

Rassegna

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

Ciro Isidoro 

Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Via P. Solaroli 17, 28100 Novara, Italia; ciro.isidoro@med.uniupo.it; Tel.: +39-0321660507

Sintesi

Tra il 2021 e il 2024, ampie fasce della popolazione, compresi i malati di cancro, hanno contratto più volte la COVID-19 e hanno ricevuto dosi ripetute di vaccini a mRNA. Il concomitante aumento dei tumori di nuova diagnosi o la rapida progressione dei tumori in trattamento hanno sollevato preoccupazioni sul possibile ruolo del SARS-CoV-2 o dei vaccini in questi esiti. Sebbene appaia estremamente improbabile che il SARS-CoV-2 e i vaccini a mRNA anti-COVID-19 possano provocare eventi genotossici che causano neocarcinogenesi in breve tempo, essi potrebbero comunque causare effetti pro-cancerogeni non genotossici. Infatti, molteplici meccanismi molecolari, cellulari e sistemici, tra cui l'interruzione dell'immunosorveglianza e l'induzione dell'infiammazione nel microambiente tumorale, l'interruzione dell'autofagia e delle vie di soppressione tumorale e l'attivazione della segnalazione coinvolta nella proliferazione e nella migrazione cellulare, potrebbero portare sinergicamente al risveglio e alla rapida crescita di microtumori dormienti, in particolare in individui vulnerabili esposti sia a infezioni ripetute che a vaccinazioni in un breve lasso di tempo.

Riassunto

Per contrastare la pandemia di COVID-19 causata dal coronavirus SARS-CoV-2, sono stati resi disponibili in tempi relativamente brevi due vaccini anti-COVID-19 a base di mRNA (di Pfizer-BioNTech e Moderna), distribuiti in tutto il mondo sulla base di un'approvazione di emergenza. Considerati vulnerabili e a rischio di infezione, i pazienti oncologici sono stati inseriti tra i soggetti prioritari per la vaccinazione contro la COVID-19 e sono stati vaccinati più volte a causa della breve durata della protezione offerta da questi vaccini. Recentemente, in molti paesi è stato osservato un aumento dell'incidenza e una rapida progressione dei tumori, che potrebbe (almeno in parte) rappresentare tumori non diagnosticati o non trattati durante la pandemia. È stato anche suggerito che lo stesso SARS-CoV-2 o persino i vaccini anti-COVID-19 a mRNA potrebbero aver contribuito alla recidiva e al peggioramento dell'esito clinico nei pazienti oncologici, data l'alta 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 di tempo. Sebbene appaia estremamente improbabile che il SARS-CoV-2 e i vaccini anti-COVID-19 a mRNA provochino eventi genotossici e causino neocarcinogenesi in breve tempo, essi 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 il meccanismo di riparazione dei danni. Ciò potrebbe portare alla ricrescita di micrometastasi dormienti o alla recidiva di malattie residue minime stabili. Un esito così dannoso potrebbe derivare da una sinergia tra il virus e il vaccino, specialmente in individui multivaccinati e multi-infetti. In questo articolo presento il punto di vista del patologo cellulare e discuto i molteplici meccanismi possibili attraverso i quali il virus e il vaccino anti-COVID-19 a mRNA potrebbero favorire la tumorigenesi. Sebbene in questa fase non sia possibile stabilire un nesso causale, la conoscenza dei potenziali rischi cancerogeni potrebbe aiutare i medici e i responsabili delle politiche sanitarie ad adottare le misure migliori per proteggere i pazienti vulnerabili e convincere gli sviluppatori di



Editore accademico: Prem Prakash Kushwaha

Ricevuto: 27 ottobre 2025

Rivisto: 28 novembre 2025

Accettato: 30 novembre 2025

Pubblicato: 2 dicembre 2025

Citazione: Isidoro, C. SARS-CoV2 e vaccini anti-COVID-19 a mRNA: esiste un plausibile legame meccanicistico con il cancro? *Cancers* **2025**, *17*, 3867.

<https://doi.org/10.3390/cancers17233867>

Copyright: © 2025 dell'autore.

Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera.

Questo articolo è un articolo ad accesso libero distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

vaccini a progettare un vaccino privo di tali rischi.

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

1. Introduzione

Nel marzo 2020, l'OMS ha dichiarato ufficialmente la COVID-19, l'infezione causata dal coronavirus SARS-CoV2, una pandemia globale. A quel tempo, a causa dell'elevato numero di pazienti infetti che necessitavano di assistenza, molti ospedali hanno scelto di dare priorità a questi pazienti, convertendo i reparti specialistici in reparti dedicati alla COVID, e questo ha inevitabilmente posticipato le cure specialistiche per altre patologie, compreso il cancro [1,2]. Di conseguenza, la diagnosi e l'assistenza medica nelle fasi iniziali della malattia sono state negate a una vasta popolazione [3].

Alcuni mesi dopo (cioè nel dicembre 2020 e nel gennaio 2021), la somministrazione dei vaccini anti-COVID-19 a base di mRNA (BNT162b2/Comirnaty di Pfizer-BioNTech e mRNA-1273/Spikevax di Moderna), prodotti con una tecnologia innovativa e approvati per l'uso di emergenza, è stata data prioritariamente agli anziani (oltre i 60 anni) e ai pazienti "vulnerabili" (cosiddetti "fragili") con malattie croniche quali disturbi neurodegenerativi, malattie autoimmuni e cancro, in particolare [4,5]. Poco dopo, la vaccinazione è stata resa obbligatoria per gli operatori sanitari e successivamente per la popolazione generale che lavora in contesti 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 sono state somministrate quasi 400 milioni di dosi di vaccino Pfizer-BioNTech e 250 milioni di dosi di vaccino 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, quasi 775.615.736 casi confermati e oltre 7.051.323 decessi sono stati attribuiti alla COVID-19 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (<https://covid19.who.int/>; consultato il 28 giugno 2024). Secondo un recente studio, 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 conclusa il 5 maggio 2023 [7], ma l'OMS sollecita i governi sulla necessità di continuare la campagna di vaccinazione anti-COVID-19 come misura preventiva per ridurre il carico ospedaliero. Ancora una volta, i pazienti oncologici sono costretti a vaccinarsi contro la COVID-19 secondo le raccomandazioni delle società scientifiche di oncologi (ASCO, American Society of Clinical Oncology negli Stati Uniti, ESMO, European Society of Medical Oncology in Europa e altre simili). Comirnaty (Pfizer-BioNTech) e Spikevax (Moderna) rimangono i vaccini anti-COVID-19 più 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 un ulteriore aumento 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 saranno diagnosticati due milioni di nuovi casi di cancro e che circa 618.000 persone moriranno di cancro negli Stati Uniti (statistiche da <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/>; consultato il 31 agosto 2025). Un recente studio basato su un modello matematico di calcolo dell'incidenza del cancro e dei tassi di mortalità prevede che in Australia il numero di nuove diagnosi aumenterà del 51% e la mortalità aumenterà del 36% tra il 2020 e il 2044 [10].

Ancora più preoccupante è la recente proiezione che mostra un aumento dell'incidenza del cancro in età più giovane (<50 anni) per la generazione nata tra il 1965 e il 1980 rispetto alla generazione nata prima del 1964 [11].

Lo stile di vita è considerato il principale responsabile di tale tendenza, anche se non vanno trascurati altri fattori, tra cui le infezioni e i farmaci che hanno un impatto negativo sul sistema immunitario e sull'omeostasi metabolica.

I casi clinici che descrivono l'insorgenza improvvisa di tumori a rapida progressione diagnosticati in stadio avanzato in pazienti altrimenti sani o la recidiva e la rapida progressione di tumori in pazienti affetti da cancro dopo la vaccinazione anti-COVID-19 sono in aumento nella letteratura sottoposta a revisione paritaria, senza considerare gli articoli ritrattati (vedi Tabelle 1 e 2). Le correlazioni sequenziali e temporali, che non implicano di per sé una correlazione causale tra la campagna di vaccinazione 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 nazionali dei tumori non considerano i tumori di nuova diagnosi o recidivi come potenzialmente collegati allo stato vaccinale. D'altra parte, negli ultimi tre anni non è stata perseguita una farmacovigilanza attiva prospettica che metta a confronto individui vaccinati e non vaccinati, sani o affetti da cancro, cosa che in ogni caso sarebbe impraticabile perché sia la popolazione di individui sani di età superiore ai 60 anni (quelli più suscettibili di sviluppare il cancro) sia quella dei pazienti oncologici sono state in gran parte vaccinate. A complicare ulteriormente la situazione, questi pazienti potrebbero anche essere stati infettati dal SARS-CoV2 prima e/o dopo la vaccinazione. Ora che sono passati cinque anni dalla diffusione del virus in tutto il mondo e che il vaccino è stato somministrato a una vasta 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, se sì, (ii) quanto hanno contribuito e quanto contribuiranno in futuro all'aumento dei casi di cancro? Nell'affrontare queste domande, dobbiamo considerare che il cancro tende intrinsecamente a peggiorare (nonostante il trattamento) e che questi pazienti sono stati vaccinati tre o più volte e, molto probabilmente, hanno anche contratto la COVID-19 [12-14]. Pertanto, è oggettivamente difficile determinare e valutare il fattore o i fattori che causano il peggioramento clinico nei pazienti oncologici. Allo stesso modo, nel caso di individui (apparentemente) sani che manifestano l'insorgenza improvvisa di un tumore 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 va chiarita da subito: il concetto di "turbocancro" che si sviluppa in poco più di due anni non ha alcun fondamento scientifico, nemmeno nel caso di sostanze chimiche cancerogene iniettate direttamente nel circolo sanguigno.

In questa sede non mi addentrerò nella valutazione della causalità, che sarebbe complessa e impegnativa [15], ma presenterò e discuterò 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. Queste conoscenze sono utili per informare i responsabili politici e i medici nella scelta del miglior intervento di salute pubblica per proteggere i cittadini e i pazienti che in futuro dovranno affrontare pandemie virali simili. L'obiettivo non è quello di attribuire la responsabilità 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 e il cattivo"*, possiamo affermare 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 dal "cattivo". Il cancro non è una 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 [16,17].

Al momento della diagnosi di cancro, ci troviamo di fronte a una massa costituita da molti 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 diffuse in altre parti del corpo formando metastasi, alcune delle quali potrebbero non essere rilevabili dalla diagnostica per immagini [18].

Durante questo processo, altre cellule dello stesso tessuto possono subire una trasformazione in cellule tumorali e avviare 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 presenti molti tumori diversi a vari stadi di progressione in uno o più organi. Secondo la "teoria della mutazione somatica", la trasformazione in una cellula cancerosa è il risultato dell'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 di riparazione dei danni al DNA e alle proteine/organelli [18]. Il funzionamento mutato di questi geni è il risultato di cambiamenti genetici nelle loro sequenze di codifica del DNA o di cambiamenti epigenetici nella loro espressione [19,20]. Le 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 sviluppano in decenni e sono infatti diagnosticati più frequentemente nei settantenni [9]. Tuttavia, ciò può essere anticipato in caso di esposizione cronica a fattori mutageni/epimutageni ambientali (i cosiddetti "agenti cancerogeni genotossici e non genotossici") e/o di malfunzionamento (in alcuni casi geneticamente ereditario) dei meccanismi che tengono sotto controllo i danni cellulari e il comportamento anomalo delle cellule [21,22]. Tuttavia, in alcuni tumori, è stato dimostrato che alterazioni genomiche massive si verificano come un singolo evento catastrofico in un breve lasso di tempo [23].

Tuttavia, la presenza di oncogeni mutati e geni oncosoppressori non è sufficiente per lo sviluppo del cancro, poiché il microambiente circostante può creare una barriera che contrasta la proliferazione e la diffusione di tali cellule trasformate [24,25]. Ancora più intrigante è il fatto che sono stati descritti anche tumori senza alterazioni genetiche, il che mette in discussione la "teoria della mutazione somatica" [26].

2.2. Il virus

Cosa possiamo dire del "brutto"? Il SARS-CoV2 è stato così chiamato per la sua elevata somiglianza con il SARS-CoV, il coronavirus che ha causato la sindrome da distress respiratorio descritta da Carlo Urbani nel 2003 molto simile alla COVID-19 [27]. La COVID-19 può presentarsi con sintomi simil-influenzali da lievi a gravi, anche se in alcuni pazienti, in particolare gli anziani e quelli con comorbidità (come malattie cardiovascolari, diabete, obesità), la malattia può progredire rapidamente e portare alla morte a seguito di distress respiratorio e insufficienza multiorgano derivante da un'iperattivazione della risposta infiammatoria associata a iperproduzione di citochine e tromboembolismi multipli [28,29]. Il virione sferico (circa 100 nm di diametro) è costituito da un involucro formato da una membrana lipidica a doppio strato in cui sono inserite le proteine strutturali E (Envelope), M (Membrane) e S (Spike, altamente glicosilata, proteina che si assembla in trimeri) e contenente un filamento di RNA a singolo filamento positivo da 29,9 kb complessato con la proteina Nucleocapside (N) [30]. Il virus sfrutta la proteina Spike (S) per infettare le cellule legandosi alla proteina enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) espressa sulla membrana delle cellule endoteliali ed epiteliali di vari organi, in particolare polmoni, intestino e reni [30,31].

La proteina Spike del SARS-CoV2 presenta la sequenza polibasica unica (681PRRAR685) per la scissione mediata dalla furina in 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 aumenti l'infettività cellulare e la trasmissibilità del virus [25]. L'ingresso del virus è facilitato anche dalla scissione proteolitica della proteina S (nel sito della furina) da parte della serina proteasi TMPRSS2 presente sulla superficie della cellula ricevente, che promuove la fusione del virione con la cellula mediata dalla subunità S2.

Anche l'endocitosi e le cisteino-proteasi endosomiali cathepsine B e L possono 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 copiato per intero, per essere incluso nei nuovi virioni, e sotto forma di frammenti di RNA subgenomico 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) [30,31].

Le poliproteine ORF1a e ORF1b sono proteolizzate, rispettivamente, dalla proteasi simile alla papaina (PLpro = nsp3) e dalla proteasi simile alla 3-chimotripsina (3CLpro, nota anche come proteasi maggiore Mpro = nsp5) per generare 16 proteine non strutturali (NSP 1-11 e NSP 12-16, rispettivamente) necessarie per la replicazione e l'assemblaggio virale [30,31].

La replicazione virale richiede la formazione di vescicole a doppia membrana derivate dal reticolo endoplasmatico che presentano somiglianze con gli autofagosomi, e i virioni assemblati lasciano poi la cellula per esocitosi passando attraverso il complesso di Golgi o la via lisosomiale secretoria [32,33]. La via autofagica-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 manipolata dal virus per fungere da piattaforma di membrana (le vescicole a doppia membrana) per la sua replicazione e assemblaggio [33,34]. Il SARS-CoV2 può infatti essere indirizzato alla degradazione lisosomiale una volta entrato tramite endocitosi o una volta nel citoplasma, ma alcune proteine virali (in particolare NSP6) possono compromettere la fusione autofagosoma-lisosoma e la degradazione lisosomiale delle particelle virali, con conseguente accumulo di autofagosomi [33,35]. L'autofagia svolge anche un ruolo nelle risposte immunitarie innate e adattive (presentazione dell'antigene MHC-dipendente) [36]. Pertanto, l'interruzione dell'autofagia da parte del SARS-CoV2 nelle cellule che presentano l'antigene può compromettere la risposta immunitaria antivirale. Poiché l'autofagia si oppone alla biogenesi dell'inflammosoma nelle cellule immunitarie ed epiteliali, l'interruzione dell'autofagia da parte del SARS-CoV2 può portare alla piroptosi dipendente dall'inflammosoma nelle cellule delle vie aeree infettate [37], e alla tempesta di citochine e alle tromboembolie [38,39]. La questione qui è se i pazienti oncologici siano più soggetti a essere infettati dal SARS-CoV2 e, in tal caso, quale potrebbe essere la spiegazione biologica. È un dato di fatto che la COVID-19 viene diagnosticata con elevata frequenza (e spesso con esito fatale) nei pazienti oncologici, e le spiegazioni più semplici sono il ricovero ospedaliero (dove la probabilità di entrare in contatto con il virus è elevata) e l'immunodepressione derivante dal cancro stesso e dalle terapie [40]. Tuttavia, è stato sostenuto che, paradossalmente, l'immunodepressione potrebbe proteggere i pazienti oncologici infetti da SARS-CoV2 dal rischio fatale di ipercitochinemia [41]. Per quanto riguarda i fattori che possono favorire l'infettività nei pazienti oncologici, i più evidenti da considerare sono l'ACE2 di superficie cellulare (il recettore SARS-CoV2) e il TMPRSS2 (l'enzima che elabora la proteina Spike per facilitare l'ingresso cellulare del SARS-CoV2). Livelli elevati di ACE2 e di TMPRSS2 sono stati riscontrati, rispettivamente, nei carcinomi renali, coloretali e gastrici e nei carcinomi della prostata, coloretali ed esofago gastrici [42].

È stato ipotizzato che i pazienti affetti da tali tumori siano più inclini a contrarre l'infezione 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", innescando vie di segnalazione a valle associate a infiammazione, metastasi e invasione (vedi sotto). È interessante notare che la terapia di deprivazione androgenica riduce l'espressione di TMPRSS2 e diminuisce il rischio di infezione da SARS-CoV2 nei pazienti affetti da cancro alla prostata [43]. Oltre all'ACE2, altre proteine di membrana possono agire come recettori Spike (o co-recettori) per il SARS-CoV2, tra cui citiamo solo AXL [44], Neuropilin-1 [45] e CD147 [46], che sono altamente espresse sulle cellule tumorali e potrebbero spiegare la maggiore suscettibilità dei pazienti oncologici alle infezioni [47-49].

Esiste anche la possibilità che la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV2 e allo sviluppo del cancro condivida alcuni fattori genetici ed epigenetici. Studi genomici ed epigenomici hanno delineato i determinanti genetici dell'ospite della suscettibilità alla COVID-19 e dell'esito clinico [50-53]. In uno studio che ha correlato l'espressione genica e proteica di 17 geni di suscettibilità alla COVID-19 con la prognosi del cancro ai polmoni, è stato scoperto che l'iperepressione di FYCO1, CXCR6, XCR1 e TAC4 nelle cellule tumorali era protettiva, mentre quella di TMEM65 e OAS1 era un fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV2 [54]. Un altro studio ha scoperto che la predisposizione genetica al cancro del colon-retto o al cancro del polmone era causalmente associata rispettivamente a una diminuzione o a un aumento della suscettibilità alla gravità della COVID-19, e questa associazione coinvolgeva i geni LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1 e ABO [55]. In particolare, le mutazioni genetiche che alterano la struttura terziaria della proteina FYCO1 erano associate ad un aumento della replicazione virale e alla diffusione attraverso una maggiore esocitosi, il che potrebbe spiegare la gravità della COVID-19 [56].

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 anti-COVID-19 a mRNA 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'Unione Europea) per la prevenzione della malattia COVID-19 in individui di età pari o superiore a 16 anni.

L'approvazione si è basata su una sperimentazione 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 [57,58]. Va sottolineato 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 "profarmaco genetico immunomodulatore" (per semplicità, d'ora in poi lo chiamerò "pro-vaccino mRNA"). È stato anche notato che questi "pro-vaccini mRNA" non contrastano l'infezione da SARS-CoV2, ma inducono invece la sintesi di IgG neutralizzanti che possono limitare la riproduzione e la diffusione del virus negli organi, attenuando così i sintomi clinici della malattia [59], e per questo sono meglio conosciuti come vaccini anti-COVID-19. Ciò è dovuto anche all'incapacità dell'iniezione intramuscolare di questo pro-vaccino mRNA di innescare la produzione di IgA mucosali anti-Spike anche dopo tre dosi [60].

Una risposta immuno-infiammatoria esagerata, ma transitoria, a livello dei linfonodi ascellari, occasionalmente associata ad alterazioni del parenchima ipsilaterale, a seguito della vaccinazione anti-COVID-19 mRNA, è un riscontro abbastanza frequente e potrebbe far sospettare una neoplasia maligna [61,62].

Ancora più preoccupante è il fatto che le vaccinazioni multiple con questi prodotti modificano la risposta immunitaria in una risposta tollerante in cui viene prodotta prevalentemente la sottoclasse inerte IgG4 [63], in particolare nei pazienti che vengono infettati dopo la vaccinazione [64]. La domanda che sorge spontanea è: "Quanto si è rivelato utile e sicuro per i pazienti oncologici vaccinarsi contro la COVID-19 con questi vaccini a mRNA?". I pazienti oncologici sono generalmente immunodepressi, come effetto collaterale sia dei trattamenti (molti chemioterapici sono mielosoppressivi) sia della malattia stessa, e questo li rende più vulnerabili alle infezioni, mentre il ricovero ospedaliero 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, si siano dimostrati più suscettibili a contrarre la forma grave di COVID-19 [65,66]. I vaccini anti-influenzali (di tipo tradizionale) vengono somministrati regolarmente ai pazienti affetti da tumori ematologici e solidi, partendo dal presupposto che l'immunizzazione proteggerebbe questi pazienti vulnerabili da esiti gravi senza effetti collaterali. Sulla base di queste considerazioni e dei risultati degli studi clinici che sostengono un'efficacia relativa (non assoluta) del 95% [57,58], la vaccinazione anti-COVID è stata considerata prioritaria per i pazienti oncologici [65,67], trascurando il fatto che tali studi clinici non includevano questa tipologia di pazienti [57,58].

Diversi studi hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale non riesce a fornire la protezione prevista nei pazienti con tumori solidi o neoplasie ematologiche [68,69]. È stato inoltre sottolineato che i pazienti oncologici non dovrebbero essere vaccinati durante la radioterapia o la chemioterapia a causa della risposta immunitaria inefficace [70]. 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, meglio, tre dosi di vaccino nei pazienti oncologici (<https://ecancer.org/en/news/20966-esmo-2021-evidence-suggests-that-covid-vaccines-do-protect-patients-with-cancer>; consultato il 27 giugno 2024).

