

Una risposta scientifica alle disinformazioni sul Covid

di Doyen Nguyen, M.D., S.T.D.

Pubblichiamo un contributo intitolato “Una risposta scientifica alle disinformazioni sul Covid”, della dottoressa Doyen Nguyen, che rappresenta un importante documento di chiarificazione su molteplici aspetti legati alla pandemia, alla sua gestione da parte delle autorità sanitarie, con particolare riferimento allo sviluppo di vaccini con tecnologia a mRNA, che sono stati utilizzati come principale mezzo di contrasto della diffusione del virus.

Il curriculum della dottoressa è certamente degno di nota, in quanto la sua figura unisce un sapere di carattere tecnico-scientifico ad uno di carattere teologico-morale, permettendo dunque una visione quanto più trasversale e completa possibile del problema. Doyen Nguyen ha infatti conseguito una laurea in Medicina e Chirurgia presso la Temple University School of Medicine (Philadelphia) e un Dottorato in Sacra Teologia con specializzazione in Teologia morale presso la Pontificia Università San Tommaso d'Aquino (Angelicum, Roma). Oltre ad aver lavorato in diverse università mediche sia in America che in Europa (es. University of Southern California, Pathology Institute of the University of Cologne, Germania), ha insegnato Sacra Scrittura e Bioetica rispettivamente all'Università Franciscana di Steubenville e all'Angelicum. È autrice di articoli accademici e libri sia di medicina (es. Flow cytometry in Hematopathology: A Visual Approach to Data Analysis and Interpretation, 2nd ed., Humana Press, 2007) sia di teologia/bioetica morale (es. The New Definitions of Death for Organ Donation: A Multidisciplinary Analysis from The perspective of Christian Ethics, Peter Lang, 2018).

Il documento risponde a diverse domande che sono via via emerse nel tempo: in molti si sono domandati infatti se la tecnologia a mRNA sia nata con l'insorgere della pandemia da SARS-CoV-2 o meno; se, in virtù del suo utilizzo, si debba principalmente parlare di “terapie geniche” piuttosto che di “vaccini” propriamente detti. Altri hanno alimentato la discussione sugli eventuali effetti avversi da vaccino, rifacendosi ai dati forniti da database come il Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) statunitense. Ci sono poi persone che, avendo avuto un'infezione naturale da Covid e presentando ancora un titolo anticorpale alto hanno paura dei possibili effetti della vaccinazione: motivo per cui talvolta ci si è domandati se tale paura sia o meno fondata. Un'ulteriore obiezione sollevata da chi critica la vaccinazione riguarda le categorie di persone che dovrebbero costituire il target della campagna vaccinale: alcuni infatti affermano che i giovani non siano una “categoria a rischio” e di conseguenza si ritiene che in questo caso sia meglio contagiarsi che vaccinarsi, a differenza degli anziani.

Il documento si divide in tre parti principali, corrispondenti a quelli che la dottoressa identifica come tre serie di disinformazioni/misinformazioni (i.e., a seconda che chi rilascia tali false informazioni lo faccia in malafede o buona fede) e si può certamente asserire che il pregio di tale contributo risiede nella dovizia dei particolari, nel rigore scientifico della trattazione nonché nella quantità di fonti apportate a sostegno delle affermazioni. Auspicabilmente, esso potrà dare un grande aiuto a gettar luce su argomenti certamente complessi sui quali, molto spesso, sia da una parte che dall'altra, non si è usato il giusto rigore scientifico, gettando tante persone nello sconforto o finanche nella disperazione. (Francesco Liguori)

La pandemia di Covid-19 causata da SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) sta compiendo il suo terzo anno. Il virus è altamente contagioso e si diffonde

principalmente per mezzo di *droplets* (goccioline respiratorie ndr.), soprattutto in condizioni in cui le persone si trovano a stretto contatto tra loro in uno spazio chiuso e affollato. Similmente ad altre malattie respiratorie virali, le persone infette da SARS-CoV-2 possono diffondere il virus prima della comparsa dei sintomi; il rischio più elevato di trasmissione del Covid-19 ai contatti ravvicinati si verifica tra i due giorni prima e i tre giorni dopo l'insorgenza dei sintomi¹. Per questi motivi, sono necessarie due macro-categorie di misure per la salute pubblica al fine di combattere la pandemia: (i) interventi non farmaceutici (ad es. mascherine, distanziamento sociale e quarantena, tra gli altri) e (ii) interventi farmaceutici, vale a dire, vaccini contro il Covid-19. A questo proposito, lo sviluppo dei vaccini è stato avviato subito dopo l'identificazione del genoma del virus SARS-CoV-2 originale. Un anno dopo, nel dicembre 2020, due vaccini a mRNA Covid-19 (Pfizer e Moderna) sono stati approvati per l'implementazione di emergenza², dopo che i dati completi degli studi clinici (incluso il follow-up di sicurezza per tutti i partecipanti due mesi dopo la dose finale) erano stati completati³. Uno sviluppo così rapido, senza precedenti è stato in gran parte il risultato di una collaborazione globale e di un'intensa ricerca scientifica che ha sfruttato i progressi della genomica, della nanotecnologia e delle precedenti strategie di vaccinazione. Sfortunatamente, tuttavia, nel contesto di un ambiente già pieno di disinformazione sui vaccini in generale, uno sviluppo così rapido, insieme al fatto che utilizza le cosiddette "nuove" tecnologie, ha contribuito all'esitazione di alcune persone nei confronti del vaccino^{3,4}. Attualmente, i vaccini a mRNA Covid-19 sono i principali utilizzati in Occidente. Alla luce della diffusa disinformazione su questi vaccini, questo articolo cerca di fornire chiarimenti ad alcuni dei malintesi comuni, molti dei quali derivano da una mancanza di un'adeguata comprensione delle verità scientifiche fattuali, spesso unita ad un uso improprio della terminologia medico/scientifica.

