

SARS-CoV-2 Vacinación y Hipótesis Multi-Hit de Oncogenesis

[Raquel Valdes Angues](#) - [Yolanda Perea Bustos](#)

Publicado: 17 de diciembre de 2023

DOI: 10.7759/cureus.50703

Cite este artículo como: Valdés Angues R, Perea Bustos Y (17 de diciembre de 2023) SARS-CoV-2 Vacunación y la Hipótesis Multi-Hit de Oncogenesis. Cureus 15(12): e50703. doi:10.7759/cureus.50703

Resumen

El cáncer es una enfermedad compleja y dinámica. Hanahan y Weinberg (2000) propusieron como un grupo de competencias biológicas que las células humanas alcanzan a medida que progresan de la normalidad a la transformación neoplásica. Estas competencias incluyen la autosuficiencia en la señalización proliferativa, insensibilidad a las señales supresoras de crecimiento y vigilancia inmune, la capacidad de evadir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, reprogramar el metabolismo energético, inducir la angiogénesis y activar la invasión tisular y metástasis. Detrás de estas competencias están la inestabilidad del genoma, que acelera su adquisición, y la inflamación, que fomenta sus funciones. Además, el cáncer exhibe otra dimensión de la complejidad: un repertorio heterogéneo de células hoscas infiltradas y residentes, factores secretados y matriz extracelular, conocida como microambiente tumoral, que a través de una relación dinámica y recíproca con las células cancerosas apoya la inmortalidad, la invasión local y la diseminación metastásica. Esta asombrosa complejidad requiere precaución al aconsejar a todas las personas con cáncer (o antecedentes previos de cáncer) que reciban la serie de vacunas primarias COVID-19 más dosis adicionales de refuerzo. Además, debido a que estos pacientes no fueron incluidos en los ensayos clínicos pivotaes, sigue habiendo una considerable incertidumbre sobre la eficacia de la vacuna, la seguridad y el riesgo de interacciones con terapias contra el cáncer, lo que podría reducir el valor y la inocuidad de cualquiera de los dos tratamientos médicos.

Después de revisar la literatura disponible, nos preocupa especialmente que ciertas vacunas COVID-19 puedan generar un ambiente pro-tumorigénico (es decir, un ambiente específico que podría conducir a la transformación neoplásica) que predispone a algunos (estable) pacientes oncológicos y sobrevivientes a la progresión del cáncer, recurrencia y/o metástasis. Esta hipótesis se basa en la verosimilitud biológica y en el cumplimiento de la hipótesis multihit de la oncogénesis (es decir, la inducción de la linfopenia y la inflamación, la reducción de la regulación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) la expresión, activación de cascadas oncogénicas, secuestro de proteínas supresoras tumorales, desregulación del sistema de unión a la proxima RNA-G, alteración de las respuestas de interferón tipo I, insiciamiento de elementos retransposables, etc.) junto con pruebas crecientes e informes de seguridad presentados a VacSistema de Informe de Efectos Adversos (VAERS) que sugiere que algunos pacientes con cáncer experimentaron exacerbación o recurrencia de la enfermedad después de la vacunación COVID-19. A la luz de lo anterior y debido a que algunas de estas preocupaciones (es decir, la alteración de las vías oncogénicas, la promoción de cascadas inflamatorias y la desregulación del sistema renina-angiotensina) también se aplican a los pacientes con cáncer infectados con SARS-CoV-2, animamos a la comunidad científica y médica a evaluar urgentemente el impacto tanto de la vacunación COVID-19 como de la COVID-19 en los registros de biología del cáncer y tumorales, ajustando las recomendaciones de salud pública en consecuencia.

