

EFFETTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI DELLE VACCINAZIONI EFFETTUATE CONTRO IL COVID 19

INTRODUZIONE

LE CASE FARMACEUTICHE PRODUTTRICI DI VACCINI SONO :

JOHNSON AND JOHNSON , PFIZER, MODERNA , ASTRAZENECA.

**SONO STATE VACCINATE NEL MONDO 5,5 MILIARDI DI PERSONE PARI
AL 70% DELLA POPOLAZIONE MONDIALE .**

**ESSI HANNO PROVOCATO EFFETTI AVVERSI A LIVELLO NEUROLOGICO
E CARDIOVASCOLARE .**

**QUESTO ARTICOLO RIPORTA , PER OGNI EFFETTO , IL NUMERO E LA
PERCENTUALE DI INCIDENZA ED I MECCANISMI DEI SEGUENTI EFFETTI
AVVERSI: MIOPERICARDITE , TROMBOSI , INFARTO O SINDROME
CORONARICA ACUTA**

**LA PANDEMIA HA PRODOTTO SEI MILIONI E OTTOCENTOMILA MORTI
FINO A GIUGNI 2022.**

**IL COVID HA DELLE PECULIARITA' PER CUI HA CAUSATO UNA
MALATTIA CARATTERIZZATA DA UNA FISIOPATOLOGIA COMPLESSA E
VARIABLE IN FUNZIONE DELLE NUMEROSE VARIANTI CHE PRODUCE .**

**CIO' IMPLICA CHE LA INFEZIONE DIPENDE PIU' DALL'OSPITE CHE DAL
VIRUS STESSO , NEL SENSO CHE LA VARIABILE SU CUI SI PUO' E SI DEVE
INCIDERE E' LO STATO IMMUNOLOGICO DELLE PERSONE .**

**PER QUANTO DIPENDE DAL VIRUS LA VARIABILITA' NELLA
PRESENTAZIONE DEI SINTOMI DIPENDE DA SPECIFITA' DELL'RNA E
DELLA PROTEINA SPIKE PER CUI VA EFFETTUATO UN MONITORAGGIO
COSTANTE DEGLI EFFETTI DEI VACCINI DI QUALSIASI TIPO CHE
ESPONGONO GLI INDIVIDUI A QUESTE PROTEINE .**

E' GRAVE CHE A TUTT'OGGI , SOPRATTUTTO NEL NOSTRO PAESE , NON SONO BEN STABILITI : GLI EFFETTI A LUNGO TERMINE DEL COVID , TRA CUI IL POST COVID , IL LUNGO COVID O L'AUMENTO DELLE COMPLICANZE DOPO IL COVID , NE' TANTO MENO , IL PROFILO DI SICUREZZA A LUNGO TERMINE E GLI EFFETTI AVVERSI MENO COMUNI DEI VACCINI .

DAL PUNTO DI VISTA ETICO E' OBBLIGATORIO UNA SORVEGLIANZA COLLETTIVA APPROFONDITA DELLE COMPLICANZE DOPO LA VACCINAZIONE CONTRO IL COVID . DI CONSEGUENZA OGNI EVENTO AVVERSO DOVREBBE ESSERE CONSIDERATO PRESUMIBILMENTE CORRELATO FINO A PROVA CONTRARIA .

LE PROVE CHE INDICANO CHE I RISCHI CARDIACI SONO SPECIFICI PER I VACCINI E NON PER IL COVID IN SE' , PERCHE' PIU' GRUPPI INDIPENDENTI E DATI PROVENIENTI DA DIVERSE REGIONI HANNO DIMOSTRATO NON SOLO RISULTATI SIMILI , MA ANCHE MODELLI SIMILI CHE LA SECONDA DOSE DI VACCINO PRESENTA UN RISCHIO PIU' ELEVATO DI MIOCARDITE E PERICARDITE RISPETTO ALLA PRIMA DOSE E CHE LA POPOLAZIONE GIOVANE IN PARTICOLARE I MASCHI SONO PIU' A RISCHIO . A FRONTE DI QUESTE OSSERVAZIONI MANCA UNA LETTERATURA PIU' SOLIDA A SOSTEGNO DI QUESTA AFFERMAZIONE .

MIOPERICARDITE

LA MIOCARDITE E' UNA COMPLICANZA INDISCUTIBILE OSSERVATA IN PARTICOLARE NEI GIOVANI MASCHI COME DIMOSTRATO DA MOLTEPLICI STUDI IN DIVERSE POPOLAZIONI .

IN PARTICOLARE SONO STATI STUDIATI I VACCINI BNT62b2 CON UN AUMENTO DEL RISCHIO DI 8,1 E DI 30 VOLTE CON IL VACCINO 1273SARSCOV .

