della letteratura. *J Gastrointest Oncol*. 31 agosto 2024; 15 (4): 1933-1938. Epub 22 luglio 2024. PMID: 39279952; PMCID: PMC11399873. [[CrossRef](#)]
94. Neophytou CM, Kyriakou TC, Papageorgis P. Meccanismi di dormienza del tumore metastatico e implicazioni per la terapia del cancro. *Int J Mol Sci*. 2019 6 dicembre;20(24):6158. PMID: 31817646; PMCID: PMC6940943. [[CrossRef](#)]
95. Wang Y, Wang L, Wei Y, Wei C, Yang H, Chen Q, Zhang R, Shen H. Progressi nel meccanismo di regolazione molecolare della dormienza tumorale e nella sua strategia terapeutica. *Discov Oncol*. 25 maggio 2024;15(1):184. [[CrossRef](#)]
96. Gunes D, Ustal A, Ertem YE, Akkoc Y, Gozuacik D. Autofagia nella regolazione della dormienza del cancro. *FEBS Lett*. 2025 agosto;599(16):2272-2300. Epub 2025 agosto 13. PMID: 40804788. [[CrossRef](#)]
97. Esposito A, Ferraresi A, Salwa A, Vidoni C, Dhanasekaran DN, Isidoro C. Il resveratrolo contrasta gli effetti pro-crescita dell'IL-6 e promuove la dormienza delle cellule cancerose mediata dall'autofagia nel cancro ovarico 3D: ruolo del miR-1305 e del suo bersaglio ARH-I. *Tumori (Basilea)*. 25 aprile 2022; 14 (9): 2142. PMID: 35565270; PMCID: PMC9101105. [[CrossRef](#)]
98. Manjili SH, Isbell M, Ghochaghi N, Perkinson T, Manjili MH. Funzioni multiformi dell'infiammazione cronica nella regolazione della dormienza e della recidiva tumorale. *Semin Cancer Biol*. 2022 gennaio;78:17-22. Epub 2021 marzo 27. PMID: 33785450; PMCID: PMC8473586. [[CrossRef](#)]

99. Ferraresi A, Girone C, Esposito A, Vidoni C, Vallino L, Secomandi E, Dhanasekaran DN, Isidoro C. Come l'autofagia modella il microambiente tumorale nel cancro ovarico. *Front Oncol.* 7 dicembre 2020;10:599915. PMID: 33364196; PMCID: PMC7753622. [[CrossRef](#)]
100. Langley RR, Fidler IJ. L'ipotesi del seme e del suolo rivisitata: il ruolo delle interazioni tumore-stroma nelle metastasi in diversi organi. *Int J Cancer.* 1 giugno 2011;128(11):2527-35. [[CrossRef](#)]
101. Unterlass JE, Curtin NJ. Warburg e Krebs e relativi effetti sul cancro. *Esperto Rev Mol Med.* 27 settembre 2019;21:e4. PMID: 31558177. [[CrossRef](#)]
102. Costanzo, M.; De Giglio, MAR; Roviello, GN Decifrare la relazione tra SARS-CoV-2 e cancro. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 7803.
103. Rapti, V.; Tsaganos, T.; Vathiotis, IA; Syrigos, Carolina del Nord; Li, P.; Poulakou, G. Nuovi approfondimenti sul dialogo incrociato tra SARS-CoV-2 e cancro: emerge un nuovo driver di oncogenesi? *Vaccini* 2022, 10, 1607..
104. Venuti A, Donzelli S, Nisticò P, Blandino G, Ciliberto G. L'interleuchina-6 crea un ponte tra SARS-CoV-2 e tumori associati al virus? *J Immunother Precis Oncol.* 29 gennaio 2021;4(2):79-85. PMID: 35663529; PMCID: PMC9153257. [[CrossRef](#)]
105. Vieira C, Nery L, Martins L, Jabour L, Dias R, Simões E Silva AC. La downregulation del recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) legato alla membrana ha un ruolo fondamentale nell'immunopatologia del COVID-19. *Curr Drug Targets.* 2021;22(3):254-281. PMID: 33081670. [[CrossRef](#)]
106. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q, Cho Y, Andrade L, Shadel GS, Hepokoski M, Lei T, Wang H, Zhang J, Yuan JX, Malhotra A, Manor U, Wang S, Yuan ZY, Shyy JY. La proteina Spike del SARS-CoV-2 compromette la funzione endoteliale tramite la downregulation dell'ACE 2. *Circ Res.* 2021 30 aprile; 128 (9): 1323-1326. Epub 2021 31 marzo. PMID: 33784827; PMCID: PMC8091897. [[CrossRef](#)]
107. Bellavite P, Ferraresi A, Isidoro C. Risposta immunitaria e meccanismi molecolari degli effetti avversi cardiovascolari delle proteine Spike dei vaccini SARS-CoV-2 e mRNA. *Biomedicines.* 3 febbraio 2023;11(2):451. PMID: 36830987; PMCID: PMC9953067. [[CrossRef](#)]
108. Hassani B, Attar Z, Firouzabadi N. Le vie di segnalazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e il cancro: nemici contro alleati. *Cancer Cell Int.* 27 ottobre 2023;23(1):254. PMID: 37891636; PMCID: PMC10604988. [[CrossRef](#)]
109. Menon J, Soto-Pantoja DR, Callahan MF, Cline JM, Ferrario CM, Tallant EA, Gallagher PE. L'angiotensina-(1-7) inibisce la crescita di xenotrapianti di adenocarcinoma polmonare umano nei topi nudi attraverso una riduzione della cicloossigenasi-2. *Cancer Res.* 2007 15 marzo;67(6):2809-15. PMID: 17363603. [[CrossRef](#)]
110. Soto-Pantoja DR, Menon J, Gallagher PE, Tallant EA. L'angiotensina-(1-7) inibisce l'angiogenesi tumorale negli xenotrapianti di cancro polmonare umano con una riduzione del fattore di crescita endoteliale vascolare. *Mol Cancer Ther.* 2009 giugno;8(6):1676-83. Epub 2009 giugno 9. PMID: 19509262; PMCID: PMC3314264. [[CrossRef](#)]
111. Zhang Q, Lu S, Li T, Yu L, Zhang Y, Zeng H, Qian X, Bi J, Lin Y. L'ACE2 inibisce l'angiogenesi del cancro al seno sopprimendo il percorso VEGFa/VEGFR2/ERK. *J Exp Clin Cancer Res.* 25 aprile 2019; 38 (1): 173. PMID: 31023337; PMCID: PMC6482513. [[CrossRef](#)]