Uno studio multicentrico condotto su una coorte di 84 pazienti oncologici non vaccinati e 49 vaccinati (la maggior parte con vaccino a base di mRNA; un terzo con tre dosi) risultati positivi al SARS-CoV2 ha riportato che nel secondo gruppo la COVID-19 era più lieve e il vaccino proteggeva meglio dalla morte correlata alla COVID-19 [71].

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 reali ha mostrato che nei pazienti oncologici vaccinati con vaccini anti-COVID-19 a mRNA possono verificarsi infezioni dirompenti, anche con esiti gravi (il tasso era inferiore per il vaccino Moderna rispetto al vaccino Pfizer) [72]. Rispetto ai controlli sani, i pazienti oncologici che hanno ricevuto tre dosi del vaccino a mRNA Comirnaty (Pfizer-BioNTech) hanno mostrato una risposta immunitaria cellulo-mediata inferiore e titoli anticorpali anti-Spike più bassi, indicando la necessità di ulteriori richiami per fornire protezione [73,74].

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, presentano un rischio maggiore di sviluppare una forma grave di COVID-19 [12,14,75,76].

I pazienti affetti da tumori solidi in trattamento hanno mostrato una sieroconversione subottimale in risposta al vaccino anti-COVID-19 a mRNA [77] e possono sviluppare gravi effetti avversi di natura immunitaria [78]. Rispetto ai pazienti sani abbinati, la risposta immunitaria umorale al vaccino pro-mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech Comirnaty) era notevolmente inferiore nei pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica B in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi di Bruton o venetoclax \pm anti-CD20 [79].

I corticosteroidi sono somministrati di routine ai pazienti oncologici come co-medicazione e, data la loro attività immunosoppressiva, ci si può aspettare una bassa efficacia della vaccinazione in questi pazienti [80]. Allo stesso modo, poiché il blocco del PD-1 compromette la risposta CD8 alla stimolazione antigenica [81], è probabile che le terapie con inibitori del checkpoint immunitario nei pazienti con tumori solidi abrogano la risposta specifica delle cellule T alla vaccinazione contro la COVID-19. Mentre è stato riportato che la chemioterapia interferisce con la sieroconversione, l'immunoterapia sembra non compromettere la risposta umorale alla vaccinazione anti-COVID-19 a mRNA nei pazienti oncologici; tuttavia, in questi pazienti è stata segnalata la produzione di autoanticorpi, sollevando preoccupazioni circa il rischio di sviluppare malattie autoimmuni [82]. Sono stati segnalati effetti avversi correlati all'autoimmunità dopo la terza dose di pro-vaccino mRNA COVID-19 (Comirnaty) in pazienti oncologici sottoposti a trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari [83]. Queste osservazioni avvertono che l'introduzione di immunostimolanti a base di mRNA insieme a terapie immunosoppressive in un contesto di disregolazione del sistema immunitario (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 dalla COVID-19 [84]. Poiché questa condizione comporta il rischio di scatenare una tempesta di citochine, è necessaria cautela nella vaccinazione dei pazienti oncologici con precedente infezione da SARS-CoV2, e ciò è particolarmente preoccupante quando vengono somministrati più richiami. Una recente rassegna della letteratura ha concluso che la vaccinazione contro la COVID-19 è stata generalmente ben tollerata, sicura ed efficace nei pazienti oncologici, con rari effetti collaterali gravi tra cui miopatia necrotizzante, tromboembolismi e reazioni allergiche [85]. Tuttavia, lo stesso studio ha anche rivelato che la protezione era moderata e limitata nel tempo, poiché nonostante la vaccinazione i pazienti oncologici potevano contrarre l'infezione, con ricovero ospedaliero e alto rischio di mortalità, richiedendo dosi di richiamo continue come misura preventiva [85].

Infatti, la risposta dei linfociti T (che è la più importante per combattere le infezioni virali) nei pazienti oncologici era debole anche dopo la terza dose [73]. A questo proposito, sono state sollevate preoccupazioni circa la possibilità che più richiami possano indurre l'esaurimento delle cellule T CD8+ insieme ad un aumento dell'espressione di PD1 [86]. In linea con quanto sopra, i pazienti con leucemia linfocitica cronica hanno mostrato una inefficiente risposta delle cellule T CD4+ e CD8+ memoria alla proteina Spike virale otto mesi dopo due dosi del vaccino a mRNA Comirnaty (BNT162b2) [87]. Nel complesso, questi studi mettono in discussione l'ipotesi che la vaccinazione contro la COVID-19 sia benefica in termini di protezione dall'infezione da COVID-19 e dagli esiti clinici, 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, vaccino anti-COVID-19 a mRNA e cancro

Non possiamo chiudere questa prima sezione introduttiva senza menzionare alcuni casi clinici che suggeriscono un effetto paradossale dell'infezione da SARS-CoV2 e della vaccinazione anti-COVID-19, in combinazione o da sole, associato a una regressione parziale e transitoria del cancro. In una piccola coorte di pazienti oncologici sottoposti a immunoterapia con checkpoint, quattro settimane dopo la terza dose del vaccino Comirnaty si è osservato un aumento del numero assoluto di cellule NK circolanti, non di cellule T e B, e questi pazienti hanno mostrato una ridotta probabilità di progressione della malattia entro sei mesi dalla vaccinazione [88]. Da notare che si tratta della stessa coorte in cui un quinto dei soggetti con elevata risposta anticorpale alla vaccinazione ha sviluppato tiroidite autoimmune [83].

Uno studio recente dimostra che alcuni pazienti affetti da forme aggressive di cancro della pelle e dei polmoni che hanno ricevuto vaccini a mRNA contro la COVID-19 entro cento giorni dalla terapia con checkpoint immunitari hanno registrato un aumento della risposta dell'interferone di tipo I che ha potenziato la risposta delle cellule T e portato a un miglioramento della sopravvivenza di alcuni mesi [89].

Nella loro rassegna, Meo et al. descrivono i casi clinici di nove pazienti con neoplasie ematologiche (tra cui linfomi, leucemie e mielomi) e cinque pazienti con tumori solidi (due tumori renali e tre tumori colorettali) in cui è stata osservata una remissione spontanea temporanea (la più lunga è durata fino a 12 mesi) a seguito dell'infezione da SARS-CoV2 [90]. Le spiegazioni fornite dagli autori per questo effetto includono un possibile effetto oncolitico diretto del virus nei linfociti maligni infetti e la stimolazione delle cellule T citotossiche da parte delle citochine pro-infiammatorie all'interno del microambiente del tumore solido, sebbene non siano stati condotti studi meccanicistici per confermare tali attività biologiche e immunologiche. In letteratura sono riportati anche tre casi di regressione parziale del cancro in seguito alla vaccinazione anti-COVID-19. In un caso, un paziente con diagnosi di carcinoma mioepiteliale della parotide sinistra e possibili noduli metastatici nel polmone ha ricevuto due dosi del vaccino Moderna mRNA-1273 COVID-19, a cui ha avuto una grave reazione avversa che si è risolta entro due settimane, e nei 9 mesi successivi ha mostrato una riduzione del 73% della massa tumorale associata a un cambiamento fenotipico nel microambiente immunitario del tumore da un fenotipo pro-tumorigenico (caratterizzato da macrofagi M2) a un fenotipo pro-infiammatorio antitumorale arricchito di cellule T CD8+ [91]. In un paziente affetto da linfoma cutaneo anaplastico a grandi cellule primario (pcALCL) che presentava recidiva e noduli polmonari multipli (sospetti di metastasi) dopo la terapia, è stata osservata una marcata regressione delle lesioni dei linfonodi cervicali e dei polmoni una settimana dopo la somministrazione di una dose di vaccino Comirnaty, suggerendo una possibile correlazione causale [92]. Gli autori, tuttavia, menzionano correttamente che il pcALCL spesso va incontro a regressione spontanea. Un terzo caso riguarda un paziente con diagnosi di carcinoma cutaneo a cellule di Merkel (MCC) in cui si è osservata la regressione di un linfonodo ascellare metastatico ingrossato dopo la terza dose di vaccino Comirnaty [93]. 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 delle piccole lesioni metastatiche, possibilmente 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 una 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 [94]. Quest'ultimo caso evidenzia la complessa interazione tra la risposta immunitaria dell'ospite nei pazienti oncologici, la COVID-19 e la vaccinazione anti-COVID-19 a mRNA. Questi pochi casi clinici rimangono aneddotici e presentano importanti limitazioni per stabilire una correlazione causale o una generalizzazione, soprattutto se si considera la mancanza di una chiara spiegazione meccanicistica, l'insufficiente riproducibilità e il numero maggiore di casi in cui tale effetto non è stato segnalato o, al contrario, è stato segnalato un effetto opposto, come discusso nei paragrafi seguenti.

4. Il SARS-CoV2 e/o il vaccino anti-COVID-19 a mRNA 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 vaccino anti-COVID-19 mRNA possano causare il cancro o peggiorare la prognosi di tumori preesistenti.

Abbiamo appreso che il cancro è una malattia proliferativa e invasiva in continua evoluzione, derivante dall'accumulo di alterazioni genetiche ed epigenetiche nelle cellule parenchimali, la cui crescita e diffusione sono facilitate da fattori microambientali. I noduli pre-neoplastici, le micrometastasi e la malattia residua (dopo la chirurgia citoreducente e la terapia antitumorale) possono rimanere stabili per decenni in uno stato dormiente a causa di un insufficiente apporto sanguigno (dormienza angiogenica), di un'efficiente soppressione immunitaria (dormienza immuno-mediata) e di un'autofagia sovraregolata (dormienza delle cellule tumorali mediata dall'autofagia) [95-97].

L'infiammazione dei tessuti è la causa principale dell'interruzione della dormienza e della crescita del cancro, poiché promuove la neoangiogenesi e la soppressione immunitaria, inibendo al contempo l'autofagia cellulare [95,98-100]. 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 terreno" [101].

Un'altra caratteristica importante delle cellule tumorali è l'alterazione del metabolismo del glucosio e degli aminoacidi, per cui il glucosio viene preferenzialmente glicolizzato con la produzione di acido lattico, mentre i mitocondri utilizzano preferenzialmente la glutammina per il ciclo di Krebs [102].

Pertanto, per indurre o promuovere la carcinogenesi, il virus e il vaccino a mRNA devono possedere una o più delle seguenti capacità: 1. indurre mutagenesi genica; 2. indurre cambiamenti epigenetici; 3. interferire con i percorsi oncogenici e soppressori dei tumori che controllano il comportamento e il destino delle cellule, 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-vaccinale trascritto inversamente possano integrarsi nel genoma cellulare e causare mutagenesi genica sia ritenuta estremamente improbabile, tutti gli altri eventi sono stati effettivamente associati all'infezione da SARS-CoV2 e alla vaccinazione anti-COVID-19. Questi concetti sono illustrati schematicamente nella Figura 1.

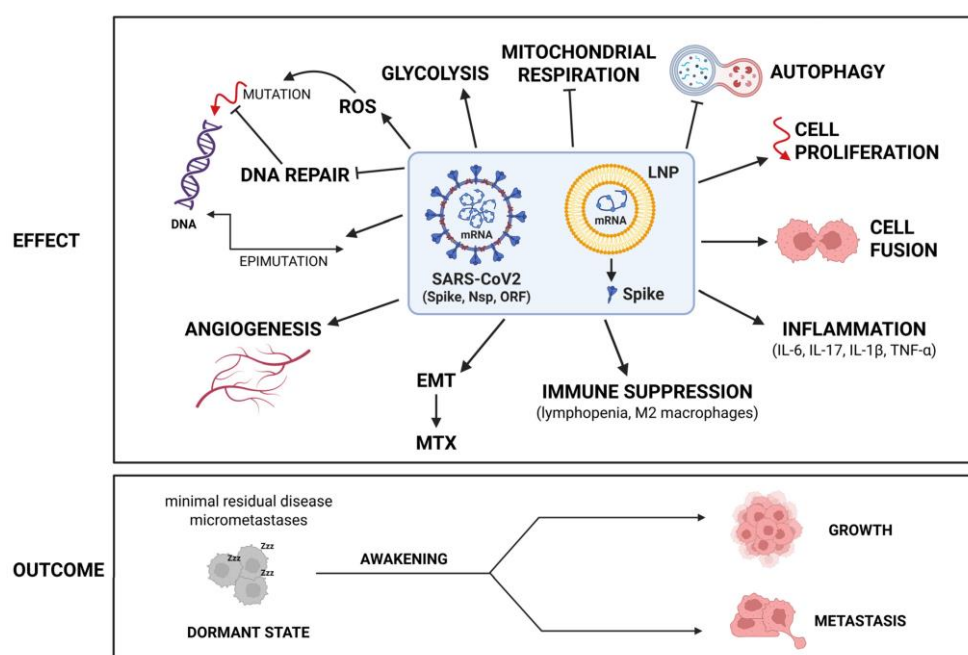


Figura 1. Il SARS-CoV2 e il pro-vaccino mRNA anti-COVID-19 possono innescare diversi percorsi pro-cancerogeni, compromettendo al contempo i processi antitumorali. Il virus e il vaccino pro-mRNA condividono alcuni di questi effetti innescati dalla proteina Spike (sebbene la Spike vaccinale sia modificata), mentre altri effetti sono specifici del virus (innescati dalle proteine virali) o del vaccino pro-mRNA (l'LNP), come descritto in dettaglio nelle sezioni seguenti.

Sebbene alcuni eventi siano associati in modo univoco alla peculiare struttura fisico-chimica del virus o del vaccino anti-COVID-19 a mRNA, 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 che favorisce il cancro, comune all'infezione da SARS-CoV2 e ai vaccini anti-COVID mRNA, è l'infiammazione.

5. Il virus SARS-CoV2 e il cancro

Recenti studi hanno evidenziato la possibilità che l'infezione da SARS-CoV2 possa creare le condizioni per la progressione del cancro [103,104]. Un sospettato speciale e ovvio è l'IL-6, dato il suo ruolo nell'infiammazione associata alla COVID-19 [105]. 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 ACE2 e AXL del SARS-CoV2

Nei pazienti infetti da SARS-CoV2, così come nei soggetti vaccinati con mRNA anti-COVID-19, i livelli di ACE2 legati alla membrana e circolanti risultano diminuiti a causa dell'attacco della proteina Spike, e questo è stato collegato a infiammazione, trombosi e ipertensione [106-108]. La deplezione di ACE2 potrebbe avere un ruolo nella carcinogenesi? L'ACE2 è una peptidasi che si trova legata alla membrana sulla superficie delle cellule endoteliali ed epiteliali e in forma solubile nella circolazione. Ha un ruolo fondamentale nel sistema renina-angiotensina, che controlla il funzionamento cardiovascolare. In breve, il fegato secerne nel sangue l'angiotensinogeno che viene trasformato in angiotensina I (AngI) dalla renina (secreta dai reni), e l'AngI viene ulteriormente trasformata dall'enzima ACE (enzima di conversione dell'angiotensina; espresso in particolare, ma non esclusivamente, nelle cellule epiteliali dei polmoni) nell'angiotensina II (AngII), un vasocostrittore che può essere infine trasformato dall'ACE2 nel peptide vasodilatatore Ang1-7. Pertanto, mentre l'AngII favorisce l'ipertensione, l'Ang1-7 contrasta l'ipertensione, attenua l'infiammazione e previene le tromboembolie [108]. Inoltre, l'AngII ha attività mitogeniche e angiogeniche e inibisce l'apoptosi delle cellule tumorali, mentre l'Ang1-7 inibisce l'angiogenesi e la crescita del cancro [109,110]. Coerentemente, è stato riportato che l'ACE2 inibisce l'angiogenesi e previene la metastasi in modelli di cancro al seno e al polmone [111-113]. È stato dimostrato che la carenza di ACE2 aumenta il rischio di carcinogenesi epatica e la resistenza all'immunoterapia anti-PD-L1, promuovendo al contempo un microambiente tumorale permissivo associato a macrofagi di tipo M2, angiogenesi e cellule mieloidi immunosoppressive [114].

Il SARS-CoV2 favorisce la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) delle cellule tumorali polmonari infette, associata ad un'elevata espressione di ZEB1 e AXL e ad una diminuzione dell'espressione dell'ACE2 di membrana [115].

Nelle cellule epiteliali mammarie benigne che esprimono transgenicamente ACE2, l'esposizione alla proteina Spike SARS-CoV2 ha indotto la trascrizione di SNAIL e l'acquisizione di un fenotipo mesenchimale migratorio e invasivo [116]. Inoltre, è stato dimostrato che la proteina Spike iperglicosilata della variante gamma SARS-CoV2 induce l'EMT mediata da SNAIL e promuove la metastasi in vivo delle cellule di carcinoma mammario umano xenotraspiantate [117].

Pertanto, la deplezione di ACE2 comporta la perdita di una barriera antitumorale contro la crescita e la diffusione di (micro)tumori preesistenti, favorendo la metastasi [118-120]. In questo contesto, va notato che ACE2 può essere legato da MDM2 (mouse-double-minute 2) e successivamente ubiquitinato e degradato tramite proteasoma [121]. Da notare che MDM2 è considerata una proteina oncogena poiché può determinare la degradazione mediata dal proteasoma di TP53, una delle principali proteine soppressori tumorali (vedi Sezione 5.3). È possibile ipotizzare che l'esaurimento dell'ACE2 indotto da Spike possa lasciare MDM2 libera di legarsi e determinare la degradazione di TP53, aumentando così ulteriormente la malignità (maggiori informazioni nella Sezione 5.3).

Un altro recettore per SARS-CoV2 che potenzialmente collega la COVID-19 al cancro è AXL (Anexelekto). Si tratta di una proteina recettoriale transmembrana (il suo 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 [122]. 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 attivare vie di segnalazione oncogeniche

Le cellule di carcinoma polmonare umano A549 (pneumociti di tipo II) incubate con particelle simili al SARS-CoV(1) o con la sua proteina Spike isolata hanno mostrato la fosforilazione mediata dalla caseina chinasi II dell'ACE2 e l'attivazione della via Ras-ERK (chinasi regolata extracellulare)-AP1 [123]. Più recentemente, è stato dimostrato che la subunità S1 della proteina Spike SARS-CoV2 innesca la segnalazione ERK nelle cellule endoteliali polmonari e che questo effetto non è mediato dall'interazione con l'ACE2 [124].

Nel carcinoma polmonare A549 e nelle cellule di epatocarcinoma Huh-7.5, la proteina Spike SARS-CoV2 attiva la via MAPK-NF-κB e l'induzione a valle della sintesi di IL-6 [125]. Nelle cellule epiteliali polmonari, è stato dimostrato che SARS-CoV2 attiva la via di segnalazione di sopravvivenza del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR)-AKT insieme alla stimolazione della produzione mitocondriale di ATP [126].

Si ritiene che questo meccanismo aiuti il virus a sostenere la sua replicazione mantenendo in vita e potenziando il metabolismo energetico delle cellule infette nella fase iniziale dell'infezione. Le vie (Ras-)ERK/MAPK e AKT regolano la trascrizione, la sintesi proteica, la proliferazione cellulare e la sopravvivenza cellulare e sono iperattivate nelle cellule tumorali [127,128]. Inoltre, è stato dimostrato che le proteine Spike interagiscono con il recettore degli estrogeni e inducono la proliferazione cellulare ER α -dipendente delle cellule del cancro alla mammella [129]. Infine, uno studio in silico ha scoperto che la proteina Spike virale potenzialmente interagisce con e attiva le vie EGFR e VEGFR [130]. Non è stato ancora studiato se la segnalazione sopra descritta innescata dalla proteina Spike virale possa causare la sopravvivenza aberrante e la stimolazione della proliferazione e della migrazione delle cellule preneoplastiche infette, ma 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 oncosoppressori che svolgono un ruolo fondamentale nella progressione del cancro e nella resistenza alla terapia [131,132]. TP53 (p53) ha funzioni nucleari e citosoliche: nel nucleo, come omotetramero, si lega al 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 di BAX sulla membrana mitocondriale esterna e sulla membrana lisosomiale per indurre la morte cellulare [133]. Alcuni mutanti p53 incapaci di legarsi al DNA possono agire come "dominanti negativi" e compromettere l'apoptosi e l'autofagia [134].

In precedenza, è stata riscontrata una complessa interazione tra p53 e SARS-CoV: è stato dimostrato che p53 è in grado di inibire la replicazione virale e, d'altra parte, il virus può promuovere l'ubiquitinazione e la degradazione di p53 [135]. Data la somiglianza tra i domini coinvolti in SARS-CoV e SARS-CoV2, è ragionevole ipotizzare che anche quest'ultimo abbia una relazione simile con p53.

In questo contesto, uno studio in silico ha scoperto che il dominio C-terminale della regione heptapeptide-2 della subunità S2 (che svolge un ruolo nella fusione della membrana) ha il potenziale di legarsi alle proteine p53, BRCA-1 e BRCA-2 [136]. 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 [137] hanno saggiato 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 [137]. È importante notare che, quando le cellule tumorali sono state trattate con il farmaco chemioterapico cisplatino, che danneggia il DNA, le cellule che esprimevano Spike non sono state in grado di trascrivere p21 per bloccare il ciclo cellulare e indurre la morte cellulare.

Quando la via AKT viene attivata 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 la via EGFR-AKT e riduce l'ACE2 (vedere le sezioni 5.3 e 5.4), una combinazione che potrebbe favorire la degradazione di p53.

5.4. La proteina Spike induce la fusione cellula-cellula: un passo verso la trasformazione cancerosa?

La fusione cellula-cellula è un fenomeno ben noto caratteristico del cancro che porta alla formazione di 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 [138].

Nel microambiente tumorale, le cellule tumorali possono aumentare il loro potenziale maligno fondendosi con cellule staminali mesenchimali, fibroblasti e macrofagi [139]. Inoltre, la formazione di tali sincizi all'interno del microambiente tumorale potrebbe favorire l'evasione immunitaria delle cellule tumorali in seguito all'intrappolamento delle cellule T e NK (formando "strutture cell-in-cell"), portando così alla linfopenia [140].

