

# Incertezze sulla sicurezza dei vaccini mRNA contro il COVID

**Dott. Wafik El-Deiry, FACP**

Direttore, Legorreta Cancer Center  
Preside associato, Scienze oncologiche  
Warren Alpert Medical School, Brown  
University



**Dott.ssa Charlotte Kuperwasser**

Direttore, Tufts Convergence Laboratory di scienze  
biomediche, fisiche e ingegneristiche Professore di  
biologia dello sviluppo, molecolare e chimica, Tufts  
University School of Medicine



**19 settembre 2025**



**Legorreta Cancer Center**  
BROWN UNIVERSITY



**Tufts**  
UNIVERSITY

School of  
Medicine

# TERMINI DI RIFERIMENTO N. 6, 7 E 8



Riepilogo delle attività del gruppo di lavoro per i  
TOR

1.Cambiamenti immunitari

2.Biodistribuzione

3.Cambio di fotogramma

4.Impurità



# Cambiamenti immunitari

La vaccinazione contro il COVID, soprattutto in dosi multiple, può indurre le seguenti risposte immunitarie:

- commutazione di classe IgG<sub>4</sub><sup>1</sup>
- Produzione di anticorpi anti-idiotipo<sup>2,3</sup>
- Bassi livelli di galattosilazione e sialilazione dell'Fc IgG a lungo termine<sup>4</sup>
- Cambiamenti persistenti delle citochine<sup>5,6</sup>
- Riduzione delle cellule T CD4 effettivi e della memoria circolanti e aumento delle cellule T CD8 TNFa<sup>+</sup><sup>7</sup>
- Rischio di infezioni più persistenti e/o ricorrenti<sup>8-10</sup>

- 1) Irrgang e altri *Sci Immunol* (2023)
- 2) Murphy et al. *N Engl J Med* (2022).
- 3) Bellucci et al. *Front Immunol*. 2024
- 4) Buhre, et al. *Front Immunol* (2023)
- 5) Alghamdi et al. *Disturbi dell'infiammazione immunitaria* (2025)
- 6) Cabău et al. *Vaccini* (2024)
- 7) Bhattacharjee et al. & Iwasaki *AmedRxiv* (2025)
- 8) Noé, A. et al. *Front Immunol* (2023).
- 9) Yamamoto, M. et al. *J Cut Immun e Allergia* (2022)
- 10) Park, H et al. *Scienza Trans Med* (2025).

# Problemi di sicurezza del vaccino Covid

## Riepilogo immunitario

- La persistenza, il significato clinico e le potenziali conseguenze a lungo termine di queste alterazioni immunitarie sono incerti.
- Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere gli effetti non specifici del vaccino sull'immunità innata e adattativa e la sua capacità di riprogrammare le cellule immunitarie innate e adattative.

# Biodistribuzione

## Pfizer-Comirnaty

### Basi riassuntive per l'azione regolatoria della FDA (SBRA)

Usato un**mRNA reporter della luciferasi**((invece dell'mRNA spike) in topi e ratti, somministrati nelle stesse nanoparticelle lipidiche (LNP). Sono stati inoltre testati la biodistribuzione/metabolismo di due nuovi lipidi di Pfizer (ALC-0315 e ALC-0159):

Iniezione IM nei topi:

Livelli elevati rilevati in:

- Sito di iniezione
- Fegato



# Biodistribuzione

## Moderna-SPIKEVAX

### Basi riassuntive per l'azione regolatoria della FDA (SBRA)

Statinon è stato eseguito nessuno studio di biodistribuzione con mRNA-1273; invece, la FDA ha esaminato uno studio sulla biodistribuzione di un vaccino mRNA diverso realizzati con lo stesso SM-102 LNP, considerati quei risultati *di supporto* per Spikevax.

Livelli elevati in:

- Linfonodi drenanti
- Milza
- Occhio
- Fegato
- Bassi livelli rilevati in molti tessuti, tra cui:
  - Cuore, polmone, testicolo, cervello
- Nel cervello, ~2–4% dei livelli plasmatici (quindi traccia di attraversamento della barriera emato-encefalica).