112. Feng Y, Wan H, Liu J, Zhang R, Ma Q, Han B, Xiang Y, Che J, Cao H, Fei X, Qiu W. L'enzima di conversione dell'angiotensina 2 nella crescita tumorale e nell'angiogenesi associata al tumore nel carcinoma polmonare non a piccole cellule. *Oncol Rep.* 2010 aprile;23(4):941-8. PMID: 20204277. [[CrossRef](#)]
113. Xie P, Guo L, Yu Q, Zhao Y, Yu M, Wang H, Wu M, Xu W, Xu M, Zhu XD, Xu Y, Xiao YS, Huang C, Zhou J, Fan J, Hung MC, Sun H, Ye QH, Zhang B, Li H. L'ACE2 aumenta la sensibilità al blocco PD-L1 inibendo l'immunosoppressione indotta dai macrofagi e l'angiogenesi. *Cancer Res.* 2025 15 gennaio;85(2):299-313. PMID: 39495239. [[CrossRef](#)]
114. Stewart CA, Gay CM, Ramkumar K, Cargill KR, Cardnell RJ, Nilsson MB, Heeke S, Park EM, Kundu ST, Diao L, Wang Q, Shen L, Xi Y, Zhang B, Della Corte CM, Fan Y, Kundu K, Gao B, Avila K, Pickering CR, Johnson FM, Zhang J, Kadara H, Minna JD, Gibbons DL, Wang J, Heymach JV, Byers LA. Modelli di cancro al polmone rivelano la sindrome respiratoria acuta grave. La transizione epitelio-mesenchimale indotta dal coronavirus 2 contribuisce alla fisiopatologia della malattia da coronavirus 2019. *J Thorac Oncol.* 2021 novembre;16(11):1821-1839. Epub 2021 luglio 16. PMID: 34274504; PMCID: PMC8282443. [[CrossRef](#)]
115. Lai YJ, Chao CH, Liao CC, Lee TA, Hsu JM, Chou WC, Wang J, Huang HC, Chang SJ, Lin YL, Li CW. La transizione epitelio-mesenchimale indotta da SARS-CoV-2 ha richiesto una sovraregolazione trascrizionale di Snail. *Am J Cancer Res.* 2021 15 maggio;11(5):2278-2290. PMID: 34094684; PMCID: PMC8167694.
116. Huang HC, Liao CC, Wang SH, Lee IJ, Lee TA, Hsu JM, Kuo CT, Wang J, Hsieh WC, Chang SJ, Chen SY, Tao MH, Lin YL, Lai YJ, Li CW. Il picco iperglicosilato della variante gamma SARS-CoV-2 induce metastasi del cancro al seno. *Am J Cancer Res.* 15 ottobre 2021;11(10):4994-5005.
117. Yu C, Tang W, Wang Y, Shen Q, Wang B, Cai C, Meng X, Zou F. La downregulation dell'asse ACE2/Ang-(1-7)/Mas promuove la metastasi del cancro al seno migliorando l'ingresso del calcio gestito dalle riserve. *Cancer Lett.* 2016 1 luglio;376(2):268-77. Epub 2016 7 aprile. PMID: 27063099. [[CrossRef](#)]
118. Catarata MJ, Ribeiro R, Oliveira MJ, Robalo Cordeiro C, Medeiros R. Sistema renina-angiotensina nel tumore polmonare e interazioni con il microambiente. *Tumori (Basilea).* 3 giugno 2020;12(6):1457. PMID: 32503281; PMCID: PMC7352181. [[CrossRef](#)]
119. Wu Z, Yao T, Wang Z, Liu B, Wu N, Lu M, Shen N. Associazione tra inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e rischio di cancro al polmone: una revisione sistematica e meta-analisi. *Br J Cancer.* 2023 gennaio;128(2):168-176. Epub 2022 novembre 17. PMID: 36396817; PMCID: PMC9670057. [[CrossRef](#)]
120. Emslander Q, Krey K, Hamad S, Maidl S, Oubraham L, Hesse J, Henrici A, Austen K, Mergner J, Grass V, Pichlmair A. MDM2 influenza la stabilità dell'ACE2 e l'assorbimento di SARS-CoV-2. *Virus.* 18 agosto 2023;15(8):1763. PMID: 37632105; PMCID: PMC10459000. [[CrossRef](#)]
121. Goyette MA, Duhamel S, Aubert L, Pelletier A, Savage P, Thibault MP, Johnson RM, Carmeliet P, Basik M, Gaboury L, Muller WJ, Park M, Roux PP, Gratton JP, Côté JF. Il recettore tirosin-chinasi AXL è necessario in più fasi della cascata metastatica durante la progressione del cancro al seno HER2-positivo. *Cell Rep.* 2018 1 maggio;23(5):1476-1490. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.019. Errata corrige in: *Cell Rep.* 2023 26 dicembre;42(12):113604. [[CrossRef](#)]

122. Chen IY, Chang SC, Wu HY, Yu TC, Wei WC, Lin S, Chien CL, Chang MF. Sovraregolazione del ligando 2 della chemiochina (motivo CC) tramite un percorso di segnalazione spike-ACE2 del coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave. *J Virol.* 2010 agosto;84(15):7703-12. Epub 19 maggio 2010. PMID: 20484496; PMCID: PMC2897593. [[CrossRef](#)]
123. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Dibrova VA, Dibrova YV, Vasylyk VM, Novikov MY, Shults NV, Gychka SG. Segnalazione cellulare mediata da proteine spike SARS-CoV-2 nelle cellule vascolari polmonari. *Vascul Pharmacol.* 2021 aprile;137:106823. Epub 2020 novembre 21. PMID: 33232769; ID PMC: PMC7680014. [[RifIncrocio](#)]
124. Patra T, Meyer K, Geerling L, Isbell TS, Hoft DF, Brien J, Pinto AK, Ray RB, Ray R. La proteina spike del SARS-CoV-2 promuove la trans-segnalazione dell'IL-6 mediante l'attivazione della segnalazione del recettore dell'angiotensina II nelle cellule epiteliali. *PLoS Pathog.* 7 dicembre 2020;16(12):e1009128. PMID: 33284859; PMCID: PMC7746263. [[CrossRef](#)]
125. Shin HJ, Lee W, Ku KB, Yoon GY, Moon HW, Kim C, Kim MH, Yi YS, Jun S, Kim BT, Oh JW, Siddiqui A, Kim SJ. SARS-CoV-2 eleva in modo anomalo la bioenergetica mitocondriale per indurre una robusta propagazione del virus. *Signal Transduct Target Ther.* 11 maggio 2024;9(1):125. PMID: 38734691; PMCID: PMC11088672. [[CrossRef](#)]
126. McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL, Lee JT, Chang F, Bertrand FE, Navolanic PM, Terrian DM, Franklin RA, D'Assoro AB, Salisbury JL, Mazzarino MC, Stivala F, Libra M. Ruoli dei percorsi RAF/MEK/ERK e PI3K/PTEN/AKT nella trasformazione maligna e nella resistenza ai farmaci. *Adv Enzyme Regul.* 2006;46:249-79. Epub 18 luglio 2006. PMID: 16854453. [[CrossRef](#)]
127. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL. Percorso di segnalazione ERK/MAPK e tumorigenesi. *Exp Ther Med.* 2020 marzo;19(3):1997-2007. Epub 2020 gennaio 15. PMID: 32104259; PMCID: PMC7027163. [[CrossRef](#)]
128. Solis O, Beccari AR, Iaconis D, Talarico C, Ruiz-Bedoya CA, Nwachukwu JC, Cimini A, Castelli V, Bertini R, Montopoli M, Cocetta V, Borocci S, Prandi IG, Flavahan K, Bahr M, Napiorkowski A, Chillemi G, Ooka M, Yang X, Zhang S, Xia M, Zheng W, Bonaventura J, Pomper MG, Hooper JE, Morales M, Rosenberg AZ, Nettles KW, Jain SK, Allegretti M, Michaelides M. La proteina spike del SARS-CoV-2 lega e modula i recettori degli estrogeni. *Sci Adv.* 2022 Dec 2;8(48):eadd4150. [[CrossRef](#)]
129. Khan I, Hatiboglu MA. Il COVID-19 può indurre la tumorigenesi del glioma legandosi ai recettori cellulari? *Med Hypotheses.* 2020 Nov;144:110009. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32758869; PMCID: PMC7303027. [[CrossRef](#)]
130. Raimundo L, Ramos H, Loureiro JB, Calheiros J, Saraiva L. BRCA1/P53: Due punti di forza nella chemioprevenzione del cancro. *Biochim Biophys Acta Rev Cancro.* 2020 gennaio;1873(1):188339. Epub 2020 gennaio 7. PMID: 31917206. [[CrossRef](#)]
131. Salwa A, Ferraresi A, Chinthakindi M, Vallino L, Vidoni C, Dhanasekaran DN, Isidoro C. La carenza di BECN1 e BRCA1 sensibilizza il cancro ovarico alla terapia con platino e conferisce una prognosi migliore. *Biomedicines.* 18 febbraio 2021;9(2):207. PMID: 33670664; PMCID: PMC7922320. [[CrossRef](#)]
132. Kasthuber ER, Lowe SW. Contestualizzare p53. *Cell.* 2017; 170:1062–78.

