

# Autoimmunità indotta da vaccino: il ruolo del mimetismo molecolare e della reazione crociata immunitaria

Yahel Segal<sup>1</sup> e Yehuda Shoenfeld<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina B, Centro Zabłudowicz per malattie autoimmuni, Centro medico Sheba, Tel-Hashomer, affiliato alla Facoltà di medicina Sackler, Università di Tel Aviv, Ramat Gan 52621, Israele e <sup>2</sup> In carica della cattedra Laura Schwarz-Kipp per la ricerca sulle malattie autoimmuni, Facoltà di medicina Sackler, Università di Tel Aviv, Ramat Gan, Israele. Corrispondenza: Professoressa Y Shoenfeld, MD, FRCP, MaACR, Direttore, Dipartimento di Medicina B, Centro Zabłudowicz per malattie autoimmuni, Chaim Sheba Medical Center, affiliato alla Facoltà di Sackler di Medicina, Università di Tel Aviv, Ramat Gan 52621, Israele.

E-mail: Shoenfel@post.tau.ac.il

Ricevuto: 25 ottobre 2017; Revisionato: 11 novembre 2017; Accettato: 11 novembre 2017

**A partire dai primi anni del 1800 i vaccini hanno salvato numerose vite prevenendo infezioni letali. Tuttavia, negli ultimi due decenni è cresciuta la consapevolezza di eventi avversi associati alle vaccinazioni, portando ad accesi dibattiti e a significative fluttuazioni dei tassi di vaccinazione. E' perciò pertinente per la comunità scientifica affrontare seriamente la preoccupazione del pubblico verso le reazioni avverse dei vaccini per riconquistare la fiducia in questi importanti interventi medici. Queste reazioni avverse ai vaccini possono essere viste come il risultato dell'interazione tra la suscettibilità del soggetto vaccinato e vari componenti del vaccino. Tra i meccanismi implicati in queste reazioni c'è il mimetismo molecolare. Il mimetismo molecolare si riferisce ad una somiglianza tra alcuni elementi patogeni contenuti nel vaccino e specifiche proteine umane. Questa somiglianza può portare alla reazione crociata immunitaria in cui la reazione del sistema immunitario verso gli antigeni patogeni possono danneggiare le proteine umane simili, essenzialmente causando la malattia autoimmune. In questo studio, analizziamo il concetto di mimetismo molecolare e la sua applicazione nella spiegazione del fenomeno autoimmunitario post-vaccinale. Analizziamo anche gli esempi principali di vaccini per l'influenza, epatite B e papillomavirus umano, tutti sospettati di indurre autoimmunità via mimetismo molecolare. Infine, ci rivolgiamo a possibili implicazioni sul potenziale sviluppo futuro di vaccini migliori, più sicuri.**

## INTRODUZIONE (UNA BREVE STORIA DEL MIMETISMO MOLECOLARE)

Nel 1962, Melvin Kaplan rilasciò il suo rivoluzionario articolo che descriveva il caso di un bambino di 11 anni che era morto per insufficienza cardiaca a causa di una febbre reumatica. La patologia rivelò dei depositi di immunoglobuline all'interno del muscolo cardiaco del paziente, portando Kaplan ad esplorare il ruolo di questi anticorpi. Egli esaminò la reazione di sieri di conigli immunizzati con cellule di Streptococco del gruppo A verso campioni di tessuto cardiaco umano, evocando la prima descrizione consolidata di quello che è oggi un paradigma ben accettato – cioè che la somiglianza strutturale tra batteri e proteine umane può portare allo sviluppo di lesioni cardiache nella febbre reumatica.<sup>1</sup>

In un altro articolo canonico pubblicato in quello stesso anno, Rowley e Jenkin<sup>2</sup> descrissero una nuova teoria riguardo ad una possibile attività crociata immunitaria tra agenti infettivi e gli antigeni dell'ospite che causavano lo sviluppo di autoimmunità.

Questi due articoli possono essere visti come i precursori di una massa di pubblicazioni scientifiche che seguirono, tutte volte all'esplorazione del concetto di cross-reattività (reattività crociata) immunitaria dovuta all'omologia strutturale tra agenti patogeni e auto-proteine, un concetto comunemente definito con il termine di mimetismo molecolare.<sup>3-6</sup>

Il mimetismo molecolare è un termine che originariamente si riferiva alla capacità di un organismo di eludere il rilevamento da parte del suo predatore attraverso l'assunzione di caratteristiche di un oggetto non commestibile,<sup>7</sup> tuttavia il concetto è stato ampliato per poter affrontare l'*omologia significativa* tra agenti microbici e l'ospite umano. È interessante notare che le conseguenze teoriche di tali somiglianze possono variare a seconda dell'interprete. Così, quasi simultaneamente alla pubblicazione di Rowley e Jenkin,<sup>2</sup> è stata presentata da Damian<sup>8</sup> una visione fondamentalmente opposta del mimetismo molecolare. Damian si riferì ai determinanti antigenici di parassiti naturali che provocavano una reazione immunitaria debole o assente. Egli attribuì questa caratteristica alla somiglianza di questi determinanti con le proteine dell'ospite, suggerendo che il mimetismo molecolare poteva facilitare la tolleranza immunitaria piuttosto che l'autoreattività.

Tuttavia, queste due ipotesi apparentemente rivali possono effettivamente coesistere, spiegando l'induzione apparentemente paradossale dell'autoimmunità nell'ambientazione unica creata dalla vaccinazione.

Nel corso delle due passate decadi, questa somiglianza tra proteine virali e batteriche con il proteoma umano è stata largamente ricercata. Degne di nota sono i documenti di Kanduc<sup>9</sup> e Kanduc e colleghi<sup>10</sup> che descrivono una massiccia sovrapposizione di diversi proteomi, che vanno fino al 90% dei pentapeptidi virali, nonché un sorprendente 99,7% di eptapeptidi batterici, condivisi dal proteoma umano. Kanduc<sup>11</sup> ha suggerito che questa massiva sovrapposizione supporti la nozione che gli elementi microbici con similarità con le proteine umane probabilmente non scatenano una reazione immunitaria, grazie al meccanismo tollerogenico intrinseco del nostro sistema immunitario. Tuttavia, in un contesto di tollerabilità ridotta, l'esposizione a tali elementi simili può indurre autoimmunità.

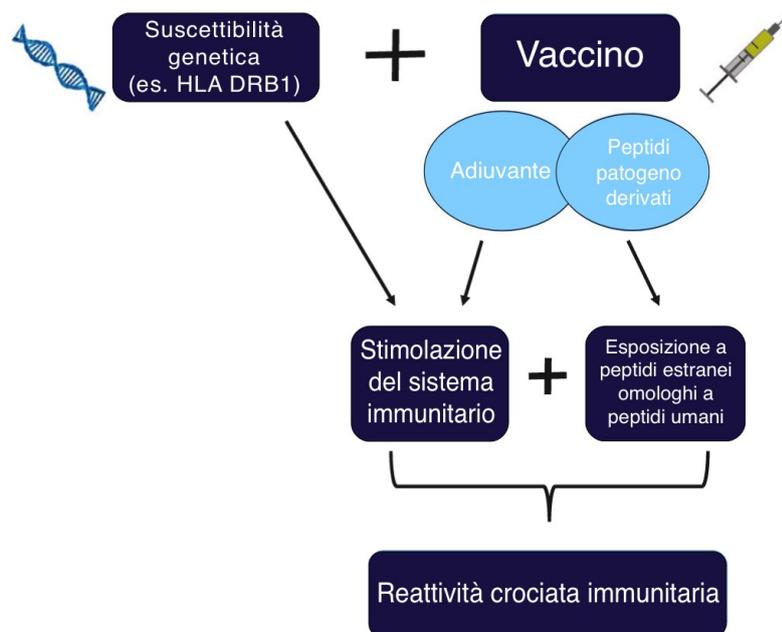
L'importanza dei meccanismi tollerogenici nel prevenire l'autoimmunità è stata largamente esplorata. Il processo di stimolazione ed espansione clonale dei linfociti sotto esposizione ad un antigene ne è un esempio di spicco: sia i linfociti T che B esposti ad un antigene estraneo dipendono da un secondo segnale per generare una risposta immunitaria efficace. Si crede che l'obiettivo di questa duplicità sia quello di minimizzare la reattività immunitaria contro gli auto-antigeni<sup>12</sup>.

