

6. Febbraio

Entusiasmi e polemiche per i volontari sani infettati da Sars-cov-2

Non si critica un uovo perché non è un pollo.

Lin-Chi

Ci sono domande? è il modo tradizionale di chiudere un seminario, una conferenza, ma potrebbe essere anche un buon viatico dopo aver letto la *prestampa* **Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge** del *Department of Infectious Diseases, University College London* che abbiamo analizzato ieri, in cui **34** volontari sani sono stati volutamente infettati da un ceppo precoce del coronavirus pandemico. La *prestampa*, disponibile in rete, mette a disposizione uno spazio per le domande da porre agli autori su quanto riportato. Reputo questa decisione utile ed efficace, una iniziativa che riassume splendidamente l'essenza del metodo scientifico e non solo.

Perché è importante fare domande

Milan Kundera ne "L'insostenibile leggerezza dell'essere", paragona la *domanda* a un coltello che squarcia la tela di un fondale dipinto per permetterci di dare un'occhiata a ciò che si nasconde dietro. La *domanda* è molto di più di una richiesta di chiarimenti, è l'espressione di un atteggiamento che comprende curiosità, pensiero indipendente, apertura mentale, capacità di negoziare con il caos e l'incertezza. **Nella scienza la domanda.....**

Nella filosofia di **Claude Lévi-Strauss** lo scienziato non è l'uomo che fornisce le vere risposte ma è quello che pone le *vere domande*. La stupidità deriva dall'aver una risposta per ogni cosa. La saggezza nella Scienza deriva dall'aver, per ogni cosa, una *domanda*.

Ludwig Wittgenstein, nell'incredibile *Trattato logico-filosofico* ci rassicura del fatto che se una *domanda* può porsi, può avere anche una risposta. Tuttavia non sempre una *domanda* pretende una risposta, spesso chiede semplicemente *una spiegazione* che sveli "l'essenziale" che porta dentro di sé e faccia diventare nostro quanto segretamente custodisce. La risposta, infatti, è solo l'ultimissimo passo del domandare. E una risposta che *disintegra il domandare* annienta anche se stessa, pertanto non è in grado di arrecare alcun sapere, ma solo di consolidare le proprie opinioni. Se possiamo giudicare quanto intelligente è un uomo dalle sue risposte, possiamo apprezzare quanto è saggio dalle sue *domande*.

Quelle che adesso seguono, sono le domande poste agli autori londinesi nelle **48** ore successive (dal 2 al 4 febbraio) alla comparsa della *prestampa* ricca di aspettative

Valutate nel loro insieme riassumono i sentimenti che si possono provare per la lettura di un lavoro (*prestampa*) "inusuale" e provocatorio già nel suo disegno sperimentale. I commenti, vanno dall'entusiasmo, alla prudenza, fino alla critica feroce. Sono curioso di conoscere il vostro parere alla fine della lettura di questa rassegna di giudizi.

David Evans

Lavoro molto **attuale e importante**. Un po' meno per quanto riguarda la discussione, non tutti i modelli animali richiedono dosi elevate per raggiungere l'infezione. 10 TCID50 è sufficiente per infettare i criceti (es. doi: 10.1080/22221751.2020.1858177), paragonabile alle dosi umane qui riportate. Quando sarà sottoposto a **revisione paritaria** ?? Sarà interessante vedere come reggerà all'esame paritario. C'è stato un aumento significativo dei **livelli di eosinofili** dopo l'inoculazione in qualsiasi momento? Grazie ai volontari e a tutti coloro che sono coinvolti.

Paolo Appleton

Non posso credere che un comitato etico lo abbia approvato. Il **difetto fondamentale** è l'uso di "inoculo standard" e la definizione di "basso rischio". La varianza immunofenotipica tra gli esseri umani così come la varianza di una data esposizione al mondo reale "quelli" annulla completamente qualsiasi "lezione" del mondo reale da questa ricerca. Se ci fossero stati uno o due farmaci candidati da inserire, questo sarebbe potenzialmente prezioso ma solo marginalmente.

Penelope WARD

Quale dose di **remdesivir** è stata somministrata e in quale giorno è stata iniziata e interrotta rispetto all'inoculazione del virus

Sebastian Harder

Quelli non infetti: ok, i dati demografici sono simili a quelli infetti, ma sono stati sottoposti a valutazione di **possibili fattori "protettivi"**, ad esempio la risposta dei linfociti T ad altri virus corona o anticorpi?