A. Prima serie di disinformazioni

Si è affermato che l'immunizzazione con vaccini a mRNA Covid-19 equivale ad un nefasto esperimento medico su larga scala su esseri umani che utilizzano terapie geniche commercializzate come "vaccini". Tale affermazione implica sostanzialmente che: (i) i vaccini Covid-19 utilizzino nuove tecnologie non provate e (ii) siano terapie geniche sperimentali perché possono alterare il DNA di chi vi si sottopone. Come mostrato di seguito, queste ipotesi non sono fondate su prove scientifiche corrispondenti ai fatti.

Contrariamente alle credenze popolari, la tecnologia mRNA non è emersa con l'inizio della pandemia di Covid-19. Piuttosto, esiste dal 1989, quando è stato dimostrato che il confezionamento di mRNA all'interno di una nanoparticella liposomiale permetteva di veicolare l'mRNA in una varietà di cellule⁵. A ciò è seguito uno studio che mostrava la produzione di proteine da RNA somministrato *in vivo*⁶. Uno studio nel 1993 ha mostrato che l'mRNA avrebbe potuto essere utilizzato come base per i vaccini quando è stato dimostrato che l'iniezione sottocutanea di mRNA incapsulato in liposomi, che codifica per la nucleoproteina (NP) del virus dell'influenza nei topi, ha indotto la produzione di cellule T citotossiche NP-specifiche⁷. Di pari passo con i progressi della nanotecnologia⁸, da allora il settore del vaccino a mRNA è progredito rapidamente^{9,10,11,12,13}.

Esistono due macro-categorie di vaccini mRNA^{11,13}:

(i) vaccini a mRNA contro il cancro sviluppati a scopo terapeutico come strategie alternative per il trattamento dei tumori maligni. Lo scopo dei vaccini a mRNA contro il cancro è quello di stimolare le reazioni immunitarie al fine di ridurre il carico tumorale. Sono progettati per prendere di mira: (a) antigeni associati al tumore che sono espressi preferenzialmente nelle cellule cancerose – ad oggi sono stati condotti numerosi studi clinici contro vari tipi di tumori^{11,13}, o (b) antigeni che si presentano unicamente per le cellule tumorali a causa di mutazioni somatiche, il che rende quindi possibile la produzione su richiesta e personalizzata di vaccini a mRNA contro il cancro¹⁴. Sebbene il termine più popolare per definire i vaccini a mRNA contro il cancro sia “terapia genica”, la terminologia corretta da utilizzare è “immunoterapia con vaccino a mRNA”.

(ii) vaccini a mRNA contro agenti patogeni infettivi a scopo profilattico. Il pubblico in generale ha familiarità con i vaccini prodotti tramite approcci convenzionali, come quelli che utilizzano virus vivi attenuati o virus inattivati. Tuttavia, gli approcci vaccinali convenzionali si sono rivelati inefficaci contro virus impegnativi come l’HIV, il virus dell’herpes simplex e il virus respiratorio sinciziale, tra gli altri¹¹. Sebbene i vaccini a mRNA Covid-19 siano stati i primi ad essere approvati per l’immunizzazione degli esseri umani, i vaccini a mRNA sono stati oggetto di studi clinici per malattie come HIV1, virus dell’influenza, rabbia e virus Zika.

Rispetto ad altre tecnologie vaccinali, i vaccini a mRNA presentano diverse caratteristiche benefiche, come le seguenti^{2,11,15,16}:

(i) un vaccino a mRNA viene prodotto *sinteticamente*, basandosi sulla sequenza dell’acido nucleico dell’antigene bersaglio di un particolare virus. Nel caso di Covid-19, l’antigene bersaglio è la proteina spike (S)¹⁷. Entrambi i vaccini a mRNA (Pfizer e Moderna) sono prodotti con nanoparticelle lipidiche, contenenti mRNA sinteticamente modificato che codifica per l’intera proteina S bloccata in una conformazione di pre-fusione¹⁸. In quanto tale, *l’mRNA modificato non è infettivo e non può essere integrato nel genoma delle persone vaccinate*. Mentre i vaccini a DNA devono entrare nel nucleo, i vaccini a mRNA devono solo entrare nel citoplasma per ottenere la produzione *in situ* dell’antigene bersaglio. In sintesi, i vaccini a mRNA non presentano alcun rischio di infezione o mutagenesi inserzionale^{11,16}. Non vi è inoltre alcun rischio di contaminazione o rilascio accidentale di agenti infettivi nell’ambiente durante il processo di produzione del vaccino¹⁵.

(ii) un vaccino a mRNA ha una breve emivita ed è degradato dai normali processi cellulari. La sua emivita *in vivo* può essere modulata attraverso l’uso di varie modifiche molecolari e metodi di somministrazione. L’immunogenicità intrinseca dell’mRNA può essere sotto-modulata per aumentare ulteriormente il profilo di sicurezza¹¹.

(iii) L’RNA ha proprietà auto-adiuvanti in quanto può stimolare fortemente il sistema immunitario innato. Questa caratteristica benefica sopperisce alla necessità di aggiungere adiuvanti ai vaccini a mRNA¹⁵.

(iv) La produzione di vaccini a mRNA non richiede uova o colture cellulari di mammiferi/umani², rendendola così più sicura e veloce da produrre, il che rappresenta un grande vantaggio nel contesto di una pandemia^{11,16}.

Lo svantaggio principale dei vaccini a mRNA è che la loro conservazione a lungo termine richiede basse temperature, ponendo ostacoli logistici alla loro distribuzione e

somministrazione¹⁶. Questo è uno dei motivi principali per cui non esistevano vaccini a mRNA sul mercato prima della pandemia di Covid-19.

B. Seconda serie di disinformazioni

Si è affermato che i vaccini contro il Covid-19 non funzionano poiché ci sono persone che, nonostante siano vaccinate, si infettano ancora. Pertanto, sulla base di tale asserto, sarebbe meglio infettarsi, poiché la malattia è generalmente lieve (soprattutto nei giovani adulti) e ottenere un'immunità naturale dall'infezione invece di farsi vaccinare.