AD OGGI , PER I DATI PRESENTI IN LETTERATURA SI PUO' DIRE CHE IL UNA AREA DI 23 MILIONI ABITANTI IL RISCHIO DI MIOCARDITE DOPO LE VACCINAZIONI E' AUMENTATO IN TUTTE LE POPOLAZIONI :

-VACCINO BNT162b2 5, 3 VOLTE

-VACCINO 1273 13,8 VOLTE

PARTICOLARMENTE IMPORTANTI SONO I DATI FORNITI DAL GOVERNO ISRAELIANO VEDI : SCI REP 2022:12:6978 –AUTORI SUN CL, JAFFE E, LEVI R. AUMENTO DEGLI EVENTI CARDIOVASCOLARI DI EMERGENZA TRA LA POPOLAZIONE SOTTO I 40 ANNI IN ISRAELE DURANTE IL LANCIO DEL VACCINO E LA TERZA ONDATA DI COVID -19

(NEL LAVORO DI RIFERIMENTO VEDI DA 1 AD 11 NELLA BIBLIOGRAFIA DI CUREUS 11 AGOSTO 2022 FLAVIO CADEGIANI LE CATECOLAMINE SONO IL FATTORE SCATENANTE PRINCIPALE DELLA MIOCARDITE INDOTTA DA VACCINO Mrna covid 19 : una ipotesi convincente supportata da risultati epidemiologici , anatomopatologici , molecolari e fisiologici)

I MECCANISMI CHE SONO ALLA BASE DELLA MIOCARDITE SONO :

1-IPERPRODUZIONE DI CATECOLAMINE

2- ALTERAZIONI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA IN TERMINI DI IPERSTIMOLAZIONE

3-MICRORNA

COMINCIAMO CON L'ESAMINARE I DATI DI AUTOPSIE DI DUE PESONE DECEDUTE PER MIOCARDITE DOPO TRE, QUATTRO GIORNI DALLA VACCINAZIONE ANTICOVID .

SI TRATTA DI DUE PERSONE CHE NON FACEVANO USO DI FARMACI O DROGHE .

LA CARATTERISTICA ISTOLOGICA E' COSTITUITA DA CELLULE DEL MIOCARDIO (MIOCARDIOCITI) CON UNA ESTESA NECROSI DIFFUSA PER TUTTO IL MIOCARDIO CON PRESENZA DI INFIAMMAZIONE MONONUCLEARE CHE CARATTERIZZA LA MIOCARDITE POST VACCINAZIONE RISPETTO ALLA INFIAMMAZIONE CON POLIMORFONUCLEATI CHE E' INVECE CARATTERISTICA DELL'INFARTO.

LA STESSA LESIONE ISTOLOGICA CARATTERIZZA L'INFARTO DA ECCESSIVA PRODUZIONE DI CATECOLAMINE E LA MIOCARDITE CAUSATA DAL FEOCROMOCITOMA CHE E' UN TUMORE DELLA GHIANDOLA SURRENALE .

QUESTO REPERTO AUTOPTICO E LA PRESENZA DI LINFOCITI T E B NEL TESSUTO INFIAMMATO CON ASSENZA DI ALTRE CELLULE LINFATICHE DEFINISCE IL QUADRO DI MORTE PER ECCESSO DI CATECOLAMINE : ADRENALINA E LA NORADRENALINA (RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO

ARCH.PATHOL LAB MED 2022 GILL JR, TASHJIAN R ., DUNCANON E. RISULTATI CARDIACI ISTOPATOLOGICI AUTOPTICI IN DUE ADOLESCENTI DOPO LA SECONDA DOSE DI VACCINO COVID 19

J OF CLINICAL MEDICINE 2021 SESSA F., SALERNO M , ESPOSITO M , DI NUNNO N, ZAMBONI P, POMARA C. : RISULTATI DELLA'AUTOPSIA E RELAZIONE DI CASUALITA' TRA MORTE E VACCINAZIONE)

IL COVID PRENDE DI MIRA LE GHIANDOLE SURRENALI UMANE NEL SENSO DIRETTO IN QUANTO PROVOCA UN DANNO DELL'ENDOTELIO DEI VASI DEL SURRENE E IN SENSO INDIRETTO PERCHE' LA INFEZIONE VIRALE PROVOCA UNA GRANDE PRODUZIONE DI CORTISOLO E QUIDI UNA PRODUZIONE DI UN ECCESSO DI PRODOTTI OSSIDANTI CHE SE NON VEGONO ELIMINATI CON LA TERAPIA ANTIOSSIDANTE CONTRIBUISCONO AL DANNEGGIAMENTO ISTOLOGICO DELLA GHIANDOLA SURRENALE

PER DIMOSTARE LA NECROSI DI CELLULE SURRENALICHE SI E' USATO UN ANTICORPO MONOCLONALE CHE HA DIMOSTRATO LA REAZIONE CON PROTEINE SPIKE . QUESTO SIGNIFICA CHE IL VIRUS ATTACCA DIETTAMENTE LE CELLULE .

PARTICOLARMENTE IMPORTANTE E' LA NECROPTOSI CIOE' LA LESIONE DELLA MEMBRANA DELLE CELLULE SIA DELLA CORTICALE DEL SURRENE SIA DELLA MIDOLLARE CHE E' LA PARTE CHE PRODUCE ADRENALINA E NORADRENALINA .