Una questione cruciale è quindi questa, cioè quali fattori sono coinvolti nell'attenuare la tolleranza immunitaria?

La risposta, come ci si potrebbe aspettare, è composta da due pilastri fondamentali: l'ambiente e la genetica.

Riguardo al ruolo della genetica nel predisporre gli individui all'autoimmunità, il corpo di evidenze è costantemente in espansione. Un esempio centrale è l'associazione tra certi alleli dei complessi maggiori di istocompatibilità (MHC) e le malattie autoimmuni.<sup>13,14</sup> I meccanismi che stanno dietro a questa associazione sono ancora poco conosciuti. Tuttavia, è stato suggerito che un'alterata presentazione degli antigeni via MHC di classe II alle cellule T autoreattive potrebbe portare ad un collasso della tolleranza immunitaria.<sup>15</sup> Infatti, è stato ipotizzato che questa suscettibilità genetica all'autoimmunità rappresenti un prezzo naturale evolutivo in quanto potrebbe aver offerto un vantaggio nella sopravvivenza per coloro con un sistema immunitario iperattivo, il quale sarebbe stato più efficiente nel combattere le infezioni.<sup>16,17</sup>

#### Mimetismo molecolare e reattività crociata dovuta a vaccinazione Yahel Segal e Yehuda Shoenfeld



**Figura 1** Illustrazione schematica del processo che porta allo sviluppo della crossreattività immunitaria in individui geneticamente predisposti in seguito all'esposizione a vaccini

Il secondo pilastro nell'attenuare la risposta immunitaria sono gli effetti ambientali. Il ruolo di fattori ambientali nella patogenesi dell'autoimmunità ha fornito delle basi per un vasto corpo di ricerca, con dati che si accumulano sul contributo di vari elementi come nutrizione, esposizione solare, esercizio fisico, fumo e microbiota intestinale.<sup>18-21</sup> Tuttavia, raramente si richiama l'attenzione su un fattore ambientale significativo applicato regolarmente al solo scopo di compromettere la tolleranza immunitaria - gli Adjuvanti.

Il termine adiuvante si riferisce ad una varietà di composti utilizzati per stimolare la risposta immunitaria. In effetti, la ricerca di risposte immunitarie dipende da questi composti poiché indurre una significativa risposta immunitaria "ricercabile" nei confronti di elementi patogeni è possibile quasi esclusivamente iniettando questi elementi insieme ad un adiuvante.<sup>12</sup>

Kanduc<sup>11</sup> ha suggerito che la necessità degli adiuvanti deriva dalla tolleranza intrinseca del sistema immunitario umano alle molteplici sequenze dei patogeni, che sono ripetutamente condivisi con il proteoma umano. Quindi, ha proposto che, dopo l'esposizione del sistema immunitario a queste sequenze condivise, mentre si compromette la tolleranza immunitaria (attraverso l'aggiunta di un adiuvante), un ragionevole risultato potrebbe essere lo sviluppo di reattività crociata e autoimmunità.<sup>11</sup>

Questa applicazione della teoria del mimetismo molecolare potrebbe essere utile nello spiegare il potenziale sviluppo di fenomeni autoimmuni nel post vaccinazione (come illustrato nella Figura 1)

Qui vi presentiamo i principali esempi di vaccini associati all'autoimmunità, in cui il mimetismo molecolare è stato implicato come meccanismo plausibile.

### **VACCINI PER L'INFLUENZA(H1N1): CHE COSA CI POSSONO INSEGNARE LE PANDEMIE**

Sin dal suo primo isolamento negli anni '30, il virus dell'influenza A è stato giustamente un obiettivo importante per i progettatori di vaccini. Responsabile dell'influenza spagnola nel 1918, il ceppo H1N1 del virus dell'influenza aveva un bilancio stimato di 50-100 milioni di morti. Non c'è da meravigliarsi quindi se, mentre si accumulavano le prove intorno alla metà del 2009 dell'esistenza di un nuovo ceppo di virus influenzale A (H1N1) che si diffonde rapidamente, le agenzie sanitarie in tutto il mondo, insieme a società produttrici di vaccini, si sono arruolate per sviluppare urgentemente vaccinazioni adeguate.<sup>22</sup> Sono stati commercializzati diversi vaccini; tuttavia, il vaccino più diffuso, utilizzato in Europa e in Nord America, era il vaccino pandemico A (H1N1) adiuvato con AS03, con oltre 30,5 milioni di dosi consegnate.<sup>23</sup> Una siffatta e intensa distribuzione di milioni di dosi in un arco temporale piuttosto breve permette l'isolamento di potenziali effetti avversi relativamente rari. E in effetti, la pandemia influenzale del 2009 è servita da base per un'ampia ricerca sul vaccino antinfluenzale e le sue ripercussioni. A seguito della pandemia, sono stati sollevati numerosi problemi di salute relativi al vaccino, tra cui una possibile associazione con la narcolessia e la sindrome di Guillain-Barré.

### **La Narcolessia**

La narcolessia è un disturbo neurologico debilitante caratterizzato da attacchi incontrollabili di movimenti rapidi degli occhi, che non sono preceduti dallo stadio dei movimenti oculari non-rapidi come avviene normalmente. La malattia si manifesta classicamente come una eccessiva sonnolenza diurna che potrebbe essere accompagnata da sonno notturno interrotto, paralisi del sonno, allucinazioni e obesità.<sup>24,25</sup> Si crede che i pazienti affetti da narcolessia soffrano di una selettiva distruzione dei neuroni dell'ipotalamo che sono responsabili della produzione di Orexina, anche detta Ipocretina (HCRT), un neurotrasmettitore coinvolto nella regolazione degli stati sonno-veglia.<sup>26</sup> Sebbene non sia stato isolato ancora uno specifico autoantigene, si sospetta fortemente che la narcolessia sia una malattia autoimmune, in quanto presenta diverse caratteristiche chiavi dell'autoimmunità. Tra queste vi è l'associazione estremamente alta di narcolessia con HLA DQB1\*06:02, e forse la più avvincente – cioè l'induzione delle caratteristiche narcolettiche nei topi iniettati con anticorpi da pazienti narcolettici.<sup>24,25,27,28</sup>