La fusione cellulare è relativamente rara nei tumori spontanei, ma questo evento potrebbe essere favorito dall'infezione da SARS-CoV2. La presenza del sito polibasico sensibile alla furina aumenta la proprietà fusogena della subunità S2 della proteina Spike, che può portare alla formazione di sincizi [140]. Ciò accade quando una cellula infettata 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 [141,142]. Si ritiene che questo processo aumenti l'infettività cellula-cellula.

È interessante notare che l'idrossiclorochina, un inibitore dell'acidificazione endosomiale-lisosomiale e della formazione di autolisosomi, è risultata in grado di inibire questo processo [140], il che avvalorava l'uso di questo farmaco per la profilassi della COVID-19 [143].

Dato che ACE2 e AXL sono altamente espressi nelle cellule epiteliali tumorali 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 un maggiore potenziale metastatico [144,145].

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

L'autofagia è un processo di degradazione lisosomiale che elimina le strutture subcellulari danneggiate e ridondanti e mantiene l'omeostasi dei tessuti, tenendo sotto controllo la proliferazione e la migrazione cellulare [146]. L'autofagia ha lo scopo di intrappolare all'interno dell'autofagosoma (una vescicola a doppia membrana che origina dal reticolo endoplasmatico) qualsiasi agglomerato proteico citosolico e organello che perturba l'omeostasi cellulare e di dirigerne la degradazione mediante fusione con i lisosomi, organelli acidi dotati di un'ampia gamma di enzimi idrolitici [146]. La perturbazione della via dell'autofagica ha effetti negativi sull'omeostasi cellulare e potrebbe favorire il fenotipo maligno [147]. In particolare, la disregolazione dell'autofagia nelle cellule tumorali può invece favorire la sopravvivenza contro le terapie antitumorali [148]. Come vedremo, la disregolazione dell'autofagia si verifica nelle cellule infettate da SARS-CoV2.

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 e fuoriuscita dalla cellula [149,150]. In particolare, le proteine non strutturali NSP15 e NSP6 possono dirottare la via 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 [149]. In questo modo, il virus sfuggirà alla degradazione lisosomiale e dirotterà invece gli autofagosomi nascenti verso la formazione di vescicole a doppia membrana per il suo assemblaggio [35,149]. Un altro studio ha scoperto che l'ORF10 del SARS-CoV2 si localizza nei mitocondri dove si lega alla proteina di segnalazione antivirale mitocondriale e ne dirige la degradazione tramite mitofagia [151]. Nell'infezione da SARS-CoV2, l'autofagia svolge un ruolo importante nella protezione delle cellule dalla morte [152], ad esempio proteggendo le cellule immunitarie infette dalla piroptosi attraverso la degradazione dell'inflamosoma [37,38]. Infine, da ricordare che FYCO1 (FYVE and coiled-coil domain autophagy adaptor 1), uno dei geni di suscettibilità all'infezione da SARS-CoV2 [56], 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 tumorali della mammella e della cervice uterina [153,154].

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

La correlazione tra il metabolismo del glucosio e l'infezione da SARS-CoV2 è emersa con l'osservazione che la glicemia incontrollata era un fattore di rischio per la COVID-19 [155]. Una caratteristica importante delle cellule tumorali è l'alterazione del metabolismo del glucosio nota come effetto Warburg, per cui le cellule tumorali assorbono avidamente il glucosio che viene completamente glicolizzato nel citosol (per fornire substrati per la sintesi dei nucleosidi) invece di essere completamente ossidato attraverso la respirazione mitocondriale [156]. 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 [157].

È stato riportato che SARS-CoV2 induce una diversione del metabolismo in senso glicolitico nei macrofagi polmonari infetti [158]. Dal punto di vista meccanicistico, l'ORF3a del SARS-CoV2 induce la produzione di ROS mitocondriali che stabilizzano l'HIF-1 α , che a sua volta promuove la glicolisi [159]. Una simile diversione in senso glicolitico potrebbe verificarsi anche nelle cellule epiteliali infettate dal SARS-CoV2, e questo sarebbe un ulteriore fattore nel caso delle cellule preneoplastiche.

A chiudere il cerchio, l'IL-6, che guida la tempesta di citochine nella COVID-19, induce il metabolismo glicolitico nelle cellule tumorali e promuove la fenocconversione dei fibroblasti stromali in fibroblasti permissivi associati al cancro attraverso l'inibizione dell'autofagia [160,161].

Nelle cellule tumorali, esiste un'interazione tra il metabolismo alterato del glucosio e la respirazione mitocondriale [102]. I mitocondri disfunzionali producono radicali ossidativi (ROS) che possono attivare l'inflammosoma con la produzione e la secrezione di citochine infiammatorie. Il ruolo dei ROS nello sviluppo e nella progressione del cancro dipende dalla quantità prodotta: livelli da bassi a moderati innescano la proliferazione e la migrazione cellulare, mentre livelli elevati di ROS danneggiano le proteine, le membrane e il DNA e inducono la morte cellulare [162]. In particolare, i ROS possono indurre o inibire l'autofagia (e in particolare la mitofagia) con conseguenze opposte nella tumorigenesi e nella metastasi [163].

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

5.7. Il SARS-CoV2 scatena una tempesta di citochine infiammatorie e induce la deplezione delle cellule immunitarie, creando un microambiente favorevole alle recidive e alle metastasi

I monociti e i macrofagi infettati dal SARS-CoV2 isolati dai polmoni dei pazienti affetti da COVID-19 producono enormi quantità di citochine pro-infiammatorie come IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IFN- α , β e λ , che precedono la cosiddetta tempesta di citochine e allo stesso tempo attenuano la risposta immunitaria delle cellule T [158]. Questa produzione di citochine è diretta dall'HIF-1 α in risposta ai ROS mitocondriale e può, infatti, essere prevenuta da antiossidanti come l'N-acetilcisteina [158]. Da notare che la secrezione di citochine dai monociti infettati da SARS-CoV2, e in particolare dell'IL-1 β , inibisce la proliferazione dei linfociti T CD4+ e CD8+ e aumenta l'espressione superficiale del PD-1 nei linfociti CD4, a indicare l'esaurimento delle cellule immunitarie [158]. Questi risultati sono coerenti con l'associazione segnalata 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 diminuzione di ACE2 indotta da Spike [167].

Le citochine proinfiammatorie reclutano cellule soppressive di origine mieloide che creano un microambiente permissivo per la crescita tumorale 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 al 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 dal TGF- β 2 delle cellule tumorali metastatiche [171]. A complicare ulteriormente le cose, l'asse GAS6-AXL induce l'autofagia nei macrofagi, inibendo l'attivazione dell'inflammosoma e il rilascio di IL-1 β e IL-18, mitigando così l'infiammazione [172]. L'IL-6, principale responsabile della tempesta citochinica [173], è una citochina pro-tumorigenica in quanto promuove la proliferazione e la migrazione delle cellule tumorali, interrompe la dormienza delle cellule tumorali e peggiora la prognosi dei pazienti oncologici attraverso l'inibizione dell'autofagia [98,174].

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 più elevato nei pazienti infetti da SARS-CoV-2 e la dimostrazione che l'IL-6 associata all'infezione da SARS-CoV2 può risvegliare cellule di carcinoma mammario dormienti metastatizzate nel polmone dei topi supportano questa possibilità [175]. Gli effetti cellulari e sistemici e le possibili conseguenze correlate al cancro dell'infezione da SARS-CoV2 sono illustrati schematicamente nella Figura 2.

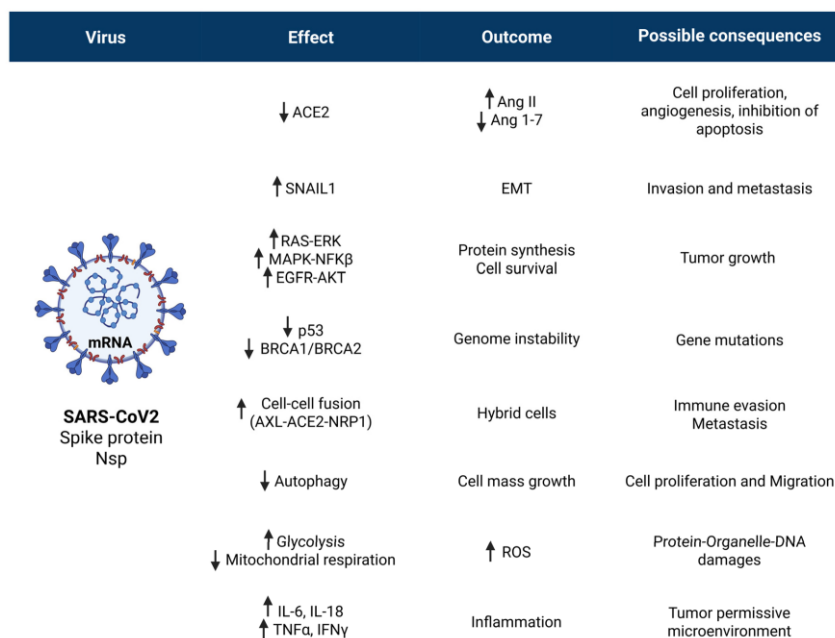


Figura 2. L'infezione da SARS-CoV2 può provocare effetti pro-tumorigenici influenzando l'omeostasi cellulare e stromale. Nella cellula, la proteina spike e altre proteine virali possono causare la deplezione dell'ACE2, innescare vie di sopravvivenza e proliferazione cellulare, inibire l'autofagia, promuovere la fusione cellula-cellula e alterare il metabolismo con produzione di ROS, mentre nello stroma l'infezione virale può determinare un microambiente infiammatorio e immunodeficiente che favorisce lo sviluppo del tumore. Per i dettagli, consultare il testo. Le frecce verso l'alto indicano "induzione, iper-regolazione, stimolazione"; le frecce verso il basso indicano "deplezione, ipo-regolazione, inibizione".

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

Entrambi i vaccini anti-COVID-19 a mRNA BNT162b2 e mRNA-1273 sono costituiti da nanoparticelle lipidiche contenenti l'mRNA completo (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 µg/0,3 mL e 100 µg/0,5 mL) e la composizione chimica delle nanoparticelle lipidiche (il lipide ionizzabile cationico è ALC-0315 e SM102, rispettivamente) [176]. Per prevenire la rapida degradazione del mRNA pro-vaccino all'interno delle cellule trasfettate, tutte le uridine sono state sostituite da N1-metil-pseudouridina e diversi codoni sono stati modificati nel loro terzo nucleoside per ottimizzare l'efficienza di traduzione [176].

La Spike vaccinale è identica alla proteina virale (ha il sito di scissione sensibile alla furina per la divisione nelle subunità S1 e S2) ad eccezione delle sostituzioni degli amminoacidi 986 K (lisina) e 987 V (valina) con due proline per fissare la proteina nella forma pre-fusione [176]. Sebbene stabilizzato nella conformazione pre-fusione, la Spike vaccinale può legarsi ad ACE2 ed essere scisso dalla furina [177]. Le modifiche di cui sopra possono spiegare perché l'mRNA e la proteina intatta o i frammenti della Spike vaccinale persistono nella circolazione per lungo tempo e possono essere trovati in organi distanti dal sito di iniezione del vaccino (deltoide) [178-181].

Inoltre, l'mRNA vaccinale e la proteina 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 [108,183,184]. La tecnologia del vaccino a mRNA si basa sulla sintesi endogena dell'immunogeno (in questo caso, la proteina Spike) che viene ulteriormente elaborata dalle cellule presentanti l'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 sia sintetizzata all'interno delle cellule ospiti e che parti 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 con mRNA anti-COVID-19 sono stati trattati in altri articoli [108,183,184,186,187] e non sono oggetto del presente 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 l'mRNA anti-COVID-19 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 specifici del vaccino a mRNA, 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 di vaccinazione che prevede diverse somministrazioni in un arco di tempo troppo breve. Quest'ultimo ha delle implicazioni in quanto espone la persona vaccinata a un maggiore rischio di infezione, facilitando così l'esposizione agli effetti collaterali del SARS-CoV2 sopra descritti.

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 possono 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 mostra proprietà pro-cancerogene simili a quelle della proteina Spike virale

La proteina Spike vaccinale condivide caratteristiche strutturali molto simili a quelle della proteina Spike virale in termini di legame con i recettori di superficie e quindi di attivazione di vie di segnalazione 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 Sezione 5.1); (ii) attivare le vie oncogeniche ERK/MAPK, EGFR-AKT, AXL e SNAIL-TGF β (vedere Sezioni 5.1 e 5.2); (iii) interagire con gli ER nelle cellule del cancro alla mammella (vedere Sezione 5.2), (iv) interferire con la stabilità e l'attività trascrizionale del soppressore tumorale TP53 (vedere Sezione 5.3); (v) indurre la formazione di sincizi (vedere Sezione 5.4).

Gli effetti conseguenti di queste azioni includono la promozione della proliferazione cellulare e della migrazione cellulare, l'induzione dell'EMT e l'inibizione della morte cellulare, come discusso in dettaglio nella Sezione 5.

È importante sottolineare che la breve protezione indotta dai vaccini a mRNA contro la 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 si attivino questi percorsi pro-cancerogeni non genotossici.

6.2. Effetti molecolari, biochimici, genetici ed epigenetici del vaccino a mRNA: ipotesi sull'imprevedibile

A causa della protezione brevettuale, i dati sulla tecnologia di produzione e sul controllo di qualità dei vaccini a mRNA contro la COVID-19 sono scarsi [176]. Quanto segue è quindi inevitabilmente teorico e basato sulle limitate informazioni disponibili. La trascrizione in vitro diretta dalla RNA polimerasi T7 di uno "stampo" di DNA 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 trascrizioni abortive corte di varia lunghezza. La presenza sul mercato di diversi lotti di vaccini con composizione diversa a causa della produzione e del controllo qualità non standardizzati rimane controversa, negata da alcuni studi e confermata da altri [176,188]. A questo proposito, è stato riscontrato che alcuni lotti di BNT162b2 contenevano in media solo il 50% di mRNA intatto codificante Spike, mentre il resto era costituito da frammenti di varie lunghezze [188,189]. Questi frammenti potrebbero teoricamente fungere da spugne per una varietà di mRNA cellulari e compromettere la sintesi delle relative proteine. Tuttavia, la sequenza di questi frammenti non è mai stata rivelata 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 proteine, causando spostamenti della cornice di lettura dei codoni con la conseguenza di sintetizzare proteine non intenzionali [190] che potrebbero avere conseguenze imprevedibili [191]. È piuttosto rassicurante che un mRNA sintetico simile all'mRNA codificante Spike BNT162b2 con N1-metilpseudouridina al 100% sia stato trovato tradotto in proteina Spike intatta quando espresso nelle cellule HEK293 [192]. In vivo, la storia è diversa. Gli mRNA contenenti N1-metilpseudouridina non stimolano efficacemente le cellule dendritiche, con una ridotta produzione di interferone di tipo I (che esercita funzioni antitumorali) e una diminuzione dell'attività citotossica dei linfociti T, e questo potrebbe essere rilevante per la risposta immunitaria antitumorale [193]. Coerentemente, la vaccinazione con BNT162b2 modula le risposte immunitarie innate aumentando la produzione delle citochine infiammatorie IL-1 β e IL-6, mentre diminuisce quella dell'IFN- α [194].

Tale scenario immunosoppressivo e permissivo nei confronti dei tumori è stato riportato in un modello in vivo di melanoma (che esprime OVA) per la 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 con mRNA non modificato ha provocato effetti antitumorali caratterizzati da una forte infiltrazione di cellule dendritiche DC CD40+ e cellule T secernenti IFN- γ specifiche per OVA, la vaccinazione con mRNA modificato con pseudo-uridina ha notevolmente ridotto l'immunogenicità (diminuzione della produzione di IFN- γ e delle cellule T CD8+ produttrici di TNF α) nonostante la massima efficienza di traduzione, con conseguente aumento della crescita tumorale e del numero di metastasi polmonari [195].

L'editing dell'adenosina in inosina nell'RNA è un processo co-trascrizionale catalizzato dall'adenosina deaminasi ADAR1 che agisce su porzioni a doppio filamento dell'RNA immaturo e può potenzialmente determinare cambiamenti nel trascrittoma e nel proteoma, poiché l'inosina viene letta come guanosina. La modifica 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. L'iperespressione di ADAR1 e l'aumento complessivo della modifica dell'RNA sono stati associati al fenotipo maligno [196]. Uno studio recente ha dimostrato che l'espressione di ADAR1 nel sangue dei vaccinati aumenta con il numero di dosi di pro-vaccino mRNA anti-COVID-19 [197].

Sebbene questa osservazione non sia sufficiente per stabilire un possibile legame con il cancro, è piuttosto preoccupante che tra i primi tre geni con un editing A-to-I significativo vi sia la proteina fosfatasi Slingshot (SSH), una fosfatasi cofilina nota per promuovere l'invasività e le metastasi del cancro [198].

Un altro aspetto preoccupante del vaccino a mRNA contro la COVID è che l'ottimizzazione con guanosina-citosina (GC) arricchita e N1-metilpseudouridina potrebbe favorire la formazione di tetradi di guanina chiamati G4 (G quadruplex), noti per destabilizzare il DNA e spesso presenti nei tumori [199,200]. Il G quadruplex è un bersaglio preferenziale del complesso repressore Polycomb II, che esercita un controllo epigenetico sulla trascrizione genica [200]. Tuttavia, per provocare un possibile effetto dannoso sui meccanismi di trascrizione e riparazione del DNA, l'mRNA (frammenti) ricco di G del vaccino dovrebbe ricollocarsi nel nucleo della cellula. Questa eventualità sembra molto improbabile, anche se non può 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 l'mRNA Spike), sono state trovate tracce di impurità del DNA nel vaccino BNT162b2 mRNA [201], anche se il significato biologico di questa scoperta è ancora sconosciuto e merita ulteriori approfondimenti.

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

Nella Sezione 5.7 abbiamo discusso i meccanismi molecolari e cellulari attraverso i quali il SARS-CoV2 potrebbe interrompere la dormienza tumorale. Rispetto all'infezione da SARS-CoV2, l'iniezione del LNP-mRNA pro-vaccino comporta un ulteriore stress per il microambiente tumorale per i seguenti motivi: 1. La vaccinazione ripetuta sposta la risposta immunogenica verso una risposta tollerogenica e pro-infiammatoria e una soppressione complessiva della risposta immunitaria; 2. La componente lipidica della nanoparticella è fortemente infiammatoria. A causa della breve durata della protezione offerta dal vaccino anti-COVID-19 mRNA, è stata raccomandata una vaccinazione ripetuta in media

ogni 6 mesi. Tuttavia, i richiami ripetuti con vaccini Spike mRNA modulano il sistema immunitario adattativo, portando a un passaggio da una risposta immunitaria a una tollerogenica.

Dopo tre dosi, in quasi la metà dei vaccinati è stato osservato un cambiamento di classe dalle IgG1 e IgG3 immunoreattive alle IgG4 tollerogeniche [63]. 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 al recettore della proteina Spike del SARS-CoV2 nei topi hanno confermato che i richiami ripetuti determinano una condizione di tolleranza immunitaria umorale e cellulare [203]. Vale la pena notare che una ricerca bibliografica e una meta-analisi hanno rilevato che livelli elevati di IgG4 aumentano il rischio di sviluppare il cancro, in particolare il cancro al pancreas e il linfoma [204]. È stato dimostrato che la concentrazione locale di IgG4, indipendentemente dalla specificità dell'antigene, favorisce l'evasione immunitaria nel microambiente tumorale, inibendo la citotossicità del cancro mediata dalle 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 vaccinazioni multiple con vaccini anti-COVID-19 a mRNA causano l'esaurimento delle cellule T e un aumento dell'espressione di PD-1 [86]. 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]. A contribuire ulteriormente all'interruzione del microambiente tumorale immunitario associato alla dormienza è il fatto che questi vaccini pro-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, una conversione delle cellule T di memoria verso il fenotipo CD8 IL-17+ pro-infiammatorio [84]. È noto che l'IL-17 promuove la proliferazione delle cellule tumorali oltre a compromettere la risposta antitumorale mediata dai linfociti 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 questi fattori di crescita potrebbero interrompere la dormienza tumorale mediata dall'autofagia [98,174] e dall'angiogenesi [211].

A contribuire ulteriormente a un microambiente infiammatorio potenzialmente tumorigenico è il componente LNP, che si ritiene funzioni come adiuvante stimolatore immunitario. È stato dimostrato che il componente cationico LNP del vaccino a mRNA induce il rilascio di citochine infiammatorie (principalmente IL-6, $\text{TNF}\alpha$ 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 da radiazioni" che si manifesta nei pazienti oncologici pochi giorni dopo la seconda dose del vaccino a mRNA BNT162b2 [213].

Nel complesso, la vaccinazione continuativa con questi vaccini a mRNA contro la 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 delle vie AXL e VEGFR che, nel loro insieme, favoriscono il risveglio dei tumori dormienti e la progressione del cancro. Gli effetti cellulari e sistemici e le possibili conseguenze correlate al cancro della vaccinazione anti-COVID-19 a mRNA sono illustrati schematicamente nella Figura 3.