# Biodistribuzione

## Vaccino mRNA negli esseri umani

Sito	Persistenza dopo Vaccinazione	Riferimento(i)
<b>Linfonodo ascellare</b>	Fino a <b>30 giorni</b>	Krauson e altri <i>Vaccini NPJ</i> (2023)
<b>Cuore</b> (miocardio/ventricoli cardiaci)	Fino a <b>30 giorni</b>	1. Yonker e altri, <i>Circolazione</i> (2023) 2. Boros et al, <i>Pharmacol Res Perspect</i> (2024) 3. Krauson e altri <i>Vaccini NPJ</i> (2023)
<b>Sangue</b>	<b>~15 giorni</b> <b>A23 mesi</b>	1. Patterson e altri, <i>Hum Vaccin Immunother</i> (2025) 2. Ogata e altri, <i>Clin Infect Dis</i> (2022) 3. Fertig et al, <i>Biomedicina</i> (2022) 4. Bhattacharjee e altri <i>medRxiv</i> (2025) 5. Brogna et al. <i>Proteomica Clin Appl</i> (2023)
<b>SNC</b> (cranio/meningi/arterie cerebrali)	<b>Fino a ~17 mesi</b>	1. Ota et al. <i>J Clin Neurosci</i> (2025) 2. Luis et al <i>Comportamento del cervello Salute immunitaria</i> (2021)
<b>Latte materno</b>	<b>45 ore</b>	Hanna e altri <i>JAMA Pediatr</i> (2022)

# Problemi di sicurezza del vaccino Covid

## Riepilogo della biodistribuzione

- Né gli studi di biodistribuzione di Moderna né quelli di Pfizer hanno utilizzato prodotti commerciali per i test.
- Né i dati di biodistribuzione di Moderna né quelli di Pfizer hanno mostrato un confinamento al sito di iniezione. La distribuzione ha incluso linfonodi drenanti, fegato, milza, cuore, cervello, polmoni e sangue. È stato osservato che potrebbe attraversare la barriera emato-encefalica.
- L'mRNA del vaccino Covid è stato rilevato in numerosi tessuti umani, tra cui linfonodi, cuore, sistema nervoso centrale, sangue e altri.
- È stato riportato che l'mRNA del vaccino Covid persiste fino a 706 giorni.

## Cambio di fotogramma

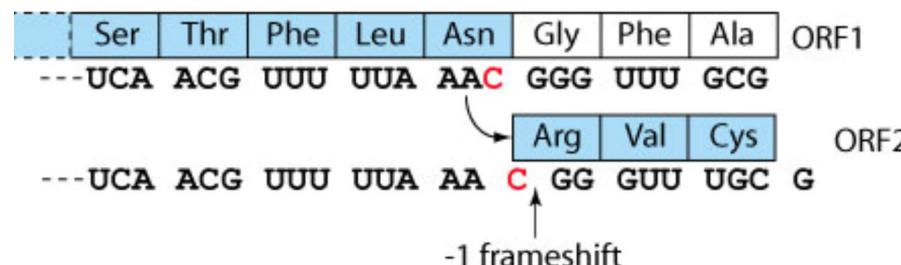
### Produzione di proteine fuori bersaglio

- Gli mRNA terapeutici/trascritti in vitro (IVT) contengono spesso nucleotidi modificati (ribonucleotidi), come la N<sup>1</sup>metilpseudouridina, per contribuire a ridurre l'attivazione immunitaria innata e ad aumentare la stabilità.
- L'mRNA modificato con nucleosidi è sintetico e non è un mRNA naturale.
- Questa modifica istruisce le cellule a produrre proteine fuori bersaglio a causa dello slittamento ribosomiale<sup>1,2</sup>.
  - 1) Mulroney, TE. *Natura* 625, 189-194 (2024).
  - 2) Boros, LG e altri. *Pharmacol Res Perspect* (2024).

# Problemi di sicurezza del vaccino Covid

Cambio di fotogramma

- Esistono prove che queste proteine indesiderate/fuori bersaglio generano una risposta immunitaria (cellule T) negli esseri umani
- Le proprietà immunogeniche o tossiche delle proteine non-spike sono sconosciute.
- Le conseguenze sulla salute della produzione prolungata e persistente di proteine non spike non sono state studiate



1) Mulroney, TE. *Natura* 625, 189-194 (2024).