133. Shim D, Duan L, Maki CG. Autofagia regolata da P53 e il suo impatto sulla resistenza ai farmaci e sul destino cellulare. *Cancer Drug Resist.* 2021;4(1):85-95. Epub 19 marzo 2021. PMID: 34532654; PMCID: PMC8443158. [[CrossRef](#)]
134. Ma-Lauer Y, Carbajo-Lozoya J, Hein MY, Müller MA, Deng W, Lei J, Meyer B, Kusov Y, von Brunn B, Bairad DR, Hüntten S, Drosten C, Hermeking H, Leonhardt H, Mann M, Hilgenfeld R, von Brunn A. p53 regola negativamente la replicazione del coronavirus SARS ed è preso di mira dal dominio unico SARS e da PLpro tramite l'ubiquitina ligasi E3 RCHY1. *Proc Natl Acad Sci US A.* 30 agosto 2016;113(35):E5192-201. Epub 12 agosto 2016. PMID: 27519799; PMCID: PMC5024628. [[CrossRef](#)]
135. Singh N, Bharara Singh A. La subunità S2 del SARS-nCoV-2 interagisce con la proteina soppressore del tumore p53 e BRCA: uno studio in silico. *Transl Oncol.* 2020 ottobre;13(10):100814. Epub 2020 giugno 30. PMID: 32619819; PMCID: PMC7324311. [[CrossRef](#)]
136. Zhang S, El-Deiry WS. Il DNA spike di SARS-CoV-2 transfettato per l'espressione nelle cellule di mammifero inibisce l'attivazione di p53 delle proteine p21(WAF1), TRAIL Death Receptor DR5 e MDM2 nelle cellule tumorali e aumenta la vitalità delle cellule tumorali dopo l'esposizione alla chemioterapia. *Oncotarget.* 3 maggio 2024;15:275-284. PMID: 38709242; PMCID: PMC11073320. [[CrossRef](#)]
137. Wang HF, Xiang W, Xue BZ, Wang YH, Yi DY, Jiang XB, Zhao HY, Fu P. Fusione cellulare nei segni distintivi del cancro: stato attuale della ricerca e indicazioni future. *Oncol Lett.* 2021 luglio;22(1):530. Epub 2021 maggio 16. PMID: 34055095; PMCID: PMC8138896. [[CrossRef](#)]
138. Shultes PV, Weaver DT, Tadele DS, Barker-Clarke RJ, Scott JG. Fusione cellula-cellula nel cancro: il prossimo segno distintivo del cancro? *Int J Biochem Cell Biol.* 2024 ottobre;175:106649. Epub 2024 agosto 24. PMID: 39186970; PMCID: PMC11752790. [[CrossRef](#)]
139. Zhang Z, Zheng Y, Niu Z, Zhang B, Wang C, Yao X, Peng H, Franca DN, Wang Y, Zhu Y, Su Y, Tang M, Jiang X, Ren H, He M, Wang Y, Gao L, Zhao P, Shi H, Chen Z, Wang X, Piacentini M, Bian X, Melino G, Liu L, Huang H, Sun Q. La proteina spike del SARS-CoV-2 determina l'eliminazione dei linfociti mediata dal sincizio. *Cell Death Differ.* 2021 settembre;28(9):2765-2777. Epub 20 aprile 2021. PMID: 33879858; PMCID: PMC8056997. [[CrossRef](#)]
140. Rajah MM, Hubert M, Bishop E, Saunders N, Robinot R, Grzelak L, Planas D, Dufloo J, Gellenoncourt S, Bongers A, Zivaljic M, Planchais C, Guivel-Benhassine F, Porrot F, Mouquet H, Chakrabarti LA, Buchrieser J, Schwartz O. Le varianti Alpha, Beta e Delta di SARS-CoV-2 mostrano una migliore visualizzazione della mediazione di Spike formazione di sincizi. *EMBO J.* 2021 dicembre 15;40(24):e108944. Epub 25 ottobre 2021. PMID: 34601723; ID PMC: PMC8646911. [[RifIncrocio](#)]
141. Fang Q, He X, Zheng X, Fu Y, Fu T, Luo J, Du Y, Lan J, Yang J, Luo Y, Chen X, Zhou N, Wang Z, Lyu J, Chen L. Verifica di AXL e proteine presunte come recettori SARS-CoV-2 mediante test di fusione rapida cellula-cellula basato sull'interferone DnaE. *J Med Virol.* 2023 luglio;95(7):e28953. PMID: 37461287. [[CrossRef](#)]
142. Schilling WHK, Mukaka M, Callery JJ, Llewelyn MJ, Cruz CV, Dhorda M, Ngernseng T, Waithira N, Ekkapongpisit M, Watson JA, Chandna A, Nelwan EJ, Hamers RL, Etyang A, Beg MA, Sow S, Yavo W, Allabi AC, Basnyat B, Sharma SK, Amofa-Sekyi M, Yonga P, Adler A, Yuentrakul P, Cope T, Thaipadungpanit J, Rienpradub P, Imwong M, Abdad MY, Blacksell SD, Tarning J, Goudjo FF, Dossou AD, Konaté-Touré A, Assi SB, Ouffoué K, Nasronudin N, Rachman BE, Romadhon PZ, Dewanto DD, Heryana MO, Novi T, Pasaribu AP, Mutiara M, Nasuzione MPR,

Khairunnisa K, Dalimunthe FA, Airlangga E, Fahrezzy A, Subronto Y, Ananda NR, Rahardjani M, Romainar A, Lucinde RK, Timbwa M, Onyango OE, Agutu C, Akech S, Hamaluba M, Kipyego J, Ngachi O, Haidara FC, Traoré OY, Diarra F, Khanal B, Dahal P, Shrestha S, Rijal S, Kabore Y, Adehossi E, Guindo O, Qamar FN, Kazi AM, Woodrow CJ, Laird S, Cheeba M, Ayles H, Cheah PY, Taylor WRJ, Batty EM, Chotivanich K, Pukrittayakamee S, Phumratanaprapin W, von Seidlein L, Dondorp A, Day NPJ, White NJ; Gruppo Collaborativo COPCOV. Valutazione dell'idrossiclorochina o della cloroquina per la prevenzione del COVID-19 (COPCOV): uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. *PLoS Med.* 2024 12 settembre;21(9):e1004428. [[CrossRef](#)]

143. Tretyakova MS, Subbalakshmi AR, Menyailo ME, Jolly MK, Denisov EV. Cellule tumorali ibride: natura e significato biologico. *Front Cell Dev Biol.* 15 febbraio 2022; 10:814714. PMID: 35242760; PMCID: PMC8886020. [[CrossRef](#)]
144. Melzer C, Ohe JV, Hass R. Plasticità tumorale alterata dopo diverse fusioni di cellule cancerose con MSC. *Int J Mol Sci.* 6 novembre 2020;21(21):8347. PMID: 33172211; PMCID: PMC7664391. [[CrossRef](#)]
145. Dikic I, Elazar Z. Meccanismo e implicazioni mediche dell'autofagia nei mammiferi. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018;19:349–364. [[CrossRef](#)]
146. Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autofagia e percorsi correlati all'autofagia nel cancro. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 agosto;24(8):560-575. Epub 2 marzo 2023. PMID: 36864290; PMCID: PMC9980873. [[CrossRef](#)]
147. Ferraresi A, Esposito A, Girone C, Vallino L, Salwa A, Ghezzi I, Thongchot S, Vidoni C, Dhanasekaran DN, Isidoro C. Il resveratrolo contrasta la migrazione delle cellule del cancro ovarico indotta da LPA e la resistenza al platino salvando l'autofagia mediata da Hedgehog. *Cellule.* 17 novembre 2021;10(11):3213. PMID: 34831435; PMCID: PMC8625920. [[CrossRef](#)]
148. Koepke L, et al. Manipolazione dell'autofagia da parte delle proteine SARS-CoV-2. *Autofagia.* 2021;17:2659–2661. [[CrossRef](#)]
149. Chen D, et al. ORF3a di SARS-CoV-2 promuove l'uscita virale mediata dall'esocitosi lisosomiale. *Dev. Cell.* 2021;56:3250–3263 e3255. [[CrossRef](#)]
150. Li, X., Hou, P., Ma, W. et al. SARS-CoV-2 ORF10 sopprime la risposta immunitaria innata antivirale degradando MAVS attraverso la mitofagia. *Cell Mol Immunol* 19, 67–78 (2022). [[CrossRef](#)]
151. Li X, Zhang Z, Wang Z, Gutiérrez-Castrellón P, Shi H. Morti cellulari: coinvolgimento nella patogenesi e nella terapia di intervento del COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 13 giugno 2022;7(1):186. PMID: 35697684; PMCID: PMC9189267. [[CrossRef](#)]
152. Eissa S, Matboli M, Awad N, Kotb Y. Identificazione e convalida di una nuova firma di espressione genica dell'autofagia per pazienti con cancro alla vescica umana. *Tumour Biol.* 2017 aprile;39(4):1010428317698360. PMID: 28381171. [[CrossRef](#)]
153. Sun X, Zhou L, Wang X, Li Y, Liu X, Chen Y, Zhong Z, Chen J. FYCO1 regola la migrazione, l'invasione e la formazione di invadopodi nelle cellule HeLa attraverso il percorso di segnalazione CDC42/N-WASP/Arp2/3. *Biochem Cell Biol.* 2022 Dec 1;100(6):458-472. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36342046. [[CrossRef](#)]