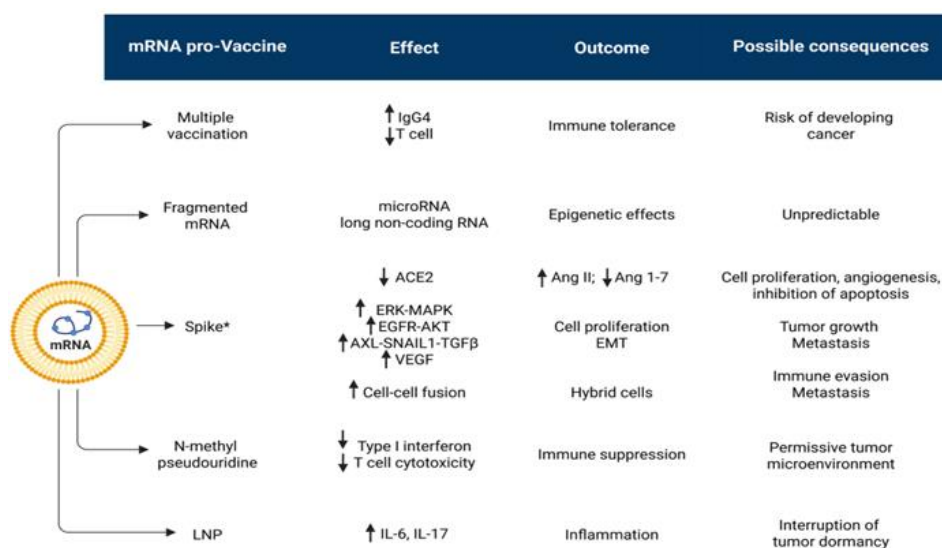


Figura 3. Le vaccinazioni anti-COVID-19 a mRNA possono provocare effetti pro-tumorigenici influenzando l'omeostasi cellulare e stromale. Le dosi multiple, necessarie per mantenere la protezione immunitaria, possono portare a un microambiente tumorale infiammatorio e immunotollerante, insieme alla stimolazione dell'angiogenesi, che insieme creano le condizioni per il risveglio dei tumori dormienti. La presenza di un mRNA intrinsecamente anomalo (ricco di N-metil-pseudouridina) e di frammenti di mRNA, insieme agli effetti mediati dalla proteina Spike sulla segnalazione dei recettori di membrana, può introdurre ulteriori rischi che favoriscono la malignità.

Per i dettagli, consultare il testo. (* indica che la proteina Spike codificata dal mRNA pro-vaccino presenta aminoacidi modificati). Le frecce verso l'alto indicano "induzione, iper-regolazione, stimolazione"; le frecce verso il basso indicano "deplezione, ipo-regolazione, inibizione".

7. Dati dal mondo reale: casi clinici che collegano la vaccinazione anti-COVID-19 a mRNA 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 vaccini a mRNA contro la COVID-19. Non esistono ricerche specifiche incentrate sulla prognosi del cancro e sugli eventi fatali nei pazienti oncologici vaccinati in relazione alla COVID-19, ad eccezione di uno studio che riporta la correlazione causale in due pazienti su tre [71].

E i dati provenienti dal mondo reale? Recentemente, uno studio retrospettivo basato sulla popolazione condotto su un ampio gruppo di individui non vaccinati (595.007) e vaccinati (2.380.028) a Seul (Corea del Sud), in cui sono state misurate le incidenze cumulative e il corrispondente rapporto di rischio dei tumori un anno dopo la vaccinazione contro la COVID-19, ha riscontrato un'associazione tra la vaccinazione e un aumento del rischio di tumori alla tiroide, allo stomaco, al colon-retto, al polmone, alla mammella 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 con mRNA contro la COVID-19 e il cancro, ci basiamo sui casi clinici riportati in letteratura.

Le tabelle 1 e 2 riassumono i casi noti, riferendosi rispettivamente ai vaccini anti-COVID-19 a mRNA di Pfizer e Moderna (tabella 1) e ad altri tipi di vaccini genetici anti-COVID-19 (tabella 2).

Sebbene, se considerati singolarmente, i casi clinici possano essere liquidati come fatti aneddotici, se considerati nel loro insieme, una serie di segnalazioni che convergono sulla stessa conclusione dovrebbe destare sospetti e stimolare una discussione nella comunità scientifica.

Tabella 1. Casi clinici che mettono in relazione il cancro con i pro-vaccini mRNA contro la COVID-19.

Malattia (insorgenza)	Caratteristiche cliniche	Caratteristiche istologico-biologiche	Tipo di Vaccino	Ref.
Linfoma T angioimmunoblastico (insorgenza 6 mesi dopo la seconda dose)	Uomo di 66 anni presentava linfadenopatie; aumento del numero, delle dimensioni e dell'attività metabolica dei linfonodi 8 giorni dopo la terza dose	Mutazioni genetiche: RHO, TET2, DNMT3A, IDH2	BNT162b2 (marzo, aprile, settembre 2021)	[215]
Recidiva di malattia linfoproliferativa ascellare (2 giorni dopo la prima dose)	Uomo di 79 anni in remissione da un linfoma anaplastico cutaneo primario a grandi cellule guarito due anni prima; si presentava con tumore ulcerato con eritema circostante	Disturbo linfoproliferativo CD-30-positivo; riarrangiamento del gene TCR corrispondente al precedente clone del 2019	BNT162b2	[216]
Linfoma a cellule B della zona marginale nodale (improvvisa comparsa di massa temporale il giorno dopo la prima dose)	Una donna di 80 anni si è presentata con linfadenopatie multiple (n. 12) alla settimana 6 dalla prima dose (settimana 3 dalla seconda dose); aumento del numero (>22) e delle dimensioni (2,5×) in dieci settimane	Cellule linfoidi positive per CD20, CD79a e BCL-2; negative per CD3, BCL6	BNT162b2 (2 dosi, a distanza di 3 settimane)	[217]
Linfoma non Hodgkin diffuso a grandi cellule B (comparsa di una massa cervicale una settimana dopo la seconda dose)	Una donna di 58 anni che presentava una massa tumorale all'angolo della ghiandola parotide sinistra in progressiva crescita da giugno a settembre con linfonodi reattivi multipli, e infine operata nell'ottobre 2021	NHL DLBC confermato positivo per CD20, PAX5 e negativo per CD30, AE1/AE3; positività Ki-67 all'85%	BNT162b2 (22 maggio; 12 giugno 2021)	[218]
Linfoma maligno extranodale non Hodgkin a cellule T/NK (lesioni ulcerative comparse 3 giorni dopo la prima dose)	Uomo di 53 anni presentato (dicembre 2021) con lesioni ulcerative multiple orali comparse poco dopo la prima dose e peggiorate dopo la seconda dose	Proliferazione tumorale con cellule T positive per CD3 e CD7, granzima B, CD30; negative per CD4, CD8 e CD20	BNT162b2, 6 novembre; 28 novembre 2021	[218]
(A) Leucemia linfoblastica acuta (due giorni dopo la prima dose di vaccino a mRNA); (B) recidiva di leucemia linfoblastica acuta B (dopo la prima dose di vaccino a mRNA); (C) recidiva di leucemia mieloide acuta (dopo il richiamo con BNT162b2)	(A) Donna di 49 anni con petecchie e bicitopenia, con diagnosi di leucemia linfoblastica acuta a cellule B; (B) Donna di 47 anni; con diagnosi di linfoma a cellule B avvenuta due anni prima, in remissione negli ultimi 14 mesi; (C) Donna di 67 anni; con diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) nel 2007 e in remissione negli ultimi 14 anni dopo il trapianto di midollo osseo. Ha ricevuto due dosi di vaccino inattivato contro il SARS-CoV2 a luglio 2021 e mRNA BNT162b2 a settembre 2021.	(A) B-ALL: il midollo osseo ha mostrato il 20-30% di cellule blastiche colorate con TdT diffusamente positiva per CD19; (B) bicitopenia e blasti; (C) 90% di blasti	BNT162b2	[219]

Tabella 1. Continua.

Malattia (insorgenza)	Caratteristiche cliniche	Caratteristiche istologico-biologiche	Tipo di Vaccino	Ref.
Quattro casi di leucemia mieloide acuta, uno dei quali extramidollare	(A) Uomo di 61 anni; 30 giorni dopo la terza dose di mRNA; (B) Donna di 28 anni; 2 settimane dopo la seconda dose; (C) Uomo di 72 anni; 5 settimane dopo la quinta dose; (D) Uomo di 60 anni; 1 mese dopo la quarta dose	(A) 80% infiltrazione blastica; (B) bicitopenia; infiltrazione blastica; (C) pancitopenia; 70% infiltrazione blastica; (D) sarcoma granulocitico occipitale di cellule immature CD34, CD123 e MPO positive; 30% blasti mieloidi	BNT162b2	[220]
Linfoma diffuso a grandi cellule B (la linfadenopatia è stata osservata un giorno dopo la prima dose)	Un uomo di 67 anni si è presentato con una massa di linfadenopatia sottocutanea di 6 cm nell'ascella sinistra 2 settimane dopo la seconda vaccinazione con BNT162b2	I linfociti grandi e atipici erano positivi per CD20, BCL2 e MUM-1/IRF4; negativi per CD3; positività per Ki-67 superiore all'80%	BNT162b2 (2 dosi)	[221]
Linfoma diffuso a grandi cellule B (la linfadenopatia è stata osservata due giorni dopo la prima dose)	Una donna di 80 anni si è presentata con un nodulo ascellare ingrossato di 4,1 cm che si è sviluppato 1 giorno dopo la seconda dose; due mesi dopo il nodulo è aumentato a 6 cm e sono comparse ulteriori lesioni nel mesentere e nel seno cavernoso sinistro	Linfoma DLBC a cellule B del centro germinativo positivo per CD20, BCL6, BCL2; negativo per CD3 e MUM-1/IRF4; positività Ki-67 superiore al 90%	BNT162b2 (2 dosi)	[221]
Linfoma anaplastico cutaneo primario a grandi cellule (10 giorni dopo la terza dose)	Un uomo di 76 anni ha presentato una lesione a rapida crescita nel sito di iniezione 10 giorni dopo la terza dose. Un mese dopo è stato diagnosticato un grosso tumore eritematoso di 6 cm di diametro. Regressione spontanea dopo 6 settimane.	Linfoma anaplastico a grandi cellule T1bN0M0; positivo per CD30, CD4, CD2, CD5, MUM1 e negativo per CD20, CD8, TIA1, ALK, EMA, CD56, CD123 e CD68	BNT162b2 (1st and 2nd dose) Moderna mRNA-127 (3rd dose)	[222]
Sarcoma di alto grado	Donna di 73 anni; storia di angiomiolipoma nel 2019; si è presentata con gonfiore 2-4 giorni dopo la seconda dose, sviluppato in una massa molle di 6 cm di diametro nella parte superiore del braccio destro	Sarcoma di alto grado, pleomorfo, indifferenziato, di grado 3, stadio IIIA	mRNA-1273 moderno (2 dosi)	[223]
Malattie linfoproliferative cutanee primarie	Serie di 14 casi, di cui 6 classificati come recidiva e 8 come lesioni primarie; remissione completa e parziale entro i 19 mesi di follow-up	N.A.	BNT162b2	[224]
Linfoma non-Hodgkin (poche settimane dopo la terza dose)	Un uomo di 66 anni si è presentato con una linfadenopatia ascellare destra sviluppatasi 10 giorni dopo la terza dose, che è cresciuta fino a 7 cm al minuto dopo 3 mesi	Linfoma anaplastico a grandi cellule di stadio II, ALK negativo e CD30 positivo, oltre il 90% di positività al Ki-67	BNT162b2 (Gennaio, Febbraio, Ottobre 2021)	[225]
Sarcoma di Kaposi classico congiuntivale (poche settimane dopo il richiamo del vaccino)	Donna di 75 anni con una storia oftalmologica complessa che include, tra gli altri, glaucoma uveitico OU, membrana epiretinica OU e degenerazione maculare cistoide OS, si è presentata con area congiuntivale irritata	L'epitelio congiuntivale mostra metaplasia squamosa precoce e immunocolorazione positiva con HHV8 all'interno della proliferazione vascolare positiva per CD34	BNT162b2 (tre dosi)	[226]

Tabella 1. Continua.

Malattia (insorgenza)	Caratteristiche cliniche	Caratteristiche istologico-biologiche	Tipo di Vaccino	Ref.
<i>Carcinoma basaloide, erroneamente curato come paralisi di Bell per quasi 8 mesi (i sintomi sono comparsi 4 giorni dopo la prima dose)</i>	<i>Uomo di 56 anni; nessun problema di salute pregresso; si è presentato con un tumore basaloide massiccio e aggressivamente infiltrante sul lato destro del viso, che è progredito rapidamente e ha portato il paziente al decesso. La TAC (11 mesi dopo la vaccinazione) ha rivelato la presenza di masse tumorali infiltranti nella ghiandola parotide, probabilmente di origine cutanea.</i>	<i>Il valore del D-dimero era di 1523 ng/mL (il range normale è <500 ng/mL). La biopsia ha confermato la diagnosi di carcinoma basocellulare.</i>	<i>BNT162b2 (Una dose)</i>	<i>[227]</i>
<i>Leucemia linfoblastica acuta a cellule B Philadelphia-positiva (cinque giorni dopo la vaccinazione di richiamo con vaccino mRNA bivalente)</i>	<i>Donna di 43 anni; anamnesi medica precedente insignificante; presentava splenomegalia, grave anemia e trombocitopenia insieme a leucocitosi (1,0% neutrofili, 9,0% linfociti, 0% monociti, eosinofili e basofili e 90,0% blasti)</i>	<i>Il midollo osseo mostra un'infiltrazione blastica del 68%; le cellule erano positive per CD34 e TdT, negative per CD117 e MPO. Il riarrangiamento del gene p190 BCR-ABL1 è stato identificato tramite RT-PCR</i>	<i>Cinque vaccinazioni come segue: due dosi di Oxford/AstraZeneca (4 giugno e 31 agosto 2021); mezza dose di Moderna mRNA-1273 (15 gennaio 2022), NovaVax (15 luglio 2022) e dose di richiamo del vaccino bivalente (contenente Omicron BA.4/BA.5) mRNA-1273 COVID-19 (gennaio 2023) più infezione da SARS-CoV-2 il 19 agosto 2021</i>	<i>[228]</i>
<i>Linfoma della zona marginale positivo al virus di Epstein-Barr (EBV + MZL) all'autopsia (17 giorni dopo la prima vaccinazione)</i>	<i>Donna di 71 anni con anamnesi di artrite reumatoide trattata con metotrexato; deceduta per trombosi e insufficienza multiorgano 17 giorni dopo la vaccinazione. L'autopsia ha rivelato una linfadenopatia sistemica comprendente linfociti atipici e cellule di tipo Hodgkin/Reed-Sternberg (H/RS) sparse.</i>	<i>I linfociti atipici erano positivi per CD79a, CD19, piccoli RNA codificati da EBV e MUM-1 e negativi per CD3, CD5, CD10, BCL6. Le cellule simili a H/RS erano positive per CD3</i>	<i>Non specificato il tipo di vaccino anti-COVID-19</i>	<i>[229]</i>

Tabella 1. Continua.

Malattia (insorgenza)	Caratteristiche cliniche	Caratteristiche istologico-biologiche	Tipo di Vaccino	Ref.
<i>Linfoma intravascolare a grandi cellule B all'autopsia (105 giorni dopo la seconda dose)</i>	<i>Una donna di 61 anni affetta da lupus eritematoso sistemico è guarita 1 mese dopo la vaccinazione da dolori articolari, spasmi clonici, paralisi del lato sinistro e febbre</i>	<i>Diagnosi di linfoistiocitosi emofagocitica con infiltrazione intra- e perivascolare di linfociti B atipici CD20-positivi nella milza, nel fegato e nei polmoni</i>	<i>Vaccino Pfizer BNT162b2 mRNA (2 dosi a distanza di un mese)</i>	<i>[230]</i>
<i>Melanonichia longitudinale che è progredita in melanoma subungueale</i>	<i>Donna di 53 anni affetta da melanonichia longitudinale senza fattori di rischio noti per lo sviluppo di melanoma</i>	<i>Trasformazione maligna in melanoma lentiginoso acrale entro 2 anni dalla vaccinazione</i>	<i>Vaccino Pfizer BNT162b2 mRNA (3 dosi)</i>	<i>[231]</i>
<i>Metastasi cutanea del cancro alla mammella che si è manifestata 1 mese dopo la sesta dose di vaccinazione mRNA</i>	<i>Donna di 85 anni affetta da tumore alla mammella asportato con successo tramite mastectomia parziale con margini netti 2 anni prima</i>	<i>Le cellule tumorali metastatiche nel derma e nell'epidermide mostravano cellule atipiche pagetoidi con ampie caratteristiche citoplasmatiche ed erano positive per la proteina spike, ma non per la proteina nucleocapside di SARS-CoV-2</i>	<i>Pfizer-BioNtech BNT162b2 (sei dosi in 2 anni)</i>	<i>[232]</i>

Tabella 2. Casi clinici che collegano il cancro ai vaccini genetici anti-COVID-19 diversi da quelli a mRNA.

Malattia	Caratteristiche cliniche	Tipo di vaccino	Rif.
<i>Feocromocitoma</i>	<i>Uomo di 63 anni; feocromocitoma (tumore benigno molto raro) di 7 cm sviluppato pochi giorni dopo la vaccinazione</i>	<i>Vaccino COVID-19 di Johnson & Johnson</i>	<i>[233]</i>
<i>Recidiva del linfoma cutaneo a cellule T</i>	<i>Il linfoma a cellule T è stato segnalato in due pazienti, in remissione da molti anni, dopo la seconda dose</i>	<i>Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca)</i>	<i>[234]</i>
<i>Linfoma diffuso a grandi cellule B EBV-positivo</i>	<i>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</i>	<i>Vaccino ChAdOx1nCoV-19</i>	<i>[235]</i>
<i>Linfoma cutaneo primario a cellule T</i>	<i>Donna di 28 anni; è stato segnalato un linfoma cutaneo primario a cellule T (CD31, CD71, CD81 positivo) che simula una pannicolite pochi giorni dopo la prima vaccinazione</i>	<i>Vaccino Janssen contro il COVID-19</i>	<i>[236]</i>
<i>Leucemia mielomonocitica cronica</i>	<i>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 deceduta a causa di insufficienza respiratoria associata alla COVID-19.</i>	<i>Vaccino COVID-19 di Johnson & Johnson</i>	<i>[237]</i>
<i>Il sarcoma di Kaposi classico si è manifestato 7 giorni dopo la terza dose del vaccino ChAdOx1</i>	<i>Uomo di 73 anni con un nodulo cutaneo di 2×3×1 cm HIV negativo, positivo per CD34 e HHV-8</i>	<i>Vaccino ChAdOx1nCoV-19</i>	<i>[238]</i>

8. Discussione e considerazioni finali

La vaccinazione anti-COVID-19 ha contribuito, almeno nella fase iniziale della sua diffusione, a gestire la COVID-19 riducendo i ricoveri ospedalieri dei vaccinati e alleggerendo così il carico di lavoro degli operatori sanitari [239,240], anche se la sua reale efficacia nel proteggere dalla morte i pazienti ricoverati in ospedale è stata recentemente messa in discussione [241,242]. Tuttavia, è stato riscontrato che la protezione immunitaria fornita da questi vaccini a mRNA dura pochi mesi, rendendo necessarie ulteriori dosi per mantenere i livelli di IgG anti-Spike. I vaccini sono generalmente considerati sicuri per quanto riguarda la potenziale cancerogenicità e, pertanto, la loro approvazione non richiede normalmente una prova sperimentale di non mutagenicità, a meno che il prodotto iniettabile non contenga un componente mai testato sull'uomo e per il quale sia ragionevole sospettare una potenziale attività mutagena. Nel caso dei vaccini anti-COVID-19 a mRNA, si è ritenuto che l'mRNA che codifica per la proteina Spike e l'LNP non avessero tale attività mutagena. Sono dello stesso parere e, personalmente, ritengo che questi "vaccini" non posseggano tale attività.

Il cancro si sviluppa dopo diversi decenni dall'esposizione a sostanze mutagene, ma la cancerogenesi potrebbe essere anticipata in individui con predisposizioni familiari a causa di mutazioni ereditarie nei geni oncosoppressori o nei geni del sistema di riparazione del DNA (vedere le sezioni 2.1 e 5). Pertanto, anche se condotti su animali, il periodo di osservazione (generalmente 6-24 mesi) non sarebbe sufficiente per dimostrare la potenziale cancerogenicità dei vaccini in animali "sani" (senza difetti genetici che predispongono al cancro) tenuti in gabbie in condizioni standard senza ulteriori fattori infiammatori.

Tuttavia, una serie di casi clinici segnalati indica una correlazione temporale tra la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 a base genetica e la nuova diagnosi di cancro e la progressione del cancro.

Il cancro si manifesta clinicamente dopo che una serie di eventi endogeni, esogeni e circostanziali hanno alterato la struttura e la composizione del parenchima e dello stroma.

Oltre alle mutazioni genetiche, la disregolazione epigenetica, l'infiammazione (e l'angiogenesi), la soppressione immunitaria, la disregolazione dell'autofagia, la compromissione della riparazione del danno al DNA, l'attivazione della segnalazione per la proliferazione e la migrazione, l'inibizione della segnalazione per la morte cellulare, l'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 del cancro. Un'attenta revisione della letteratura attuale mostra che l'infezione da SARS-CoV2 e le vaccinazioni (multiple) con LNP-mRNA potrebbero provocare un effetto promotore 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 dei percorsi soppressori del tumore e l'attivazione dei recettori chinasi coinvolti nella proliferazione cellulare, nella migrazione cellulare e nell'EMT. Uno dei principali protagonisti di questi eventi è la proteina Spike, che può portare alla diminuita espressione dell'ACE2 protettivo e alla concomitante attivazione della via AXL.

Questi eventi potrebbero combinarsi ed essere attivati in modo ridondante nei pazienti che sono stati vaccinati e hanno contratto l'infezione più volte, e in un periodo di tempo relativamente breve. Questa situazione sfortunata (effetto cocktail) determinerebbe una sinergia dei danni e delle alterazioni causati dal virus e dal vaccino a mRNA, che può portare a effetti "catastrofici": risveglio di tumori dormienti (malattia residua minima; micrometastasi) e rapida progressione del cancro (Figura 4). 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 allarmante, anche se ignorato, è stato riportato in uno studio multicentrico in cui sono stati segnalati casi di progressione del cancro e decessi in alcuni pazienti vaccinati [71]. Per quanto riguarda i pazienti non affetti da cancro, un caso emblematico è quello di una donna di 43 anni senza una storia clinica significativa a cui è stata diagnosticata una LLA 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].

