

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

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 IgG4₁
- Produzione di anticorpi anti-idiotipo_{2,3}
- Bassi livelli di galattosilazione e sialilazione dell'Fc IgG a lungo termine₄
- Cambiamenti persistenti delle citochine_{5,6}
- Riduzione delle cellule T CD4 effettrici e della memoria circolanti e aumento delle cellule T CD8 TNFα₇
- Rischio di infezioni più persistenti e/o ricorrenti₈₋₁₀

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. *Vaccin* (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).

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.

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



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).



Vaccino mRNA

negli esseri umani

Sito	Persistenza dopo Vaccinazione	Riferimento(i)
Linfonodo ascellare	Fino a 30 giorni	Krauson e altri <i>Vaccini NPJ</i> (2023)
Cuore (miocardio/ventricoli cardiaci)	Fino a 30 giorni	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)
Sangue	~15 giorniA23 mesi	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)
SNC (cranio/meningi/arterie cerebrali)	Fino a ~17 mesi	1. Ota et al. <i>J Clin Neurosci</i> (2025) 2. Luis et al <i>Comportamento del cervello Salute immunitaria</i> (2021)
Latte materno	45 ore	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.

Produzione di proteine fuori bersaglio

- Gli mRNA terapeutici/trascritti in vitro (IVT) contengono spesso nucleotidi modificati (ribonucleotidi), come la N¹metilpseudouridina, 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^{1,2}.

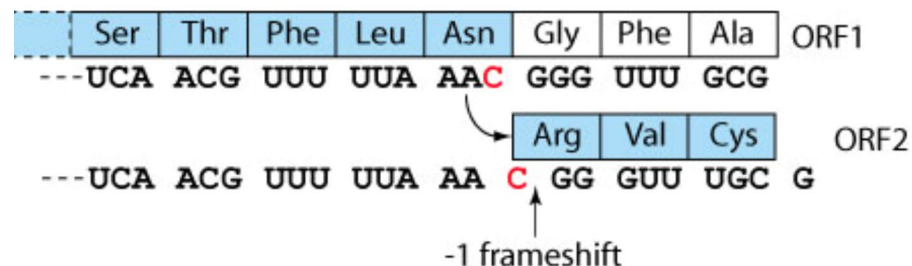
1) Mulroney, TE. *Natura* 625, 189-194 (2024).

2) Boros, L & 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 umani¹
- 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

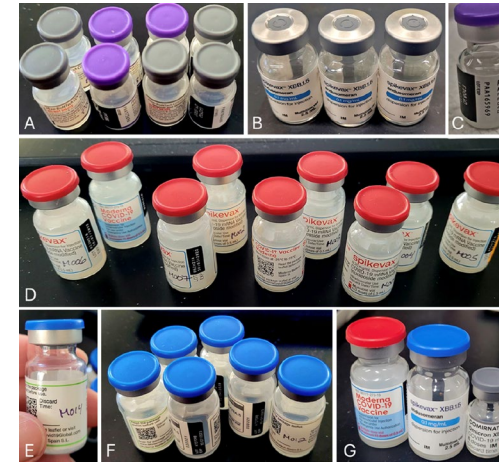
Fonti durante la produzione

1. Digestione incompleta(DNAsi)

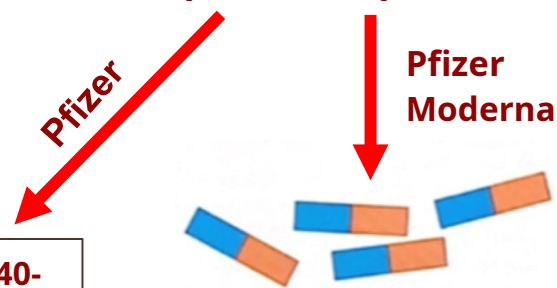
2. Sfide della separazione

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

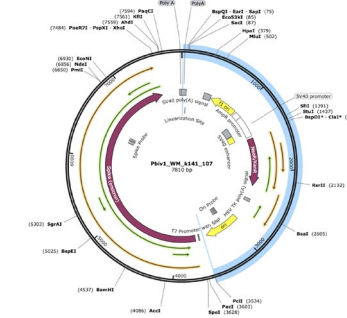
1. Speicher, DJ, et al.(2025).
2. McKernan, K. (2023).
3. Raoult, D. (2024).
4. Kaiser, S., et al (2025).
5. Kämmerer, et al (2024).
6. Buckhaults, P. (2023).
7. König, B. (2024).
8. Wang e altri (2024).



Impurità inaspettate



**Promotore SV40-
enhancer-ori**



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 Promotore/potenziatore SV40 sequenze.	Plasmide batterico
Materiale di DNA estraneo preoccupante	Promotore/potenziatore SV40-ori	Le sequenze nucleotidiche complete non sono state pubblicate
Dimensioni e quantità dei frammenti di DNA	Media ~214 bp, massimo ~3,5 kb ~371-1.548 ng per dose*	Distribuzione frammentata simile, ma dimensione massima più piccola, coerente con un plasmide più piccolo spina dorsale. ~1.130-6.280 ng per dose*
Sperimentazione clinica vs prodotto commercializzato	Gli studi clinici hanno utilizzato un modello di prodotto PCR pulito. Il prodotto commerciale utilizza un plasmide. Non è stato condotto alcuno studio clinico sul prodotto commercializzato.	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.**

Impurità

- Vaccino Pfizer: supera i limiti¹ da ~36-153 volte e sequenze promotore/enhancer SV40 rilevate².
- Moderna: supera i limiti¹ di circa 112-627 volte e le piccole dimensioni potrebbero consentire più eventi di integrazione².
- Nessuna considerazione o linea guida sulla sicurezza per DNA 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 promotrici/potenziatrici dell'SV40.

1) Linee guida sui limiti normativi (OMS/FDA/EMA)

2) Speicher, DJ et al. *Autoimmunità* (2025)

- 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.

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