154. Zhu L., She ZG, Cheng X., Qin JJ, Zhang XJ, Cai J., Lei F., Wang H., Xie J., Wang W. Associazione tra controllo della glicemia e risultati in pazienti con COVID-19 e diabete di tipo 2 preesistente. *Cell Metab.* 2020;31:1068–1077.e3.
155. Liberti MV, Locasale JW. L'effetto Warburg: quali benefici apporta alle cellule tumorali? *Trends Biochem Sci.* 2016 Mar;41(3):211-218. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001. Epub 2016 Jan 5. Erratum in: *Trends Biochem Sci.* 2016 Mar;41(3):287. Erratum in: *Trends Biochem Sci.* 2016 Mar;41(3):287. doi: 10.1016/j.tibs.2016.01.004. PMID: 26778478; PMCID: PMC4783224.
156. Balamurugan K. HIF-1 al crocevia tra ipossia, infiammazione e cancro. *Int J Cancer.* 1 marzo 2016;138(5):1058-66. Epub 7 aprile 2015. PMID: 25784597; PMCID: PMC4573780. [[CrossRef](#)]
157. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, Prodonoff JS, Carregari VC, de Biagi Junior CAO, Crunfli F, Jimenez Restrepo JL, Vendramini PH, Reis-de-Oliveira G, Bispo Dos Santos K, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, Martini MC, Marques RE, Carmo HR, Borin A, Coimbra LD, Boldrini VO, Brunetti NS, Vieira AS, Mansour E, Ulf RG, Bernardes AF, Nunes TA, Ribeiro LC, Palma AC, Agrela MV, Moretti ML, Sposito AC, Pereira FB, Velloso LA, Vinolo MAR, Damasio A, Proença-Módena JL, Carvalho RF, Mori MA, Martins-de-Souza D, Nakaya HI, Farias AS, Moraes-Vieira PM. Livelli elevati di glucosio favoriscono l'infezione da SARS-CoV-2 e la risposta dei monociti attraverso un asse dipendente da HIF-1 α /glicolisi. *Cell Metab.* 1 settembre 2020;32(3):437-446.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007. Epub 17 luglio 2020. Errata corrige in: *Cell Metab.* 1 settembre 2020;32(3):498-499. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.015. PMID: 32697943; PMCID: PMC7367032.
158. Tian M, Liu W, Li X, Zhao P, Shereen MA, Zhu C, Huang S, Liu S, Yu X, Yue M, Pan P, Wang W, Li Y, Chen X, Wu K, Luo Z, Zhang Q, Wu J. HIF-1 α promuove l'infezione da SARS-CoV-2 e aggrava le risposte infiammatorie al COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 18 agosto;6(1):308. PMID: 34408131; PMCID: PMC8371950. [[CrossRef](#)]
159. Vidoni C, Ferraresi A, Vallino L, Salwa A, Ha JH, Seca C, Garavaglia B, Dhanasekaran DN, Isidoro C. Glicolisi Inibizione dell'autofagia determina malignità nel cancro ovarico: esacerbazione da IL-6 e attenuazione da resveratrolo. *Int J Mol Sci.* 2023 15 gennaio;24(2):1723. PMID: 36675246; ID PMC: PMC9866176. [[RifIncrocio](#)]
160. Ferraresi A, Girone C, Maheshwari C, Vallino L, Dhanasekaran DN, Isidoro C. Il terreno di condizionatura delle cellule del cancro ovarico induce la fenocconversione dei fibroblasti associata al cancro attraverso l'inibizione dell'autofagia dipendente dal glucosio. *Int J Mol Sci.* 23 maggio 2024;25(11):5691. PMID: 38891879; PMCID: PMC11171902. [[CrossRef](#)]
161. Unterlass JE, Curtin NJ. Warburg e Krebs e relativi effetti sul cancro. *Esperto Rev Mol Med.* 27 settembre 2019;21:e4. PMID: 31558177. [[CrossRef](#)]
162. Nakamura H, Takada K. Specie reattive dell'ossigeno nel cancro: risultati attuali e direzioni future. *Cancer Sci.* 2021 ottobre;112(10):3945-3952. Epub 2 agosto 2021. PMID: 34286881; PMCID: PMC8486193. [[CrossRef](#)]
163. Hasan A, Rizvi SF, Parveen S, Pathak N, Nazir A, Mir SS. Dialogo tra ROS e autofagia nella tumorigenesi: comprendere il paradosso multiforme. *Front Oncol.* 10 marzo 2022; 12:852424. PMID: 35359388; PMCID: PMC8960719. [[CrossRef](#)]
164. Molnar T, Lehoczki A, Fekete M, Varnai R, Zavari L, Erdo-Bonyar S, Simon D, Berki T, Csecsei P, Ezer E. Disfunzione mitocondriale nel lungo COVID: meccanismi, conseguenze e

potenziali approcci terapeutici. Geroscienza. 26 aprile 2024. Epub prima della stampa. PMID: 38668888. [[CrossRef](#)]

165. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Il sinergismo di TNF- α e IFN- γ innesca la morte cellulare infiammatoria, il danno tissutale e la mortalità nell'infezione da SARS-CoV-2 e nelle sindromi da shock citochinico. *Cell*. 2021;184:149–168.
166. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Esaurimento funzionale dei linfociti antivirali nei pazienti con COVID-19. *Cella. Mol. Immunolo*. 2020;17:533–535.
167. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. L'infiammazione innescata da SARS-CoV-2 e dall'aumento di ACE2 determina l'insufficienza multiorgano del COVID-19 grave: meccanismi molecolari e implicazioni. *Infiammazione*. 2021;44:13–34.
168. Li, K., Shi, H., Zhang, B. et al. Cellule soppressorie derivate da mieloidi come regolatori immunosoppressori e bersagli terapeutici nel cancro. *Sig Transduct Target Ther* 6, 362 (2021). [[CrossRef](#)]
169. Francescangeli F, De Angelis ML, Baiocchi M, Rossi R, Biffoni M, Zeuner A. Modifiche indotte dal COVID-19 nel microambiente tumorale: influenzano il risveglio del cancro e la recidiva metastatica? *Front Oncol*. 26 ottobre 2020;10:592891. PMID: 33194755; PMCID: PMC7649335. [[CrossRef](#)]
170. Francescangeli F, De Angelis ML, Zeuner A. COVID-19: un potenziale fattore di recidiva del cancro al seno immuno-mediato? *Breast Cancer Res*. 30 ottobre 2020;22(1):117. PMID: 33126915; PMCID: PMC7598231. [[CrossRef](#)]
171. Yumoto K, Eber MR, Wang J, Cackowski FC, Decker AM, Lee E, Nobre AR, Aguirre-Ghiso JA, Jung Y, Taichman RS. Axl è necessario per la dormienza indotta da TGF- β 2 delle cellule del cancro alla prostata nel midollo osseo. *Sci Rep*. 7 novembre 2016;6:36520. [[CrossRef](#)]
172. Han J, Bae J, Choi CY, Choi SP, Kang HS, Jo EK, Park J, Lee YS, Moon HS, Park CG, Lee MS, Chun T. L'autofagia indotta dalla tirosin-chinasi del recettore AXL allevia il danno epatico acuto tramite l'inibizione dell'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 nei topi. *Autofagia*. 2016 dicembre;12(12):2326-2343. [[CrossRef](#)]
173. Copaescu A, et al. Il ruolo dell'IL-6 e di altri mediatori nella tempesta citochinica associata all'infezione da SARS-CoV-2. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020;146:518–534 e511. [[CrossRef](#)]
174. Thongchot S, Vidoni C, Ferraresi A, Loilome W, Khuntikeo N, Sangkhamanon S, Titapun A, Isidoro C, Namwat N. L'IL-6 derivata dai fibroblasti associata al cancro determina una prognosi sfavorevole nel colangiocarcinoma influenzando la chemiorisposta associata all'autofagia. *Cancers (Basel)*. 28 aprile 2021;13(9):2134. PMID: 33925189; PMCID: PMC8124468. [[CrossRef](#)]
175. Chia SB, Johnson BJ, Hu J, Valença-Pereira F, Chadeau-Hyam M, Guntoro F, Montgomery H, Boorgula MP, Sreekanth V, Goodspeed A, Davenport B, De Dominici M, Zaberezhnyy V, Schleicher WE, Gao D, Cadar AN, Petriz-Otaño L, Papanicolaou M, Beheshti A, Baylin SB, Guarnieri JW, Wallace DC, Costello JC, Bartley JM, Morrison TE, Vermeulen R, Aguirre-Ghiso JA, Rincon M, DeGregori J. Le infezioni virali respiratorie risvegliano cellule metastatiche di cancro al seno nei polmoni. *Natura*. Settembre 2025;645(8080):496-506. Epub 2025 30 luglio. PMID: 40739350; PMCID: PMC12422975. [[CrossRef](#)]
176. Xia X. Analisi dettagliata e valutazione critica dei vaccini mRNA Pfizer/BioNTech e Moderna. *Vaccini (Basilea)*. 3 luglio 2021;9(7):734. PMID: 34358150; PMCID: PMC8310186. [[CrossRef](#)]

177. Riley TP, Chou HT, Hu R, et al. Miglioramento della stabilità conformazionale pre-fusione della proteina spike del SARS-CoV-2 attraverso la progettazione guidata dalla struttura. *Front Immunol.* 2021;12:660198.
178. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR. Antigene del vaccino circolante contro il coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) rilevato nel plasma dei soggetti vaccinati con mRNA-1273. *Clin Infect Dis.* 1 marzo 2022;74(4):715-718. PMID: 34015087; PMCID: PMC8241425. [[CrossRef](#)]
179. Brogna C, Cristoni S, Marino G, Montano L, Viduto V, Fabrowski M, Lettieri G, Piscopo M. Rilevamento della proteina Spike ricombinante nel sangue di individui vaccinati contro SARS-CoV-2: possibili meccanismi molecolari. *Proteomics Clin Appl.* 2023 Nov;17(6):e2300048. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37650258. [[CrossRef](#)]
180. Castruita JAS, Schneider UV, Mollerup S, Leineweber TD, Weis N, Bukh J, Pedersen MS, Westh H. Le sequenze di mRNA del vaccino spike SARS-CoV-2 circolano nel sangue fino a 28 giorni dopo la vaccinazione contro il COVID-19. *APMIS.* 2023 marzo;131(3):128-132. Epub 29 gennaio 2023. PMID: 36647776; PMCID: PMC10107710. [[CrossRef](#)]
181. Boros LG, Kyriakopoulos AM, Brogna C, Piscopo M, McCullough PA, Seneff S. MRNA biochimicamente modificato a lunga durata e le sue proteine spike ricombinanti frame-shifted nei tessuti umani e nella circolazione dopo la vaccinazione COVID-19. *Pharmacol Res Perspect.* 2024 giugno;12(3):e1218. PMID: 38867495; PMCID: PMC11169277. [[CrossRef](#)]
182. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, Mohanakumar T. All'avanguardia: gli esosomi circolanti con la proteina spike COVID sono indotti dalla vaccinazione BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) prima dello sviluppo di anticorpi: un nuovo meccanismo per l'attivazione immunitaria da parte dei vaccini a mRNA. *J Immunol.* 15 novembre 2021; 207 (10): 2405-2410. Epub 15 ottobre 2021. PMID: 34654691; PMCID: PMC11073804. [[CrossRef](#)]
183. Yasmin F, Najeeb H, Naeem U, Moeed A, Atif AR, Asghar MS, Nimri N, Saleem M, Bandyopadhyay D, Krittanawong C, Fadelallah Eljack MM, Tahir MJ, Waqar F. Eventi avversi a seguito di vaccini mRNA COVID-19: una revisione sistematica di complicazioni cardiovascolari, trombosi e trombocitopenia. *Immun Inflamm Dis.* 2023 marzo;11(3):e807. PMID: 36988252; PMCID: PMC10022421. [[CrossRef](#)]
184. Choi JY, Lee Y, Park NG, Kim MS, Rhie SJ. Segnali di sicurezza gravi e caratteristiche predittive a seguito di vaccini mRNA contro il COVID-19 utilizzando il sistema di segnalazione degli eventi avversi dei vaccini. *Pharmaceuticals (Basilea).* 10 marzo 2024; 17(3): 356. PMID: 38543142; PMCID: PMC10974993. [[CrossRef](#)]
185. Zhang Z, Shen Q, Chang H. Vaccini per il COVID-19: una revisione sistematica dell'immunogenicità, dello sviluppo attuale e delle prospettive future. *Front Immunol.* 27 aprile 2022; 13:843928. PMID: 35572592; PMCID: PMC9092649. [[CrossRef](#)]
186. Hajjo R, Sabbah DA, Tropsha A. Analisi degli effetti sulla biologia dei sistemi dei vaccini a mRNA contro il COVID-19 per valutarne la sicurezza e i presunti effetti collaterali. *Patogeni.* 29 giugno 2022;11(7):743. PMID: 35889989; PMCID: PMC9320269. [[CrossRef](#)]
187. 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 NZ, Giglio N, Perälä J, Nasreen S, Gidding H, Hovi P, Vo T, Cui F, Deng L, Cullen L, Artama M, Lu H, Clothier HJ, Batty K, Paynter J, Petousis-Harris H, Buttery J, Black 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*. 2 aprile 2024;42(9):2200-2211. Epub 2024 12 febbraio. PMID: 38350768. [[CrossRef](#)]