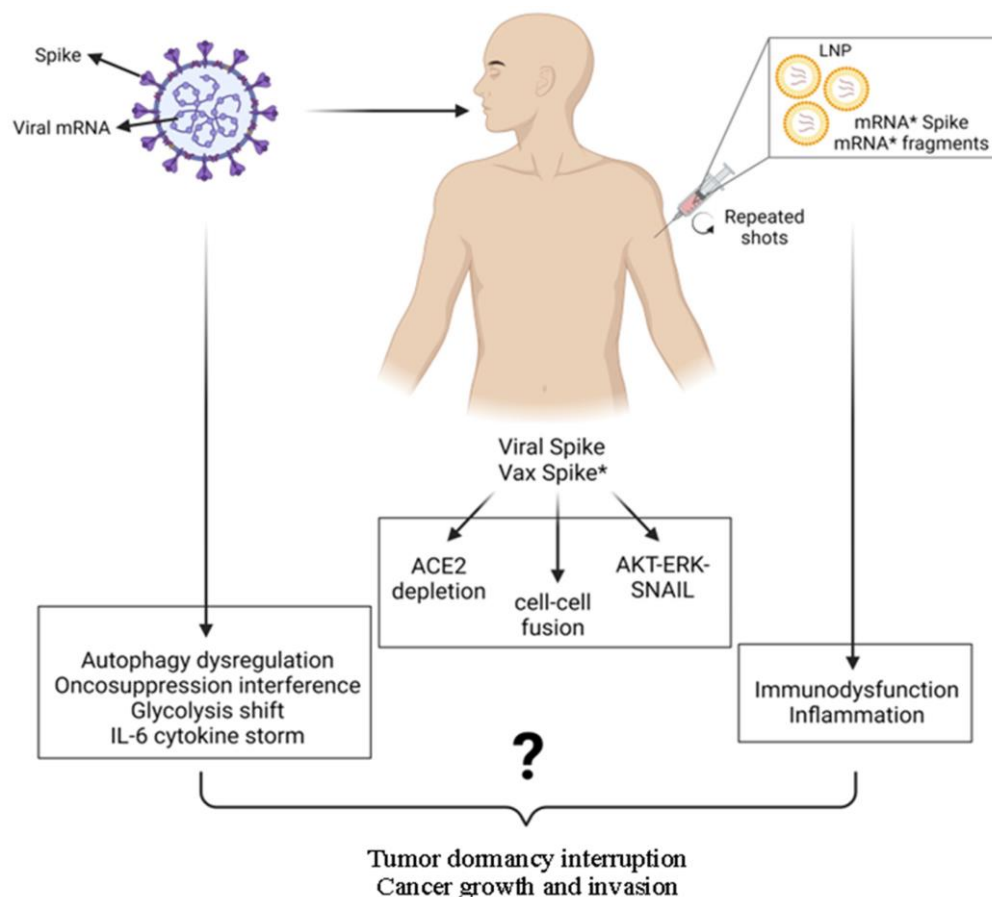


Figura 4. *L'infezione da SARS-CoV2 e le ripetute vaccinazioni anti-COVID-19 con mRNA possono essere cancerogene? Il virus SARS-CoV2 entra attraverso il tratto aerodigestivo e sfrutta la proteina Spike per infettare solo (principalmente) le cellule ACE2-positive nei polmoni, nell'intestino, nell'endotelio e in altri organi distanti, tra cui cuore, fegato e reni. Nella cellula infetta, il virus può essere degradato dalla via autofagica-endocitica-lisosomiale oppure può riprodursi ed uscire per infettare le cellule vicine. Il vaccino anti-COVID-19 è costituito da nanoparticelle lipidiche (LNP) contenenti l'mRNA modificato che codifica per la proteina Spike e, possibilmente, anche frammenti dell'mRNA modificato. Il vaccino viene iniettato nelle fibre muscolari deltoidi, che espongono sulla membrana la proteina S per allertare il sistema immunitario. La proteina S e i suoi frammenti possono essere rilasciati ed endocitati dalle cellule che elaborano l'antigene (macrofagi e cellule dendritiche) per innescare la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B attivati. Tuttavia, le LNP possono trasfettare l'mRNA del vaccino in qualsiasi cellula. Inoltre, l'mRNA del vaccino e la proteina Spike possono raggiungere organi distanti all'interno degli esosomi. Sia il SARS-CoV2 che il vaccino anti-COVID-19 LNP-mRNA influiscono sui processi omeostatici cellulari e inducono disfunzioni immunitarie e infiammazioni dell'ambiente tissutale, tutte condizioni che potrebbero portare al risveglio di un tumore dormiente o di micrometastasi e favorire la proliferazione e l'invasività del cancro. In dettaglio, la proteina Spike (derivata dal virus o dal vaccino) può 1. portare alla deplezione dell'ACE2, con conseguente abbondanza di angiotensinogeno 2 con proprietà mitogeniche e angiogeniche (mentre l'Ang1-7 prodotto dall'ACE2 avrebbe proprietà pro-apoptotiche e anti-angiogeniche); 2. causare la fusione cellula-cellula, che porta alla poliploidia e ad anormali riarrangiamenti cromosomici; 3. promuovere le vie di proliferazione AKT ed ERK e la via migratoria SNAIL. Inoltre, l'infezione virale da SARS-CoV2 potrebbe interferire con le vie oncosoppressive, compromettere il controllo dell'autofagia, indurre la conversione metabolica in senso glicolitico e innescare la tempesta di citochine guidata dall'IL-6. D'altra parte, cicli ripetuti di vaccinazione con mRNA modificato causano disfunzioni immunitarie, portando a tolleranza mediata da IgG4 e interruzione della sorveglianza immunitaria, mentre l'LNP causa infiammazione. L'infiammazione (e l'angiogenesi) e la soppressione immunitaria infine creano un microambiente tissutale permissivo per il risveglio di tumori dormienti e micrometastasi, promuovendo così la crescita e l'invasività delle cellule tumorali. (* indica che l'mRNA del vaccino è modificato. LNP, liponanoparticella).*

Va notato che i casi clinici qui discussi non stabiliscono una relazione causale tra il vaccino e il cancro. Una tale valutazione richiederebbe un'indagine "ad hoc" [15].

Data l'impossibilità pratica di dimostrare un nesso causale, la plausibilità biologica del legame tra il virus SARS-CoV2 e il vaccino anti-COVID-19 a mRNA con il cancro deve suggerire cautela nell'uso di questo tipo di vaccini e, nel frattempo, adottare misure adeguate per proteggere i pazienti a rischio (in particolare i malati di cancro) dall'infezione, in attesa che i produttori di vaccini tengano conto di quanto qui espresso per progettare vaccini più sicuri ed efficaci. Le presenti osservazioni richiedono una maggiore 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 del cancro in individui con una predisposizione genetica al cancro. Innanzitutto, è imperativo chiarire i meccanismi alla base della complessa interazione tra il virus e la vaccinazione, da un lato, e i percorsi oncogenici e il sistema immunitario, dall'altro. Queste conoscenze aiuterebbero anche a stratificare meglio i pazienti che hanno realmente bisogno della vaccinazione e potrebbero fornire informazioni su come prevenire e trattare gli effetti collaterali indesiderati. In altre parole, è consigliabile effettuare una valutazione personalizzata della reale necessità di vaccinare i pazienti a rischio, guidata dai principi della vaccinomica e dell'adversomica [52,243]. Nell'attesa, si consiglia l'adozione di altre strategie per proteggere i pazienti oncologici, ad esempio utilizzando anticorpi monoclonali [244] e plasma iperimmune convalescente [245].

- **Finanziamenti:** questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

Dichiarazione del Comitato di revisione istituzionale: non applicabile.

- **Dichiarazione consenso informato:** non applicabile.
- **Dichiarazione sulla disponibilità dei dati:** non applicabile.
- **Conflitti di interesse:** l'autore dichiara l'assenza di conflitti di interesse.
- Tutte le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle dell'autore e non rappresentano necessariamente quelle delle organizzazioni a cui è affiliato, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori.

Ringraziamenti L'Autore ringrazia Arianna Vocaturo Campolillo per la traduzione del testo in italiano e Alessandra Ferraresi per le illustrazioni.

Riferimenti

- Gremke, N.; Griewing, S.; Bausch, E.; Alymova, S.; Wagner, U.; Kostev, K.; Kalder, M. Ritardo terapeutico dovuto alla pandemia di COVID-19 tra le donne europee affette da cancro al seno: prevalenza e fattori associati. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2023**, *149*, 11749–11757. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Roderburg, C.; Loosen, S.H.; Leyh, C.; Joerdens, M.S.; Mohr, R.; Luedde, T.; Alymova, S.; Klein, I.; Kostev, K. Prevalenza e fattori associati al ritardo nel trattamento dovuto alla pandemia di COVID-19 in pazienti con tumore gastrointestinale in Europa. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2023**, *149*, 11849–11856. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Burus, T.; Lei, F.; Huang, B.; Christian, W.J.; Hull, P.C.; Ellis, A.R.; Slavova, S.; Tucker, T.C.; Kuhs, K.A.L. Casi di cancro non diagnosticati negli Stati Uniti durante i primi 10 mesi della pandemia di COVID-19. *JAMA Oncol.* **2024**, *10*, 500–507. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Castelo-Branco, L.; Lee, R.; Brandão, M.; Cortellini, A.; Freitas, A.; Garassino, M.; Geukens, T.; Grivas, P.; Halabi, S.; Oliveira, J.; et al. Lezioni apprese dalla pandemia di COVID-19 per la ricerca basata su prove reali in oncologia: prospettive condivise da un consorzio internazionale. *ESMO Open* **2023**, *8*, 101596. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Pinato, D.J.; Scotti, L.; Gennari, A.; Colomba-Blameble, E.; Dolly, S.; Loizidou, A.; Chester, J.; Mukherjee, U.; Zambelli, A.; Aguilar-Company, J.; et al. Determinanti della maggiore vulnerabilità alla malattia da coronavirus 2019 nei pazienti oncologici del Regno Unito: uno studio europeo dell'. *Eur. J. Cancer* **2021**, *150*, 190–202. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Meslé, M.M.; Brown, J.; Mook, P.; A Katz, M.; Pastore, R.; Benka, B.; Redlberger-Fritz, M.; Bossuyt, N.; Stouten, V.; Vernemmen, C.; et al. 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 retrospettivo. *Lancet Respir. Med.* **2024**, *12*, 714–727, Correzione in *Lancet Respir. Med.* **2025**, *13*, e55. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00235-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00235-8). [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sarker, R.; Roknuzzaman, A.S.M.; Nazmunahar; Shahriar, M.; Hossain, J.; Islam, R. L'OMS ha dichiarato la fine della fase pandemica del COVID-19: verso il ritorno alla normalità. *Health Sci. Rep.* **2023**, *6*, e1544. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Ugai, T.; Sasamoto, N.; Lee, H.-Y.; Ando, M.; Song, M.; Tamimi, R.M.; Kawachi, I.; Campbell, P.T.; Giovannucci, E.L.; Weiderpass, E.; et al. Il cancro a insorgenza precoce è un'epidemia globale emergente? Prove attuali e implicazioni future. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2022**, *19*, 656–673. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Siegel, R.L.; Giaquinto, A.N.; Jemal, A. Statistiche sul cancro, 2024. *CA Cancer J. Clin.* **2024**, *74*, 12–49. Errata corregge in *CA Cancer J. Clin.* **2024**, *74*, 203. <https://doi.org/10.3322/caac.21830>. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Luo, Q.; O'Connell, D.L.; Yu, X.Q.; Kahn, C.; Caruana, M.; Pesola, F.; Sasieni, P.; Grogan, P.B.; Aranda, S.; Cabasag, C.J.; et al. Incidenza e mortalità per cancro in Australia dal 2020 al 2044 e analisi esplorativa del potenziale effetto dei ritardi terapeutici durante la pandemia di COVID-19: uno studio di modellizzazione statistica. *Lancet Public Health* **2022**, *7*, e537–e548. Errata corregge in *Lancet Public Health* **2022**, *7*, e895. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00260-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00260-2). [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Rosenberg, P.S.; Miranda-Filho, A. Cancer Incidence Trends in Successive Social Generations in the US. *JAMA Netw. Open* **2024**, *7*, e2415731. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Seegers, V.; Rousseau, G.; Zhou, K.; Blanc-Lapierre, A.; Bigot, F.; Mahammedi, H.; Lambert, A.; Moreau-Bachelard, C.; Campone, M.; Conroy, T.; et al. Infezione da COVID-19 nonostante la precedente vaccinazione in pazienti oncologici e operatori sanitari: risultati di una coorte multicentrica prospettica francese (PAPESCO-19). *Cancers* **2023**, *15*, 4777. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Schmidt, A.; Labaki, C.; Hsu, C.-Y.; Bakouny, Z.; Balanchivadze, N.; Berg, S.; Blau, S.; Daher, A.; El Zarif, T.; Friesse, C.; et al. Vaccinazione contro il COVID-19 e infezioni breakthrough in pazienti affetti da cancro. *Ann. Oncol.* **2022**, *33*, 340–346. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Anand, S.T.; Vo, A.D.; La, J.; Do, N.V.; Fillmore, N.R.; Brophy, M.; Branch-Elliman, W.; Monach, P.A. COVID-19 grave in adulti vaccinati con tumori ematologici nella Veterans Health Administration. *JAMA Netw. Open* **2024**, *7*, e240288. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Bellavite, P.; Donzelli, A.; Isidoro, C. L'algoritmo dell'OMS per la valutazione della causalità degli effetti avversi a seguito della somministrazione di vaccini anti-COVID-19 a base genetica: insidie e suggerimenti per il miglioramento. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 7291. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Ayuso, J.M.; Garrido, I.O. L'importanza del microambiente tumorale per comprendere l'origine, l'evoluzione e la risposta al trattamento dell'. *Cancers* **2022**, *14*, 1983. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Garavaglia, B.; Vallino, L.; Ferraresi, A.; Dhanasekaran, D.N.; Isidoro, C. Capitolo 12—Evoluzione del tumore durante la chemioterapia. In *Microambiente tumorale peritoneale dei tumori su Cancer Hallmarks*; Song, Y.S., Dhanasekaran, D.N., Tsang, B.K., Inazawa, J., Mirshahi, M., Pocard, M., Isidoro, C., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2024; pp. 285–305, ISBN 9780128240403. [\[CrossRef\]](#)
- Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* **2022**, *12*, 31–46. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sinkala, M. Mutational landscape of cancer-driver genes across human cancers. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 12742. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Recillas-Targa, F. Cancer Epigenetics: An Overview. *Arch. Med. Res.* **2022**, *53*, 732–740. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Nohmi, T. Soglie dei cancerogeni genotossici e non genotossici. *Toxicol. Res.* **2018**, *34*, 281–290. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Imyanitov, E.N.; Kuligina, E.S.; Sokolenko, A.P.; Suspitsin, E.N.; Yanus, G.A.; Iyevleva, A.G.; Ivantsov, A.O.; Aleksakhina, S.N. Sindromi tumorali ereditarie. *World J. Clin. Oncol.* **2023**, *14*, 40–68. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Stephens, P.J.; Greenman, C.D.; Fu, B.; Yang, F.; Bignell, G.R.; Mudie, L.J.; Pleasance, E.D.; Lau, K.W.; Beare, D.; Stebbings, L.A.; et al. Massiccio riarrangiamento genomico acquisito in un singolo evento catastrofico durante lo sviluppo del cancro. *Cell* **2011**, *144*, 27–40. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Adashek, J.J.; Kato, S.; Lippman, S.M.; Kurzrock, R. Il paradosso dei geni del cancro in condizioni non maligne: implicazioni per la medicina di precisione. *Genome Med.* **2020**, *12*, 16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
- Fiala, C.; Diamandis, E.P. Mutazioni nei tessuti normali: alcune implicazioni diagnostiche e cliniche. *BMC Med.* **2020**, *18*, 283. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)

26. Baker, S.G. Una controversia sulla teoria del cancro può portare a nuove linee di ricerca. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **2014**, *107*, dju405. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
27. Coronaviridae Study Group dell'International Committee on Taxonomy of Viruses. La specie Coronavirus correlato alla sindrome respiratoria acuta grave: classificazione del 2019-nCoV e denominazione SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 536–544. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
28. Nazerian, Y.; Ghasemi, M.; Yassaghi, Y.; Nazerian, A.; Hashemi, S.M. Ruolo della tempesta di citochine indotta dal SARS-CoV-2 nell'insufficienza multiorganica: vie molecolari e potenziali opzioni terapeutiche. *Int. Immunopharmacol.* **2022**, *113 Pt B*, 109428. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
29. Singh, M.; Pushpakumar, S.; Zheng, Y.; Smolenkova, I.; Akinterinwa, O.E.; Luulay, B.; Tyagi, S.C. Nuovo meccanismo della coagulopatia associata al COVID-19 (CAC) e della tromboembolia vascolare. *NPJ Viruses* **2023**, *1*, 3. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
30. Brant, A.C.; Tian, W.; Majerciak, V.; Yang, W.; Zheng, Z.-M. SARS-CoV-2: dalla sua scoperta alla struttura del genoma, trascrizione, e replicazione. *Cell Biosci.* **2021**, *11*, 136. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
31. V'Kovski, P.; Kratzel, A.; Steiner, S.; Stalder, H.; Thiel, V. Biologia e replicazione del coronavirus: implicazioni per il SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 155–170. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
32. Ghosh, S.; Dellibovi-Ragheb, T.A.; Kerviel, A.; Pak, E.; Qiu, Q.; Fisher, M.; Takvorian, P.M.; Bleck, C.; Hsu, V.W.; Fehr, A.R.; et al. I β -coronavirus utilizzano i lisosomi per l'uscita invece della via secretoria biosintetica. *Cell* **2020**, *183*, 1520–1535.e14. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
33. 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.* **2021**, *12*, 55–68. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
34. Choi, Y.; Bowman, J.W.; Jung, J.U. Autophagy during viral infection—A double-edged sword. *Nat. Rev. Microbiol.* **2018**, *16*, 341–354. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
35. Zhang, Y.; Sun, H.; Pei, R.; Mao, B.; Zhao, Z.; Li, H.; Lin, Y.; Lu, K. La proteina ORF3a del SARS-CoV-2 inibisce la fusione degli autofagosomi dell' e con i lisosomi. *Cell Discov.* **2021**, *7*, 31. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
36. Tao, S.; Drexler, I. Targeting dell'autofagia nelle cellule immunitarie innate: angelo o demone durante l'infezione e la vaccinazione? *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 460. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
37. Sun, X.; Yu, J.; Wong, S.H.; Chan, M.T.V.; Zhang, L.; Wu, W.K.K. SARS-CoV-2 prende di mira il lisosoma per mediare la morte cellulare infiammatoria dell' e delle vie aeree. *Autophagy* **2022**, *18*, 2246–2248. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
38. Yong, Y.-Y.; Zhang, L.; Hu, Y.-J.; Wu, J.-M.; Yan, L.; Pan, Y.-R.; Tang, Y.; Yu, L.; Law, B.Y.-K.; Yu, C.-L.; et al. Targeting autophagy regulation in NLRP3 inflammasome-mediated lung inflammation in COVID-19. *Clin. Immunol.* **2022**, *244*, 109093. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
39. Resnik, R.; Mingorance, F.L.; Rivera, F.; Mitchell, F.; Gonzalez, C.D.; Vaccaro, M.I. Autofagia nella risposta infiammatoria contro l' e SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 4928. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
40. Afshar, Z.M.; Dayani, M.; Naderi, M.; Ghanbarveisi, F.; Shiri, S.; Rajati, F. Tasso di mortalità da COVID-19 nei pazienti affetti da neoplasie maligne: Una revisione sistematica e una meta-analisi. *J. Infect.* **2020**, *81*, e114–e116. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
41. Gallo, O.; Locatello, L.G.; Orlando, P.; Martelli, F.; Piccica, M.; Lagi, F.; Trotta, M. La popolazione affetta da cancro potrebbe essere paradossalmente protetta dalle manifestazioni gravi del COVID-19. *J. Infect.* **2020**, *81*, E156–E158. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
42. Ravaoli, S.; Tebaldi, M.; Fonzi, E.; Angeli, D.; Mazza, M.; Nicolini, F.; Lucchesi, A.; Fanini, F.; Pirini, F.; Tumedei, M.M.; et al. ACE2 e TMPRSS2 Potenziale coinvolgimento nella suscettibilità genetica al SARS-COV-2 nei pazienti oncologici. *Cell Transplant.* **2020**, *29*, 963689720968749. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
43. Montopoli, M.; Zumerle, S.; Vettor, R.; Rugge, M.; Zorzi, M.; Catapano, C.; Carbone, G.; Cavalli, A.; Pagano, F.; Ragazzi, E.; et al. 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**, *31*, 1040–1045. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
44. Wang, S.; Qiu, Z.; Hou, Y.; Deng, X.; Xu, W.; Zheng, T.; Wu, P.; Xie, S.; Bian, W.; Zhang, C.; et al. AXL è un recettore candidato per SARS-CoV-2 che promuove l'infezione delle cellule epiteliali polmonari e bronchiali. *Cell Res.* **2021**, *31*, 126–140. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Cantuti-Castelvetri, L.; Ojha, R.; Pedro, L.D.; Djannatian, M.; Franz, J.; Kuivanen, S.; Van Der Meer, F.; Kallio, K.; Kaya, T.; Anastasina, M.; et al. La neuropilina-1 facilita l'ingresso e l'infettività del SARS-CoV-2 nelle cellule. *Science* **2020**, *370*, 856–860. [\[CrossRef\]](#)
46. Wang, K.; Chen, W.; Zhang, Z.; Deng, Y.; Lian, J.-Q.; Du, P.; Wei, D.; Zhang, Y.; Sun, X.-X.; Gong, L.; et al. La proteina spike CD147 è una nuova via di infezione delle cellule ospiti da parte del SARS-CoV-2. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 283. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
47. 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 prevedere la progressione del COVID-19. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1394429. [\[CrossRef\]](#)
48. Huang, Y.; Wang, Y.; Xu, D.; Xiao, L.; Qin, W.; Liu, B.; Yuan, X. Caratterizzazione dei profili di espressione del co-recettore NRP1 del SARS-CoV-2 in persone sane e pazienti oncologici: implicazioni per la suscettibilità alla malattia COVID-19 e potenziale strategia terapeutica. *Front. Genet.* **2022**, *13*, 995736. [\[CrossRef\]](#)
49. Xia, P.; Dubrovskaya, A. I marcatori tumorali come porta d'ingresso per l'infezione da SARS-CoV-2? *FEBS J.* **2020**, *287*, 3677–3680. [\[CrossRef\]](#)
50. Degenhardt, F.; Ellinghaus, D.; Juzenas, S.; Lerga-Jaso, J.; Wendorff, M.; Maya-Miles, D.; Uellendahl-Werth, F.; ElAbd, H.; Rühlemann, M.C.; Arora, J.; et al. Analisi GWAS stratificata dettagliata per COVID-19 grave in quattro popolazioni europee. *Hum. Mol. Genet.* **2022**, *31*, 3945–3966. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
51. Corley, M.J.; Pang, A.P.; Dody, K.; A Mudd, P.; Patterson, B.K.; Seethamraju, H.; Bram, Y.; Peluso, M.J.; Torres, L.; Iyer, N.S.; et al. Il profilo di metilazione del DNA a livello genomico del sangue periferico rivela una firma epigenetica associata al COVID-19 grave. *J. Leukoc. Biol.* **2021**, *110*, 21–26. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
52. Ferraresi, A.; Isidoro, C. Le biotecnologie omiche ci salveranno dalle future pandemie? Lezioni dal COVID-19 per la vaccinomica a e l'avversomica. *Biomedicine* **2022**, *11*, 52. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
53. Ghosh, M.K.; Kumar, S.; Ganguly, K.K.; Ghosh, P.; Tabassum, S.; Basu, B.; Basu, M. COVID-19 e cancro: approfondimenti sulla loro associazione a e influenza sul panorama genetico ed epigenetico. *Epigenomics* **2023**, *15*, 227–248. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed Central\]](#)