Dopo la pandemia di H1N1 del 2009, sono emersi dei resoconti riguardo ad un aumento delle diagnosi di narcolessia. Due popolazioni piuttosto distinte avevano mostrato questo aumento dell'incidenza della narcolessia: la prima era la popolazione di Pechino, con un triplice aumento della diagnosi di narcolessia nel 2010<sup>29</sup>, poi tornata a tassi pre-pandemici entro il 2011.<sup>30</sup> La seconda popolazione era stata rilevata in vari studi di bambini ed adolescenti vaccinati con il vaccino Europeo pandemico A (H1N1) contenente l'adiuvante AS03, e aveva riportato un significativo aumento dell'incidenza di narcolessia tra i soggetti che avevano ricevuto il vaccino.<sup>31-37</sup>

Sorprendentemente, l'unico vaccino segnalato per il fatto di indurre in modo significativo un aumento dell'incidenza di narcolessia è stato il Pandemrix europeo - un vaccino contenente particelle virali inattivate e l'adiuvante AS03 - composto da DL- $\alpha$ -tocoferolo, squalene e polisorbato 80.<sup>23</sup> Ciò ha portato al suggerimento che l'adiuvante AS03 potrebbe essere l'unico responsabile della induzione della malattia. Al

contrario, il vaccino canadese Arepanrix non ha generato fenomeni simili nonostante contenga esattamente lo stesso adiuvante. Inoltre, la popolazione cinese presentava un aumento dell'incidenza della malattia, sebbene i tassi di vaccinazione fossero estremamente limitati,<sup>38</sup> eludendo un ruolo del virus stesso nella patogenesi della malattia.

Una recente pubblicazione ha proposto un'ipotesi a tutto tondo che chiarisce la relazione tra virus e malattia<sup>39</sup> - gli autori hanno riportato la somiglianza tra una sequenza peptidica della nucleoproteina influenzale con superficie esposta A (NP A) e un dominio extracellulare del recettore HCRT, che può servire come base per lo sviluppo della cross-reazione e dell'autoimmunità. Inoltre, gli anticorpi derivati da pazienti con narcolessia associata a vaccino hanno dimostrato di avere reazioni crociate con entrambi i recettori NP e HCRT 2. È interessante notare che gli autori riportano quantità significativamente più elevate di NP nei vaccini Pandemrix e Arepanrix, rispetto al vaccino Focetria, che non era associato alla narcolessia. Essi suggeriscono che i livelli più alti di NP consentivano un sufficiente legame -MHC e successiva risposta immunitaria e reazione crociata. Riguardo alla discrepanza tra Pandemrix e Arepanrix, gli autori si riferiscono alla distribuzione mondiale dell'allele HLA DQB1 \* 06:02, che si trova in circa il 90% dei pazienti affetti da narcolessia, e si ritiene rappresenti una significativa componente genetica nella patogenesi della malattia. Poiché il vaccino Arepanrix è stato somministrato principalmente in Canada, dove l'allele è raro, suggeriscono che ciò potrebbe spiegare la minore incidenza di narcolessia tra la popolazione vaccinata canadese.<sup>40</sup>

### **Sindrome di Guillain-Barré**

La sindrome di Guillain-Barré (GBS) è la più comune forma di paralisi flaccida acquisita, ritenuta derivare da un attacco autoimmune al sistema nervoso periferico. I pazienti presentano comunemente anticorpi per gangliosidi, componenti importanti delle fibre nervose periferiche.<sup>41,42</sup> Diversi fattori scatenanti ambientali sono stati suggeriti per essere coinvolti nella patogenesi, tra cui il più noto è l'infezione da *Campylobacter jejuni*, che ha dimostrato di precedere il 30% di tutti i casi di GBS riportati.<sup>42</sup> Gli studi hanno dimostrato una similitudine molecolare tra un componente del *C. Jejuni* e il GM1, uno dei target degli anticorpi trovato nei pazienti, suggerendo un ruolo del mimetismo molecolare nella patogenesi della malattia.<sup>43</sup>

Ulteriori fattori scatenanti infettivi comprendono la polmonite da *Mycoplasma*, il citomegalovirus e il virus dell'influenza.<sup>44</sup> Non sorprende quindi che siano state segnalate varie associazioni tra vaccini antinfluenzali e GBS.

La relazione più sbalorditiva sul rapporto tra vaccino antinfluenzale e GBS risale al 1976 - durante l'immunizzazione di massa negli Stati Uniti provocata da un'epidemia di influenza suina, vi fu un significativo aumento dell'incidenza di GBS tra la popolazione vaccinata, il cui rischio attribuito al vaccino in seguito è stato stimato aumentato di 4-8 volte.<sup>45</sup> Il programma di vaccinazione fu sospeso, e circa 30 anni dopo è stato dimostrato che i topi immunizzati con il vaccino sviluppavano anticorpi anti-GM1, supportando quindi l'ipotesi che il mimetismo molecolare era il collegamento tra vaccino e malattia.<sup>46</sup>

Naturalmente, questi eventi hanno portato ad un'ampia sorveglianza dei vaccini influenzali prodotti durante la pandemia del 2009, alla ricerca di un aumento delle segnalazioni di GBS. I dati ottenuti da oltre 70 milioni di soggetti vaccinati, provenienti da oltre 10 paesi, sono stati analizzati e hanno rivelato un aumento del rischio di GBS 2-3 volte nei 42 giorni dopo la somministrazione dei vaccini influenzali del 2009.<sup>47</sup> Gli autori hanno sottolineato che nonostante sia innegabile il rischio aggiunto, questi numeri comportano un eccesso di 1-3 casi di GBS per un milione di persone vaccinate. Poiché questo rischio è molto più piccolo del rischio stimato di GBS dopo la malattia influenzale, hanno convenuto che la vaccinazione è giustificata. Tuttavia, questi risultati accentuano l'importanza di una valutazione meticolosa del profilo di sicurezza dei nuovi vaccini influenzali man mano che emergono.

### **VACCINI CON VIRUS DELL'EPATITE B: IMITATORI POTENZIALI DEI COMPONENTI DELLA MIELINA**

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è una causa significativa di morbilità e mortalità con una stima del 30% della popolazione mondiale che mostra evidenza di infezione passata o presente.<sup>48</sup> L'infezione da HBV era legata a varie manifestazioni extraepatiche, tra quelle molte si pensava fossero autoimmunitarie.<sup>49</sup> Perciò, è comprensibile che fosse cresciuta una certa preoccupazione per possibili ripercussioni autoimmunitarie dei vaccini per l'HBV. Infatti, il primo suggerimento di diramazioni autoimmunitarie di un possibile vaccino ancora da sviluppare fu pubblicato in *Nature* già nel 1975, come una 'nota di precauzione' che richiedeva urgentemente 'attenta verifica di tutti gli effetti dei vaccini sul sistema immunitario'.<sup>50</sup>

In effetti i vaccini dell'HBV hanno sollevato rigorosi dibattiti nella comunità scientifica a proposito del loro potenziale ruolo nello sviluppo dell'autoimmunità. Da rilevare è la relazione tra i vaccini dell'HBV e vari sintomi neurologici, in particolare sintomi che rappresentano un possibile attacco alla mielina, come encefalomielite acuta disseminata, certe varianti di GBS, mielite trasversa e sclerosi multipla (MS).