188. Bruce Yu Y, Taraban MB, Briggs KT. Non tutte le fiale sono uguali: potenziale ruolo della qualità del vaccino nelle reazioni avverse. *Vaccino*. 29 ottobre 2021;39(45):6565-6569. Epub 6 ottobre 2021. PMID: 34625289; PMCID: PMC8492451. [[CrossRef](#)]
189. Tinari S, La fuga di dati dell'EMA sul Covid-19 e cosa ci dice sull'instabilità dell'mRNA *BMJ* 2021; 372:n627. (Pubblicato il 10 marzo 2021). [[CrossRef](#)]
190. Mulrone TE, Pöyry T, Yam-Puc JC, Rust M, Harvey RF, Kalmar L, Horner E, Booth L, Ferreira AP, Stoneley M, Sawarkar R, Mentzer AJ, Lilley KS, Smales CM, von der Haar T, Turtle L, Dunachie S, Klenerman P, Thaventhiran JED, Willis AE. La N1-metilpseudouridilazione dell'mRNA causa lo spostamento del frame ribosomiale +1. *Nature*. 2024 gennaio;625(7993):189-194. Epub 2023 dicembre 6. PMID: 38057663; PMCID: PMC10764286. [[CrossRef](#)]
191. Guillen-Angel M, Roignant JY. Esplorazione della pseudouridilazione: disregolazione nelle malattie e potenziale terapeutico. *Curr Opin Genet Dev*. 3 giugno 2024;87:102210. Pubblicato in formato elettronico prima della stampa. PMID: 38833893. [[CrossRef](#)]
192. Kim KQ, Burgute BD, Tzeng SC, Jing C, Jungers C, Zhang J, Yan LL, Vierstra RD, Djuranovic S, Evans BS, Zaher HS. La N1-metilpseudouridina presente nei vaccini a mRNA contro il COVID-19 produce prodotti proteici fedeli. *Cell Rep*. 30 agosto 2022;40(9):111300. Epub 15 agosto 2022. PMID: 35988540; PMCID: PMC9376333. [[CrossRef](#)]
193. Rubio-Casillas A, Cowley D, Raszek M, Uversky VN, Redwan EM. Recensione: N1-metilpseudouridina (m1Ψ): amica o nemica del cancro? *Int J Biol Macromol*. 2024 maggio;267(Pt 1):131427. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131427. Epub 2024 5 aprile. Errata corrige in: *Int J Biol Macromol*. 2024 giugno;270(Pt 2):132447. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.132447. PMID: 38583833.
194. Föhse K, Geckin B, Zoodsma M, Kilic G, Liu Z, Röding RJ, Overheul GJ, van de Maat J, Bulut O, Hoogerwerf JJ, Ten Oever J, Simonetti E, Schaal H, Adams O, Müller L, Ostermann PN, van de Veerdonk FL, Joosten LAB, Haagmans BL, van Crevel R, van Rij RP, GeurtsvanKessel C, de Jonge MI, Li Y, Domínguez-Andrés J, Netea MG. L'impatto del vaccino mRNA BNT162b2 sulle risposte immunitarie adattive e innate. *Clinic Immunol*. 2023 ottobre;255:109762. Epub 2023 settembre 6. PMID: 37673225. [[CrossRef](#)]
195. Sittplangkoon C, Alameh MG, Weissman D, Lin PJC, Tam YK, Prompetchara E, Palaga T. Il vaccino mRNA con uridina non modificata induce una robusta immunità antitumorale interferone-dipendente di tipo I in un modello di melanoma. *Front Immunol*. 14 ottobre 2022;13:983000. [[CrossRef](#)]
196. Cheng H, Yu J, Wong CC. Modifica dell'RNA da adenosina a inosina nel cancro: meccanismi molecolari e bersagli a valle. *Protein Cell*. 20 giugno 2025; 16 (6): 391-417. doi: 10.1093/procel/pwae039. Errata corrige in: *Protein Cell*. 08 novembre 2024: pwae062. doi: 10.1093/procel/pwae062. PMID: 39126156; PMCID: PMC12187073.
197. Jin YY, Liang YP, Pan JQ, Huang WH, Feng YM, Sui WJ, Yu H, Tang XD, Zhu L, Chen JH. Editing dell'RNA in risposta ai vaccini COVID-19: svelare la regolazione epigenetica dinamica dell'immunità dell'ospite. *Front Immunol*. 6 settembre 2024;15:1413704. PMID: 39308856; PMCID: PMC11413487. [[CrossRef](#)]

198. Wang Y, Kuramitsu Y, Kitagawa T, Baron B, Yoshino S, Maehara S, Maehara Y, Oka M, Nakamura K. La cofilina-fosfatasi slingshot-1L (SSH1L) è sovraespressa nel cancro al pancreas (PC) e contribuisce alla migrazione delle cellule tumorali. *Cancer Lett.* 2015 1 maggio;360(2):171-6. Epub 2015 12 febbraio. PMID: 25684665. [[CrossRef](#)]
199. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA. Soppressione immunitaria innata da parte dei vaccini a mRNA contro SARS-CoV-2: il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei microRNA. *Food Chem Toxicol.* 2022 giugno;164:113008. Epub 2022 aprile 15. PMID: 35436552; PMCID: PMC9012513. [[CrossRef](#)]
200. Miglietta G, Russo M, Capranico G. Interazioni G-quadruplex-R-loop e meccanismo dei leganti G-quadruplex antitumorali. *Nucleic Acids Res.* 2020 2 dicembre;48(21):11942-11957. doi: 10.1093/nar/gkaa944. Errata corrige in: *Nucleic Acids Res.* 2021 11 gennaio;49(1):595. doi: 10.1093/nar/gkaa1206. Errata corrige in: *Nucleic Acids Res.* 2021 4 giugno;49(10):6000-6001. doi: 10.1093/nar/gkab483. PMID: 33137181; PMCID: PMC7708042.
201. König B, Kirchner JO. Considerazioni metodologiche sulla quantificazione delle impurità del DNA nel vaccino mRNA COVID-19 Comirnaty®. *Methods Protoc.* 2024 8 maggio;7(3):41. PMID: 38804335; PMCID: PMC11130870. [[CrossRef](#)]
202. Kobbe R, Rau C, Schulze-Sturm U, Stahl F, Fonseca-Brito L, Diemert A, Lütgehetmann M, Addo MM, Arck P, Weskamm LM. Induzione ritardata di anticorpi IgG4 non infiammatori specifici per la Spike SARS-CoV-2 rilevati 1 anno dopo la vaccinazione con BNT162b2 nei bambini. *Pediatr Infect Dis J.* 30 luglio 2024;43(12):1200–3. [[CrossRef](#)]
203. Gao FX, Wu RX, Shen MY, Huang JJ, Li TT, Hu C, Luo FY, Song SY, Mu S, Hao YN, Han XJ, Wang YM, Li L, Li SL, Chen Q, Wang W, Jin AS. La vaccinazione di richiamo estesa contro SARS-CoV-2 RBD induce tolleranza immunitaria umorale e cellulare nei topi. *iScience.* 22 dicembre 2022;25(12):105479. Epub 2 novembre 2022. PMID: 36338436; PMCID: PMC9625849. [[CrossRef](#)]
204. Yu T, Wu Y, Liu J, Zhuang Y, Jin X, Wang L. Il rischio di malignità nei pazienti con malattia correlata a IgG4: una revisione sistematica e meta-analisi. *Arthritis Res Ther.* 5 gennaio 2022; 24 (1): 14. PMID: 34986892; PMCID: PMC8728936. [[CrossRef](#)]
205. Wang H, Xu Q, Zhao C, Zhu Z, Zhu X, Zhou J, Zhang S, Yang T, Zhang B, Li J, Yan M, Liu R, Ma C, Quan Y, Zhang Y, Zhang W, Geng Y, Chen C, Chen S, Liu D, Chen Y, Tian D, Su M, Chen X, Gu J. Un meccanismo di evasione immunitaria con IgG4 che svolge un ruolo essenziale nel cancro e implicazioni per l'immunoterapia. *J Immunother Cancer.* 2020 agosto;8(2):e000661. [[CrossRef](#)]
206. Shrestha P, Ghoreyshi ZS, George JT. Come la modulazione del microambiente tumorale guida le dinamiche di fuga immunitaria dal cancro. *Sci Rep.* 2025 1 marzo;15(1):7308. PMID: 40025156; PMCID: PMC11873109. [[CrossRef](#)]
207. Mulligan, MJ, Lyke, KE, Kitchin, N. et al. Studio di fase I/II sul vaccino RNA COVID-19 BNT162b1 negli adulti. *Natura* 586, 589–593 (2020). [[RifIncrocio](#)]
208. Gandolfo, C.; Anichini, G.; Mugnaini, M.; Bocchia, M.; Terrosi, C.; Sicurezza, A.; Gori Savellini, G.; Gozzetti, A.; Franchi, F.; Cusi, MG Panoramica della risposta immunitaria anti-SARS-CoV-2 sei mesi dopo il vaccino mRNA BNT162b2. *Vaccini* 2022, 10, 171.
209. Zhang X, Li B, Lan T, Chiari C, Ye X, Wang K, Chen J. Il ruolo dell'interleuchina-17 nei tumori correlati all'infiammazione. *Front Immunol.* 21 gennaio 2025; 15:1479505. PMID: 39906741; PMCID: PMC11790576. [[CrossRef](#)]