54. Qiu, S.; Hu, Y. I geni di suscettibilità al COVID-19 sono correlati al cancro ai polmoni? *J. Infect.* **2021**, *83*, 607–635. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
55. Zhang, Y.; Mao, Q.; Li, Y.; Cheng, J.; Xia, Q.; Chen, G.; Chen, P.; Jin, S.; Li, D.; Zhong, C.; et al. Cancro e suscettibilità e gravità al COVID-19: una randomizzazione mendeliana a due campioni e un'analisi bioinformatica. *Front. Cell Dev. Biol.* **2022**, *9*, 759257. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
56. Gusakova, M.S.; Ivanov, M.V.; Kashtanova, D.A.; Taraskina, A.N.; Erema, V.V.; Mikova, V.M.; Loshkarev, R.I.; Ignatyeva, O.A.; Akinshina, A.I.; Mitrofanov, S.I.; et al. Il GWAS rivela la base genetica della predisposizione al COVID-19 grave attraverso la modellizzazione in silico della proteina FYCO1. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1178939. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
57. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603–2615. [\[CrossRef\]](#)
58. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B.; et al. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 403–416. [\[CrossRef\]](#)
59. Beukenhorst, A.L.; Koch, C.M.; Hadjichrysanthou, C.; Alter, G.; de Wolf, F.; Anderson, R.M.; Goudsmit, J. Il SARS-CoV-2 induce un'immunità non sterilizzante ed elude l'immunità indotta dal vaccino: implicazioni per le future strategie di vaccinazione. *Eur. J. Epidemiology* **2023**, *38*, 237–242. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
60. Yoshimura, M.; Sakamoto, A.; Ozuru, R.; Kurihara, Y.; Itoh, R.; Ishii, K.; Shimizu, A.; Chou, B.; Sechi, Y.; Fujikane, A.; et al. Risposte IgA anti-spike RBD insufficienti dopo tripla vaccinazione con vaccino intramuscolare mRNA BNT162b2 contro SARS-CoV-2. *Heliyon* **2023**, *10*, e23595. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
61. Soeder, E.; Toro-Pape, F.W.; Lampen-Sachar, K. Cambiamenti isolati del parenchima mammario dopo il richiamo del vaccino COVID-19. *Radiol. Case Rep.* **2022**, *17*, 4556–4560. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
62. Andresciani, F.; Ricci, M.; Grasso, R.F.; Zobel, B.B.; Quattrocchi, C.C. Vaccinazione contro il COVID-19 che simula la progressione linfonodale in un paziente affetto da cancro alla prostata. *Radiol. Case Rep.* **2022**, *17*, 2996–2999. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
63. Irrgang, P.; Gerling, J.; Kocher, K.; Lapuente, D.; Steininger, P.; Habenicht, K.; Wytopil, M.; Beileke, S.; Schäfer, S.; Zhong, J.; et al. Passaggio di classe verso anticorpi IgG4 non infiammatori specifici per spike dopo ripetute vaccinazioni con mRNA SARS-CoV-2. *Sci. Immunol.* **2023**, *8*, eade2798. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
64. Kizsel, P.; Sfik, P.; Miklós, J.; Kajdác, E.; Sinkovits, G.; Cervenak, L.; Prohászka, Z. Passaggio di classe verso anticorpi IgG4 specifici per la proteina spike dopo vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2 dipende dalla storia di infezioni precedenti. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 13166. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
65. Hwang, J.K.; Zhang, T.; Wang, A.Z.; Li, Z. Vaccini COVID-19 per pazienti affetti da cancro: i benefici superano probabilmente i rischi. *J. Hematol. Oncol.* **2021**, *14*, 38. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
66. Dai, M.; Liu, D.; Liu, M.; Zhou, F.; Li, G.; Chen, Z.; Zhang, Z.; You, H.; Wu, M.; Zheng, Q.; et al. I pazienti affetti da cancro sembrano più vulnerabili al SARS-CoV-2: uno studio multicentrico condotto durante l'epidemia di COVID-19. *Cancer Discov.* **2020**, *10*, 783–791. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
67. Corti, C.; Crimini, E.; Tarantino, P.; Pravettoni, G.; Eggermont, A.M.; Delaloge, S.; Curigliano, G. Vaccini SARS-CoV-2 per pazienti oncologici: un invito all'azione. *Eur. J. Cancer* **2021**, *148*, 316–327. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
68. Ljungman, P.; Nahi, H.; Linde, A. Vaccinazione di pazienti affetti da neoplasie ematologiche con una o due dosi di vaccino contro l'influenza: uno studio randomizzato. *Br. J. Haematol.* **2005**, *130*, 96–98. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
69. Mackay, H.J.; McGee, J.; Villa, D.; Gubbay, J.B.; Tinker, L.M.; Shi, L.; Kuruvilla, J.; Wang, L.; MacAlpine, K.; Oza, A.M. Valutazione del vaccino contro l'influenza pandemica H1N1 (2009) in adulti con tumori solidi e neoplasie ematologiche in trattamento e sistemico attivo. *J. Clin. Virol.* **2011**, *50*, 212–216. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
70. Sommer, A.L.; Wachel, B.K.; A Smith, J. Valutazione del dosaggio del vaccino in pazienti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2006**, *12*, 143–154. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
71. Shumilov, E.; Aperdanner, L.; Schmidt, N.; Szuszi, C.; Neesse, A.; Hoffknecht, P.; Khandanpour, C.; Mikesch, J.-H.; Stelljes, M.; Boeckel, G.R.; et al. Scenari clinici post-infezione da SARS-CoV-2 in pazienti oncologici vaccinati e non vaccinati in tre centri oncologici tedeschi dell': un'analisi retrospettiva. *Cancers* **2022**, *14*, 3746. [\[CrossRef\]](#)
72. Song, Q.; Bates, B.; Shao, Y.R.; Hsu, F.-C.; Liu, F.; Madhira, V.; Mitra, A.K.; Bergquist, T.; Kavuluru, R.; Li, X.; et al. Rischio e esito delle infezioni da COVID-19 in pazienti oncologici vaccinati: evidenze reali dal National COVID Cohort Collaborative. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, 1414–1427. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
73. Campagna, R.; Dominelli, F.; Zingaropoli, M.A.; Ciurluini, F.; Grilli, G.; Amoroso, A.; De Domenico, A.; Amatore, D.; Lia, M.S.; Cortesi, E.; et al. Vaccinazione contro il COVID-19 nei pazienti oncologici: risposte immunitarie un anno dopo la terza dose. *Vaccine* **2024**, *42*, 2687–2694. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Hua, T.; Fan, R.; Fan, Y.; Chen, F. Risposta immunitaria dei vaccini contro il COVID-19 nei pazienti affetti da tumori solidi: una meta-analisi. *Hum. Vaccines Immunother.* **2024**, *20*, 2357424. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
75. Gong, I.Y.; Vijenthira, A.; Powis, M.; Calzavara, A.; Patrikar, A.; Sutradhar, R.; Hicks, L.K.; Wilton, D.; Singh, S.; Krzyzanowska, M.K.; et al. Associazione tra vaccinazione contro il COVID-19 e infezioni e complicanze in pazienti affetti da cancro. *JAMA Oncol.* **2023**, *9*, 386–394. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
76. Wang, L.; Kaelber, D.C.; Xu, R.; Berger, N.A. Infezioni da COVID-19, ricoveri ospedalieri e mortalità in pazienti completamente vaccinati con neoplasie ematologiche: un appello urgente a mantenere le misure di mitigazione e intensificare la ricerca. *Blood Rev.* **2022**, *54*, 100931. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
77. Amatu, A.; Pani, A.; Patelli, G.; Gagliardi, O.M.; Loparco, M.; Piscazzi, D.; Cassingena, A.; Tosi, F.; Ghezzi, S.; Campisi, D.; et al. Compromissione della sierconversione dopo vaccini a mRNA contro SARS-CoV-2 in pazienti con tumori solidi sottoposti a trattamento antitumorale. *Eur. J. Cancer* **2021**, *163*, 16–25. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)

78. Webber, T.B.; Provinciali, N.; Musso, M.; Ugolini, M.; Boitano, M.; Clavarezza, M.; D'Amico, M.; Defferrari, C.; Gozza, A.; Briata, I.M.; et al. Fattori predittivi di scarsa sieroconversione ed eventi avversi al vaccino SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 in pazienti oncologici in trattamento attivo con . *Eur. J. Cancer* **2021**, *159*, 105–112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
79. Herishanu, Y.; Avivi, I.; Aharon, A.; Shefer, G.; Levi, S.; Bronstein, Y.; Morales, M.; Ziv, T.; Arbel, Y.S.; Scarfò, L.; et al. Efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 in pazienti con leucemia linfocitica cronica. *Blood* **2021**, *137*, 3165–3173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
80. Vormehr, M.; Lehar, S.; Kranz, L.M.; Tahtinen, S.; Oei, Y.; Javinal, V.; Delamarre, L.; Walzer, K.C.; Diken, M.; Kreiter, S.; et al. La premedicazione con desametasone sopprime le risposte immunitarie indotte dal vaccino contro il cancro. *OncoImmunology* **2020**, *9*, 1758004. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
81. Verma, V.; Shrimali, R.K.; Ahmad, S.; Dai, W.; Wang, H.; Lu, S.; Nandre, R.; Gaur, P.; Lopez, J.; Sade-Feldman, M.; et al. Il blocco del PD-1 nelle cellule CD8 subprimed induce cellule PD-1+CD38hi disfunzionali e resistenza anti-PD-1. *Nat. Immunol.* **2019**, *20*, 1231–1243. [[CrossRef](#)]
82. Spiliopoulou, P.; van Rensburg, H.J.J.; Avery, L.; Kulasingam, V.; Razak, A.; Bedard, P.; Hansen, A.; Chruscinski, A.; Wang, B.; Kulikova, M.; et al. Efficacia longitudinale e tossicità della vaccinazione contro il SARS-CoV-2 in pazienti oncologici trattati con immunoterapia. *Cell Death Dis.* **2023**, *14*, 49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
83. Nelli, F.; Giannarelli, D.; Fabbri, A.; Virtuoso, A.; Berrios, J.R.G.; Marrucci, E.; Fiore, C.; Schirripa, M.; Signorelli, C.; Chillelli, M.G.; et al. Eventi avversi correlati al sistema immunitario ed esiti della malattia dopo la terza dose del vaccino SARS-CoV-2 mRNA-BNT162b2 in pazienti oncologici trattati con inibitori del checkpoint immunitario. *Cancer Immunol. Immunother.* **2023**, *72*, 3217–3228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
84. Echaide, M.; Labiano, I.; Delgado, M.; de Lascoiti, A.F.; Ochoa, P.; Garnica, M.; Ramos, P.; Chocarro, L.; Fernández, L.; Arasan, H.; et al. Il profilo immunitario rivela risposte delle cellule T di memoria con una firma Th17 in pazienti oncologici con precedente infezione da SARS-CoV-2 seguita da vaccinazione con mRNA. *Cancers* **2022**, *14*, 4464. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
85. Alshehri, S.; Almutawif, Y.A.; Khan, N.U. Impatto della vaccinazione contro il COVID-19 sui pazienti oncologici: sicurezza, efficacia e a lungo termine effetti. *Supporto. Cura del cancro* **2025**, *33*, 753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Fuentes, J.D.B.; Mohamed, K.M.; Aguilar, A.d.L.; García, C.J.; Guevara-Hoyer, K.; Fernandez-Arquero, M.; de la Peña, M.A.R.; Bravo, L.G.; Ortega, A.F.J.; Navarro, P.F.; et al. Evidenza di linfociti esauriti dopo la terza dose di vaccino anti-SARS-CoV-2 in pazienti oncologici. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 975980. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
87. Raineri, D.; Mazzucca, C.B.; Moia, R.; Bruna, R.; Kustrimovic, N.; Cappellano, G.; Bellan, M.; Perazzi, M.; Gaidano, G.; Chiocchetti, A. Compromissione della risposta immunitaria delle cellule T nei pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica dopo vaccinazione contro il SARS-CoV-2. *Vaccine* **2025**, *48*, 126723. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Nelli, F.; Signorelli, C.; Fabbri, A.; Giannarelli, D.; Virtuoso, A.; Berrios, J.R.G.; Marrucci, E.; Fiore, C.; Schirripa, M.; Chillelli, M.G.; et al. Cambiamenti nelle cellule immunitarie periferiche dopo la terza dose del vaccino SARS-CoV-2 mRNA-BNT162b2 ed esiti della malattia in pazienti oncologici trattati con inibitori del checkpoint immunitario: un'analisi prospettica dello studio Vax-on-Third-Profile. *Cancers* **2023**, *15*, 3625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
89. Grippin, A.J.; Marconi, C.; Copling, S.; Li, N.; Braun, C.; Woody, C.; Young, E.; Gupta, P.; Wang, M.; Wu, A.; et al. I vaccini a mRNA SARS-CoV-2 sensibilizzano i tumori al blocco dei checkpoint immunitari. *Nature* **2025**, *647*, 488–497. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. 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.* **2023**, *21*, 273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
91. de Sousa, L.G.; McGrail, D.J.; Li, K.; Marques-Piubelli, M.L.; Gonzalez, C.; Dai, H.; Ferri-Borgogno, S.; Godoy, M.; Burks, J.; Lin, S.-Y.; et al. Regressione spontanea del tumore dopo la vaccinazione contro il COVID-19. *J. Immunother. Cancer* **2022**, *10*, e004371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
92. Gambichler, T.; Boms, S.; Hessam, S.; Tischoff, I.; Tannapfel, A.; Lüttringhaus, T.; Beckman, J.; Stranzenbach, R. Linfoma cutaneo primario anaplastico a grandi cellule con marcata regressione spontanea della manifestazione organica dopo vaccinazione con SARS-CoV-2. *Br. J. Dermatol.* **2021**, *185*, 1259–1262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
93. Wesselmann, U.; Kvasnicka, H.M.; Bozkurt, A.; Wieland, U.; Hofmann, S.C. Regressione completa e duratura di un carcinoma a cellule di Merkel metastatico positivo al poliomavirus e dopo vaccinazione di richiamo contro il COVID-19. *EJC Skin Cancer* **2014**, *2*, 100275. [[CrossRef](#)]
94. Eslinger, C.; Jr, P.L.S.U.; Nagalo, B.M.; Borad, M.J. Regressione spontanea di carcinoma epatocellulare avanzato a seguito di infezione da COVID-19 e vaccinazione: un caso clinico e revisione della letteratura. *J. Gastrointest. Oncol.* **2024**, *15*, 1933–1938. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
95. Neophytou, C.M.; Kyriakou, T.-C.; Papageorgis, P. Meccanismi di dormienza tumorale metastatica e implicazioni per la terapia del cancro. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 6158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
96. 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 a e sua strategia terapeutica. *Discov. Oncol.* **2024**, *15*, 184. [[CrossRef](#)]
97. Gunes, D.; Ustul, A.; Ertem, Y.E.; Akkoc, Y.; Gozuacik, D. L'autofagia nella regolazione della dormienza tumorale. *FEBS Lett.* **2025**, *599*, 2272–2300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Esposito, A.; Ferraresi, A.; Salwa, A.; Vidoni, C.; Dhanasekaran, D.N.; Isidoro, C. Il resveratrolo contrasta gli effetti pro-crescita dell'IL-6 e promuove la dormienza delle cellule tumorali mediata dall'autofagia nel carcinoma ovarico 3D: ruolo del miR-1305 e del suo bersaglio ARH-I. *Cancers* **2022**, *14*, 2142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
99. Manjili, S.H.; Isbell, M.; Ghochaghi, N.; Perkinson, T.; Manjili, M.H. Funzioni multifattoriali dell'infiammazione cronica nella regolazione della dormienza e recidiva tumorale. *Semin. Cancer Biol.* **2021**, *78*, 17–22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
100. Ferraresi, A.; Girone, C.; Esposito, A.; Vidoni, C.; Vallino, L.; Secomandi, E.; Dhanasekaran, D.N.; Isidoro, C. Come l'autofagia modella il microambiente tumorale nel cancro ovarico. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 599915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
101. Langley, R.R.; Fidler, I.J. La rivisitazione dell'ipotesi del seme e del terreno: il ruolo delle interazioni tumore-stroma nella metastasi a diversi organi. *Int. J. Cancer* **2011**, *128*, 2527–2535. [[CrossRef](#)]
102. Unterlass, J.E.; Curtin, N.J. Warburg e Krebs ed effetti correlati nel cancro. *Expert Rev. Mol. Med.* **2019**, *21*, e4. [[CrossRef](#)]