Gli argomenti di cui sopra riflettono una mancanza di comprensione di cosa significhi immunità e come funzioni il sistema immunitario. Se è vero che l'infezione da Covid-19 può verificarsi tra persone già vaccinate, soprattutto a causa della diffusione mondiale della variante Omicron, non ne consegue che i vaccini Covid-19 non funzionino. L'immunità si riferisce allo sviluppo di una *relativa* resistenza a un'infezione. In altre parole, l'immunità non è un fenomeno del tipo “tutto o niente” poiché coinvolge diversi fattori, vale a dire: (i) *il sistema immunitario che varia da persona a persona ed è influenzato da molteplici caratteristiche dell'organismo ospite*; (ii) *le caratteristiche del virus (variazione genetica)*; e (iii) *il tipo di vaccino e la sua immunogenicità*.

Tutti questi fattori influenzano sia il livello che la durata dell'immunità che derivano dall'interazione tra l'ospite e il virus in caso di infezione, o tra la persona vaccinata e il vaccino in caso di immunizzazione.

1. Un vaccino è fondamentalmente un “virus falso”; “imita” il virus e “inganna” il sistema immunitario facendolo reagire come se stesse incontrando il vero virus. Per capire come funziona un vaccino, bisogna prima avere una certa comprensione del sistema immunitario. Nel contesto di questo articolo, tale argomento può essere discusso solo in termini semplicistici come presentato di seguito.

L'immunità a un virus si sviluppa quando il sistema immunitario della persona riconosce gli antigeni associati a quel virus e attiva una reazione immunitaria adeguata per generare cellule di memoria tali che, quando il corpo incontra di nuovo lo stesso virus, il sistema immunitario reagirà rapidamente per neutralizzarlo e cancellarlo. Di conseguenza, la persona non si ammalerà o, se si ammala, l'infezione sarà lieve. Il sistema immunitario è costituito da due rami tra loro correlati²:

(i) il sistema immunitario innato, la prima linea di difesa contro i patogeni. Non richiede memoria immunologica antigene-specifica; coinvolge vari tipi di cellule, in particolare macrofagi, cellule dendritiche e cellule natural-killer. Le cellule hanno recettori che consentono loro di riconoscere i microrganismi come “non self” (i.e., estranei al corpo). Il sistema immunitario innato ha tre compiti principali: (a) eliminare i patogeni attraverso la fagocitosi e la loro soppressione intracellulare, (b) attivare il sistema immunitario adattativo e (c) reclutare più cellule immunitarie nel sito dell'infezione o nel sito dell'iniezione del vaccino¹⁹. Pertanto, lo sviluppo di un po' di gonfiore e dolore nel sito dell'iniezione è un'indicazione che il sistema immunitario innato sta funzionando.

(ii) l'immunità acquisita/adattativa, che consiste in immunità umorale (produzione di anticorpi da parte dei linfociti B per neutralizzare il patogeno) e immunità cellulo-mediata (produzione di citochine e uccisione di cellule infette da parte dei linfociti T).

Lo sviluppo dell'immunità acquisita richiede una memoria immunologica antigene-specifica. Questo è il motivo per cui il sistema immunitario adattativo è lento a rispondere quando il corpo viene infettato per la prima volta da un nuovo patogeno perché deve prima essere attivato attraverso l'esposizione a uno o più antigeni specifici presenti sulla superficie di quel nuovo patogeno. L'attivazione dei linfociti T coinvolge le cellule che espongono l'antigene, le più importanti delle quali sono le cellule dendritiche del sistema immunitario innato. I linfociti B sono attivati dall'antigene stesso (con o senza l'aiuto dei linfociti T-helper). Una volta attivate, le cellule B e T si moltiplicano per generare più cellule B e T contro l'antigene specifico, nonché cellule B e T di memoria antigene-specifiche. Di conseguenza, il sistema immunitario adattativo può reagire più rapidamente quando esposto nuovamente allo stesso antigene o patogeno^{2,18}. Questa dimensione di memoria del sistema immunitario adattativo – la memoria immunologica antigene-specifica – è proprio il fattore che rende possibile generare immunità attiva artificiale mediante immunizzazione utilizzando vaccini diretti contro specifici virus.

Tuttavia, l'immunità, naturale o acquisita tramite vaccinazione, è influenzata da vari fattori, in particolare dall'ospite. Le reazioni immunitarie a un vaccino possono quindi variare ampiamente da individuo a individuo. Ad esempio, le reazioni anticorpali al vaccino contro la febbre gialla variano di oltre 10 volte tra gli individui e quelle al vaccino contro l'epatite B di oltre 100 volte²⁰. Al di là alle condizioni che possono compromettere il sistema immunitario (es. trapianti d'organo, cancro, infezione da HIV), le due caratteristiche più importanti dell'ospite che giocano un ruolo sia nell'infezione da Covid-19 che nella vaccinazione anti-Covid-19 sono le seguenti²¹:

(i) Età: la forza del sistema immunitario diminuisce con l'età. Pertanto, il rischio di esiti gravi (ospedalizzazione, malattia grave e morte) associati all'infezione da Covid-19 è più elevato tra le persone anziane e la loro reazione immunitaria ai vaccini anti-Covid-19 è più debole. In uno studio su una coorte di 140 individui che hanno ricevuto il vaccino Pfizer, è stato riscontrato che il gruppo di età superiore agli 80 anni ha livelli più bassi di IgG (Immunoglobuline G ndr.) contro la proteina spike, nonché una riduzione delle cellule T che producono interleuchina-2 per reazione alla proteina spike²². Sebbene sia noto che il sesso maschile è un fattore di rischio per grave infezione e mortalità da Covid-19 e che le reazioni immunitarie differiscono tra i due sessi, il ruolo del sesso nell'efficacia dei vaccini anti-Covid-19 non è stato chiaramente determinato. Questo perché il sesso non è stato incluso come variabile analitica nella maggior parte degli studi clinici e degli studi di ricerca.