210. Alghamdi A, Hussain SD, Wani K, Sabico S, Alnaami AM, Amer OE, Al-Daghri NM. Profilo alterato delle citochine circolanti tra giovani adulti vaccinati con mRNA: uno studio di follow-up di un anno. *Immun Inflamm Dis*. 2025 aprile;13(4):e70194. PMID: 40202571; PMCID: PMC11980434. [[CrossRef](#)]
211. Indraccolo S, Stievano L, Minuzzo S, Tosello V, Esposito G, Piovan E, Zamarchi R, Chieco-Bianchi L, Amadori A. Interruzione della dormienza tumorale da parte di un'esplosione angiogenica transitoria all'interno del microambiente tumorale. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2006 Mar 14;103(11):4216-21. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16537511; PMCID: PMC1449673. [[CrossRef](#)]
212. Bakos T, Mészáros T, Kozma GT, Berényi P, Facskó R, Farkas H, Dézsi L, Heirman C, de Koker S, Schiffelers R, Glatter KA, Radovits T, Szénási G, Szebeni J. mRNA-LNP I lipidi del vaccino COVID-19 inducono l'attivazione del complemento e la produzione di citochine proinfiammatorie: meccanismi, Effetti degli inibitori del complemento e rilevanza per le reazioni avverse. *Int J Mol Sci*. 2024 marzo 22;25(7):3595. [[RifIncrocio](#)]
213. Soyfer V, Gutfeld O, Shamai S, et al. Fenomeno di richiamo da radiazioni indotto dal vaccino COVID-19. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021. Volume 110, numero 4, P957-961. [[CrossRef](#)]
214. Kim HJ, Kim MH, Choi MG, Chun EM. Rischi di cancro a 1 anno associati alla vaccinazione contro il COVID-19: un ampio studio di coorte basato sulla popolazione in Corea del Sud. *Biomark Res*. 26 settembre 2025; 13 (1): 114. PMID: 41013858; PMCID: PMC12465339. [[CrossRef](#)]
215. Goldman S, Bron D, Tousseyn T, Vierasu I, Dewispelaere L, Heimann P, Cogan E, Goldman M. Rapida progressione del linfoma angioimmunoblastico a cellule T dopo la dose di richiamo del vaccino mRNA BNT162b2: un caso clinico. *Front Med (Losanna)*. 25 novembre 2021;8:798095. PMID: 34901098; PMCID: PMC8656165. [[CrossRef](#)]
216. Brumfiel CM, Patel MH, DiCaudo DJ, Rosenthal AC, Pittelkow MR, Mangold AR. Recidiva di malattia linfoproliferativa cutanea primaria CD30-positiva dopo vaccinazione COVID-19. *Leuk Lymphoma*. 2021 ottobre;62(10):2554-2555. [[CrossRef](#)]
217. Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, Kozono S, Kobayashi T, Kawamura Y, Kimata M, Fujita N, Ono Y, Obuchi Y, Tanaka Y. Rapida progressione del linfoma a cellule B della zona marginale dopo la vaccinazione contro il COVID-19 (BNT162b2): un caso clinico. *Front Med (Losanna)*. 1 agosto 2022;9:963393. PMID: 35979213. [[CrossRef](#)]
218. Zamfir MA, Moraru L, Dobrea C, Scheau AE, Iacob S, Moldovan C, Scheau C, Caruntu C, Caruntu A. Neoplasie ematologiche diagnosticate nel contesto della campagna di vaccinazione mRNA COVID-19: un rapporto di due casi. *Medicina (Kaunas)*. 30 giugno 2022;58(7):874. PMID: 35888593; PMCID: PMC9316988. [[CrossRef](#)]
219. Batuhan Erdogan, Olgu Erkin Cinar, Umit Yavuz Malkan, Salih Aksu, Haluk Demiroglu, Yahya Buyukasik, Hakan Goker, Nilgun Sayinalp, Ibrahim Celalettin Haznedarogluolgu Erkin. Eventi avversi emopoietici associati al vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19. *International Journal of Hematology and Oncology* Numero UHOD: 1 Volume: 32 Anno: 2022;. [[CrossRef](#)]
220. Çınar OE, Erdoğan B, Karadeniz M, Ünal S, Malkan ÜY, Göker H, Haznedaroğlu İC. Commento su Zamfir et al. Tumori ematologici diagnosticati nel contesto della campagna di vaccinazione contro il mRNA COVID-19: un rapporto di due casi. *Medicina* 2022, 58, 874. *Medicina (Kaunas)*. 2022 1 novembre;58(11):1575. PMID: 36363532; ID PMC: PMC9696869. [[RifIncrocio](#)]

221. Mizutani M, Mitsui H, Amano T, Ogawa Y, Deguchi N, Shimada S, Miwa A, Kawamura T, Ogido Y. Due casi di linfadenopatia ascellare diagnosticati come linfoma diffuso a grandi cellule B si sono sviluppati poco dopo la vaccinazione BNT162b2 contro il COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 agosto;36(8):e613-e615. Epub 2022 aprile 18. PMID: 35398921; PMCID: PMC9114986. [[CrossRef](#)]
222. Revenga-Porcel L, Peñate Y, Granados-Pacheco F. Linfoma anaplastico a grandi cellule nel sito di iniezione del vaccino SARS-CoV2. *J Eur Acad Dermatol Venereolo*. 2023 gennaio;37(1):e32-e34. Epub 2022 ott 8. PMID: 36166359. [[CrossRef](#)]
223. Bae E, Bae S, Vaysblat M, Abdelwahed M, Sarkar K, Bae S. Sviluppo di sarcoma di alto grado dopo la seconda dose del vaccino Moderna. *Cureus*. 15 aprile 2023;15(4):e37612. PMID: 37197108; PMCID: PMC10184721. [[CrossRef](#)]
224. Avallone G, Maronese CA, Conforti C, Fava P, Gargiulo L, Marzano AV, Massone C, Mastorino L, Paradisi A, Pileri A, Quaglino P, Rizzo N, Ribero S, Roccuzzo G, Tavoletti G, Vignoli CA, Zalaudek I, Berti E, Alberti-Violetti S. Dati reali sui disturbi linfoproliferativi cutanei primari successivi Vaccinazione SARS-CoV-2: un'esperienza multicentrica da ospedali di riferimento terziari. *J Eur Acad Dermatol Venereolo*. 2023 aprile;37(4):e451-e455. Epub 2022 dicembre 19. PMID: 36469002; ID PMC: PMC9877594. [[RifIncrocio](#)]
225. Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, Michieletti E, Carella E, Palli D, Zangrandi A, Inzerilli N, Bernuzzi P, Di Nunzio C, Citterio C. Non-Hodgkin Lymphoma Developed Short after mRNA COVID-19 Vaccination: Report of a Case and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 12 gennaio 2023;59(1):157. PMID: 36676781; ID PMC: PMC9861188. [[RifIncrocio](#)]
226. White E, Fazio N, Tourmouzis K, Ryu S, Finger PT, Sassoon J, Keresztes R, Chou T, Kaplowitz K, Honkanen R. Sarcoma di Kaposi classico congiuntivale unilaterale a seguito di un richiamo di COVID 19. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023 Dec 26;34:101986. PMID: 38601193; ID PMC: PMC11004082. [[RifIncrocio](#)]
227. Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA, Olivier MD, Seneff S. Paralisi di Bell o carcinoma basaloide infiltrante aggressivo dopo vaccinazione a mRNA per COVID-19? Un caso clinico e una revisione della letteratura. *EXCLI J*. 2023 11 settembre;22:992-1011. PMID: 37927346; PMCID: PMC10620857. [[CrossRef](#)]
228. Ang SY, Huang YF, Chang CT. Leucemia linfoblastica acuta a cellule B Ph-positive insorta dopo la somministrazione di un vaccino bivalente a base di mRNA per il SARS-CoV-2: un caso clinico. *Medicina (Kaunas)*. 21 marzo 2023;59(3):627. PMID: 36984629; PMCID: PMC10054610. [[CrossRef](#)]
229. Wang Z, Muto R, Miyoshi H, Aoki M, Uesugi N, Murayama H, Masutani K, Hamasaki M. Il primo caso autoptico di linfoma della zona marginale positivo al virus di Epstein-Barr peggiorato dopo la vaccinazione contro il COVID-19. *Pathol Int*. 2024 febbraio;74(2):87-92. Epub 2023 dicembre 20. PMID: 38116849. [[CrossRef](#)]
230. Ueda Y, Sakai T, Yamada K, Arita K, Ishige Y, Hoshi D, Yanagisawa H, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Yamada S, Yachie A, Masaki Y. Linfoistiocitosi emofagocitica fatale con linfoma intravascolare a grandi cellule B a seguito della vaccinazione contro la malattia da coronavirus 2019 in un paziente con lupus eritematoso sistemico: un caso intrecciato. *Immunol Med. Sett*. 2024;47(3):192-199. Epub 2024 15 aprile. PMID: 38619098. [[CrossRef](#)]