Gjalt Huppes

La conclusione più interessante sembra essere che l'infezione da goccioline nel naso sembra una protezione contro la polmonite. Questo fenomeno è stato descritto in ricerche precedenti, in modo più provvisorio.

Aleksandr Nazarenko

Una serie di domande tecniche da parte di una persona non medica: (1) qual era il volume delle **gocce nasali**? Come è stata assicurata l'uniformità? Quanto liquido è stato semplicemente ingerito o lavato dalla gola con la saliva? (2) Come è stata preparata e standardizzata la soluzione? Capisco che esiste una procedura standard, ma non vedo alcun riferimento ad essa. Le gocce nasali non sono IV, quindi la consegna quantitativa dovrebbe essere problematica. Possibile che nei casi "negativi" la quantità di soluzione non fosse sufficiente per l'infezione a causa delle perdite? (3) Gli autori possono quantificare il loro esperimento in numero di particelle virali? Sarebbe molto utile per un lettore con un background in chimica o discipline correlate. (4) Qualsiasi informazione sulle condizioni in quarantena: dieta, ventilazione, volume della stanza disponibile, temperatura ambiente, possibilità di movimento ed esercizio, volume di acqua/bevande, volume di urina, altri parametri del genere: erano controllati, se no, perché? Grazie...

Edoardo Bentley

C'era qualche correlazione tra la dimensione della dose infettante e la gravità dei sintomi?

Sean Doyle

Se lo studio è stato condotto utilizzando un ceppo del virus prima dell'emergere delle varianti Alpha, Delta e Omicron e per stabilire un nuovo modello di sfida umana SARS-CoV-2, 36 volontari di età compresa tra 18 e 29 anni senza evidenza di precedente infezione o vaccinazione sono stati inoculati per via intranasale con 10 TCID50 di un virus di tipo selvaggio (SARS-CoV-2/umano/GBR/484861/2020), mentre i 10 TCID50 di virus di tipo selvaggio (SARS-CoV-2/umano/GBR/484861 /2020) provengono da? Se si tratta di un articolo di stock caratterizzato, che **cos'è esattamente e da dove ha avuto origine**? Grazie.

Haidar Al Hasani

Come è stato utilizzato il metodo per isolare e purificare sars cov 2

José Caparros

Bellissimo lavoro. Mi chiedevo solo se quei sintomi in via di sviluppo avessero qualche evidenza di infiammazione neutrofila nella mucosa prima della sfida virale come riportato per l'infezione da RSV (<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aba9301>), o se ci fossero **differenze nel il microbiota nasofaringeo** quando si confrontano i "responder" con i "non responder". Grazie.

Ugo Bach

È stata conservata una registrazione quando il primo segno del Virus è apparso negli **escrementi** degli individui - liquidi o solidi?

Pavel Montes de Oca B

Per favore! Quando si procede con le valutazioni nei volontari vaccinati prega di notare il tempo post-infezione per coinvolgere l'immunità ormai evidente in declino. **Ottimo lavoro!**

Norman A Desbiens

Si prega di descrivere il metodo di inoculazione (**divertente chiamare qualcosa che va nel naso un'inoculazione**) in modo molto più dettagliato nel testo. Potrebbe essere nella figura (che non riesco a vedere) ma dovrebbe essere nel testo. Era 1 cc di una soluzione da 10 TCID50 / ml? È stato applicato a ciascuna narice (cioè 0,5 in ciascuna)? Se è stato applicato con spray o contagocce e, se quest'ultimo, quanto è andato all'interno delle narici il contagocce? Il volontario era in posizione eretta o supina? Se in posizione supina, per quanto tempo il volontario è rimasto supino dopo? Quanti volontari hanno starnutito dopo l'inoculazione? Se queste cose non sono state controllate o misurate, questo deve essere affermato nel testo. (PS **Ottimo studio!**)

Richard Jefferys

Sono stati raccolti dati sulle **citochine infiammatorie**, in particolare sull'IL-6? Quale monitoraggio della salute del cuore viene condotto?