LA ADRENALINA E LA NORADRENALINA SONO NEUROTRASEMETTITORI CHE AGISCONO SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO CON UN CIRCUITO A FEEDBAK .

QUESTO CIRCUITO AGISCE IN PARTICOLARE SUL COMPORTAMENTO ALIMENTARE E LA PRESSIONE SANGUIGNA AUMENTANDO LA FREQUENZA CARDIACA E LA FORZA DI CONTRAZIONE QUINDI ESPONENDO A MAGGIOR LAVORO IL CUORE . UNA IPERSTIMOLAZIONE PUO' PORTARE A NECROSI , CIOE' INFARTO .

LA AZIONE DI QUESTE DUE MOLECOLE E' SISTEMICA PER CUI OGNI ORGANO O TESSUTO HA UN RECETTORE SPECIFICO

ESSENDOCI RECETTORI ANCHE A LIVELLO DI MIDOLLO OSSEO, MILZA ,LINFONODI E TIMO LA IPERSTIMOLAZIONE DA CATECOLAMNINE PROVOCA UNA RISPOSTA FORTE DEL SISTEMA IMMUNITARIO SIA PER QUANTO RIGUARDA LE CELLE T CHE LE CELLULE B , ECCO PERCHE' NELE AUTOPASIE DI PERSONE MORTE DOPO VACCINAZIONE (IN CUI C'E' UNA IPERSTIMOLAZIONE) Si trovano un eccesso di questi linfociti.

OVVIAMENTE LA IPERSTIMOLAZIONE DEL SISTEMA IMMUNTARIO RIGUARDA ANCHE QUELLO INNATO E LA PRODUZIONE DI COMPLEMENTO .

L'ALTRO MECCANISMO CHIAMATO IN CAUSA E' IL RILASCIO DI MICRORNA DALL'OSPITE.

ORA CON RIFERIMENTO AL LAVORO DI HAMED ET AL PUBBLICATO SU VACCINI 2023 ESAMINEREMO MEGLIO LA FISIOPATOLOGIA

Si ritiene che la miocardite associata al vaccino COVID-19 sia causata principalmente da un'inflammation incontrollata mediata da citochine con possibili componenti genetiche nella via di segnalazione dell'interleuchina-6 E una potenziale componente autoimmune attraverso il mimetismo molecolare.

RISPETTO AI VACCINI è stata sollevata preoccupazione per i rischi per la salute a lungo termine e gli effetti avversi a causa del suo ciclo di sviluppo più breve.

Dalla sua approvazione per l'uso generale, le segnalazioni di miocardite associata al vaccino , in particolare tra i giovani maschi, hanno stimolato ulteriori indagini sulla causa, la gravità e il trattamento [4])

C'E' preoccupazione per la disfunzione cardiaca a lungo termine diventa maggiore nei bambini e negli adulti con difetti cardiaci congeniti (CHD) poiché sono predisposti alla fibrosi cardiaca e ad altre cardiomiopatie . Gli studi riguardanti gli effetti del COVID-19 e del suo vaccino in questa popolazione sono pochi.

Le vie più importanti nella miocardite associata al vaccino COVID-19 sono probabilmente l'inflammation prolungata e incontrollata mediata da citochine e la formazione di autoanticorpi .

La miocardite, indipendentemente dalla causa, aumenta il rischio di rimodellamento fibrotico cardiaco che può persistere nonostante la risoluzione della miocardite .

Molte delle vie citochiniche, in particolare il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), sono direttamente coinvolte nella stimolazione della fibrosi tissutale .

VA CONSIDERATO POI Il danno diretto CHE si verifica in genere a causa del normale ciclo di vita virale. Quando il virus si replica nella cellula infetta, i sistemi cellulari nativi vengono requisiti e la cellula viene infine uccisa per rilasciare virioni replicati .

Nel caso di un virus avvolto, come il COVID-19, la lisi non è necessaria per il rilascio virale. Invece, il danno cellulare diretto è attribuito alla disregolazione della normale funzione cellulare e all'apoptosi (Figura 1). I frame di lettura aperti virali (ORF) sono aree di genomi virali con tratti di RNA potenzialmente trascrivibili. Questi ORF non sempre codificano per le proteine e le loro funzioni non sono ben comprese, ma la ricerca continua a dimostrare la loro importanza per la funzione virale .

L'apoptosi è attribuita all'attività di ORF7 e ORF3a, entrambi necessari per la replicazione virale. È stato dimostrato che ORF7 inibisce le vie anti-apoptotiche del linfoma a cellule B extra-large (Bcl-XL), mentre ORF3a aumenta l'attività della caspasi-8, una proteasi coinvolta nella scissione e nell'attivazione di altre caspasi come parte del complesso di segnalazione che induce la morte (DISC) (Figura 1) .