### **MS ed altre neuropatie demielinizzanti**

Il primo rapporto di eventi avversi neurologici a seguito della vaccinazione per l'HBV è stato prodotto in una sorveglianza postmarketing realizzata dal Centro per il Controllo delle Malattie (CDC) e il produttore.<sup>51</sup> Gli autori non sono riusciti a trovare un'associazione conclusiva tra un qualsivoglia evento avverso neurologico ed il vaccino. Tuttavia fanno riferimento alle loro significative limitazioni nel calcolo di un preciso rischio relativo per i vari eventi riportati, dovute alle variazioni nella classificazione dei casi, le stime della dimensione della popolazione vaccinata, l'incidenza del contesto delle malattie e la definizione di un ipotetico intervallo a rischio. Inoltre fanno riferimento alla loro incapacità nella valutazione delle mancate segnalazioni degli eventi avversi. Dopo questa pubblicazione, parecchie segnalazioni di casi interessanti sono stati pubblicati che riguardano la demielinizzazione del sistema nervoso centrale iniziata dopo l'immunizzazione all'HBV. Un ragguardevole documento pubblicato sul *Lancet* è datato 1991, quando Herroelen et al.<sup>52</sup> descrissero due pazienti che stavano sviluppando una demielinizzazione del sistema nervoso centrale 6 settimane dopo aver ricevuto la vaccinazione. In un simile documento su un caso pubblicato 4 anni più tardi [53], l'autore indica un intrigante denominatore comune di tutti e tre i pazienti segnalati -- tutti possedevano aplotipi HLA DR2 e B7, i quali rappresentano la suscettibilità genetica per sviluppare la MS.<sup>54,55</sup> Questa osservazione corrisponde al concetto del *mosaico dell'autoimmunità* elaborato da Shoenfeld e Isenberg<sup>56</sup>, Shoenfeld e collaboratori<sup>57</sup> e Shoenfeld et al.<sup>58</sup> suggerendo che lo sviluppo dell'autoimmunità è un processo che risulta da una rete complessa di fattori attenuanti – genetici (come certi aplotipi HLA) ed anche ambientali (come l'esposizione tanto alle infezioni quanto alle vaccinazioni).<sup>56-58</sup>

Questi tre documenti furono seguiti da molti altri<sup>59-62</sup> tra cui 5 casi segnalati in una revisione complessiva di importanti reazioni avverse ai vaccini per l'HBV<sup>61</sup>, e due casi segnalati in cui le biopsie dei nervi periferici dimostravano la degenerazione assonale suggerendo una reazione autoimmune contro i componenti assonali.<sup>62</sup>

Queste segnalazioni di casi accentuano il bisogno di studi su larga scala progettati per accertare se la vaccinazione per l'HBV implica il rischio di eventi avversi neurologici autoimmunitari.

In effetti, un numero significativo di tali studi furono effettuati, tuttavia il dibattito rimane – mentre parecchi studi su larga scala non hanno trovato nessuna associazione significativa tra i vaccini per l'HBV e le condizioni di demielinizzazione del sistema nervoso centrale,<sup>63-68</sup> altri mostrano un rischio aumentato significativamente con un odds ratio compreso fra 3 e 5 di sviluppare sclerosi multipla a seguito di vaccinazioni per l'HBV in confronto ad altri vaccini.<sup>69,70</sup> Due categorici articoli di Girard<sup>60,71</sup> offrono una spiegazione stimolante per questi risultati contraddittori. L'autore ha indicato difetti significativi a riguardo di alcuni punti fondamentali che dimostravano la non associazione tra vaccini ed eventi avversi,<sup>72</sup> ed eludono la sostanziale distorsione della pubblicazione a favore di studi che supportano la sicurezza del vaccino.<sup>60,71</sup>

Incuranti del dibattito continuo sulle conseguenze autoimmunitarie su vasta scala dei vaccini per l'HBV, il grande numero di segnalazioni di casi ha richiesto ricerche sui possibili meccanismi per l'autoimmunità indotta dal vaccino. Uno studio fondamentale su questo aspetto ha stabilito di esaminare le somiglianze tra il piccolo antigene di superficie dell'HBV (SHBsAg) contenuto nei vaccini, con la proteina basica della mielina (MBP) e la glicoproteina oligodendrocita mielinica (MOG) degli autoantigeni della MS, che potrebbero servire come obiettivi della reattività crociata immunologica.<sup>73</sup> Gli autori hanno segnalato cinque peptidi condivisi da SHBsAg e MBP/MOG. Hanno testato questi peptidi contro campioni di siero di 58 adulti prima e dopo la vaccinazione per l'HBV per esaminare il potenziale sviluppo di anticorpi cross reattivi, confrontando questi campioni con 87 campioni di pazienti negativi agli anticorpi anti SHBsAg come controllo. La doppia reattività SHBsAg/MOG è stata riportata in almeno un'occasione nel 60% dei soggetti vaccinati, in confronto a nessuno prima della vaccinazione, e il 2% dei controlli (valore  $p = 0,001$  per entrambi). Questo risultato iniziale può fornire una prova generale di concetto per la teoria della mimica molecolare che porta l'autoimmunità tra i soggetti vaccinati per l'HBV.

Ulteriori prove preliminari sono state fornite da un semplice esperimento che ha esaminato il siero di una ragazza che ha sviluppato mielite trasversa dopo l'iniezione di richiamo del vaccino per l'HBV. La ragazza si presentava con alte titolazioni di anticorpi antinucleari e le era stato diagnosticato un neuro lupus. Il siero di questa paziente fu mescolato con varie concentrazioni di vaccino per l'HBV. Gli ANA (anticorpi anti nucleo) furono completamente assorbiti al dosaggio più alto di vaccino per l'HBV, parzialmente

assorbiti al dosaggio intermedio e non furono assorbiti alla concentrazione più bassa,<sup>74</sup> suggerendo che questi tipici anticorpi del lupus possono avere reazione crociata con i componenti del vaccino per l'HBV. Questo risultato è di interesse particolare poiché lega potenzialmente il vaccino per l'HBV, gli anticorpi antinucleari cross reattivi e la mielite autoimmune, una possibilità che dovrebbe essere verificata attraverso più vasti studi controllati.

Infine, una revisione globale della prova che riguarda la mimica molecolare significativa tra la polimerasi dell'HBV e l'MBP offre un ulteriore possibile responsabile contenuto in vari vaccini per l'HBV che potrebbe essere responsabile dell'induzione di reattività crociata immunitaria in individui suscettibili.<sup>75</sup>

Le evidenze che supportano la possibilità di mimetismo molecolare, insieme ai dati epidemiologici che suggeriscono un legame tra i vaccini per l'HBV e i fenomeni autoimmuni, implicano tutti il bisogno di ulteriori esplorazioni delle potenziali relazioni tra i vaccini e l'autoimmunità. Considerando lo stato della conoscenza attuale riguardo alla patogenesi della reattività crociata immunitaria, appare ragionevole presumere che il rischio di autoimmunità è rilevante principalmente per coloro che sono suscettibili alle malattie autoimmuni (come gli individui con una storia familiare di autoimmunità, soggetti che sappiamo avere autoanticorpi e quelli che presentano un certo profilo genetico).<sup>76</sup> Queste popolazioni possono trarre beneficio da una valutazione di rischio personalizzata prima della vaccinazione. Tuttavia, la ricerca riguardante il coinvolgimento dei vaccini per l'HBV nell'induzione dell'autoimmunità non dovrebbe togliere importanza a questi vaccini per il loro ruolo nella prevenzione mondiale di un'infezione che mette in pericolo la vita stessa.