James Palmer

Nella tabella 1 sembra esserci un **errore di stampa**. il gruppo n=18 Infetti nell'intestazione della tabella si legge "siero-negativo". Credo che dovrebbe leggere "siero-positivo".

Keith Aspinall

Studio fantastico, grazie per averlo affrontato con tale rigore e intuizione. Potresti fornire il marchio di LFA utilizzato? Il limite di rilevamento dichiarato di questi dispositivi varia in modo abbastanza significativo, ad esempio da Abbott BinaxNow a 98 PFU/ml a iHealth a 14.000 PFU/ml. Ovviamente tutte queste affermazioni sono generate da **metodi e materiali non confrontabili**, tuttavia sarebbe utile sapere cosa hai usato per questo studio.

Neville Calleja

Pur riconoscendo la **natura audace** di questo studio fondamentale, oggi ha un valore limitato poiché la variante omicron è chiaramente molto diversa dal virus di tipo selvatico. È improbabile che informi né la politica di salute pubblica, né la gestione clinica, né la vaccinazione.

Gregorio Close

Non posso dire dal volume utilizzato per infettare i pazienti, tramite goccia nasale intranasale. Penso che sarebbe interessante saperlo. Mi chiedo se la somministrazione di **piccole dosi** di Covid possa indurre un'infezione relativamente sicura, che a sua volta creerebbe immunità nel paziente. Chiaramente i vaccini sono meglio, ma forse come integratore o per persone che non tollerano i vaccini? L'alternativa è prendere il Covid naturalmente, in una dose sconosciuta e forse più alta, che potrebbe avere esiti peggiori.

Michael Sheehy

*Nella Tabella 1 in "Risultati" l'infezione sintomatica è data come 94%. In "Discussione" è dato come 89%. **Queste cifre sono compatibili?***

Alexander van Assendelft

*È **uno studio non etico**, poiché a giovani volontari sani non vaccinati è stato inoculato un virus potenzialmente mortale, che può anche lasciare sintomi post covid. Nessun comitato etico lo avrebbe approvato in Finlandia.*

Randy Clayton

*Nell'ambito di questo studio è chiaramente intenzionale infettare gli individui con covid ma solo il 58% è stato infettato? C'è **una seconda parte** di questo studio che determina perché alcuni dei partecipanti non sono stati infettati da una carica virale nota che ha infettato altri? E c'è anche uno studio per utilizzare questa nota carica virale infettiva per testare l'efficacia degli attuali vaccini?*

Daniele Adams

*I tuo studio era composto principalmente da giovani maschi caucasici e che è ben noto per essere una potenziale coorte di individui precedentemente asintomatici. Se il tentativo fosse stato quello di accertare la connessione virus-ospite sulla base di un'eredità ancestrale, SNP genetici, genoma virale (pre e post infezione) o qualche altro marcatore biochimico per ottenere informazioni dettagliate sull'effettiva progettazione virale per bersaglio dell'ospite, allora questo lo studio avrebbe senza dubbio mancato l'obiettivo. **Se l'intento era di minimizzare l'importanza del remdesivir come opzione di trattamento, allora vergognati.***

Trovo sbalorditiva l'incompletezza dello studio. Non capita molto spesso che un'organizzazione approvi uno studio di sperimentazioni sull'uomo che coinvolgono l'infezione virale intenzionale (al di fuori degli studi dell'Unità 731) di maschi e femmine sanitari, quindi il fatto che tu abbia condotto questo studio è oscurato dalla scarsità di informazioni raccolte. Per chiarire, i partecipanti erano stati testati per SARS-CoV-2 IgG e IgM prima dell'inizio dello studio, durante lo studio e dopo lo studio? In caso contrario, quasi tutto il resto non è valido.