# Impurità

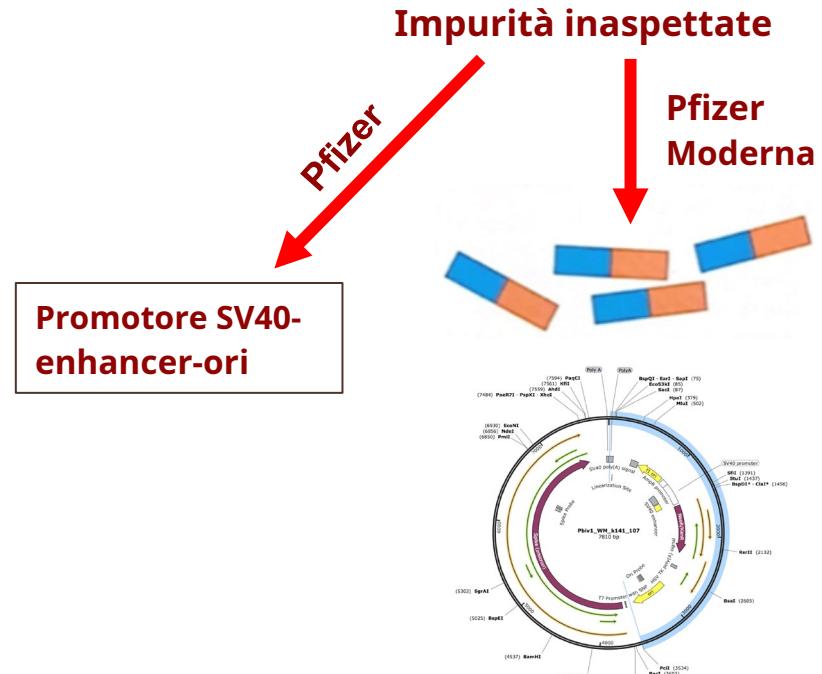
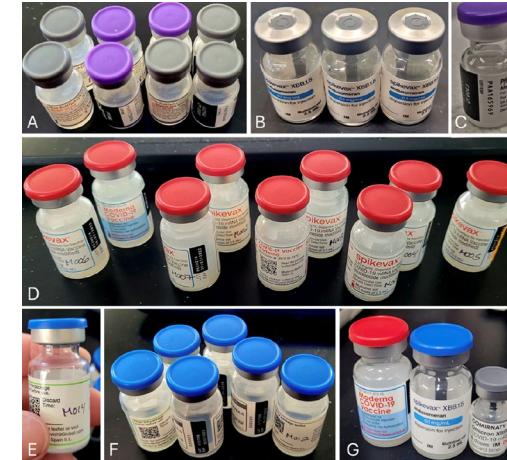
## Fonti durante la produzione

### 1. Digestione incompleta(DNAasi)

### 2. Sfide della separazione

Sono state segnalate impurità del DNA nei vaccini nei seguenti casi:

1. Speicher, DJ, et al.(2025).
2. McKernan, K. (2023).
3. Raoult, D. (2024).
4. Kaiser, S., et al (2025).
5. Kämmerer, et al (2024).
6. Buckhaults, P. (2023).
7. König, B. (2024).
8. Wang e altri (2024).



# Differenze tra Pfizer e Moderna

	Pfizer/Comirnaty	Moderna/Spikevax
Vettore utilizzato per generare il modello di DNA	Plasmide batterico che contiene elementi di espressione delle cellule di mammifero, tra cui <b>Promotore/potenziatore SV40</b> sequenze.	Plasmide batterico
Materiale di DNA estraneo preoccupante	<b>Promotore/potenziatore SV40-ori</b>	Le sequenze nucleotidiche complete non sono state pubblicate
Dimensioni e quantità dei frammenti di DNA	Media ~214 bp, massimo ~3,5 kb <b>~371-1.548 ng per dose*</b>	Distribuzione frammentata simile, ma dimensione massima più piccola, coerente con un plasmide più piccolo spina dorsale. <b>~1.130-6.280 ng per dose*</b>
Sperimentazione clinica vs prodotto commercializzato	Gli studi clinici hanno utilizzato un modello di prodotto PCR pulito. Il prodotto commerciale utilizza un plasmide. <b>Non è stato condotto alcuno studio clinico sul prodotto commercializzato.</b>	Stesso prodotto sul mercato come da sperimentazione clinica