Il COVID-19 interrompe anche la traduzione dell'mRNA dell'ospite e aumenta la degradazione dell'mRNA attraverso la produzione di proteina 1 non strutturale (NSP1) (Figura 1)

DIDASCALIA DELLA FIGURA 1

(Danno diretto ai miociti da infezione da COVID-19. Il virus COVID-19 viene portato nella cellula quando la proteina spike si lega al recettore ACE2. L'RNA virale viene esposto e quindi replicato dai ribosomi dell'ospite per produrre nuovi componenti virali. Nel caso del COVID-19, i virus replicati fuoriescono dalla membrana plasmatica dell'ospite,

piuttosto che richiedere la lisi cellulare. La replicazione del virus COVID-19 occupa i ribosomi dell'ospite e consuma le risorse dell'ospite necessarie per la normale funzione cellulare, causando danni alle cellule. La replicazione dell'RNA virale produce anche la proteina 1 non strutturale (NSP1) che degrada l'RNA dell'ospite per consentire una maggiore elaborazione dell'RNA virale. La produzione di RNA virale rilascia il frame di lettura aperto 7 (ORF7) che inibisce il linfoma a cellule B extra-large (Bcl-XL), un inibitore dell'apoptosi. Viene prodotto anche il frame di lettura aperto 3a (ORF3a) che avvia l'apoptosi attraverso l'attivazione della caspasi-8. Questi frame di lettura aperti avviano insieme l'apoptosi della cellula ospite e inibiscono i percorsi pro-sopravvivenza.)

DIDASCALIA FIGURA 2

(Il danno virale indiretto ai miociti cardiaci è causato dall'infezione delle cellule endoteliali cardiache circostanti o di altri tessuti cardiaci associati, la cui interruzione provoca danni e disfunzioni cardiache [33,35]. Oltre alla disfunzione fisiologica, l'infezione delle cellule endoteliali può avere altri effetti indiretti sui miociti cardiaci a seconda di specifiche vie virali. Nel caso di COVID-19, l'attaccamento ai recettori ACE2 non solo consente l'ingresso virale nella cellula endoteliale, ma riduce anche il controllo di ACE2 dell'attività dell'angiotensina II, che normalmente avviene attraverso la degradazione dell'angiotensina II e la produzione di angiotensina 1-7 (Figura 2) . Questo eccesso di angiotensina II provoca un aumento della produzione di citochine infiammatorie e del rischio di trombosi a causa della diminuzione dell'ossido nitrico (NO) e della prostaciclina (Figura 2)

. La disfunzione endoteliale è stata anche associata all'ipertrofia miocardica e alla fibrosi interstiziale, entrambe osservate nella miocardite virale)

Va CONSIDERATO ANCHE UN Danno indiretto ai miociti da infezione da COVID-19.

I virus COVID-19 entrano nelle cellule endoteliali quando la proteina spike si lega al recettore ACE2. Il recettore con il virus viene portato nella cellula, portando a una riduzione complessiva dell'espressione del recettore ACE2 nella membrana plasmatica. L'ACE2 regola l'attività dell'angiotensina II quando l'angiotensina II si lega al recettore, causando la degradazione dell'angiotensina II e la produzione di angiotensina 1-7. L'angiotensina 1-7 agisce anche per inibire l'attività dell'angiotensina II. La riduzione della presenza del recettore ACE2 porta a una diminuzione dell'inibizione dell'angiotensina II. L'angiotensina II provoca danni ai miociti cardiaci attraverso l'infiammazione indotta da citochine e facilita la formazione di microtrombi attraverso l'inibizione di vasodilatatori come l'ossido nitrico (NO) e la prostaciclina. L'infiammazione e il danno ischemico portano all'ipertrofia e alla fibrosi dei miociti DIDASCALIA FIG 2

Le vie che contribuiscono in modo più significativo allo sviluppo della miocardite sono quelle dell'infiammazione. Le particelle virali sono riconosciute dai recettori toll-like (TLR), dai recettori NOD-like (NLR) e dai recettori di riconoscimento del pattern intracellulare (PRR) L'attivazione dei TLR avvia percorsi che portano alla produzione di citochine infiammatorie tra cui l'interleuchina 1 β (IL-1 β), l'interleuchina-6 (IL-6), il TNF- α e l'interferone gamma (IFN- γ).

Sebbene possano esistere modelli di citochine specifici per i patogeni, molte delle stesse citochine sono coinvolte indipendentemente dall'eziologia .

Il TNF- α è una delle citochine più comunemente coinvolte ed è responsabile dell'inizio dell'apoptosi. Le sue vie attivano molte caspasi, che sono enzimi proteasi necessari per la segnalazione della morte apoptotica.

Il TNF- α riduce anche la contrattilità cardiaca interferendo con il rilascio di calcio, contribuendo così ulteriormente alla diminuzione della funzione cardiaca .

L'IL-6 è significativa perché livelli elevati denotano una prognosi sfavorevole nella miocardite virale .

L'IL-6 svolge diversi ruoli nello sviluppo della miocardite, tra cui la diminuzione della contrattilità cardiaca, l'aumento dell'espressione di molecole di adesione per le cellule natural killer (NK), i linfociti e il reclutamento dei macrofagi e media lo sviluppo dell'autoimmunità .