(ii) L'obesità (definita come un indice di massa corporea di 30 kg/m^2) è un fattore di rischio indipendente e la comorbidità più comune associata a gravi esiti nell'infezione da Covid-19²³, poiché le cellule adipose fungono da serbatoio per la moltiplicazione del SARS-CoV-2. Inoltre, l'obesità può portare ad un'inflammatione cronica di basso grado e ad una disregolazione sia del sistema immunitario innato che di quello adattativo, che a sua volta riduce l'efficacia dei vaccini anti-Covid-19²⁴.

Esistono altri fattori dell'ospite che possono alterare il sistema immunitario, riducendo così l'efficacia dei vaccini Covid-19, tra cui una cattiva alimentazione, un'inflammatione cronica di basso grado di varie eziologie, la composizione del microbiota intestinale e vari tipi di comorbidità²¹.

In sintesi, la presenza di caratteristiche sfavorevoli dell'ospite può essere uno dei motivi per cui una persona viene infettata dal Covid-19 nonostante abbia ricevuto il vaccino diversi mesi prima. Tuttavia, come verrà discusso di seguito, nella maggior parte se non in tutti i casi, ciò è causato da un ceppo variante di SARS-CoV-2 e non dal ceppo originale (ancestrale).

2. Sulla base di questa discussione sul sistema immunitario, possiamo ora affrontare le questioni sollevate dalla suddetta affermazione secondo la quale i vaccini Covid-19 non funzionerebbero.

In base ai dati oggettivi disponibili, non si può affermare che i vaccini anti-Covid-19 non funzionino. L'efficacia dei vaccini a mRNA Covid-19 è stata dimostrata in molti studi, non solo in studi clinici randomizzati necessari per l'approvazione dei vaccini per l'uso clinico, ma anche in studi post-marketing su vasta scala come avvenuto per la vaccinazione di massa a livello nazionale con il vaccino Pfizer in Israele^{25,26}. Gli studi hanno anche dimostrato che questo vaccino induce robuste reazioni immunitarie anticorpali e dei linfociti T, nonché memoria immunitaria contro la proteina S^{27,28}. Inoltre, mentre SARS-CoV-2 (come i precedenti due coronavirus virulenti, SARS-CoV e MERS-CoV) sopprime l'attivazione del sistema immunitario innato²⁹, la vaccinazione anti-Covid migliora la funzione del sistema immunitario innato²⁷.

A questo punto, possiamo porre le seguenti valide domande: (i) L'immunità acquisita con la vaccinazione è paragonabile all'immunità naturale, soprattutto in termini di durata? (ii) Le persone con un'infezione pregressa devono essere vaccinate? (iii) Se il vaccino funziona, come spieghiamo i focolai di infezione tra persone già completamente vaccinate? (iv) Se la malattia da Covid-19 è generalmente lieve, soprattutto tra individui giovani e sani, questi ultimi hanno necessità d'esser vaccinati? La risposta a tali domande viene fornita nella discussione seguente.

2.1. Dal punto di vista del sistema immunitario, c'è una differenza tra l'infezione da Covid-19 e la vaccinazione anti-Covid-19. In primo luogo, nell'infezione, il sistema immunitario incontra l'intero SARS-CoV-2 che contiene altre tre proteine strutturali oltre alla proteina S (la proteina che media l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti), mentre nella vaccinazione, il sistema immunitario incontra solo la proteina S generata *in situ* dalle cellule ospiti mediante il vaccino a mRNA. Delle quattro proteine, la proteina S è la più immunogena (per questo è stata scelta come antigene bersaglio per la produzione del vaccino), stimolando il sistema immunitario a produrre anticorpi neutralizzanti anti-S per bloccare l'ingresso del virus nelle cellule ospiti. Tuttavia, gli anticorpi contro le proteine del nucleocapside (N), di membrana (M) e dell'involucro (E), sebbene non neutralizzanti, possono comunque contribuire alla protezione contro l'infezione attraverso altri meccanismi. Pertanto, si può presumere che l'immunità naturale sarebbe superiore o più duratura

dell'immunità acquisita con la vaccinazione poiché, oltre a produrre anticorpi contro la proteina S, gli individui con infezione da Covid-19 producono anche anticorpi contro le proteine N, M ed E³⁰.

Le nostre attuali conoscenze sulla durata dell'immunità da Covid-19 sono limitate. Per ottenere dati sufficienti a questo proposito sono necessari studi di follow-up a lungo termine, in cui i livelli di anticorpi neutralizzanti anti-S, nonché i livelli di cellule B e T di memoria specifiche per lo spike, vengono misurati a intervalli di tempo regolari. Tuttavia, tali studi non sono logisticamente fattibili su larga scala. Anche per questo gli studi di sieroprevalenza nel Covid-19 per valutare la presenza di anticorpi tra le persone vaccinate o infette vengono eseguiti solo su donatori di sangue e non su scala nazionale³¹. Un modo indiretto per stimare il livello di immunità è attraverso studi osservazionali di popolazione, che identificano il numero di persone che contraggono l'infezione da Covid-19 dopo il completamento del ciclo vaccinale o dopo un'infezione precedente.

Secondo studi a breve termine, sembra che esista un'equivalenza di protezione tra l'immunità acquisita con la vaccinazione e l'immunità naturale³². Secondo lo studio sulla popolazione danese, l'immunità naturale contro la reinfezione è di circa l'80-83% nelle persone di età inferiore ai 65 anni³³. Questo dato è fondamentalmente paragonabile a quello dell'immunità acquisita dalla vaccinazione (l'efficacia del vaccino Pfizer) riportata nello studio sulla popolazione israeliana²⁶, sebbene tra le persone anziane (65 anni e più), l'immunità naturale protettiva sia solo del 47%³². Ciononostante, una percentuale molto piccola di individui sia precedentemente infettati che completamente vaccinati ha contratto l'infezione da Covid-19^{26,32}.