### **VACCINI PER IL PAPILOMAVIRUS UMANO: UN VELO DI TIMORE RIMANE IRRISOLTO**

I virus del papilloma umano (HPV) sono noti per la loro capacità di infettare le cellule epiteliali umane, che porta, dietro infezione persistente, allo sviluppo del carcinoma nel luogo dell'infezione.<sup>77</sup> Ci sono attualmente tre vaccini a disposizione per l'HPV, con lo scopo di prevenire l'infezione e quindi lo sviluppo di tumori maligni. Sebbene considerati efficaci nella prevenzione delle infezioni<sup>78-80</sup> i vaccini hanno però alzato ferventi dibattiti nella comunità scientifica a riguardo del profilo della sicurezza, e in modo specifico della sospetta associazione con lo sviluppo di fenomeni di autoimmunità.<sup>81-82</sup> Mentre alcuni studi non presentano nessuna associazione tra i vaccini per l'HPV e gli eventi avversi di autoimmunità,<sup>83-86</sup> altri si sono rivolti alle limitazioni significative di molte di queste analisi.<sup>87,88</sup> La risposta rimane largamente controversa, tuttavia l'attenzione riversata sull'HPV può essere responsabile di alcune scoperte intriganti sul mimetismo molecolare potenziale tra HPV e proteine umane. In due analisi globali Kanduc *et al.*<sup>9-89</sup> espone vaste sovrapposizioni peptidiche tra i peptidi dell'HPV e i proteomi umani,<sup>90</sup> ponendo così le basi per ulteriori ricerche sull'HPV e l'autoimmunità. Come per l'influenza e l'HBV, il potenziale per la reattività crociata autoimmunitaria dietro infezione ha portato alla preoccupazione per un effetto simile, che può essere indotto dalla vaccinazione con particelle virali. Di seguito ci sono due esempi fondamentali di malattie sospettate di essere associate al vaccino in cui il mimetismo molecolare è un meccanismo suggerito.

### **Lupus eritematoso sistemico**

L'associazione tra lupus eritematoso sistemico (SLE) e l'infezione da HPV è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi.<sup>91,92</sup> Questa connessione ha portato alla congettura che la relazione possa essere una di causa ed effetto. In due recenti pubblicazioni, Segal *et al.*<sup>93,94</sup> ha sollevato l'ipotesi che l'HPV possa essere un attivatore ambientale che provoca lo sviluppo di SLE negli individui geneticamente suscettibili. Per verificare il possibile ruolo della mimica molecolare nella relazione tra virus e malattia i peptidi virali sono stati esaminati sul piano dell'omologia alle proteine umane coinvolte nella patogenesi del SLE. Una sovrapposizione significativa è stata trovata tra peptidi virali e quelli vari e potenzialmente rilevanti del SLE. Più rilevante è l'omologia tra certi peptidi dell'HPV e peptidi umani che appartengono a componenti di complemento come anche a recettori di cellule Natural Killer – entrambe note per essere deregolate nel SLE. In particolare, i peptidi virali esaminati sono tutti presenti nei tre vaccini disponibili, suggerendo che la reattività crociata possa far seguito sia alla vaccinazione contro l'HPV come all'infezione.

Mentre alcuni degli studi menzionati non riportano un'associazione significativa tra SLE e vaccini contro l'HPV, numerose segnalazioni di casi sono state pubblicate che descrivono l'inizio della malattia a seguito di vaccinazione.<sup>95-97</sup> Sebbene le segnalazioni di casi che descrivono un'associazione temporale non forniscono prova di causalità, queste segnalazioni sono integrate da più recenti pubblicazioni che si riferiscono a dati su larga scala.<sup>98,99</sup> Degna di nota un'analisi caso-controllo di segnalazioni sottoposte al Sistema di Segnalazione Eventi Avversi da Vaccino degli USA che ha confrontato 48.816 segnalazioni di SLE con 21.998 controlli (che riportano eventi avversi diversi da SLE). I soggetti con SLE avevano

significativamente più probabilità di aver ricevuto il vaccino quadrivalente per l'HPV (odds ratio 7,626 95% CI: 3,385-19,366) con un'insorgenza media dei sintomi che variano da 3 a 37 giorni dopo la vaccinazione.<sup>99</sup>

### **Sindrome da tachicardia posturale ortostatica**

La sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) è un disturbo eterogeneo del sistema nervoso autonomo caratterizzato da un significativo aumento inappropriato del ritmo cardiaco nel cambio di posizione da supino a verticale (definito da 30 b.p.m. entro 10 min di inclinazione verticale o con la testa in alto), accompagnata dalla diminuzione del flusso sanguigno verso il cervello e che porta all'intolleranza ortostatica.<sup>100</sup> Mentre l'esatta eziologia della malattia rimane ancora largamente sconosciuta, i risultati suggeriscono che un sottoinsieme significativo di pazienti soffre di neuropatia delle piccole fibre che porta alla disfunzione autonoma.<sup>101,102</sup> Sotto questo aspetto la malattia assomiglia alla fibromialgia e alla sindrome da dolore regionale complesso, due distinte condizioni cliniche che taluni affermano possano rappresentare un singolo spettro insieme alla sindrome da tachicardia posturale ortostatica.<sup>103,104</sup> Sebbene non sia ancora stato scoperto un antigene specifico, numerosi indizi denotano che la POTS possa essere il risultato di un processo autoimmunitario.<sup>102,105,106</sup>

La prima segnalazione di sviluppo di POTS dopo la vaccinazione per l'HPV è stata pubblicata nel 2010.<sup>107</sup> Fu seguita da una dozzina di segnalazioni di casi simili di POTS a seguito di vaccinazione per l'HPV, tutte entro 2 mesi dalla vaccinazione.<sup>108,114</sup> Tra queste c'erano due serie di casi, che raccolgono un totale di 88 donne, tutti presentati non più di 2 mesi dopo la vaccinazione, dove si lamenta intolleranza ortostatica, con lamentele aggiuntive come nausea, palpitazioni, affaticamento e dolore neuropatico. Dalle due serie, un totale di 49 casi (55%) hanno soddisfatto i criteri diagnostici del POTS.<sup>110,112</sup> Queste segnalazioni hanno fornito una base per una investigazione approfondita e su larga scala della possibile associazione tra vaccini HPV e POTS. Comunque, come detto, la ricerca riguardo ad effetti avversi potenziali dei vaccini per l'HPV è contraddittoria e dibattuta.

Tra le limitazioni rilevate degli studi su larga scala precedenti c'era la complessità della diagnosi di POTS che si presenta comunemente con numerosi mesi di sintomi non specifici come giramenti di testa e affaticamento,<sup>107,109</sup> e quindi può non apparire all'interno del periodo valutato o tra le definizioni di evento avverso di molti studi.