Si ritiene che l'autoimmunità guidata dall'attività di IL-6 aumenti la produzione di cellule T-helper 17 (Th17) che sono state fortemente implicate nella miocardite autoimmune .

Il reclutamento di cellule NK e macrofagi media ulteriori danni poiché queste cellule immunitarie spesso attaccano le cellule sane, insieme alle cellule infette .

IL-1 β media anche la disfunzione cardiaca in modo simile al TNF- α interrompendo la segnalazione del calcio e la contrattilità cardiaca, mediando anche le vie di apoptosi caspasi-dipendenti e indipendenti . L'aumento della produzione di citochine infiammatorie, tra cui IL-12 in particolare, può portare all'attivazione delle cellule T-helper 1 (Th1) e alla sottoregolazione delle cellule T-helper 2 (Th2) .

Le cellule Th2 aiutano nelle vie antinfiammatorie, mentre Th1 produce ulteriori citochine infiammatorie come l'IFN- γ e recluta le cellule T CD8 $^{+}$. Queste cellule T CD8 $^{+}$ mediano anche la morte cellulare, contribuendo al danno al tessuto cardiaco e alle reazioni autoimmuni . Tuttavia, studi sui topi hanno indicato che un'eccessiva attività di Th2 può portare ad altre forme di miocardite autoimmune, indicando che l'attivazione del fenotipo Th1 o Th2 può provocare infiammazione .

Si ritiene che lo sviluppo di tempeste di citochine sia la principale via di danno cardiaco a causa dell'aumento significativo dell'attività di Th1 e della soppressione di Th2 mediata da alti livelli di produzione di IFN- γ , IL-6, IL-12 e IL-1 β [33,45])

L'ultima via principale della miocardite virale è la miocardite autoimmune, causata da danni ai miociti cardiaci. Più comunemente, poiché la miosina intracellulare viene rilasciata dalle cellule miocardiche lisate, viene assorbita e riconosciuta dal sistema immunitario per produrre anticorpi anti-miosina che portano alla miocardite autoimmune .

A seguito della pandemia di COVID-19, i benefici e i rischi dei vaccini contro la COVID-19 sono diventati un argomento importante. Sebbene sia prevalentemente un'infezione respiratoria virale, il COVID-19 ha effetti su più sistemi di organi, compreso il sistema cardiovascolare. Come accennato in precedenza, il tasso di mortalità è stato riportato intorno allo 0,13% con una stima di sei milioni di decessi segnalati . L'accelerazione della produzione e della distribuzione di questi vaccini era giustificata, ma ha sollevato interrogativi sugli effetti collaterali a lungo termine, che ora sono stati segnalati. Sebbene generalmente considerati sicuri, i vaccini COVID-19 presentano rischi e benefici come tutti gli altri vaccini.

I vaccini a mRNA sono stati associati a tassi più elevati di reattogenicità, con le reazioni più comuni che includono reazioni locali al sito di iniezione, come arrossamento e dolore, e reazioni sistemiche, come dolori muscolari e febbre .

L'affaticamento è stato riportato nel 30,9% dei pazienti dopo aver ricevuto la prima dose del vaccino mRNA Pfizer o Moderna e nel 53,9% dopo la seconda dose .

La febbre è stata riportata come 8,6% e 29,5% dopo la prima e la seconda dose, rispettivamente .

Tuttavia, mentre nella maggior parte dei pazienti questi sintomi erano lievi e di breve durata, il sistema immunitario può causare danni infiammatori attraverso lo sviluppo di sindromi iperinfiammatorie .

Un raro ma importante esempio di infiammazione iperattiva è la miocardite associata al vaccino, che ha il potenziale di causare o peggiorare danni cardiaci preesistenti e, in casi estremamente rari, causare la morte . Il dolore toracico è stato notato nell'8% dei destinatari del vaccino, mentre la dispnea è stata osservata in ben il 15%, entrambi associati a miocardite.

I rapporti sulla sicurezza hanno dimostrato che i casi di miocardite dopo la vaccinazione COVID-19 sono stati fino a 4,4 eventi per milione di destinatari . Altri rapporti hanno affermato che il tasso di miocardite associata al vaccino era di 105,9 casi per milione di dosi dei vaccini mRNA COVID-19 nei maschi di età compresa tra 16 e 17 anni, un tasso maggiore del previsto nelle popolazioni non vaccinate .

Un rapporto sulla sicurezza ha mostrato che il rapporto di rischio per la miocardite associata al vaccino era di 3,24 rispetto alle popolazioni non vaccinate . Un'ampia meta-analisi ha rilevato che il rischio relativo di miocardite associata al vaccino COVID-19 era due rispetto a 15 per la miocardite associata all'infezione da COVID-19, un aumento di sette volte del rischio di miocardite associata all'infezione . Ciò è coerente con una seconda meta-analisi con 58,6 milioni di pazienti che ha mostrato un rischio relativo di miocardite di 2,36. Questa stessa analisi ha dimostrato un rischio maggiore nei maschi, nei pazienti di età inferiore ai 40 anni e in coloro che hanno ricevuto due dosi del vaccino mRNA-1273 di Moderna .