Pertanto, sembra che l'immunità per Covid-19, sia naturale che acquisita tramite vaccinazione, possa diminuire nel tempo. Gli studi hanno mostrato livelli decrescenti di anticorpi neutralizzanti entro sei mesi sia nei pazienti convalescenti³⁴ che in quelli completamente vaccinati, specialmente tra le persone anziane (65 anni e più) e gli individui immuno-compromessi³⁵. In breve, il calo delle reazioni umorali, la senescenza immunitaria e la soppressione immunitaria dovuta a varie condizioni, sono i principali motivi per la raccomandazione di: (i) vaccinazione di individui con infezione pregressa e (ii) un richiamo per chi si era vaccinato in precedenza. È interessante notare che, in uno studio caso-controllo nel Kentucky, è stato riscontrato che i residenti del Kentucky con precedenti infezioni che non erano stati vaccinati avevano una probabilità 2,34 volte maggiore di essere reinfezzati, rispetto a quelli che erano stati completamente vaccinati³⁶.

Va notato, tuttavia, che il declino degli anticorpi neutralizzanti non implica la perdita dell'immunità di memoria contro SARS-CoV-2. Ciò che rimane ancora in gran parte sconosciuto è il ruolo delle cellule natural-killer e dei linfociti T di memoria nell'immunità acquisita.

2.2. Si può sostenere che, poiché l'infezione da Covid-19 provoca nella maggior parte dei casi una malattia lieve, la vaccinazione è necessaria solo per alcuni gruppi specifici di persone, vale a dire: (i) quelli ad alto rischio di sviluppare una grave malattia Covid-19 a causa della loro età o fattori avversi dell'ospite e (ii) coloro che, a causa della loro professione, entrano in contatto con quel gruppo ad alto rischio. In altre parole, secondo chi così argomenta, la maggior parte delle persone, in particolare i giovani adulti sani, non

avrebbero bisogno di vaccinarsi poiché possono acquisire un'immunità naturale a seguito di una lieve infezione da Covid-19. Questo tipo di ragionamento, per quanto convincente possa sembrare, riflette sia una mentalità individualistica in cui la libertà personale viene esaltata al di sopra del benessere del prossimo (e della società nel suo insieme), sia una mancanza di comprensione della natura di una pandemia virale in generale.

Un virus è fondamentalmente un parassita. Per un virus, “vivere” significa replicarsi. La replicazione virale avviene all'interno delle cellule ospiti infette; ciò è seguito dal rilascio di numerose particelle virali pronte a infettare altri ospiti. Le mutazioni virali spontanee e casuali sono parte integrante della replicazione. In generale, esiste una correlazione inversa tra il tasso di mutazione e la dimensione del genoma tra i virus a RNA. Poiché non tutte le mutazioni sono benefiche per il virus, il vero tasso di mutazione è molto più alto del numero di mutazioni documentate dalla sorveglianza epidemiologica. Dal punto di vista del virus, le mutazioni benefiche si riferiscono a quelle mutazioni che migliorano: (i) il suo ingresso e/o la replicazione all'interno delle cellule ospiti, rendendolo così più contagioso, o (ii) la sua virulenza. Tali mutazioni danno quindi origine a varianti virali, denominate Variants of Concern (VOC), che causano ondate successive di una pandemia. Tale è stato il caso della pandemia di Covid-19 in cui ci sono state quattro VOC di SARS-CoV-2 designate dalle lettere dell'alfabeto greco. L'attuale VOC circolante è la variante Omicron.

Poiché la replicazione virale e le mutazioni vanno di pari passo, il modo per sradicare una pandemia virale è impedire al virus di trovare un ospite adatto in cui possa moltiplicarsi e mutare e da cui possa diffondersi. Un tale ospite si trova solo tra quelle persone che non possiedono un'immunità contro il virus, vale a dire: (i) quelle senza una precedente esposizione al virus e (ii) quelle non ancora vaccinate contro il virus. In altre parole, maggiore è il numero di persone immuni al virus, più difficile sarà per il virus trovare un ospite adatto. Questo è il concetto di immunità di gregge. Inoltre, più un virus è contagioso, maggiore è il numero di persone immuni richieste per ottenere l'immunità di gregge. Nel caso del Covid-19, questa soglia è stimata intorno al 90% o superiore. Anche nello scenario più ideale, con un'immunità di lunga durata e nessuna mutazione virale, è impossibile raggiungere questo livello di immunità di gregge senza una vaccinazione efficace.

In breve, finché rimarrà un numero significativo di persone non vaccinate, il virus da Covid-19 permarrà e continuerà a mutare. Le mutazioni virali hanno gravi conseguenze sulla salute globale. Questo è il motivo per cui anche i giovani adulti sani devono essere vaccinati, per timore che servano come potenziali ospiti per la moltiplicazione, la mutazione e la diffusione di SARS-CoV-2³⁷.

2.3. Il verificarsi di mutazioni del SARS-CoV-2 è il motivo principale per cui l'infezione da Covid-19 può verificarsi in individui già completamente vaccinati, il che poi, ironia della sorte, fa nascere l'idea che i vaccini Covid-19 non funzionino. Va notato, tuttavia, che le mutazioni SARS-CoV-2 possono anche causare reinfezioni in individui precedentemente infetti³⁸.

L'infezione con il ceppo originario di Covid-19 (rilevato per la prima volta intorno a dicembre 2019) o l'immunizzazione con i vaccini anti-Covid-19 (tutti prodotti sulla base dell'informazione della proteina S del ceppo originario) innesca la produzione di anticorpi neutralizzanti specificamente mirati contro l'antigene S di quel ceppo originale. In termini

molto semplificati, la reazione immunitaria protettiva (sia per immunità naturale che per vaccinazione) consiste fundamentalmente nell'interazione antigene-anticorpo per cui l'anticorpo neutralizza l'antigene virale bersaglio, inibendo così l'infezione virale.