*Hai creato colture vive dai pazienti infetti durante la progressione della malattia? Hai sequenziato il virus di ogni partecipante? Hai sequenziato il paziente per vedere i suoi SNP ACE2 o altri fattori genetici? Hai testato altri fattori nei pazienti, alcol, droghe, integratori, ecc? Hai anche fornito i dati demografici con i dati che hai raccolto, vedo grafici di una linea temporale attenuata per i pazienti da 1 a 19 o giù di lì, non ho modo di sapere se fossero maschi, femmine, giovani, bianchi - beh, potremmo intuire che fossero bianchi dall'elenco dei partecipanti. La figura 4a estesa, mostra una grande interruzione nei test tra il giorno 18 e il giorno 28. È noto che la cinetica virale si estende oltre i 28 giorni per alcuni individui e le cariche virali possono essere volatili anche fino a 150 giorni - **progettazione incompleta e irresponsabile** o intenzionale offuscazione? Il punto è che senza fare il lavoro necessario, hai sprecato il tempo di tutti e infettato le persone con un agente patogeno mortale che, ora sappiamo, ha proteine spike che possono traslocare nel nucleo e interrompere l'editing genetico. Il virus infetta tutti gli organi con ACE2 per includere il testicolo*

Robin Whittle

*Sarebbe stato utile riportare i livelli di **25-idrossivitamina D dei soggetti**. Livelli di 25(OH)D inferiori a 50 ng/mL 125 nmol/L causano risposte immunitarie innate e adattive indebolite (vedere i tassi di infezione postoperatoria in Quraishi al. 2014:*

[tps://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1782085](https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1782085)

e sono noti da tempo per guidare la gravità del COVID-19. Il rapporto più recente su quest'ultimo è Dror et al. 2022: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263069> Gli articoli di ricerca più pertinenti riguardanti la vitamina D e il sistema immunitario sono citati a: <https://vitamindstopscovid.info/05-mds/>.

Mandy Payne

Grazie per aver reso disponibile questo lavoro e spiegato in modo così chiaro. Noto che l'inoculazione avveniva tramite goccioline al naso. A quanto ho capito, l'infezione da SARS-COV-2 di solito si verifica respirando virus nell'aria, che potrebbe portarlo a contatto con le vie respiratorie inferiori, non con quelle superiori, come qui. La storia naturale della malattia di Covid-19 potrebbe essere diversa (più pericolosa, forse?) quando l'infezione viene raggiunta da virus nell'aria che raggiungono i tessuti delle vie respiratorie più lontane? In tal caso, dovremmo essere **cauti nel trarre conclusioni** sulle implicazioni per la salute pubblica sulla base dei risultati di questo studio.

Jason A. Tetro

Sono felice di vedere un po' di **potenziale chiarezza sul MID**. La mia unica richiesta è che la discussione includa un commento sulla presenza di costituenti nel fluido corporeo non presenti nella dose di prova. Come abbiamo visto nei protocolli ASTM per quanto riguarda la sopravvivenza e la disinfezione, l'aggiunta di un carico di suolo come il carico di suolo tripartito (composto da BSA, mucina e TSA - <https://doi.org/10.1093/jaoac/88.1.182>) assomiglia più da vicino a quello delle condizioni biologiche reali. L'inclusione di questi componenti può aumentare il MID a un livello più vicino al virus SARS originale, che è di circa 280 PFU da Watanabe et al. (doi: 10.1111/j.1539-6924.2010.01427.x). Detto questo, la mancanza di qualsiasi necessità di TMPRSS2 in omicron può consentire una riduzione del MID a quella osservata in alcuni dei comuni coronavirus del raffreddore, che può essere inferiore a 50 PFU (doi: 10).

Fumiyuki Hattori

Sembra che la differenza nel metodo di infezione abbia portato a risultati lontani dal quadro clinico nel mondo reale, come il fatto che i sintomi si manifestavano molto più velocemente e anche l'induzione di anticorpi IgG neutralizzati era più veloce. Si può comprendere che si trattava di un metodo ragionevole in termini di controllo della dose in considerazione della sicurezza da parte del ricercatore. Tuttavia, è lontano dalla via generale dell'infezione, in cui le particelle virali presenti nell'aerosol vengono inalate immediatamente dalla cavità nasale agli alveoli. In conclusione, si può affermare che l'importante riscontro che i quadri clinici compaiono prima se il sito di infezione iniziale è limitato alla cavità nasale. Questo può essere applicabile a una vaccinazione più efficiente.

Girolamo Seba

Ottimo studio, non vedo l'ora di saperne di più su quello che non è stato infettato. Hanno Tcells per hcov43 o un altro cckov. Sarebbe interessante anche un'analisi del DNA per vedere se esiste un modello forse in un'espressione genica? È pianificato?