È stata osservata una prevalenza più elevata negli uomini al 61%, il che è coerente con altri studi, anche se in alcuni rapporti è stato dimostrato che questa è stata raggiunta fino al 94% .

Importanti studi che utilizzano sistemi di segnalazione degli eventi avversi hanno identificato il rischio maggiore di miocardite associata al vaccino nei giovani adulti maschi dopo la seconda dose di vaccino, in particolare se somministrata in un intervallo inferiore a 30 giorni . Un'altra ampia meta-analisi (Khan et al., 2022) ha affermato che la maggiore incidenza di miocardite associata al vaccino è stata osservata dopo due dosi del vaccino mRNA Pfizer BNT162b2 . Tuttavia, un altro studio (Patone et al., 2022) ha dimostrato che il più alto tasso di miocardite associata al vaccino è stato osservato dopo la seconda dose del vaccino mRNA-1273 di Moderna con un rischio dell'11,76% rispetto all'1,57% di Pfizer . Questo studio ha anche dimostrato che l'eccesso di eventi di miocardite dopo la seconda dose del vaccino mRNA-1273 nei giovani maschi era superiore a quelli osservati nelle infezioni da COVID-19 .

La maggiore incidenza di miocardite dopo l'mRNA-1273 di Moderna è coerente con i risultati di altri studi di grandi dimensioni; tuttavia, l'osservazione che il tasso di eccesso di miocardite dopo la vaccinazione COVID-19 era più alto rispetto a dopo l'infezione da COVID-19 non è coerente con altre meta-analisi .

Mentre la miocardite associata all'infezione da COVID-19 può ancora verificarsi dopo la vaccinazione, Patone et al. hanno dimostrato che il numero di casi in eccesso è sceso da 35 per 1.000.000 a 23 per 1.000.000 dopo la vaccinazione . Inoltre, il 96% di quelli con miocardite associata al vaccino COVID-19 ha richiesto il ricovero in ospedale .

Sebbene raro, ciò indica che l'aumento del tasso di miocardite può essere attribuito al vaccino COVID-19 e ha il potenziale per essere grave.

Rispetto alla mortalità stimata per miocardite associata all'infezione da COVID-19, non è stato possibile trovare un consenso sul tasso di mortalità per la miocardite associata al vaccino COVID-19. Sono stati segnalati decessi, ma sono rari. Uno studio retrospettivo di Mevorach et al. ha riportato solo un decesso su 304 pazienti con miocardite associata al vaccino

Nel loro insieme, questi studi hanno dimostrato che, sebbene la miocardite associata al vaccino COVID-19 sia un evento avverso significativo, si verifica meno spesso ed è meno grave della miocardite associata all'infezione da COVID-19

DESCRIZIONE DELLA FIGURA 3

Percorsi di danno cardiaco da miocardite eosinofila. La degranulazione degli eosinofili cardiaci provoca danni diretti ai miociti cardiaci attraverso il rilascio di interleuchina-3 (IL-3) e della proteina basica principale (MBP), causando infiammazione. L'interleuchina-5 (IL-5) viene rilasciata e recluta più eosinofili e inibisce le vie apoptotiche, aumentando il carico totale di eosinofili localmente nel tessuto cardiaco. L'MBP, insieme alla proteina cationica eosinofila (ECP), provoca anche la degranulazione dei mastociti cardiaci. Questo rilascia istamina e triptasi, ulteriori mediatori dell'infiammazione dei miociti. L'istamina ha la funzione secondaria di reclutare ulteriori eosinofili nell'area. Rilascio di fattori tissutali e fattori di attivazione piastrinica dalla degranulazione degli eosinofili, che porta all'aggregazione piastrinica e ai microtrombi nelle cellule endoteliali cardiache, causando danni indiretti ai miociti cardiaci e aumentando il rischio di aneurismi coronarici. L'infiammazione e il danno ai miociti cardiaci rilascia miosina intracellulare che può essere riconosciuta dal sistema immunitario che sviluppa autoanticorpi della miosina, aggravando l'infiammazione e il danno dei miociti

ALTRO PROBLEMA E' QUELLO RAPPRESENTATO DAL mimetismo molecolare OLTRE CHE DEL VIRUS DEI VACINI

.Gli antigeni utilizzati nei vaccini sono scelti con cura per evitare la reattività crociata, alcuni hanno somiglianze molecolari con il normale tessuto umano. Gli anticorpi formati contro questi antigeni hanno il rischio di riconoscere e danneggiare il tessuto sano che viene erroneamente identificato come estraneo .

A seconda del grado di somiglianza, il rischio di mimetismo molecolare può essere parzialmente genetico a causa di una disfunzione della tolleranza centrale o periferica .

La tolleranza centrale è il meccanismo mediante il quale il corpo rimuove i linfociti dal midollo osseo e dal timo che potrebbero reagire al tessuto nativo, mentre la tolleranza periferica tiene sotto controllo i linfociti autoreattivi che sono sopravvissuti alla tolleranza centrale o si sono espansi nella periferia .