Un'analogia per comprendere l'interazione anticorpo-antigene è quella tra una chiave e un lucchetto: devono corrispondere tra loro. Tuttavia, può essere tollerato un piccolo grado di mancata corrispondenza, in modo tale che la stessa chiave possa ancora aprire una serratura leggermente modificata e, allo stesso modo, gli anticorpi neutralizzanti prodotti contro il SARS-CoV-2 originale possono ancora riconoscere e neutralizzare alcune varianti mutate. Tale fenomeno viene indicato come neutralizzazione incrociata; tuttavia, la sua efficacia può essere influenzata dal numero di mutazioni virali e/o da dove esse si verificano sulla proteina S.

Prima della comparsa della variante Omicron, l'incidenza di infezioni da Covid-19 causate da VOC precedenti tra le persone immunizzate o precedentemente infette era relativamente bassa^{38,39,40}. Rispetto alle VOC precedenti, Omicron ha il maggior numero di mutazioni rispetto al ceppo originale, comprese 37 mutazioni situate all'interno della proteina S, di cui 15 si trovano nel dominio di legame del recettore (RBD)⁴¹, ossia l'area che consente a SARS-CoV-2 di attaccarsi e di entrare nelle cellule ospiti. Le mutazioni osservate in Omicron includono la maggior parte delle mutazioni chiave delle VOC precedenti, comprese quelle note per essere associate a una ridotta suscettibilità del virus agli anticorpi neutralizzanti, che a sua volta promuove l'evasione immunitaria e una maggiore trasmissibilità⁴². In altre parole, in base al numero e alla complessità delle sue mutazioni, si potrebbe prevedere che Omicron sfuggirebbe all'immunità mediata da anticorpi acquisita da una precedente infezione o vaccinazione. Infatti, come riportato in studi recenti, i sieri sia di pazienti convalescenti che di individui completamente vaccinati hanno mostrato un'attività neutralizzante notevolmente ridotta nei confronti di Omicron^{41,43}. Ciò è in accordo con la crescente evidenza che, rispetto alle precedenti VOC, Omicron è più trasmissibile e ha causato tassi molto più elevati di reinfezione⁴⁴ e infezione intercorrente (eludendo la vaccinazione ndr.) in quanto diventa la variante predominante in tutto il mondo.

2.4. Questo significa che l'immunità acquisita dal vaccino non ha alcun effetto contro Omicron? A questo proposito, fortunatamente, le prove sono incoraggianti. Sebbene si sappia poco sul ruolo dell'immunità dei linfociti T di memoria, dati di ricerca limitati hanno dimostrato che la memoria dei linfociti T acquisita con il vaccino è in grado di riconoscere le varianti SARS-Cov-2 da Alpha a Omicron⁴⁵.

Significativamente, diversi studi hanno recentemente dimostrato che i sieri di individui con una terza dose ("booster") di vaccini a mRNA Covid-19 (Pfizer o Moderna) mostrano una potente neutralizzazione incrociata degli anticorpi contro Omicron^{41,46}, anche se meno potente che contro la variante Delta. Ciononostante, non è chiaro come la terza dose inneschi la neutralizzazione incrociata degli anticorpi, considerato che l'immunogeno nei vaccini a mRNA è identico in tutte le dosi e che i vaccini sono prodotti sulla base delle informazioni del ceppo originale. In accordo con i dati di laboratorio di cui sopra, due recenti studi del Center for Disease Control (CDC) mostrano quanto segue: (i) l'immunità è aumentata dopo la terza dose; il richiamo è stato altamente efficace nel prevenire i ricoveri da Covid-19 e le visite urgenti durante le ondate Delta e Omicron, rispettivamente al 94% e al 90%⁴⁷ e (ii)

l'efficacia stimata della vaccinazione a 3 dosi rispetto a individui non vaccinati è del 67% per Omicron e del 93% per Delta⁴⁸. Anche se, in generale, Omicron provoca una malattia lieve, la maggior parte di coloro che presentano sintomi gravi tanto da richiedere il ricovero sono non vaccinati, oltre agli immuno-compromessi.

In sintesi, una terza dose di vaccino a mRNA Covid-19 per soggetti completamente vaccinati può migliorare la protezione contro le varianti del SARS-CoV-2. In un piccolo studio, una protezione simile è stata osservata anche in coloro che sono stati vaccinati dopo l'infezione e in quelli con un'infezione intercorrente dopo la vaccinazione⁴⁹. Ciò indica che la vaccinazione aiuta ad aumentare l'immunità contro il virus, anche se si verifica un'infezione intercorrente. Ciò che rimane sconosciuto è la durata della protezione booster. La necessità o meno di booster aggiuntivi dipende dalla durata della protezione. Va sottolineato che sia il problema dell'emergere di nuove varianti che la necessità di booster possono essere risolti se, collettivamente, applichiamo una combinazione di misure che rendano impossibile per il virus trovare un ospite; tali misure includono necessariamente l'immunizzazione mondiale su larga scala e l'intervento non farmaceutico (mascherine, distanziamento sociale, ecc.).

C. Terza serie di disinformazioni

Si è affermato che i vaccini Covid-19 non sono sicuri, causando un numero inaccettabilmente elevato di decessi e numerosi gravi effetti collaterali. I sostenitori di tali affermazioni citano invariabilmente i dati del Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) statunitense. Tale affermazione è fondamentalmente un'appropriazione indebita o una lettura errata dei dati VAERS, ignorando il fatto che essi presentano molti limiti, i quali vengono tra l'altro menzionati sul sito Web VAERS stesso⁵⁰, tra cui:

(i) le segnalazioni di eventi avversi possono essere segnalate da chiunque. In quanto tali, spesso mancano di dettagli (in particolare, la storia medica della persona che ha ricevuto il vaccino) e possono includere informazioni incomplete, imprecise, casuali e non verificate.

(ii) una segnalazione al VAERS indica solo che l'evento avverso si è verificato qualche tempo dopo la vaccinazione. Ciò non implica alcuna relazione di causa-effetto tra il vaccino e l'evento avverso. Per stabilire se un particolare evento avverso è veramente correlato al vaccino è necessaria un'indagine clinica approfondita riguardante il paziente in questione.