La centralità della “critica” nella ricerca

La **critica**, che consiste nell'analisi e nella valutazione di situazioni e contesti, è nata insieme alla creazione. Lo stesso buon Dio, quando ebbe creato il mondo, lo contemplò giudicandolo complessivamente “un buon lavoro”. **Victor Hugo** faceva presente che si può resistere all'invasione degli eserciti ma è impossibile resistere all'invasione delle idee ed insieme ad esse, alle inevitabili critiche. In ambito scientifico le critiche sono desiderate. Una **critica** può essere importante, illuminante, e anche fruttuosa, senza necessariamente essere valida. Nella pratica quotidiana è buona norma ascoltare le critiche in silenzio senza interrompere, attendendo pazienti

che il nostro interlocutore abbia terminato. Dalle pendici del Parnaso, **Plutarco** ci ricorda che *se il buon Dio ci ha fatto con due orecchie e una bocca un motivo pure ci sarà...* È sempre saggio ascoltare attentamente quanto ci viene riferito, in modo particolare se si tratta di una *critica* che viene fatta ad esempio ad una nostra ricerca. Ai “ragazzi” del mio laboratorio (molti occupano posizioni prestigiose in Italia e all'estero) ho dato dei **consigli** su come comportarsi nei confronti di chi vorrà in futuro criticare (superficialmente) i loro risultati :

Dopo una indispensabile silenziosa riflessione, puoi cominciare a rispondere pacatamente alla critica ricevuta formulando una serie di domande del tipo:

Cosa intendi per statisticamente significativo? Quale pensi debba essere la potenza statistica per il mio studio? Come sei giunto a questa conclusione? Cosa ti fa credere di essere nel giusto? Qual è la fonte di queste tue informazioni, e quanto sono attendibili?

Cosa accadrebbe se tu ti sbagliassi? Puoi indicarmi due fonti in disaccordo con te, illustrandomi i motivi del disaccordo? Perché ritieni che questo sia così importante? Ti ringrazio, ma come potrei verificare anche io l'attendibilità di questi dati? Sei in grado di darmi una spiegazione alternativa per i risultati che ho ottenuto?

Insomma, affinché la *critica* abbia un suo valore e non sia soltanto una sterile polemica, è indispensabile un confronto di opinioni in cui entrambe le parti discutono per dimostrare chi abbia eventualmente torto.

Generalmente la virulenza delle polemiche su un argomento è inversamente proporzionale alla reale importanza dell'argomento stesso, e molto spesso viene causata dall'ignoranza di tutti i disputanti.

Wilhelm August von Schlegel, lo scrittore che ha tradotto in tedesco Shakespeare e Dante, scriveva *che quando la ragione e la non ragione si toccano, si ha una scarica elettrica. E questo si chiama polemica*. Oggi assistiamo al trionfo della polemica, perché gli elogi annoiano, le critiche suscitano interesse, le polemiche vendono.

In conclusione: non preoccupiamoci di quello che gli altri possono pensare di noi. Sono troppo impegnati a preoccuparsi di quello che noi stiamo pensando di loro.

Un principio fondamentale ed ineludibile : la libertà di criticare la scienza e i suoi risultati

Grazie alla *critica* possiamo valutare i ricercatori nel loro operato o i risultati della loro attività per scegliere, selezionare, distinguere il vero dal falso, il certo dal probabile, il bello dal meno bello o dal brutto, il buono dal cattivo o dal meno buono e nel caso della pandemia l'efficacia delle adottate dai decisori ai vari livelli.

La *critica* può non essere piacevole, ma è necessaria. Compie la stessa funzione del dolore nel corpo umano. Richiama l'attenzione su uno stato malsano delle cose. Se è ascoltata in tempo, il pericolo può essere evitato; se viene messa da parte, si può sviluppare un morbo fatale che si manifesta in un tribalismo sociale

Le *critiche* sono come le scarpe nuove. All'inizio danno fastidio, poi se sono di qualità, ti fanno stare meglio. Un consiglio agli autori della pre stampa : Non preoccupatevi eccessivamente delle critiche. Se non sono vere, ignoratele; se ingiuste evitate di irritarti; se ignoranti, sorridete ; se giuste , imparate da queste correggete e modificate il percorso della vostra ricerca.