Due iniziative degne di nota per superare questo limite suggeriscono che la comparsa di POTS post vaccinazione per l'HPV possa essere maggiore di quanto sospettato in precedenza. Entrambi gli studi hanno investigato il sistema di segnalazione di eventi avversi su vasta scala in cerca di segnalazioni di vari sintomi caratteristici del POTS (come sincope, capogiro, mal di testa, nausea, affaticamento e palpitazioni), in un tentativo di creare una stima più accurata di incidenza di POTS dopo il vaccino per l'HPV. La prima, un'analisi di segnalazioni dal VAERS, ha dimostrato un'aumentata incidenza di tali segnalazioni dopo il Varivex.<sup>105</sup> La seconda, un'inedita implementazione dell'analisi dei gruppi, condotta su un database internazionale per reazioni avverse ai farmaci, ha mostrato che i vaccini per l'HPV sono associati ad un aumento significativo della proporzione di segnalazioni clinicamente coerenti con il POTS, confrontato con gli altri vaccini.<sup>115</sup>

Queste due pubblicazioni evidenziano il potenziale valore aggiunto del valore dei POTS nel contesto di simili entità con sostanziale sovrapposizione clinica, come la sindrome da affaticamento cronica e la fibromialgia. Tuttavia, mentre questi risultati suggeriscono una possibile associazione, che può essere stata mancata a causa della limitazione nelle definizioni degli eventi avversi, essi non possono sostituire necessari studi di coorte futuri.

La ricerca disponibile riguardo al potenziale meccanismo coinvolto nel POTS indotto da vaccino è insufficiente; tuttavia, numerose pubblicazioni ricche di spunti possono delineare un processo di mimica molecolare quale plausibile spiegazione – un'analisi del siero di 14 pazienti con POTS ha dimostrato la presenza di autoanticorpi di recettori adrenergici che esercitano effetti antagonisti, servendo come un possibile meccanismo per la caratteristica eccessiva tachicardia del POTS.<sup>116</sup> Gli autori ipotizzano che gli anticorpi possono essere indotti dalla mimica molecolare poiché risultati simili sono stati dimostrati in ratti immunizzati con miosina cardiaca sviluppando così anticorpi anti miosina che ha fatto reazione crociata con i recettori adrenergici.<sup>117</sup> Il potenziale legame mancante con l'HPV è presentato da Dahan *et al.*,<sup>105</sup> che ha proposto una reattività crociata autoimmune nel POTS correlato all'HPV, innescata da specifici peptici dell'HPV, che hanno mostrato mimetismo verso proteine umane potenzialmente associate all'aritmia come la miosina cardiaca [118].

## **DISCUSSIONE**

La relazione tra umani e microrganismi potenzialmente patogeni è senza dubbio intricata e complessa, con nuovi livelli ancora in disvelamento. Tale è la nostra comprensione in costante evoluzione di potenziali conseguenze verso la vasta omologia tra elementi virali e batterici ed il proteoma umano. Mentre questa affinità può esercitare effetti protettivi promuovendo la tolleranza immunitaria (come attribuito al ruolo degli elminti sull'immunomodulazione<sup>119</sup>), può anche essere utile per facilitare i processi autoimmunitari patologici. La mimica molecolare è un prototipo di tali processi, in cui una reazione immunitaria diretta contro elementi patogeni estranei, recanti somiglianze alle proteine umane, può evolvere in un processo autoimmunitario che prende di mira le auto-proteine omologhe.

I vaccini, forse il singolo contributo più importante della medicina moderna, sono utili come mezzo di difesa essenziale ed efficace, proteggendoci da malattie infettive e da potenziali induzioni all'autoimmunità causata da reattività crociata indotta dall'infezione.

E' alquanto ironico, allora, che i vaccini possano indurre proprio quella stessa reattività crociata autoimmunitaria che servono a prevenire. Ad ogni modo, quando si considera che il fatto che i vaccini inevitabilmente contengono particelle infettive, è da aspettarselo.

In questa revisione ci siamo indirizzati verso i principali esempi di mimetismo molecolare e autoimmunità indotta dai vaccini (riassunti nella Tabella 1). La maggior parte degli esempi presentati sono soggetti ad importanti dibattiti nella comunità medica e, sfortunatamente, dati scientifici di alta qualità a proposito di questi eventi avversi mancano nella maggior parte dei casi. Le associazioni sospette sono solitamente dedotte sulla base delle segnalazioni di casi accumulati e su analisi a vasta scala di database di eventi avversi (come il VAERS negli USA). Questi sono difficilmente sufficienti per determinare con certezza la natura delle correlazioni suggerite; tuttavia, crediamo che tali risultati, visti da alcuni come una minaccia alla pratica inestimabile della vaccinazione, debbano invece servire come bandiere rosse vitali, avvisandoci del bisogno di costante ricerca.

Come la storia ci insegna, i vaccini, quale strumento della medicina moderna, sono soggetti a difetti allo stesso modo in cui lo sono tutti gli sviluppi fatti dall'uomo. Lo sono stati il vaccino con pertosse cellulare e il vaccino Rotashield – entrambi prodotti sospesi a causa dell'alta incidenza di eventi avversi associati. Entrambi sostituiti da versioni migliorate che hanno portato una diminuzione significativa degli eventi avversi segnalati.

Veramente, la ricerca di vaccini più sicuri in termini di reattività crociata autoimmunitaria non è nuova. Già nel 1995 una pubblicazione fondamentale in *Cell* si riferì al fatto che 'modificazioni genetiche di vaccini virali che eliminano gli epitopi certi di mimetismo potrebbero rendere i vaccini virali più sicuri.<sup>120</sup> Quasi due decenni dopo, Kanduc e Shoenfeld<sup>121</sup> hanno definito un progetto potenziale per tali vaccini, basati su una massiccia analisi di set completi di peptidi e l'isolamento di sequenze che appartengono *unicamente ai patogeni* evitando così il potenziale per indurre la reazione crociata autoimmunitaria.

Questi suggerimenti rappresentano un orientamento relativamente recente ed importante verso lo sviluppo di vaccini più accurati che causino potenzialmente meno eventi avversi e allo stesso tempo garantiscano una sufficiente immunità. Come per ogni importante intervento medico, il nostro compito come medici è di sostenere con entusiasmo le vaccinazioni mentre teniamo d'occhio il potenziale rischio, con il costante impegno a migliorare la pratica medica attuale e minimizzare il rischio.

**Tabella 1 Esempi di vaccini associati a crossreattività immunologica e i sospetti elementi molecolari implicati**

| Vaccino | Malattia autoimmune | Sospetto elemento virale implicato | Sospetto obiettivo umano omologo                                    | Riferimenti   |
|---------|---------------------|------------------------------------|---|---------------|
| H1N1    | Narcolessia         | NP                                 | Recettore HCRT  | 39            |
|         | GBS                 | HA                                 | GM1   | 46            |
| HBV     | MS                  | SHBsAg                             | MOG   | 73            |
|         |                     | Polimerasi HBV                     | MBP   | 75            |
| HPV     | SLE                 | Peptidi L1 HPV                     | Recettori NK  | 93, 94        |
|         | POTS                | Peptidi L1 HPV                     | Componenti di Complemento<br>Recettori miosina/adrenergici cardiaci | 105, 116, 118 |

Abbreviazioni: GBS, Sindrome di Guillain-Barré; GM1, ganglioside M1; HA, emoagglutinina; HBV, virus dell'epatite B; HCRT, ipocretina; HPV, papilloma virus umano; MPB, proteina legante della mielina; MOG, glicoproteina oligodendrocita mielinica; MS, sclerosi multipla; NK, cellule Natural Killer; NP, nucleoproteina dell'influenza; POTS, sindrome da tachicardia posturale ortostatica; SHBsAg, piccolo antigene di superficie dell'epatite B; SLE, lupus eritematoso sistemico.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Il Prof. Yehuda Shoenfeld ha servito come testimone esperto in casi che trattavano reazioni avverse ai vaccini nel Programma Nazionale Compensazione Danni Vaccinali involontari degli USA.