231. Farhat M, Zouein J, Abou Khater J, Sarkis AS, Helou J. Un caso di rapida trasformazione di un nevo della matrice ungueale in melanoma dopo il vaccino COVID-19 a RNA messaggero: una causa o una coincidenza? *Cureus*. 24 dicembre 2024;16(12):e76312. PMID: 39850193; PMCID: PMC11756429. [[CrossRef](#)]
232. Sano S. Un caso di carcinoma mammario metastatico alla pelle che esprime la proteina spike del SARS-CoV-2, probabilmente derivata dal vaccino mRNA. *J Dermatol Sci*. 2025 3 ottobre: S0923-1811 (25) 00180-X. Pubblicazione elettronica anticipata. PMID: 41076388. [[CrossRef](#)]
233. Haji N Jr, Ali S, Wahashi EA, Khalid M, Ramamurthi K. La vaccinazione contro il COVID-19 di Johnson and Johnson innesca una crisi multisistemica del feocromocitoma. *Cureus*. 22 settembre 2021;13(9):e18196. PMID: 34707965; PMCID: PMC8536310. [[CrossRef](#)]
234. Panou E, Nikolaou V, Marinos L, Kallambou S, Sidiropoulou P, Gerochristou M, Stratigos A. Ricorrenza del linfoma cutaneo a cellule T dopo la vaccinazione COVID-19 con vettore virale. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 febbraio;36(2):e91-e93. Epub 2021 ottobre 31. PMID: 34628691; ID PMC: PMC9088536. [[RifIncrocio](#)]
235. Tang WR, Hsu CW, Lee CC, Huang WL, Lin CY, Hsu YT, Chang C, Tsai MT, Hu YN, Hsu CH, Chen PL, Chow NH, Roan JN. Un caso clinico di disturbo linfoproliferativo post-trapianto dopo vaccino AstraZeneca contro il coronavirus 2019 in un ricevente di trapianto di cuore. *Transplant Proc*. 2022 luglio-agosto;54(6):1575-1578. Epub 30 settembre 2021. PMID: 34702598; PMCID: PMC8481090. [[CrossRef](#)]
236. Kreher MA, Ahn J, Werbel T, Motaparthi K. Linfoma a cellule T sottocutaneo simile alla pannicolite dopo vaccinazione contro il COVID-19. *JAAD Case Rep*. 2022 ottobre;28:18-20. Epub 2022 agosto 10. PMID: 35966352; PMCID: PMC9364717. [[CrossRef](#)]
237. Veeraballi S, Patel A, Are G, Ramahi A, Chittamuri S, Shaaban H. Un caso di leucemia mielomonocitica cronica smascherato dopo aver ricevuto il vaccino J&J COVID-19. *Cureus*. 18 giugno 2022;14(6):e26070. PMID: 35865440; PMCID: PMC9292133. [[CrossRef](#)]
238. Martínez-Ortega JI, Ramirez Cibrian AG, Martinez-Jaramillo E, García Silva MDC. Sarcoma di Kaposi sporadico a seguito di un vaccino contro il COVID-19: mera coincidenza o qualcosa di più? *Cureo*. 9 febbraio 2024;16(2):e53925. PMID: 38465101; ID PMC: PMC10924926. [[RifIncrocio](#)]
239. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, Ghamande S, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, Mohr NM, Zepeski A, Shapiro NI, Gibbs KW, Files DC, Hager DN, Shehu A, Prekker ME, Erickson HL, Exline MC, Gong MN, Mohamed A, Henning DJ, Steingrub JS, Peltan ID, Brown SM, Martin ET, Monto AS, Khan A, Hough CL, Busse LW, Ten Lohuis CC, Duggal A, Wilson JG, Gordon AJ, Qadir N, Chang SY, Mallow C, Rivas C, Babcock HM, Kwon JH, Halasa N, Chappell JD, Luring AS, Grijalva CG, Rice TW, Jones ID, Stubblefield WB, Baughman A, Womack KN, Rhoads JP, Lindsell CJ, Hart KW, Zhu Y, Olson SM, Kobayashi M, Verani JR, Patel MM; Influenza e altri virus nella rete dei malati acuti (IVY). Associazione tra vaccinazione a mRNA e ospedalizzazione per COVID-19 e gravità della malattia. *JAMA*. 23 novembre 2021;326(20):2043-2054. PMID: 34734975; PMCID: PMC8569602. [[CrossRef](#)]
240. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Sachdeva R, Gower C, Ramsay M, Lopez Bernal J. Efficacia dei vaccini di richiamo COVID-19 contro i sintomi, l'ospedalizzazione e la mortalità correlati al COVID-19 in Inghilterra. *Nat Med*. 2022 aprile;28(4):831-837. Epub 2022 gennaio 14. PMID: 35045566; PMCID: PMC9018410. [[CrossRef](#)]

241. Adhikari B, Bednash JS, Horowitz JC, Rubinstein MP, Vlasova AN. Breve rapporto di ricerca: impatto della vaccinazione sulle risposte anticorpali e sulla mortalità da COVID-19 grave. *Front Immunol.* 7 febbraio 2024;15:1325243. doi: 10.3389/fimmu.2024.1325243. Errata corrige in: *Front Immunol.* 28 febbraio 2024;15:1384209. doi: 10.3389/fimmu.2024.1384209. PMID: 38390335; PMCID: PMC10883056.
242. Berrino F, Donzelli A, Bellavite P, Malatesta G. Vaccinazione COVID-19 e mortalità per tutte le cause e non COVID-19. Una rivalutazione di uno studio condotto in una provincia italiana. *Epidemiol Prev.* 2023 Nov-Dic;47(6):374-378. Inglese. PMID: 38314545. [[CrossRef](#)]
243. Teodori L, Osimani B, Isidoro C, Ramakrishna S. Medicina di massa versus medicina personalizzata contro il COVID-19 nell'era delle "scienze di sistema". *Cytometry A.* 2022 dicembre;101(12):995-999. Epub 2022 giugno 18. PMID: 35716116. [[CrossRef](#)]
244. Boeckel GR, Hölscher SD, Bürger C, Jacob T, Krekeler C, Shumilov E, Reicherts C, Bleckmann A, Lenz G, Vollenberg R, Tepasse PR. Trattamento completo di pazienti ematologici con infezione da SARS-CoV-2, inclusi anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2: una serie di casi clinici monocentrici. *Curr Oncol.* 26 marzo 2022;29(4):2312-2325. [[CrossRef](#)]
245. Janssen M, Leo A, Wolf C, Stenzinger M, Bartenschlager M, Brandt J, Sauer S, Schmitt M, Dreger P, Schlenk RF, Denking CM, Müller-Tidow C. Trattamento del COVID-19 cronico con plasma convalescente/postvaccinazione in pazienti con neoplasie ematologiche. *Int J Cancro.* 15 agosto 2024;155(4):618-626. [[RifIncrocio](#)]