A chi legge:

Per le considerazioni sulle “domande” e sulle “critiche” vedi BREVIARIUM (G.Tajana)

Un anno fa... Baedeker/Replay del 6 febbraio 2021

Inconsapevolmente immuni

A chi legge un amico di Versonon Dove in relazione alla riflessione del febbraio su "CCC peccato originale" mi ha scritto una dettagliata mail concludendo che forse i dati a disposizione sono pochi per concludere che esistono soggetti inconsapevolmente immuni in seguito ad una precedente "raffreddore comune"

Tuttavia ho ommesso che il lavoro del team di **Alba Grifoni** la reattività è stata rilevata nel 50% dei campioni di sangue di donatori ottenuti negli Stati Uniti tra il 2015 e il 2018, prima che SARS-CoV-2 apparisse nella popolazione umana. Inoltre la reattività delle cellule T è stata massima contro proteine diverse dalla proteina spike del coronavirus, ma è stata rilevata anche la reattività delle cellule T contro la spike protein. La reattività delle cellule T SARS-CoV-2 è stata principalmente associata alle cellule T CD4 + , con un contributo minore da parte delle cellule T CD8 + . Nelle conclusioni gli autori affermano che È importante sottolineare che abbiamo rilevato cellule T CD4 + SARS-CoV-2-reattive in 40% -60% degli individui non esposti, suggerendo il riconoscimento delle cellule T cross-reattive tra coronavirus circolanti "raffreddore comune" e SARS-CoV. In uno studio sui donatori di sangue nei Paesi Bassi, il team di Daniela Weiskopf del Dipartimento di viroscienza, Erasmus MC, Rotterdam, ha rilevato la reattività delle cellule T CD4 + contro i peptidi spike SARS-CoV-2 in 1 su 10 soggetti non esposti e contro i peptidi non spike SARS-CoV-2 in 2 su 10 soggetti non esposti. CD8+ . La reattività delle cellule T è stata osservata in 1 dei 10 donatori non esposti.

Inoltre sono interessanti 3 studi pubblicati sempre on line **Julian Braun** della Università di Berlino ha riportato risposte positive dei linfociti T contro i peptidi spike nel 34% dei donatori sani sieronegativi di SARS-CoV-2 . (Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors) **Nina Le Bert** della Facoltà di Medicina dell'università di Singapore ha descritto le risposte delle cellule T alla proteina nucleocapside nsp7 o nsp13 nel 50% dei soggetti senza storia di SARS, COVID-19 o contatto con pazienti con SARS o COVID-19 descrivendo un modello diverso di immunità preesistente alle cellule T specifiche per SARS-CoV-2 in individui guariti dalla SARS e non infetti. In fine anche lo studio di **Benjamin Meckiff della La Jolla University** che utilizza campioni del Regno Unito ha rilevato la reattività in soggetti non esposti attraverso una analisi trascrittomico monocellulare di cellule T CD4 + reattive SARS-CoV-2 .

Valutati globalmente questi lavori forniscono importanti indizi sulla presenza di cellule T preesistenti che riconoscono SARS-CoV-2 peraltro in una percentuale significativa di persone provenienti da diverse aree geografiche. Esistono inoltre dati della letteratura sull'influenza che suggeriscono che l'immunità preesistente delle cellule T cross-reattive può essere utile. Nel caso della pandemia influenzale H1N1 del 2009, è stato infatti notato un'insolita curva di distribuzione per età a forma di "V" per la gravità della malattia, dove gli anziani se la cavavano meglio dei giovani adulti. Questo dato permette di ipotizzare la circolazione di un diverso ceppo H1N1 nella popolazione umana di decenni prima, che presumibilmente aveva generato un'immunità preesistente in persone abbastanza anziane, dimostrando così che un'immunità preesistente contro H1N1 esisteva nella popolazione umana (Greenbaum JA 2009)

Il 6 febbraio 2021 L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato il primo Rapporto di farmacovigilanza sui vaccini COVID-19, che avrà cadenza mensile

Le analisi condotte sui dati fin qui acquisiti confermano quindi un buon profilo di sicurezza di questi due vaccini a mRNA. L'ampio numero di segnalazioni non implica che siano emerse criticità inattese, ma è indice dell'elevata capacità del sistema di farmacovigilanza nel monitorare la sicurezza