- [PubMed]
103. Costanzo, M.; De Giglio, M.A.R.; Roviello, G.N. Decifrare la relazione tra SARS-CoV-2 e cancro. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 7803. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 104. Rapti, V.; Tsaganos, T.; Vathiotis, I.A.; Syrigos, N.K.; Li, P.; Poulakou, G. Nuove intuizioni sulla correlazione tra SARS-CoV-2 e cancro: Sta emergendo un nuovo fattore di oncogenesi? *Vaccini* **2022**, *10*, 1607. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 105. Venuti, A.; Donzelli, S.; Nisticò, P.; Blandino, G.; Ciliberto, G. L'interleuchina-6 collega il SARS-CoV-2 ai tumori associati al virus? *J. Immunother. Precis. Oncol.* **2021**, *4*, 79–85. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 106. Vieira, C.; Nery, L.; Martins, L.; Jabour, L.; Dias, R.; e Silva, A.C.S. La sottoregolazione 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*, 254–281. [CrossRef] [PubMed]
 107. Lei, Y.; Zhang, J.; Schiavon, C.R.; He, M.; Chen, L.; Shen, H.; Zhang, Y.; Yin, Q.; Cho, Y.; Andrade, L.; et al. La proteina spike SARS-CoV-2 compromette la funzione endoteliale attraverso la downregulation dell'ACE 2. *Circ. Res.* **2021**, *128*, 1323–1326. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 108. Bellavite, P.; Ferraresi, A.; Isidoro, C. Risposta immunitaria e meccanismi molecolari degli effetti cardiovascolari avversi delle proteine spike del SARS-CoV-2 e dei vaccini a mRNA. *Biomedicines* **2023**, *11*, 451. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 109. Hassani, B.; Attar, Z.; Firouzabadi, N. Le vie di segnalazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e il cancro: nemici o alleati? *Cancer Cell Int.* **2023**, *23*, 451. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 110. Menon, J.; Soto-Pantoja, D.R.; Callahan, M.F.; Cline, J.M.; Ferrario, C.M.; Tallant, E.A.; Gallagher, P.E. L'angiotensina-(1-7) inibisce la crescita di xenotrapianti di adenocarcinoma polmonare umano in topi nudi attraverso una riduzione della cicloossigenasi-2. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 2809–2815. [CrossRef] [PubMed]
 111. Soto-Pantoja, D.R.; Menon, J.; Gallagher, P.E.; Tallant, E.A. 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**, *8*, 1676–1683. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 112. Zhang, Q.; Lu, S.; Li, T.; Yu, L.; Zhang, Y.; Zeng, H.; Qian, X.; Bi, J.; Lin, Y. ACE2 inibisce l'angiogenesi del cancro al seno sopprimendo il percorso VEGFa/VEGFR2/ERK. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2019**, *38*, 173. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 113. Feng, Y.; Wan, H.; Liu, J.; Zhang, R.; Ma, Q.; Han, B.; Xiang, Y.; Che, J.; Cao, H.; Fei, X.; et al. 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**, *23*, 941–948. [CrossRef] [PubMed]
 114. Xie, P.; Guo, L.; Yu, Q.; Zhao, Y.; Yu, M.; Wang, H.; Wu, M.; Xu, W.; Xu, M.; Zhu, X.-D.; et al. L'ACE2 aumenta la sensibilità al blocco del PD-L1 inibendo l'immunosoppressione e l'angiogenesi indotte dai macrofagi. *Cancer Res.* **2024**, *85*, 299–313. [CrossRef] [PubMed]
 115. Stewart, C.A.; Gay, C.M.; Ramkumar, K.; Cargill, K.R.; Cardnell, R.J.; Nilsson, M.B.; Heeke, S.; Park, E.M.; Kundu, S.T.; Diao, L.; et al. I modelli di cancro al polmone rivelano che la transizione epiteliale-mesenchimale indotta dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave contribuisce alla fisiopatologia della malattia da coronavirus 2019. *J. Thorac. Oncol.* **2021**, *16*, 1821–1839. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 116. Lai, Y.-J.; Chao, C.-H.; Liao, C.-C.; Lee, T.-A.; Hsu, J.-M.; Chou, W.-C.; Wang, J.; Huang, H.-C.; Chang, S.-J.; Lin, Y.-L.; et al. La transizione epiteliale-mesenchimale indotta dal SARS-CoV-2 ha richiesto la sovraregolazione trascrizionale di Snail. *Am. J. Cancer Res.* **2021**, *11*, 2278–2290. [PubMed] [PubMed Central]
 117. Huang, H.-C.; Liao, C.-C.; Wang, S.-H.; Lee, I.-J.; Lee, T.-A.; Hsu, J.-M.; Kuo, C.-T.; Wang, J.; Hsieh, W.-C.; Chang, S.-J.; et al. Il picco iperglicosilato della variante gamma SARS-CoV-2 induce metastasi del cancro al seno. *Am. J. Cancer Res.* **2021**, *11*, 4994–5005.
 118. Yu, C.; Tang, W.; Wang, Y.; Shen, Q.; Wang, B.; Cai, C.; Meng, X.; Zou, F. La sottoregolazione dell'asse ACE2/Ang-(1-7)/Mas favorisce la metastasi del cancro al seno aumentando l'ingresso di calcio regolato dai depositi. *Cancer Lett.* **2016**, *376*, 268–277. [CrossRef] [PubMed]
 119. Catarata, M.J.; Ribeiro, R.; Oliveira, M.J.; Cordeiro, C.R.; Medeiros, R. Sistema renina-angiotensina nel tumore polmonare e interazioni microambientali. *Cancers* **2020**, *12*, 1457. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 120. 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 ai polmoni: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Br. J. Cancer* **2022**, *128*, 168–176. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 121. Emslander, Q.; Krey, K.; Hamad, S.; Maidl, S.; Oubraham, L.; Hesse, J.; Henrici, A.; Austen, K.; Mergner, J.; Grass, V.; et al. L' e MDM2 influenza la stabilità dell'ACE2 e l'assorbimento del SARS-CoV-2. *Virus* **2023**, *15*, 1763. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 122. Goyette, M.-A.; Duhamel, S.; Aubert, L.; Pelletier, A.; Savage, P.; Thibault, M.-P.; Johnson, R.M.; Carmeliet, P.; Basik, M.; Gaboury, L.; et al. Il recettore tirosin-chinasi AXL è necessario in più fasi della cascata metastatica durante la progressione del carcinoma mammario HER2-positivo. *Cell Rep.* **2018**, *23*, 1476–1490. Errata corregge in *Cell Rep.* **2023**, *42*, 113604. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113604>. [CrossRef]
 123. Chen, I.-Y.; Chang, S.C.; Wu, H.-Y.; Yu, T.-C.; Wei, W.-C.; Lin, S.; Chien, C.-L.; Chang, M.-F. Upregulation of the chemokine (c-c motif) ligand 2 via a severe acute respiratory syndrome coronavirus spike-ace2 signaling pathway. *J. Virol.* **2010**, *84*, 7703–7712. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 124. Suzuki, Y.J.; Nikolaenko, S.I.; Dibrova, V.A.; Dibrova, Y.V.; Vasylyk, V.M.; Novikov, M.Y.; Shults, N.V.; Gychka, S.G. Segnalazione cellulare mediata dalla proteina spike SARS-CoV-2 nelle cellule vascolari polmonari. *Vasc. Pharmacol.* **2021**, *137*, 106823. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 125. Patra, T.; Meyer, K.; Geerling, L.; Isbell, T.S.; Hoft, D.F.; Brien, J.; Pinto, A.K.; Ray, R.B.; Ray, R. La proteina spike SARS-CoV-2 promuove la trans-segnalazione dell'IL-6 attraverso l'attivazione della segnalazione del recettore dell'angiotensina II nelle cellule epiteliali. *PLOS Pathog.* **2020**, *16*, e1009128. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 126. Shin, H.J.; Lee, W.; Ku, K.B.; Yoon, G.Y.; Moon, H.-W.; Kim, C.; Kim, M.-H.; Yi, Y.-S.; Jun, S.; Kim, B.-T.; et al. SARS-CoV-2 aumenta in modo anomalo la bioenergetica mitocondriale per indurre una forte propagazione del virus. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2024**, *9*, e1009128. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 127. McCubrey, J.A.; Steelman, L.S.; Abrams, S.L.; Lee, J.T.; Chang, F.; Bertrand, F.E.; Navolanic, P.M.; Terrian, D.M.; Franklin, R.A.; D'assoro, A.B.; et al. Ruolo delle vie RAF/MEK/ERK e PI3K/PTEN/AKT nella trasformazione maligna e nella resistenza ai farmaci antineoplastici. *Adv. Enzym. Regul.* **2006**, *46*, 249–279. [CrossRef] [PubMed]

128. Guo, Y.J.; Pan, W.W.; Liu, S.B.; Shen, Z.F.; Xu, Y.; Hu, L.L. Via di segnalazione ERK/MAPK e tumorigenesi. *Exp. Ther. Med.* **2020**, *19*, 1997–2007. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
129. Solis, O.; Beccari, A.R.; Iaconis, D.; Talarico, C.; Ruiz-Bedoya, C.A.; Nwachukwu, J.C.; Cimini, A.; Castelli, V.; Bertini, R.; Montopoli, M.; et al. La proteina spike SARS-CoV-2 si lega e modula i recettori degli estrogeni. *Sci. Adv.* **2022**, *8*, eadd4150. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
130. Khan, I.; Hatiboglu, M.A. Il COVID-19 può indurre la tumorigenesi del glioma attraverso il legame con i recettori cellulari? *Med Hypotheses* **2020**, *144*, 110009. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
131. Raimundo, L.; Ramos, H.; Loureiro, J.B.; Calheiros, J.; Saraiva, L. BRCA1/P53: Due punti di forza nella chemioprevenzione del cancro. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* **2020**, *1873*, 188339. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
132. Salwa, A.; Ferraresi, A.; Chinthakindi, M.; Vallino, L.; Vidoni, C.; Dhanasekaran, D.N.; Isidoro, C. La carenza di *BECN1* e *BRCA1* sensibilizza il cancro ovarico alla terapia con platino e conferisce una prognosi migliore. *Biomedicine* **2021**, *9*, 207. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
133. Kasthuber, E.R.; Lowe, S.W. Putting p53 in Context. *Cell* **2017**, *170*, 1062–1078. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
134. Shim, D.; Duan, L.; Maki, C.G. Autofagia regolata da p53 e suo impatto sulla resistenza ai farmaci e sul destino cellulare. *Cancer Drug Resist.* **2021**, *4*, 85–95. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
135. Ma-Lauer, Y.; Carbajo-Lozoya, J.; Hein, M.Y.; Müller, M.A.; Deng, W.; Lei, J.; Meyer, B.; Kusov, Y.; von Brunn, B.; Bairad, D.R.; et al. p53 down-regulates SARS coronavirus replication and is targeted by the SARS-unique domain and PLpro via E3 ubiquitin ligase RCHY1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2016**, *113*, E5192–E5201. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
136. Singh, N.; Singh, A.B. La subunità S2 di SARS-nCoV-2 interagisce con la proteina soppressore tumorale p53 e BRCA: uno studio in silico. *Transl. Oncol.* **2020**, *13*, 100814. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
137. Zhang, S.; El-Deiry, W.S. Il DNA spike SARS-CoV-2 trasfettato per l'espressione nelle cellule dei mammiferi 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* **2024**, *15*, 275–284. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
138. Wang, H.-F.; Xiang, W.; Xue, B.-Z.; Wang, Y.-H.; Yi, D.-Y.; Jiang, X.-B.; Zhao, H.-Y.; Fu, P. Fusione cellulare nei tratti distintivi del cancro: stato attuale stato della ricerca e indicazioni future (Revisione). *Oncol. Lett.* **2021**, *22*, 530. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
139. Shultes, P.V.; Weaver, D.T.; Tadele, D.S.; Barker-Clarke, R.J.; Scott, J.G. Fusione cellulare-cellula nel cancro: il prossimo segno distintivo del cancro? *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2024**, *175*, 106649. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
140. Zhang, Z.; Zheng, Y.; Niu, Z.; Zhang, B.; Wang, C.; Yao, X.; Peng, H.; Franca, D.N.; Wang, Y.; Zhu, Y.; et al. La proteina spike SARS-CoV-2 determina l'eliminazione dei linfociti mediata dal sincizio. *Cell Death Differ.* **2021**, *28*, 2765–2777. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
141. Rajah, M.M.; Hubert, M.; Bishop, E.; Saunders, N.; Robinot, R.; Grzelak, L.; Planas, D.; Dufloo, J.; Gellenoncourt, S.; Bongers, A.; et al. Le varianti Alpha, Beta e Delta del SARS-CoV-2 mostrano una maggiore formazione di sincizi mediata dalla proteina Spike. *EMBO J.* **2021**, *40*, e108944. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
142. Fang, Q.; He, X.; Zheng, X.; Fu, Y.; Fu, T.; Luo, J.; Du, Y.; Lan, J.; Yang, J.; Luo, Y.; et al. Verifica di AXL e proteine putative come recettori SARS-CoV-2 dell' e mediante test di fusione cellulare rapida basato su inteina DnaE. *J. Med Virol.* **2023**, *95*, e28953. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
143. Schilling, W.H.K.; Mukaka, M.; Callery, J.J.; Llewelyn, M.J.; Cruz, C.V.; Dhorda, M.; Ngernseng, T.; Waithira, N.; Ekkapongpisit, M.; Watson, J.A.; et al. Valutazione dell'idrossiclorochina o della clorochina per la prevenzione del COVID-19 (COPCOV): uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e in fase di sviluppo (). *PLOS Med.* **2024**, *21*, e1004428. [\[CrossRef\]](#)
144. Tretyakova, M.S.; Subbalakshmi, A.R.; Menyailo, M.E.; Jolly, M.K.; Denisov, E.V. Cellule tumorali ibride: natura e biologia Significance. *Front. Cell Dev. Biol.* **2022**, *10*, 814714. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
145. Melzer, C.; von der Ohe, J.; Hass, R. Plasticità tumorale alterata dopo diverse fusioni di cellule tumorali con MSC. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 8347. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
146. Dikic, I.; Elazar, Z. Meccanismo e implicazioni mediche dell'autofagia nei mammiferi. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2018**, *19*, 349–364. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
147. Debnath, J.; Gammoh, N.; Ryan, K.M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2023**, *24*, 560–575. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
148. Ferraresi, A.; Esposito, A.; Girone, C.; Vallino, L.; Salwa, A.; Ghezzi, I.; Thongchot, S.; Vidoni, C.; Dhanasekaran, D.N.; Isidoro, C. Il resveratrolo contrasta la migrazione delle cellule tumorali ovariche indotta dall'LPA e la resistenza al platino salvando l'autofagia mediata da Hedgehog. *Cells* **2021**, *10*, 3213, Correzione in *Cells* **2025**, *14*, 1020. <https://doi.org/10.3390/cells14131020>. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
149. Koepke, L.; Hirschenberger, M.; Hayn, M.; Kirchhoff, F.; Sparrer, K.M. Manipolazione dell'autofagia da parte delle proteine SARS-CoV-2. *Autofagia* **2021**, *17*, 2659–2661. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
150. Chen, D.; Zheng, Q.; Sun, L.; Ji, M.; Li, Y.; Deng, H.; Zhang, H. L'ORF3a del SARS-CoV-2 promuove l'uscita virale dell' a mediata dall'esocitosi lisosomiale. *Dev. Cell* **2021**, *56*, 3250–3263.e5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
151. Li, X.; Hou, P.; Ma, W.; Wang, X.; Wang, H.; Yu, Z.; Chang, H.; Wang, T.; Jin, S.; Wang, X.; et al. SARS-CoV-2 ORF10 sopprime la risposta immunitaria innata antivirale degradando MAVS attraverso la mitofagia. *Cell. Mol. Immunol.* **2021**, *19*, 67–78, Correzione in *Cell Mol Immunol.* **2023**, *20*, 686. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01023-y>. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
152. Li, X.; Zhang, Z.; Wang, Z.; Gutiérrez-Castrellón, P.; Shi, H. Cell deaths: Involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7*, 186. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
153. Eissa, S.; Matboli, M.; Awad, N.; Koth, Y. Identificazione e convalida di una nuova firma di espressione genica dell'autofagia per i pazienti affetti da cancro alla vescica e. *Tumor Biol.* **2017**, *39*, 1010428317698360. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
154. 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 invadopodia nelle cellule HeLa attraverso la via di segnalazione CDC42/N-WASP/Arp2/3. *Biochem. Cell Biol.* **2022**, *100*, 458–472. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
155. Zhu, L.; She, Z.-G.; Cheng, X.; Qin, J.-J.; Zhang, X.-J.; Cai, J.; Lei, F.; Wang, H.; Xie, J.; Wang, W.; et al. Associazione tra controllo della glicemia e esiti in pazienti con COVID-19 e diabete di tipo 2 preesistente. *Cell Metab.* **2020**, *31*, 1068–1077.e3. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
156. Liberti, M.V.; Locasale, J.W. L'effetto Warburg: in che modo avvantaggia le cellule tumorali? *Trends Biochem. Sci.* **2016**, *41*, 211–218. Errata corrige in *Trends Biochem Sci.* **2016**, *41*, 287. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.01.004> [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
157. Balamurugan, K. HIF-1 al crocevia tra ipossia, infiammazione e cancro. *Int. J. Cancer* **2015**, *138*, 1058–1066. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
158. Codo, A.C.; Davanzo, G.G.; de Brito Monteiro, L.; de Souza, G.F.; Muraro, S.P.; Virgilio-Da-Silva, J.V.; Prodonoff, J.S.; Carregari, V.C.; de Biagi Junior,