## RIFERIMENTI

- 1 Kaplan M, Meyeserian M. An immunological cross-reaction between group—a streptococcal cells and human heart tissue. *Lancet* 1962; 279: 706–710.
- 2 Rowley D, Jenkin CR. Antigenic cross-reaction between host and parasite as a possible cause of pathogenicity. *Nature* 1962; 193: 151–154.
- 3 Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J* 1998; 12: 1255–1265.
- 4 Kanduc D, Stufano A, Lucchese G, Kusalik A. Massive peptide sharing between viral and human proteomes. *Peptides* 2008; 29: 1755–1766.
- 5 Kanduc D. The self/nonself issue. *Self Nonsself* 2010; 1: 255–258.
- 6 Agmon-Levin N, Blank M, Paz Z, Shoenfeld Y. Molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 1181–1185.
- 7 Carpenter GDH. Mimicry, as viewed by Professor Shull. *Science* 1937; 85: 356–359.
- 8 Damian RT. Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences. *Am Nat* 1964; 98: 129–149.
- 9 Kanduc D. Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine. *ResearchGate* 2009; 8: 65–76.
- 10 Trost B, Lucchese G, Stufano A, Bickis M, Kusalik A, Kanduc D. No human protein is exempt from bacterial motifs, not even one. *Self Nonsself* 2010; 1: 328–334.
- 11 Kanduc D. Peptide cross-reactivity: the original sin of vaccines. *Front Biosci School Ed* 2012; 4: 1393–1401.
- 12 Janeway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54 (Part 1): 1–13.
- 13 Arango M-T, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res* 2016; 1–17.
- 14 Sønderstrup G, McDevitt HO. DR, DQ, and you: MHC alleles and autoimmunity. *J Clin Invest* 2001; 107: 795–796.
- 15 Fernando MMA, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P, Plenge RM et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet* [Internet] 2008; 4: e1000024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291482/>.
- 16 Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol* 2017; 18: 76.
- 17 Taneja V, Mangalem A, David CS. Genetic predisposition to auto-immune diseases conferred by the major histocompatibility complex: utility of animal models. In: Mackay IR, Rose NR (eds). *The Autoimmune Diseases*. Academic Press: New York, NY, 2013; pp 365–377.
- 18 Dahan S, Segal Y, Shoenfeld Y. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy? *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 348–358.
- 19 Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, Gertel S, Watad A, Segel MJ et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 354–374.
- 20 Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 99–105.
- 21 Brusca SB, Abramson SB, Scher JU. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 101–107.
- 22 Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009; 459: 931–939.
- 23 Ahmed SS, Schur PH, MacDonald NE, Steinman L. Narcolepsy, 2009A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun* 2014; 50: 1–11.
- 24 Arango M-T, Kivity S, Shoenfeld Y. Is narcolepsy a classical autoimmune disease? *Pharmacol Res* 2015; 92: 6–12.
- 25 Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014; 13: 600–613.
- 26 Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1200: 149–161.
- 27 Katzav A, Arango MT, Kivity S, Tanaka S, Givaty G, Agmon-Levin N et al. Passive transfer of narcolepsy: anti-TRIB2 autoantibody positive patient IgG causes hypothalamic orexin neuron loss and sleep attacks in mice. *J Autoimmun* 2013; 45: 24–30.
- 28 Singh AK, Mahlios J, Mignot E. Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *J Autoimmun* 2013; 43: 26–31.
- 29 Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011; 70: 410–417.
- 30 Picchioni D, Hope CR, Harsh JR. A case-control study of the environmental risk factors for narcolepsy. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 185–192.
- 31 Stowe J, Andrews N, Kosky C, Dennis G, Eriksson S, Hall A et al. Risk of narcolepsy after AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine in adults: a case-coverage study in England. *Sleep* 2016; 39: 1051–1057.
- 32 Lakemedelsverket M. Occurrence of narcolepsy with cata-plexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations: results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009–2010. 2011; 1: 1–20.
- 33 Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y et al. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 2013; 14: 867–871.
- 34 Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 2013; 136: 2486–2496.

- 35 Department of Health (DoH). Investigation of an increase in the incidence of narcolepsy in children and adolescents in 2009 and 2010 Final Report of National Narcolepsy Study Steering Committee [Internet]. 2012 Apr (cited 13 August 2017). Available at: <http://www.lenus.ie/hse/handle/10147/219671>.
- 36 Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J et al. AS03 adjuvanted A/H1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS ONE* 2012; 7: e33536.
- 37 Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 2013; 346: f794.
- 38 Wang X, Yang P, Seale H, Zhang Y, Deng Y, Pang X et al. Estimates of the true number of cases of pandemic (H1N1) 2009, Beijing, China. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1786–1788.
- 39 Ahmed SS, Volkmath W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypothyroidism receptor 2. *Sci Transl Med* 2015; 7: 294ra105.
- 40 Ahmed SS, Steinman L. Mechanistic insights into influenza vaccine-associated narcolepsy. *Hum Vaccines Immunother* 2016; 12: 3196–3201.
- 41 Shoenfeld Y, George J, Peter JB. Guillain-Barré as an autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 109: 318–326.
- 42 Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2294–2304.
- 43 Yuki N, Taki T, Inagaki F, Kasama T, Takahashi M, Saito K et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993; 178: 1771–1775.
- 44 Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 627–639.
- 45 Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 105–123.
- 46 Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 2008; 198: 226–233.
- 47 Salmon DA, Vellozzi C, Chen RT, Halsey NA. Did the influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines increase the risk for Guillain-Barré syndrome? *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 795–797.
- 48 Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet Lond Engl* 2014; 384: 2053–2063.
- 49 Maya R, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 85–102.
- 50 Zuckerman AJ. Hepatitis vaccine: a note of caution. *Nature* 1975; 255: 104–105.
- 51 Shaw FE, Graham DJ, Guess HA, Milstien JB, Johnson JM, Schatz GC et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 337–352.
- 52 Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet Lond Engl* 1991; 338: 1174–1175.
- 53 Kaplanski G, Retornaz F, Durand J, Soubeyrand J. Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 758–759.
- 54 Gyödi E, Benczur M, Pálffy G, Tálás M, Petrányi G, Földes I et al. Association between HLA B7, DR2 and dysfunction of natural- and antibody-mediated cytotoxicity without connection with the deficient interferon production in multiple sclerosis. *Hum Immunol* 1982; 4: 209–217.
- 55 Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 104–110.
- 56 Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today* 1989; 10: 123–126.
- 57 Perricone C, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Novel pebbles in the mosaic of autoimmunity. *BMC Med* 2013; 11: 101.
- 58 Shoenfeld Y, Gilburd B, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y et al. The mosaic of autoimmunity: genetic factors involved in autoimmune diseases—2008. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 3–7.
- 59 Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2001; 22: 151–154.
- 60 Girard M. Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 96–100.
- 61 Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines—a review. *Vaccine* 1998; 16: 329–334.
- 62 Vital C, Vital A, Gbikpi-Benissan G, Longy-Boursier M, Climas M-T, Castaing Y et al. Postvaccinal inflammatory neuropathy: peripheral nerve biopsy in 3 cases. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7: 163–167.
- 63 Belloni C, Avanzini MA, De Silvestri A, Martinetti M, Pasi A, Coslovich E et al. No evidence of autoimmunity in 6-year-old children immunized at birth with recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatrics* 2002; 110 (Part 1): e4.
- 64 Monteyne P, André FE. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 2000; 18: 1994–2001.
- 65 Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaber BE et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1506–1513.
- 66 Demicheli V, Rivetti A, Pietrantonj CD, Clements CJ, Jefferson T. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: evidence from a systematic review. *J Viral Hepat* 2003; 10: 343–344.
- 67 DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504–509.
- 68 Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327–332.
- 69 Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity* 2005; 38: 295–301.
- 70 Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 63: 838–842.
- 71 Girard M. When evidence-based medicine (EBM) fuels confusion: multiple sclerosis after hepatitis B vaccine as a case in point. *Med Veritas* 2007; 4: 1436–1451.