Se questi sistemi protettivi sono disfunzionali, aumenta il rischio che un antigene possa reclutare un linfocita con proprietà autoreattive. Anche se la tolleranza centrale non è compromessa, l'autoimmunità delle cellule B può ancora verificarsi a causa dell'espansione clonale nei centri germinali dei linfonodi .

L'espansione clonale comporta significative mutazioni somatiche nei geni della regione IgV che aumentano drasticamente il rischio di auto-reattività . Gli autoantigeni intracellulari spesso non sono coinvolti nella tolleranza centrale, il che crea anche un modo per i linfociti auto-reattivi di sfuggire ai meccanismi di tolleranza centrale normalmente funzionanti .

Un'ultima via comune per la miocardite associata al vaccino è la sindrome autoimmune/infiammatoria indotta dagli adiuvanti. In questo caso, l'antigene del vaccino in sé non è coinvolto nella reazione

immunitaria inappropriata. Invece, l'adiuvante, un componente aggiunto ai vaccini per stimolare il sistema immunitario innato, crea una risposta iperattiva .

Le vie attive coinvolte nella sindrome autoimmune/infiammatoria indotta da adiuvanti (ASIA) sono tanto varie quanto gli adiuvanti sospettati nello sviluppo di questa condizione. Questi vanno dal mimetismo molecolare, all'iperstimolazione delle vie immunogeniche o alla tossicità dell'adiuvante dovuta a un'eliminazione rallentata o compromessa. Nel caso dell'alluminio, un adiuvante comunemente usato nelle formulazioni di vaccini, la sua longevità nel corpo provoca una stimolazione cronica del sistema immunitario ed è un rischio di tossicità .

I nuovi adiuvanti possono anche agire come agonisti dei TLR che, se iperstimolati, potrebbero portare a risposte immunitarie eccessive . Spesso gli adiuvanti sono gli antigeni stessi. Si ritiene che l'ASIA comprenda un'ampia varietà di condizioni autoimmuni o autoinfiammatorie specifiche con analoghi tra cui la sindrome di Sjogren e la sarcoidosi .

I criteri che definiscono l'ASIA ruotano principalmente attorno all'induzione dei sintomi dopo l'esposizione e alla risoluzione dopo la rimozione dell'antigene, con la presenza di autoanticorpi o anticorpi adiuvanti considerati come criteri minori .

Alcune predisposizioni genetiche sono state osservate anche con anomalie nei geni dell'antigene leucocitario umano-DRB1 (HLA-DRB1) e della proteina tirosina fosfatasi di tipo 22 (PTPN22) .

Queste indicazioni di predisposizione genetica sono coerenti con l'aumento dell'osservazione in popolazioni di pazienti giovani e altrimenti sane.

DIDASCALIA FIGURA 4

Vie del TGF- β nella fibrosi cardiaca. Il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β) agisce attraverso diverse vie per indurre la fibrosi nel tessuto cardiaco. Il TGF- β induce la produzione di fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF) che aumenta la produzione di collagene, finendo infine con un aumento della fibrosi. La via del sito di integrazione correlato alle ali (Wnt) attiva la chinasi attivata dal fattore β di crescita trasformante (TAK1), che si autofosforila per aumentare l'attività della β -catenina. La β -catenina trasloca nel nucleo dove agisce come fattore di trascrizione con il fattore delle cellule T (TCF) e il fattore di potenziamento linfoide (LEF) per aumentare la trascrizione dei geni bersaglio fibrogenici. La tradizionale via TGF- β aumenta l'attività delle madri contro il decapentaplegico 3 (SMAD3), che è anche un fattore di trascrizione che aumenta la produzione di alfa actina muscolare liscia (α -SMA), una proteina osservata nei fibroblasti maturi, e induce la produzione di fibrosi tissuta

DIDASCALIA FIGURA 5

Vie del TNF- α nella fibrosi cardiaca. Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) si lega ai recettori I e II del fattore di necrosi tumorale (TNFRI e TNFRII) che possono avviare diverse vie che contribuiscono alla fibrosi del tessuto cardiaco. Il TNFRI aumenta l'espressione del recettore I dell'angiotensina II che, quando si lega all'angiotensina II, sovraregola la via della β -catenina verso la fibrosi. TNFRI e TNFRII sovraregolano la produzione di ossido nitrico (NO) diminuendo i flussi di Ca^{2+} . L'NO diminuisce l'inotropia cardiaca mentre l'inibizione dei flussi di Ca^{2+} inibisce l'inotropia cardiaca positiva, causando collettivamente una diminuzione dell'inotropia cardiaca e sovraregolando l'attività dell'angiotensina II. L'angiotensina II promuove la produzione della proteina chemiotattica I dei macrofagi (MCP-1) per aumentare la fibrosi oltre alla via della β -catenina. Il fattore di crescita trasformante beta

(TGF- β) interagisce con queste vie attraverso il reclutamento dei mastociti cardiaci. La degranulazione dei mastociti rilascia ulteriore TGF- β , TNF- α e chimasi. La chimasi converte l'angiotensina I in angiotensina II, aumentando le vie associate

CONCLUSIONI

La pandemia di COVID-19 è una crisi senza precedenti, che ha portato all'approvazione senza precedenti dei vaccini a mRNA contro la COVID-19. Sebbene i vaccini abbiano dimostrato di essere sicuri ed efficaci, hanno effetti avversi, proprio come tutti i vaccini. Di particolare preoccupazione è stato il numero crescente di segnalazioni di miocardite associata al vaccino, di cui i vaccini COVID-19 rappresentano ora la maggior parte delle segnalazioni .