**\* Limite FDA di 10 ng impostati per DNA nudo, non DNA in presenza di LNP che trasporta il DNA nelle cellule e i loro nuclei.**

# Problemi di sicurezza del vaccino Covid

## Impurità

- Vaccino Pfizer: supera i limiti<sup>1</sup>da ~36-153 volte e sequenze promotore/enhancer SV40 rilevate<sup>2</sup>.
- Moderna: supera i limiti<sup>1</sup>di circa 112-627 volte e le piccole dimensioni potrebbero consentire più eventi di integrazione<sup>2</sup>.
- Nessuna considerazione o linea guida sulla sicurezza perDNA avvolto da LNP le impurità sono state accertate dalle agenzie di regolamentazione.
- Preoccupazioni dovute alla nota integrazione del DNA e all'attivazione/interruzione genica da parte delle sequenze promotori/potenziatori dell'SV40.

# Problemi di sicurezza del vaccino COVID: impurità

- Sono stati segnalati casi di cancro in individui vaccinati con mRNA in associazione temporale all'immunizzazione, tra cui (38 segnalazioni di casi e studio di 96 casi di esiti PDAC vs IgG4):
  - Sarcoma di alto grado nel sito di iniezione (caso clinico).
  - Sarcoma di Kaposi (cutaneo e congiuntivale segnalati; 2 casi).
  - Linfoma non-Hodgkin (8 casi segnalati in una pubblicazione).
  - Linfomi cutanei primari (14 casi).
  - Linfoma a cellule B della zona marginale (caso clinico).
  - Glioblastoma (2 casi clinici).
  - Poliposi gastrica e intestinale (2 casi clinici).
  - L'IgG4 è correlato a scarsi risultati di sopravvivenza nel PDAC (96 casi).
  - Linfangioma ascellare (caso clinico).
  - Cheratoacantomi multipli (tumore della pelle; caso clinico).
  - LLA a cellule B Ph+ (leucemia; caso clinico).
  - Leucemia linfoblastica acuta a cellule T (leucemia; caso clinico).
  - CMML (leucemia; caso clinico).
  - Recidiva del mieloma multiplo (resoconto di un caso).
  - Mixoma cardiaco (2 casi clinici).



## Lacune nella conoscenza

- Grado di contaminazione del DNA nei lotti attuali; biodistribuzione dei plasmidi.
- Integrazione genomica nei tessuti o nei tumori nei pazienti vaccinati; meccanismi.
- Prevalenza di esiti negativi dovuti alle impurità rispetto all'entità della contaminazione.
- Vaccinazioni multiple e persistenza del virus Spike.
- Meccanismi del cancro.
- Variazioni nella suscettibilità dell'ospite a esiti avversi.

# Riepilogo e raccomandazioni sul vaccino COVID

Le preoccupazioni sulla sicurezza del vaccino contro il COVID-19 derivano da attività biologiche inaspettate delle piattaforme di terapia genica a mRNA, sollevando interrogativi sui potenziali meccanismi patogeni e sull'HRP.

-Programmi di sorveglianza della sicurezza proattivi e modernizzati, tra cui:

- Monitoraggio basato sul sangue e sui tessuti
- Studi epidemiologici
- Analisi basate sull'intelligenza artificiale utilizzando set di dati affidabili e standardizzati

-Programmi di autopsia ampliati per chiarire la causalità in casi gravi risultati

-Programmi che valutano sistematicamente la sicurezza del vaccino COVID-19

-Politiche di approvazione della FDA calibrate sui rischi simili alla terapia genica; limiti del DNA

**-Maggiore responsabilità farmaceutica**

-Linee guida del CDC che garantiscono una divulgazione trasparente dei rischi, strategie di mitigazione e un solido consenso informato