- 72 Bégau B, Alperovitch A. Vaccinations and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1793–1796.
- 73 Bogdanos D-P, Smith H, Ma Y, Baum H, Mieli-Vergani G, Vergani D. A study of molecular mimicry and immunological cross-reactivity between hepatitis B surface antigen and myelin mimics. *Clin Dev Immunol* 2005; 12: 217–224.
- 74 Poirriez J. A preliminary experiment of absorption of antinuclear antibodies by the hepatitis B vaccine components, in a case of neurolysis. *Vaccine* 2004; 22: 3166–3168.
- 75 Faure E. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? *Med Hypotheses* 2005; 65: 509–520.
- 76 Soriano A, Neshet G, Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk? *Pharmacol Res* 2015; 92: 18–22.
- 77 Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 13–21.
- 78 Iversen O-E, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokeyphai-bulkit K et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2- dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA* 2016; 316: 2411–2421.
- 79 Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic 593 HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet Lond Engl* 2009; 374: 301–314.
- 80 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–1943.
- 81 Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 736–741.
- 82 Baker B, Eça Guimarães L, Tomljenovic L, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The safety of human papilloma virus-blockers and the risk of triggering autoimmune diseases. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1387–1394.
- 83 Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750–757.
- 84 Cramon C, Poulsen CL, Hartling UB, Holden IK, Johansen IS. Possible adverse effects of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Region of Southern Denmark: a retrospective, descriptive cohort study. *Dan Med J* 2017; 64.
- 85 Klein NP, Hansen J, Chao C, Velicer C, Emery M, Slezak J et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1140–1148.
- 86 Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med* 2016; 280: 618–626.
- 87 Jefferson T, Jørgensen L. Human papillomavirus vaccines, complex regional pain syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and autonomic dysfunction—a review of the regulatory evidence from the European Medicines Agency. *Indian J Med Ethics* 2017; 2: 30–37.
- 88 Dahan S, Shoenfeld Y. Letter to the editor—HPV vaccine and autoimmunity Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med* 2017; 281: 313–315.
- 89 Kanduc D. Penta- and hexapeptide sharing between HPV16 and Homo sapiens proteomes. *Int J Med Med Sci* 2009; 1: 383–387.
- 90 Natale C, Giannini T, Lucchese A, Kanduc D. Computer-assisted analysis of molecular mimicry between human papillomavirus 16 E7 oncoprotein and human protein sequences. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 580–585.
- 91 Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, Araujo M, Jascone L, Gayer CR et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010; 19: 1485–1491.
- 92 Lyrio LDC, Grassi MFR, Santana IU, Olavarria VG, Gomes A, do N, CostaPinto L et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013; 33: 335–340.
- 93 Segal Y, Dahan S, Calabrò M, Kanduc D, Shoenfeld Y. HPV and systemic lupus erythematosus: a mosaic of potential crossreactions. *Immunol Res* 2017; 65: 564–571.
- 94 Segal Y, Calabrò M, Kanduc D, Shoenfeld Y. Human papilloma virus and lupus: the virus, the vaccine and the disease. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 331–342.
- 95 Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1301–1307.
- 96 Soldevilla HF, Briones SFR, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus* 2012; 21: 158–161.
- 97 Ito H, Noda K, Hirai K, Ukichi T, Furuya K, Kurosaka D. A case of systemic lupus erythematosus (SLE) following human papillomavirus (HPV) vaccination. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2016; 39: 145–149.
- 98 Wang B, Shao X, Wang D, Xu D, Zhang J-A. Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 756–765.
- 99 Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res* 2016; 65: 46–54.
- 100 Grubb BP, Kanjwal Y, Kosinski DJ. The postural tachycardia syndrome: a concise guide to diagnosis and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 108–112.
- 101 Haensch C-A, Tosch M, Katona I, Weis J, Isenmann S. Small-fiber neuropathy with cardiac denervation in postural tachycardia syndrome. *Muscle Nerve* 2014; 50: 956–961.
- 102 Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen W-K. Postural Tachycardia Syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 352–358.
- 103 Martínez-Lavin M. Hypothesis: human papillomavirus vaccination syndrome—small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1165–1169.
- 104 Üçeyler N. Small fiber pathology—a culprit for many painful disorders? *Pain* 2016; 157 (Suppl 1): S60–S66.
- 105 Dahan S, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)—a novel member of the autoimmune family. *Lupus* 2016; 25: 339–342.
- 106 Wang X-L, Chai Q, Charlesworth MC, Figueroa JJ, Low P, Shen W-K et al. Autoimmunoreactive IgGs from patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Proteomics Clin Appl* 2012; 6: 615–625.

- 107 Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. *Eur J Neurol* 2010; 17: e52.
- 108 Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol* 2014; 21: 135–139.
- 109 Tomljenovic L, Colafrancesco S, Perricone C, Shoenfeld Y. Postural orthostatic tachycardia with chronic fatigue after HPV vaccination as part of the ‘autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants’: case report and literature review. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2014; 2: 1–8.
- 110 Brinthe LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine* 2015; 33: 2602–2605.
- 111 Hendrickson JE, Tormey CA. Human papilloma virus vaccination and dysautonomia: considerations for autoantibody evaluation and HLA typing. *Vaccine* 2016; 34: 4468.
- 112 Brinthe L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J* 2015; 62: A5064.
- 113 Palmieri B, Poddighe D, Vadalà M, Laurino C, Carnovale C, Clementi E. Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: case series and review of literature. *Immunol Res* 2017; 65: 106–116.
- 114 Kafaie J, Kim M, Krause E. Small fiber neuropathy following vaccination. *J Clin Neuromuscul Dis* 2016; 18: 37–40.
- 115 Chandler RE, Juhlin K, Fransson J, Caster O, Edwards IR, Norén GN. Current safety concerns with human papillomavirus vaccine: a cluster analysis of reports in *VigiBase*<sup>®</sup>. *Drug Saf* 2017; 40: 81–90.
- 116 Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000755.
- 117 Li Y, Heuser JS, Cunningham LC, Kosanke SD, Cunningham MW. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myo- carditis. *J Immunol* 2006; 177: 8234–8240.
- 118 Kanduc D. Potential cross-reactivity between HPV16 L1 protein and sudden death-associated antigens. *J Exp Ther Oncol* 2011; 9: 159–165.
- 119 Versini M, Jeandel P-Y, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the hygiene hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med* 2015; 13: 81.
- 120 Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell- mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995; 80: 695–705.
- 121 Kanduc D, Shoenfeld Y. From HBV to HPV: designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide. *Autoim- mun Rev* 2016; 15: 1054–1061.