Si prenda ad esempio il numero di decessi segnalati a VAERS. Più di 539 milioni di dosi di vaccini anti-Covid-19 sono state somministrate negli Stati Uniti dal 14 dicembre 2020 al 31 gennaio 2022. Durante questo periodo, VAERS ha ricevuto 11.879 segnalazioni preliminari di morte (0,0022%)⁵¹. Sulla base di questi dati, qualcuno pubblicherebbe sui social media che «i decessi correlati al vaccino anti-Covid-19 superano i 10.000 casi!»⁵². Tale affermazione equivale a disinformazione in quanto ignora il fatto che i dati VAERS non forniscano informazioni sulla causa della morte⁵³. Con una rigorosa indagine medica, si scoprirebbe che il numero effettivo di decessi correlati al vaccino è di gran lunga inferiore.

È vero che, proprio come qualsiasi altro vaccino, i vaccini anti-Covid-19 possono causare gravi reazioni avverse, ma sono rare. Anche i più grandi studi clinici non possono rilevare eventi avversi rari, indipendentemente dalla durata del follow-up³. Poiché tali eventi sono

rari, possono essere scoperti solo durante la fase di sorveglianza post-licenza (post-marketing), quando centinaia di migliaia o milioni di persone sono state vaccinate.

Conclusione: la *Metafisica* di Aristotele si apre con l'affermazione «tutti gli uomini per natura desiderano conoscere». La conoscenza è cibo per la mente; se quel cibo è dannoso o buono per essa dipende dal contenuto delle informazioni. Mentre la disinformazione o la misinformazione schiavizzano le persone ponendole sotto il giogo della paura e della sfiducia, “la verità le renderà libere”. Questo articolo ha cercato di fornire informazioni veritiere sui vaccini anti-Covid-19 sulla base delle conoscenze mediche esistenti e delle prove scientifiche. È presentato in termini alquanto semplificati in modo che le complessità scientifiche dell'argomento possano essere colte da un pubblico generale.

Nota: data la grande quantità di letteratura relativa alle questioni trattate in questo articolo, i riferimenti qui forniti sono solo rappresentativi e non intendono essere esaustivi.

¹ Yang Ge et al., “COVID-19 Transmission dynamics among close contacts of index patients with COVID-19. A population-based cohort study in Zhejiang province, China.” *JAMA Intern Med.* 181:1343-1350 (2021).

² La tempistica di sviluppo di un vaccino dipende dalla presenza o meno di una minaccia per la salute globale. In condizioni normali, ogni fase dello sviluppo del vaccino avviene in sequenza. Durante una pandemia come quella del COVID-19, tuttavia, le diverse fasi degli studi clinici (fasi I, II e III) sono condotte in modalità sovrapposte. La fase IV è la sorveglianza post-marketing, che è in corso dopo che il vaccino è stato approvato per l'implementazione; Austin Mardon e Catherine Mardon, eds: *From knowledge to needle. The path to COVID-19 immunization.* Golden Meteorite Press (2020).

³ Margie Danchin and Jim Buttery, “COVID-19 vaccine hesitancy: a unique set of challenges.” *Intern Med J* 51:1987–1989 (2021).

⁴ Lisa Rosenbaum, “Escaping Catch-22 — Overcoming Covid vaccine hesitancy.” *N Engl J Med* 384: 1367-1370 (2021).

⁵ RW Malone et al., “Cationic liposome-mediated RNA transfection.” *Proc Natl Acad Sci* 86:6077–6081 (1989).

⁶ JA Wolff. et al., “Direct gene transfer into mouse muscle in vivo.” *Science* 247:1465–1468 (1990).

⁷ F Martinon et al., “Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA.” *Eur J Immunol* 23:1719–1722 (1993).

⁸ Le nanoparticelle esistono naturalmente nell'ambiente: (i) i virus sono essi stessi delle dimensioni di una nanoparticella, (ii) elementi come l'inquinamento atmosferico, la fuliggine e il fumo di sigaretta sono composti da nanoparticelle. Inoltre, le nanoparticelle fabbricate sono ampiamente utilizzate nell'industria, incorporate in un'ampia varietà di prodotti tra cui cosmetici, creme solari, contenitori per la conservazione degli alimenti, vernici, pneumatici e maschere chirurgiche, tra gli altri. Nel campo dei vaccini, le nanoparticelle realizzate con materiali biodegradabili sono state utilizzate come veicoli per la somministrazione dei vaccini. I vaccini mRNA utilizzano nanoparticelle lipidiche sia per proteggere l'mRNA dalla rapida degradazione sia per facilitarne l'ingresso nelle cellule della persona vaccinata.

⁹ Brian M. Adair, “Nanoparticles vaccines against respiratory viruses.” *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 1:405–414 (2009).

¹⁰ Thomas Schlake et al., “Developing mRNA-vaccine technologies.” *RNA Biology* 9:1319–1330 (2012).

¹¹ Norbert Pardi et al., “mRNA vaccines — a new era in vaccinology.” *Nat Rev Drug Discov* 17:261–279 (2018).

¹² Rein Verbeke et al., “Three decades of messenger RNA vaccine development.” *Nano Today* 28:100766 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2019.100766>.

¹³ Chiara Rinoldi et al., “Nanotechnology-assisted RNA delivery: from nucleic acid therapeutics to COVID-19 vaccines.” *Small Methods* 5:2100402 (2021). <https://doi.org/10.1002/smt.202100402>.

¹⁴ Ugur Sahin et al., “Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer.” *Nature* 547:222–226 (2017).

¹⁵ Thomas Kramps and Jochen Probst, “Messenger RNA-based vaccines: progress, challenges, applications. WIREs RNA.” 4:737–749 (2013).

¹⁶ Ravindra B. Malabadi et al., “Applications of nanotechnology in vaccine development for coronavirus (SARS-CoV-2) disease (Covid-19).” *International Journal of Research and Scientific Innovation* 3:191–198 (2021).