Il percorso specifico coinvolto nella miocardite associata al vaccino dipende dal vaccino specifico, ma nel caso di COVID-19 sono stati implicati un'eccessiva infiammazione mediata da citochine, la formazione di autoanticorpi e la contaminazione da dsRNA .

Le citochine infiammatorie coinvolte includono TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-1, con predisposizioni genetiche all'infiammazione indotta da IL-6 che si ritiene contribuiscano alle risposte iperattive ai vaccini [48,163]. La proteina spike utilizzata nel vaccino può anche causare mimetismo molecolare con α -miosina simile a quanto osservato in alcune infezioni da COVID-19

SINDROME DA IPERINFIAMMAZIONE

Lancetta Reg Salute Eur. 2022 aprile 29;17:100393. DOI: 10.1016/j.lanepe.2022.100393

Sindrome iperinfiammatoria a seguito del vaccino mRNA COVID-19 nei bambini: uno studio nazionale di farmacovigilanza post-autorizzazione

Naïm Ouldali a,b,c,d,*, Haleh Bagheri e, Francesco Salvo f,g, Denise Antona h, Antoine Pariente io, Claire Leblanc a, Martine Tebacher j, Joëlle Micallef k,l, Corinne Levy c,m, Robert Cohen c,m, Etienne Javouhey n,o, Brigitte Bader-Meunier p,q, Caroline Ovaert r,s, Sylvain Renolleau t,u, Veronique Hentgen v,w, Isabelle Kone-Paut w,x, Nina Deschamps y, Loïc De Pontual z, Xavier Iriart aa,ab,ac, Christelle Gras-Le Guen ad,ae,af, François Angoulvant a,ag, Alexandre Belot ah,ai,aj,; "Consorzio Francese per l'Infiammazione Pediatrica Covid-19"£ e la "Rete Francese di Farmacovigilanza"**

Fino a gennaio 2022, 8.113.058 dosi di vaccino mRNA COVID-19 sono state somministrate a 4.079.234 bambini di età compresa tra 12 e 17 anni. Tra questi, 12 presentavano una sindrome iperinflammatoria con coinvolgimento multisistemico. Le principali caratteristiche cliniche includevano la predominanza maschile (10/12, 83%), il coinvolgimento cardiaco (10/12, 83%), i sintomi digestivi (10/12, 83%), la coagulopatia (7/12, 58%), l'epatite citolitica (6/12, 50%) e lo shock (5/12, 42%). 4/12 (33%) hanno richiesto il trasferimento in unità di terapia intensiva e 3/12 (25%) supporto emodinamico.

e principali caratteristiche cliniche includevano la predominanza maschile (10/12, 83%), il coinvolgimento cardiaco (10/12, 83%), i sintomi digestivi (10/12, 83%), la coagulopatia (7/12, 58%), l'epatite citolitica (6/12, 50%) e lo shock (5/12, 42%). 4/12 (33%) hanno richiesto il trasferimento in unità di terapia intensiva e 3/12 (25%) supporto emodinamico.

FONTE BIBLIOGRAFICA DI TUTTO IL LAVORO

Recensione Vaccini (Basilea)

. 5 febbraio 2023; 11(2):362. DOI: 10.3390/vaccini11020362.

Confronto tra miocardite associata al vaccino COVID-19 e paAlcuni miRNA (sequenze di RNA non codificanti) sono coinvolti nella

patogenesi della miocardite virale e questi miRNA sono sovraregolati in modo interessante nella COVID-19 grave. Ipotizziamo che l'uso di vaccini a base di mRNA possa innescare il rilascio di miRNA dell'ospite o che scatenino l'insorgenza di miocardite. Ciò si basa sulla scoperta di un'espressione alterata del miRNA dell'ospite che promuove la miocardite indotta dal virus della miocardite virale

Kamron Reza Hamed 1, Gannett Loftus 2, Lawson Traylor 1, Richard Goodwin 1, Sergio Arce 1 3

Recensione Toro Natl Res Cent

. 2022; 46(1):267. DOI: 10.1186/S42269-022-00955-1. Epub 2022 17 novembre.

Il ruolo dei miRNA nella miocardite virale e le sue possibili implicazioni nell'induzione della miocardite indotta da vaccini COVID-19 basati su mRNA

Antoine AbdelMassih 1