- C.A.O.; Crunfli, F.; et al. Elevati livelli di glucosio favoriscono l'infezione da SARS-CoV-2 e la risposta dei monociti attraverso un asse HIF-1 α /glicolisi-dipendente. *Cell Metab.* **2020**, *32*, 437–446.e5. Errata corrige in *Cell Metab.* **2020**, *32*, 498–499. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.015>. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
159. Tian, M.; Liu, W.; Li, X.; Zhao, P.; Shereen, M.A.; Zhu, C.; Huang, S.; Liu, S.; Yu, X.; Yue, M.; et al. HIF-1 α promuove l'infezione da SARS-CoV-2 e aggrava le risposte infiammatorie al COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2021**, *6*, 308. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 160. Vidoni, C.; Ferraresi, A.; Vallino, L.; Salwa, A.; Ha, J.H.; Seca, C.; Garavaglia, B.; Dhanasekaran, D.N.; Isidoro, C. L'inibizione della glicolisi dell'autofagia favorisce la malignità nel cancro ovarico: esacerbazione da parte dell'IL-6 e attenuazione da parte del resveratrolo. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 1723. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 161. Ferraresi, A.; Girone, C.; Maheshwari, C.; Vallino, L.; Dhanasekaran, D.N.; Isidoro, C. Il mezzo di condizionamento delle cellule del cancro ovarico induce la fenotipizzazione dei fibroblasti associati al cancro attraverso l'inibizione dell'autofagia dipendente dal glucosio. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 5691. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 162. Nakamura, H.; Takada, K. Specie reattive dell'ossigeno nel cancro: risultati attuali e prospettive future. *Cancer Sci.* **2021**, *112*, 3945–3952. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 163. Hasan, A.; Rizvi, S.F.; Parveen, S.; Pathak, N.; Nazir, A.; Mir, S.S. Interazione tra ROS e autofagia nella tumorigenesi: Comprendere il paradosso multifforme. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 852424. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 164. Molnar, T.; Lehoczi, A.; Fekete, M.; Varnai, R.; Zavori, L.; Erdo-Bonyar, S.; Simon, D.; Berki, T.; Csekei, P.; Ezer, E. Disfunzione mitocondriale nel COVID lungo: meccanismi, conseguenze e potenziali approcci terapeutici. *GeroScience* **2024**, *46*, 5267–5286. [CrossRef] [PubMed]
 165. Karki, R.; Sharma, B.R.; Tuladhar, S.; Williams, E.P.; Zalduondo, L.; Samir, P.; Zheng, M.; Sundaram, B.; Banoth, B.; Malireddi, R.K.S.; et al. La sinergia tra TNF- α e IFN- γ provoca la morte delle cellule infiammatorie, danni ai tessuti e mortalità nell'infezione da SARS-CoV-2 e nelle sindromi da shock citochinico. *Cell* **2021**, *184*, 149–168.e17. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 166. Zheng, M.; Gao, Y.; Wang, G.; Song, G.; Liu, S.; Sun, D.; Xu, Y.; Tian, Z. Esaurimento funzionale dei linfociti antivirali nei pazienti affetti da COVID-19. *Cell. Mol. Immunol.* **2020**, *17*, 533–535. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 167. Iwasaki, M.; Saito, J.; Zhao, H.; Sakamoto, A.; Hirota, K.; Ma, D. L'infiammazione scatenata dal SARS-CoV-2 e dall'aumento dell'ACE2 provoca insufficienza multiorganica nei casi gravi di COVID-19: meccanismi molecolari e implicazioni. *Inflammation* **2020**, *44*, 13–34. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 168. Li, K.; Shi, H.; Zhang, B.; Ou, X.; Ma, Q.; Chen, Y.; Shu, P.; Li, D.; Wang, Y. Cellule soppressive di origine mieloide come regolatori immunosoppressivi dell' o e bersagli terapeutici nel cancro. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2021**, *6*, 362. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 169. Francescangeli, F.; De Angelis, M.L.; Baiocchi, M.; Rossi, R.; Biffoni, M.; Zeuner, A. Modifiche indotte dal COVID-19 nel microambiente tumorale: influiscono sul risveglio del cancro e sulla recidiva metastatica? *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 592891. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 170. Francescangeli, F.; De Angelis, M.L.; Zeuner, A. COVID-19: un potenziale fattore scatenante della recidiva del cancro al seno immuno-mediato? *Breast Cancer Res.* **2020**, *22*, 117. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 171. Yumoto, K.; Eber, M.R.; Wang, J.; Cackowski, F.C.; Decker, A.M.; Lee, E.; Nobre, A.R.; Aguirre-Ghiso, J.A.; Jung, Y.; Taichman, R.S. Axl è necessario per la dormienza indotta dal TGF- β 2 delle cellule tumorali della prostata nel midollo osseo. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 36520. [CrossRef]
 172. Han, J.; Bae, J.; Choi, C.-Y.; Choi, S.-P.; Kang, H.-S.; Jo, E.-K.; Park, J.; Lee, Y.S.; Moon, H.-S.; Park, C.-G.; et al. L'autofagia indotta dal recettore tirosin-chinasi AXL allevia il danno epatico acuto attraverso l'inibizione dell'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 nei topi. *Autofagia* **2016**, *12*, 2326–2343. [CrossRef]
 173. Copaescu, A.; Smibert, O.; Gibson, A.; Phillips, E.J.; Trubiano, J.A. Il ruolo dell'IL-6 e di altri mediatori nell' e della tempesta citochinica associata all'infezione da SARS-CoV-2. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2020**, *146*, 518–534.e1. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 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 associati al cancro determina una prognosi sfavorevole nel colangiocarcinoma influenzando l'autofagia- e associata alla chemioresistenza. *Cancers* **2021**, *13*, 2134. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 175. Chia, S.B.; Johnson, B.J.; Hu, J.; Valença-Pereira, F.; Chadeau-Hyam, M.; Guntoro, F.; Montgomery, H.; Boorgula, M.P.; Sreekanth, V.; Goodspeed, A.; et al. Le infezioni virali respiratorie risvegliano le cellule tumorali metastatiche del seno nei polmoni. *Nature* **2025**, *645*, 496–506. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 176. Xia, X. Analisi dettagliata e valutazione critica dei vaccini a mRNA Pfizer/BioNTech e Moderna. *Vaccini* **2021**, *9*, 734. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 177. Riley, T.P.; Chou, H.-T.; Hu, R.; Bzymek, K.P.; Correia, A.R.; Partin, A.C.; Li, D.; Gong, D.; Wang, Z.; Yu, X.; et al. Miglioramento della stabilità conformazionale pre-fusione della proteina spike SARS-CoV-2 attraverso una progettazione guidata dalla struttura. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 660198. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 178. Ogata, A.F.; Cheng, C.-A.; Desjardins, M.; Senussi, Y.; Sherman, A.C.; Powell, M.; Novack, L.; Von, S.; Li, X.; Baden, L.R.; et al. Antigene vaccinale circolante del coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) rilevato nel plasma dei soggetti vaccinati con mRNA-1273. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, *74*, 715–718. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 179. Brogna, C.; Cristoni, S.; Marino, G.; Montano, L.; Viduto, V.; Fabrowski, M.; Lettieri, G.; Piscopo, M. Rilevazione di ricombinanti Proteina Spike nel sangue di individui vaccinati contro SARS-CoV-2: possibili meccanismi molecolari. *Proteom. Clin. Appl.* **2023**, *17*, e2300048. [CrossRef] [PubMed]
 180. Castruita, J.A.S.; Vest Schneider, U.; Mollerup, S.; Leineweber, T.D.; Weis, N.; Bukh, J.; Pedersen, M.S.; Westh, H. Le sequenze dell'mRNA del vaccino spike SARS-CoV-2 circolano nel sangue fino a 28 giorni dopo la vaccinazione contro il COVID-19. *APMIS* **2023**, *131*, 128–132. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 181. Boros, L.G.; Kyriakopoulos, A.M.; Brogna, C.; Piscopo, M.; McCullough, P.A.; Seneff, S. mRNA modificato biochimicamente a lunga durata e sue proteine spike ricombinanti frameshifted nei tessuti umani e nella circolazione dopo la vaccinazione contro il COVID-19. *Pharmacol. Res. Perspect.* **2024**, *12*, e1218. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 182. Bansal, S.; Perincheri, S.; Fleming, T.; Poulson, C.; Tiffany, B.; Bremner, R.M.; Mohanakumar, T. Cutting Edge: Gli esosomi circolanti con 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.* **2021**, *207*, 2405–2410. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
183. Yasmin, F.; Najeeb, H.; Naeem, U.; Moeed, A.; Atif, A.R.; Asghar, M.S.; Nimri, N.; Saleem, M.; Bandyopadhyay, D.; Krittanawong, C.; et al. Eventi avversi a seguito dei vaccini a mRNA contro il COVID-19: una revisione sistematica delle complicanze cardiovascolari, della trombosi, dell' e della trombocitopenia. *Immun. Inflamm. Dis.* **2023**, *11*, e807. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 184. Choi, J.Y.; Lee, Y.; Park, N.G.; Kim, M.S.; Rhie, S.J. Segnali di sicurezza gravi e caratteristiche predittive a seguito di COVID-19 mRNA Vaccini che utilizzano il sistema di segnalazione degli eventi avversi da vaccino. *Prodotti farmaceutici* **2024**, *17*, 356. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 185. Zhang, Z.; Shen, Q.; Chang, H. Vaccini per COVID-19: una revisione sistematica dell'immunogenicità, dello sviluppo attuale e delle prospettive future. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 843928. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 186. Hajjo, R.; Sabbah, D.A.; Tropsha, A. Analisi degli effetti della biologia dei sistemi dei vaccini a mRNA contro il COVID-19 per valutarne la sicurezza e i possibili effetti collaterali. *Pathogens* **2022**, *11*, 743. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 187. Faksova, K.; Walsh, D.; Jiang, Y.; Griffin, J.; Phillips, A.; Gentile, A.; Kwong, J.; Macartney, K.; Naus, M.; Grange, Z.; et al. Vaccini COVID-19 ed eventi avversi di particolare interesse: uno studio multinazionale di coorte del Global Vaccine Data Network (GVDN) su 99 milioni di individui vaccinati. *Vaccine* **2024**, *42*, 2200–2211. [CrossRef] [PubMed]
 188. Yu, Y.B.; Taraban, M.B.; Briggs, K.T. Non tutte le fiale sono uguali: ruolo potenziale della qualità del vaccino nelle reazioni avverse al vaccino. *Vaccine* **2021**, *39*, 6565–6569. [CrossRef] [PubMed]
 189. Tinari, S. La fuga di dati sull'EMA covid-19 e cosa ci dice sull'instabilità dell'mRNA. *BMJ* **2021**, *372*, n627. [CrossRef] [PubMed]
 190. Mulrone, T.E.; Pöyry, T.; Yam-Puc, J.C.; Rust, M.; Harvey, R.F.; Kalmar, L.; Horner, E.; Booth, L.; Ferreira, A.P.; Stoneley, M.; et al. La N1-metilpseudouridilazione dell'mRNA causa uno spostamento del frame ribosomiale +1. *Nature* **2024**, *625*, 189–194. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 191. Guillen-Angel, M.; Roignant, J.-Y. Esplorazione della pseudouridilazione: disregolazione nella malattia e potenziale terapeutico. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **2024**, *87*, 102210. [CrossRef] [PubMed]
 192. Kim, K.Q.; Burgute, B.D.; Tzeng, S.-C.; Jing, C.; Jungers, C.; Zhang, J.; Yan, L.L.; Vierstra, R.D.; Djuranovic, S.; Evans, B.S.; et al. La N1-metilpseudouridina presente nei vaccini a mRNA contro il COVID-19 produce proteine fedeli. *Cell Rep.* **2022**, *40*, 111300. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 193. Rubio-Casillas, A.; Cowley, D.; Raszek, M.; Uversky, V.N.; Redwan, E.M. Recensione: N1-metil-pseudouridina (m1Ψ): amica o nemica del cancro? *Int. J. Biol. Macromol.* **2024**, *267 Pt 1*, 131427. Errata corregge in *Int. J. Biol. Macromol.* **2024**, *270 Pt 2*, 132447. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132447>. [CrossRef] [PubMed]
 194. Föhse, K.; Geckin, B.; Zoodsma, M.; Kilic, G.; Liu, Z.; Röring, R.J.; Overheul, G.J.; van de Maat, J.; Bulut, O.; Hoogerwerf, J.J.; et al. L'impatto del vaccino a mRNA BNT162b2 sulle risposte immunitarie adattive e innate. *Clin. Immunol.* **2023**, *255*, 109762. [CrossRef] [PubMed]
 195. Sittplangkoon, C.; Alameh, M.-G.; Weissman, D.; Lin, P.J.C.; Tam, Y.K.; Prompetchara, E.; Palaga, T. Il vaccino a mRNA con uridina non modificata induce una robusta immunità antitumorale dipendente dall'interferone di tipo I in un modello di melanoma. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 983000. [CrossRef] [PubMed]
 196. Cheng, H.; Yu, J.; Wong, C.C. Modifica dell'RNA da adenosina a inosina nel cancro: meccanismi molecolari e bersagli a valle. *Protein Cell* **2025**, *16*, 391–417. Errata corregge in *Protein Cell* **2024**, pwae062. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae062>. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 197. Jin, Y.-Y.; Liang, Y.-P.; Pan, J.-Q.; Huang, W.-H.; Feng, Y.-M.; Sui, W.-J.; Yu, H.; Tang, X.-D.; Zhu, L.; Chen, J.-H. Modifica dell'RNA in risposta ai vaccini COVID-19: svelare la regolazione epigenetica dinamica dell'immunità dell'ospite. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1413704. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 198. Wang, Y.; Kuramitsu, Y.; Kitagawa, T.; Baron, B.; Yoshino, S.; Maehara, S.-I.; 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**, *360*, 171–176. [CrossRef] [PubMed]
 199. Seneff, S.; Nigh, G.; Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Soppressione immunitaria innata da vaccinazioni con mRNA SARS-CoV-2: il ruolo dei G-quadruplex, degli esosomi e dei microRNA. *Food Chem. Toxicol.* **2022**, *164*, 113008. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 200. Miglietta, G.; Russo, M.; Capranico, G. Interazioni G-quadruplex-R-loop e meccanismo dei leganti G-quadruplex antitumorali. *Nucleic Acids Res.* **2020**, *48*, 11942–11957. Errata corregge in *Nucleic Acids Res.* **2021**, *49*, 6000–6001. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab483>. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 201. König, B.; Kirchner, J.O. Considerazioni metodologiche relative alla quantificazione delle impurità del DNA nel vaccino a mRNA Comirnaty® contro il COVID-19. *Methods Protoc.* **2024**, *7*, 41. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 202. Kobbe, R.; Rau, C.M.; Schulze-Sturm, U.; Stahl, F.; Fonseca-Brito, L.; Diemert, A.; Lütgehetmann, M.; Addo, M.M.; Arck, P.; Weskamm, L.M. Induzione ritardata di anticorpi IgG4 non infiammatori specifici per la proteina spike SARS-CoV-2 rilevati 1 anno dopo la vaccinazione con BNT162b2 dell' a nei bambini. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2024**, *43*, 1200–1203. [CrossRef]
 203. Gao, F.-X.; Wu, R.-X.; Shen, M.-Y.; Huang, J.-J.; Li, T.-T.; Hu, C.; Luo, F.-Y.; Song, S.-Y.; Mu, S.; Hao, Y.-N.; et al. La vaccinazione di richiamo con SARS-CoV-2 RBD induce tolleranza immunitaria umorale e cellulare nei topi. *iScience* **2022**, *25*, 105479. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 204. Yu, T.; Wu, Y.; Liu, J.; Zhuang, Y.; Jin, X.; Wang, L. Il rischio di malignità nei pazienti con malattia correlata all'IgG4: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Arthritis Res. Ther.* **2022**, *24*, 1–9. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 205. Wang, H.; Xu, Q.; Zhao, C.; Zhu, Z.; Zhu, X.; Zhou, J.; Zhang, S.; Yang, T.; Zhang, B.; Li, J.; et al. Un meccanismo di evasione immunitaria con IgG4 che svolge un ruolo essenziale nel cancro e implicazioni per l'immunoterapia. *J. Immunother. Cancer* **2020**, *8*, e000661. [CrossRef]
 206. Shrestha, P.; Ghoreyshi, Z.S.; George, J.T. Come la modulazione del microambiente tumorale favorisce la dinamica di fuga immunitaria del cancro. *Sci. Rep.* **2025**, *15*, 7308. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
 207. Mulligan, M.J.; Lyke, K.E.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Neuzil, K.; Raabe, V.; Bailey, R.; Swanson, K.A.; et al. Studio di fase I/II sul vaccino a RNA contro il COVID-19 BNT162b1 negli adulti. *Nature* **2020**, *586*, 589–593. Errata corregge in *Nature* **2021**, *590*, E26. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03098-3>. [CrossRef] [PubMed]

208. Gandolfo, C.; Anichini, G.; Mugnaini, M.; Bocchia, M.; Terrosi, C.; Sicuranza, A.; Savellini, G.G.; Gozzetti, A.; Franchi, F.; Cusi, M.G. Panoramica della risposta immunitaria anti-SARS-CoV-2 sei mesi dopo il vaccino a mRNA BNT162b2. *Vaccini* **2022**, *10*, 171. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
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.* **2025**, *15*, 1479505. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
210. Alghamdi, A.; Hussain, S.D.; Wani, K.; Sabico, S.; Alnaami, A.M.; Amer, O.E.; Al-Daghri, N.M. Profilo alterato delle citochine circolanti nei giovani adulti vaccinati con mRNA: uno studio di follow-up della durata di un anno. *Immun. Inflamm. Dis.* **2025**, *13*, e70194. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
211. Indraccolo, S.; Stievano, L.; Minuzzo, S.; Tosello, V.; Esposito, G.; Piovan, E.; Zamarchi, R.; Chieco-Bianchi, L.; Amadori, A. Interruzione della dormienza tumorale mediante un picco angiogenico transitorio all'interno del microambiente tumorale. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 4216–4221. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
212. Bakos, T.; Mészáros, T.; Kozma, G.T.; Berényi, P.; Facskó, R.; Farkas, H.; Dézsi, L.; Heirman, C.; de Koker, S.; Schiffelers, R.; et al. I lipidi del vaccino mRNA-LNP COVID-19 inducono l'attivazione del complemento e la produzione di citochine proinfiammatorie: meccanismi dell', effetti degli inibitori del complemento e rilevanza per le reazioni avverse. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 3595. [\[CrossRef\]](#)
213. Soyfer, V.; Gutfeld, O.; Shama, S.; Schlocker, A.; Merimsky, O. Fenomeno di richiamo delle radiazioni indotto dal vaccino COVID-19. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2021**, *110*, 957–961. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
214. Kim, H.J.; Kim, M.-H.; Choi, M.G.; Chun, E.M. Rischi di tumori associati alla vaccinazione contro il COVID-19 nell'arco di un anno: uno studio di coorte su larga scala basato su un database di popolazione in Corea del Sud. *Biomark. Res.* **2025**, *13*, 114. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
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 somministrazione del richiamo del vaccino a mRNA BNT162b2: un caso clinico. *Front. Med.* **2021**, *8*, 798095. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
216. Brumfiel, C.M.; Patel, M.H.; DiCaudo, D.J.; Rosenthal, A.C.; Pittelkow, M.R.; Mangold, A.R. Recidiva di disturbo linfoproliferativo cutaneo primario CD30-positivo dell' e a seguito della vaccinazione contro il COVID-19. *Leuk. Lymphoma* **2021**, *62*, 2554–2555. [\[CrossRef\]](#)
217. Sekizawa, A.; Hashimoto, K.; Kobayashi, S.; Kozono, S.; Kobayashi, T.; Kawamura, Y.; Kimata, M.; Fujita, N.; Ono, Y.; Obuchi, Y.; et al. Rapida progressione del linfoma a cellule B della zona marginale dopo la vaccinazione contro il COVID-19 (BNT162b2): un caso clinico. *Front. Med.* **2022**, *9*, 963393. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
218. Zamfir, M.-A.; Moraru, L.; Dobrea, C.; Scheau, A.-E.; Iacob, S.; Moldovan, C.; Scheau, C.; Caruntu, C.; Caruntu, A. Neoplasie ematologiche diagnosticate nel contesto della campagna di vaccinazione con mRNA COVID-19: relazione su due casi. *Medicina* **2022**, *58*, 874. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
219. Erdogdu, B.; Erdogdu, B.; Cinar, O.E.; Malkan, U.Y.; Aksu, S.; Demiroglu, H.; Buyukasik, Y.; Goker, H.; Sayinalp, N.; Haznedaroglu, I.C. Eventi avversi ematopoietici associati al vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19. *Int. J. Hematol. Oncol.* **2022**, *32*, 65–67. [\[CrossRef\]](#)
220. Çınar, O.E.; Erdogdu, B.; Karadeniz, M.; Ünal, S.; Malkan, Ü.Y.; Göker, H.; Haznedaroglu, I.C. Commento su Zamfir et al. Neoplasie ematologiche diagnosticate nel contesto della campagna di vaccinazione con mRNA COVID-19: relazione su due casi. *Medicina* **2022**, *58*, 874, *Medicina* **2022**, *58*, 1575. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
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 sviluppatasi poco dopo la vaccinazione con BNT162b2 COVID-19. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2022**, *36*, E613–E615. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
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. Venereol.* **2023**, *37*, E32–E34. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
223. Bae, E.; Bae, S.; Vays, M.; Abdelwahed, M.; Sarkar, K.; Bae, S.; Vaysblat, M. Sviluppo di sarcoma di alto grado dopo la seconda dose del vaccino Moderna contro il COVID-19. *Cureus* **2023**, *15*, e37612. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
224. Avallone, G.; Maronese, C.A.; Conforti, C.; Fava, P.; Gargiulo, L.; Marzano, A.V.; Massone, C.; Mastorino, L.; Paradisi, A.; Pileri, A.; et al. Dati reali sui disturbi linfoproliferativi cutanei primari a seguito della vaccinazione contro il SARS-CoV-2: un'esperienza multicentrica da ospedali di riferimento terziari. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2023**, *37*, E451–E455. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
225. Cavanna, L.; Grassi, S.O.; Ruffini, L.; Michieletti, E.; Carella, E.; Palli, D.; Zangrandi, A.; Inzerilli, N.; Bernuzzi, P.; Di Nunzio, C.; et al. Linfoma non Hodgkin sviluppato poco dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19: relazione di un caso e revisione della letteratura sull'. *Medicina* **2023**, *59*, 157. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
226. White, E.; Fazio, N.; Tourmouzis, K.; Ryu, S.; Finger, P.T.; Sassoon, J.; Keresztes, R.; Chou, T.; Kaplowitz, K.; Honkanen, R. Sarcoma di Kaposi classico congiuntivale unilaterale dopo un richiamo di COVID 19. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* **2023**, *34*, 101986. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
227. Kyriakopoulos, A.M.; Nigh, G.; McCullough, P.; Olivier, M.D.; Seneff, S. Paralisi di Bell o carcinoma basaloide infiltrante aggressivo dopo vaccinazione con mRNA per COVID-19? Caso clinico e revisione della letteratura. *EXCLI J.* **2023**, *22*, 992–1011. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
228. Ang, S.-Y.; Huang, Y.-F.; Chang, C.-T. Leucemia linfoblastica acuta a cellule B Ph-positiva insorta dopo somministrazione del richiamo con vaccino bivalente a mRNA SARS-CoV-2 di : un caso clinico. *Medicina* **2023**, *59*, 627. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
229. Wang, Z.; Muto, R.; Miyoshi, H.; Aoki, M.; Uesugi, N.; Murayama, H.; Masutani, K.; Hamasaki, M. Primo caso di autopsia di linfoma della zona marginale positivo al virus di Epstein-Barr che si è aggravato dopo la vaccinazione contro il COVID-19. *Pathol. Int.* **2024**, *74*, 87–92. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
230. Ueda, Y.; Sakai, T.; Yamada, K.; Arita, K.; Ishige, Y.; Hoshi, D.; Yanagisawa, H.; Iwao-Kawanami, H.; Kawanami, T.; Mizuta, S.; et al. Linfistiocitosi emofagocitica fatale con linfoma intravascolare a grandi cellule B a seguito della vaccinazione contro la malattia da coronavirus 2019 in un

- paziente affetto da lupus eritematoso sistemico: un caso intrecciato. *Immunol. Med.* **2024**, *47*, 192–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
231. Farhat, M.; Zouein, J.; Khater, J.A.; Sarkis, A.-S.; Helou, J. Un caso di rapida trasformazione di un nevo della matrice ungueale in melanoma dopo il vaccino a mRNA contro il COVID-19: causa o coincidenza? *Cureus* **2024**, *16*, e76312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
 232. Sano, S. Un caso di carcinoma mammario metastatico alla pelle che esprime la proteina spike SARS-CoV-2, probabilmente derivata dal vaccino a mRNA. *J. Dermatol. Sci.* **2025**, *120*, 71–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 233. Haji, N.; Ali, S.; A Wahashi, E.; Khalid, M.; Ramamurthi, K. Vaccinazione Johnson and Johnson COVID-19 che scatena una crisi multisistemica da feocromocitoma. *Cureus* **2021**, *13*, e18196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
 234. Panou, E.; Nikolaou, V.; Marinos, L.; Kallambou, S.; Sidiropoulou, P.; Gerochristou, M.; Stratigos, A. Recurrence of cutaneous T-cell lymphoma post viral vector COVID-19 vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2022**, *36*, E91–E93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
 235. Tang, W.-R.; Hsu, C.-W.; Lee, C.-C.; Huang, W.-L.; Lin, C.-Y.; Hsu, Y.-T.; Chang, C.; Tsai, M.-T.; Hu, Y.-N.; Hsu, C.-H.; et al. Caso clinico di disturbo linfoproliferativo post-trapianto dopo somministrazione del vaccino AstraZeneca contro il coronavirus 2019 in un ricevente di trapianto di cuore da donatore. *Transplant. Proc.* **2022**, *54*, 1575–1578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
 236. Kreher, M.A.; Ahn, J.; Werbel, T.; Motaparthy, K. Linfoma T sottocutaneo simile alla pannicolite dopo vaccinazione contro il COVID-19. *JAAD Case Rep.* **2022**, *28*, 18–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
 237. Veeraballi, S.; Patel, A.; Are, G.; Ramahi, A.; Chittamuri, S.; Shaaban, H. Un caso di leucemia mielomonocitica cronica svelato dall' e dopo aver ricevuto il vaccino J&J COVID-19. *Cureus* **2022**, *14*, e26070. [[CrossRef](#)]
 238. Martínez-Ortega, J.I.; Cibrian, A.G.R.; Martínez-Jaramillo, E.; Silva, M.d.C.G. Sarcoma di Kaposi sporadico dopo somministrazione del vaccino contro il COVID-19: semplice coincidenza o qualcosa di più? *Cureus* **2024**, *16*, e53925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
 239. Tenforde, M.W.; Self, W.H.; Adams, K.; Gaglani, M.; Ginde, A.A.; McNeal, T.; Ghamande, S.; Douin, D.J.; Talbot, H.K.; Casey, J.D.; et al. Associazione tra vaccinazione con mRNA e ricovero ospedaliero per COVID-19 e gravità della malattia. *JAMA* **2021**, *326*, 2043–2054. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
 240. Andrews, N.; Stowe, J.; Kirsebom, F.; Toffa, S.; Sachdeva, R.; Gower, C.; Ramsay, M.; Bernal, J.L. Efficacia dei vaccini di richiamo contro il COVID-19 nei confronti dei sintomi correlati al COVID-19, dei ricoveri ospedalieri e dei decessi in Inghilterra. *Nat. Med.* **2022**, *28*, 831–837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
 241. Adhikari, B.; Bednash, J.S.; Horowitz, J.C.; Rubinstein, M.P.; Vlasova, A.N. Breve relazione di ricerca: Impatto della vaccinazione sulle risposte anticorpali e sulla mortalità da COVID-19 grave. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1325243, Correzione in *Front Immunol.* **2024**, *15*, 1384209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1384209>. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 242. Berrino, F.; Donzelli, A.; Bellavite, P.; Malatesta, G. Vaccinazione contro il COVID-19 e mortalità per tutte le cause e non correlata al COVID-19. Una rivalutazione e di uno studio condotto in una provincia italiana. *Epidemiol. Prev.* **2023**, *47*, 374–378. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 243. Teodori, L.; Osimani, B.; Isidoro, C.; Ramakrishna, S. Medicina di massa contro medicina personalizzata contro il COVID-19 nell'era delle "scienze del sistema ". *Cytom. Parte A* **2022**, *101*, 995–999. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 244. Boeckel, G.R.; Hölscher, S.D.; Bürger, C.; Jacob, T.; Krekeler, C.; Shumilov, E.; Reicherts, C.; Bleckmann, A.; Lenz, G.; Vollenberg, R.; et al. Trattamento completo di pazienti ematologici con infezione da SARS-CoV-2, compresi gli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 : una serie di casi clinici provenienti da un unico centro. *Curr. Oncol.* **2022**, *29*, 2312–2325. [[CrossRef](#)]
 245. Janssen, M.; Leo, A.; Wolf, C.; Stenzinger, M.; Bartenschlager, M.; Brandt, J.; Sauer, S.; Schmitt, M.; Dreger, P.; Schlenk, R.F.; et al. Trattamento del COVID-19 cronico con plasma convalescente/post-vaccinazione in pazienti con neoplasie ematologiche. *Int. J. Cancer* **2024**, *155*, 618–626. [[CrossRef](#)]

Dichiarazione di non responsabilità/Nota dell'editore: Le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratori e non di MDPI e/o dei redattori. MDPI e/o i redattori declinano ogni responsabilità per eventuali danni a persone o cose derivanti da idee, metodi, istruzioni o prodotti citati nel contenuto.