¹⁷ Tutti i vaccini attualmente approvati, anche se utilizzano tecnologie diverse (a base di mRNA, vettore virale di adenovirus e subunità proteica ricombinante) sono progettati sulla base della proteina S del ceppo SARS-CoV-2 originale.

¹⁸ Franz X. Heinz and Karen Stiasny, “Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action.” *npj vaccines* 6:104 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00369-6>.

¹⁹ Charles A. Janeway et al., *Immunobiology. The immune system in health and disease (5th ed.)*. Garland Science (2001).

²⁰ Petra Zimmermann and Nigel Curtis, “Factors that Influence the immune response to vaccination.” *Clin Microbiol Rev* 32:e00084-18 (2019).

²¹ Shahab Falahi and Azra Kenarkoochi, “Host factors and vaccine efficacy: Implications for COVID-19 vaccines.” *J Med Virol* (2021). <https://doi.org/10.1002/jmv.27485>.

²² Daml A. Collier et al., “Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2.” *Nature* 596:417–422 (2021).

²³ Daniel J. Drucker, “Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning.” *Cell Metabolism* 33:479–498 (2021).

²⁴ Pellini R et al., “Obesity may hamper SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity.” *medRxiv* (2021). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.24.21251664v1>.

²⁵ Noa Dagan et al., “BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting.” *N Engl J Med* 384:1412-1423 (2021).

²⁶ Eric Haas et al., “Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data.” *Lancet* 397:1819–29 (2021).

²⁷ Prabu S. Arunachalam et al., “Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans.” *Nature* 596:410–416 (2021).

²⁸ Rishi Goel et al., “mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern.” *Science* 374:1214 (2021).

²⁹ Prabu S. Arunachalam et al., “Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans.” *Science* 369:1210–1220 (2020).

- ³⁰ Gregory Poland et al., “SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 candidates.” *Lancet* 396, 1595–1606 (2020).
- ³¹ Jefferson Jones et al., “Estimated US Infection- and Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Seroprevalence Based on Blood Donations, July 2020–May 2021.” *JAMA*. 326, 1400–1409 (2021).
- ³² Mahesh B. Shenai et al., “Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis.” *Cureus*, 13(10), e19102 (2021). <https://doi.org/10.7759/cureus.19102>.
- ³³ Christian H. Hansen et al., “Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study,” *Lancet* 397:1204–1212 (2021).
- ³⁴ Deborah Cromer et al., “Prospects for durable immune control of SARS- CoV-2 and prevention of reinfection.” *Nat Rev Immunol* 21:395–404 (2021).
- ³⁵ Einav G. Levin et al., “Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 Months.” *N Engl J Med* 385:e84 (2021). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583>.
- ³⁶ Alyson M. Cavanaugh et al., “Reduced risk of reinfection with SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination — Kentucky, May–June 2021.” *Morb Mortal Wkly Rep* 70:1081–1083 (2021).
- ³⁷ A febbraio 2022, negli Stati Uniti, l’88% della popolazione nella fascia di età dai 65 anni in su è completamente vaccinato, ma la popolazione completamente vaccinata di età superiore ai 18 anni è solo il 74%. Ciò significa che una parte sostanziale delle persone nella fascia di età 18-64 anni non è vaccinata.
- ³⁸ Laith J. AbuRaddad, Hiam Chemaitelly, “Severity of SARS-CoV-2 reinfections as compared with primary infections.” *N Engl J Med* 385,:2487–2488 (2021).
- ³⁹ Laith J. AbuRaddad, Hiam Chemaitelly, “Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants.” *N Engl J Med* 385:187–189 (2021).
- ⁴⁰ Jamie Lopez Bernal et al., “Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant.” *N Engl J Med* 385:585–594 (2021).
- ⁴¹ Benjamin L. Sievers et al., “Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection or mRNA vaccines have reduced neutralizing activity against Beta and Omicron pseudoviruses.” *Sci Trans Med* 2022 Jan 13:eabn7842 (2022). doi: 10.1126/scitranslmed.abn7842.
- ⁴² Daming Zhou et al., “Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera.” *Cell* 189: 2348–2361 (2021).
- ⁴³ Chengbao Ma et al., “Drastic decline in sera neutralization against SARS-CoV-2 Omicron variant in Wuhan COVID-19 convalescents.” *Emerging Microbes & Infections* (2022). <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2031311>.
- ⁴⁴ Juliet RC Pulliam et al., “Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa.” *medRxiv* 2021.11.11.21266068 (2021). <https://doi.org/10.1101/2021.11.11.21266068>.
- ⁴⁵ Alison Tarke et al., “SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron.” *Cell* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.015>.
- ⁴⁶ Wilfredo F. Garcia-Beltran et al., “mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant.” *Cell* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.033>.

⁴⁷ Mark G. Thompson et al., “Effectiveness of a third dose of mRNA vaccines against COVID-19–associated emergency department and urgent care encounters and hospitalizations among adults during periods of Delta and Omicron variant predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022.” *Morb Mortal Wkly Rep* 2022 Jan 21;71(4):139–145 (2022).

⁴⁸ Emma K Accorsi et al., “Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants.” *JAMA* (2022). doi: 10.1001/jama.2022.0470.

⁴⁹ Alexandra C Walls et al., “SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses.” *Cell* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.011>.

⁵⁰ “Guide to Interpreting VAERS Data.” <https://vaers.hhs.gov/data/dataguide.html>.

⁵¹ “Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination.” <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>.

⁵² Una particolare fonte di disinformazione è Steve Kirsch. Applicando un cosiddetto “fattore di sottostima” ai dati VAERS, Kirsch afferma che più di 150.000 americani sono stati uccisi dai vaccini anti-Covid-19. Tuttavia, se si legge il suo articolo (“*Estimating the number of COVID vaccine deaths in America*” di Steve Kirsch, Jessica Ross, Matthew Crawford), si nota con rapidità che questo numero di 150.000 è una stima ingegneristica e non un numero basato su dati reali.

⁵³ Ad esempio, non è raro che la morte di una persona anziana vaccinata e morta tre mesi dopo per un'altra malattia venga segnalata al VAERS.