Introducción y antecedentes

Una serie de estimaciones y estudios de modelado destacan los millones de vidas que las vacunas COVID-19 podrían haber salvado [globalmente \[1-6\]](#). Sin embargo, la crisis COVID-19 ha afectado negativamente la salud y el bienestar de muchas personas, particularmente de las que viven con cáncer (es decir, la pandemia del COVID-19 interrumpió el acceso a la atención médica, pospuso exámenes de detección del cáncer y servicios diagnósticos y terapéuticos, separó a los pacientes con cáncer de familiares y seres queridos, y se convirtió en una fuente adicional de estrés y angustias). A tres años de la pandemia, las autoridades sanitarias siguen recomendando que las personas con cáncer activo y previo se vacunen contra COVID-19 [\[7\]](#). Se alientan las dosis [de aumento \[7,8\]](#) debido [a](#) que la eficacia de la vacuna disminuye con el tiempo [\[9\]](#) y algunos cánceres y tratamientos contra el cáncer afectan al sistema inmunitario, haciendo las vacunas menos eficientes [\[10\]](#). Mientras que los ensayos clínicos para vacunas COVID-19 pasaron por alto a los pacientes con cáncer [\[11-15\]](#), la suposición es que aquellos con un sistema inmunitario comprometido tienen un mayor riesgo de enfermedad grave, por lo que incluso obtener cierta protección de la vacuna es mejor que no protección. Sin embargo, un creciente cuerpo de evidencia [\[16-21\]](#) sugiere que algunos individuos con cáncer activo o previo experimentaron exacerbación de la enfermedad después de la vacunación COVID-19. Informes registrados en el Sistema de Informe de Efectos Adversos de Vacunas (VAERS) [\[22\]](#), un sistema nacional de auto-reporte de vigilancia de la seguridad de las vacunas cogestionados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), también reveló una asociación no causal entre la vacunación COVID-19 (a saber, vacunas a través de ARNm) y el cáncer, en relación con otras vacunas [\[23\]](#). Especímicamente, Seneff et al. [\[23\]](#) se centró en dos enfoques distintos. Una era reunir los conteos para cualquier término que contuviera palabras clave relacionadas con el cáncer, a saber, "cáncer", "lymphoma", "leukemia", "metástasis", "carcinoma", y "neoplasma". En general, los investigadores encontraron 1.474 entradas que vinculan estos términos con vacunas COVID-19, lo que representa el 96% de todas las entradas para cualquiera de estos términos para cualquier vacuna en ese año. El enfoque complementario fue encontrar términos que involucraran cáncer en órganos específicos, a saber, senos, próstata, vejiga, colon, cerebro, pulmones, páncreas y ovarios. Aunque todas las cifras fueron pequeñas, los autores tabularon 534 casos de cáncer de órganos específicos vinculados a vacunas COVID-19, lo que representa el 97,3% de todos los casos de vacuna en 2021 .

Si bien generalmente se entiende que las neoplasias malignas tardan meses o, más comúnmente, años en progresar de tal manera que la existencia de una potencial amenaza para la salud a largo plazo no se puede determinar plenamente en la actualidad, algunos cánceres que avanzan rápidamente y el despertar de células cancerosas latentes (DCC), que se asocia con recurrencia del cáncer y metástasis, a menudo son procesos agresivos que se pueden detectar rápidamente [\[24,25\]](#). Identificar, comprender y eventualmente prevenir estas posibles amenazas para la salud a mediano y largo plazo es de suma importancia. A nuestro conocimiento, la farmacovigilancia y/o el monitoreo prospectivos de los beneficiarios vacunados versus los controles no vacunados no han sido perseguidos en ensayos clínicos bien diseñados. Además, las estimaciones nacionales de la recurrencia del cáncer no son recogidas rutinariamente por los registros de cáncer, aunque la recurrencia no es poco común [\[26\]](#). Para algunos cánceres, como la próstata, hay fórmulas que pueden ayudar a estimar el riesgo de recaída en función de la información clínica en estadio y otra información clínica [\[26\]](#). Sin embargo, debido a que las tasas de recurrencia varían dependiendo de las características tumorales, el estadio de la enfermedad y el tratamiento, no es posible predecir (sin datos demográficos-representantes) si el cáncer está completamente erradicado excepto en retrospectiva. Por lo tanto, es fundamental que todos los sobrevivientes de cáncer estén en algún tipo de programa de vigilancia para asegurarse de que, si el cáncer regresa, esto pueda ser detectado rápidamente. La misma relevancia es el uso de modelos animales para comprender las enfermedades y evaluar la seguridad de los medicamentos, vacunas, aditivos alimentarios y muchas otras sustancias. En base a nuestra información, no existen modelos animales que ayuden a entender el impacto de la vacunación COVID-19 en los resultados clínicos de los pacientes con cáncer. La promoción de la investigación sobre estos temas ayudará a las autoridades sanitarias a evaluar adecuadamente la relación riesgo/beneficio de la vacunación COVID-19 en una población con mayor riesgo de resultados COVID-19 [\[27\]](#) se debe, así como a extraer conclusiones más sólidas con respecto a la vacunación (o alternativas apropiadas) en personas diagnosticadas con cáncer o con antecedentes de cáncer.

En resumen, este artículo pretende destacar la necesidad apremiante de estudiar y comparar la incidencia de complicaciones del cáncer después de la vacunación COVID-19 con la incidencia de eventos similares después de la infección por SARS-CoV-2 (en la población no vacunada). Se centra la atención en las vacunas que promueven la producción endógena de la glicoproteína de espiga SARS-CoV-2 (S), a saber,

vacunas contra el ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna) y vacunas vectorizadas con adenovirus (Johnson & Johnson y Oxford/AstraZeneca) [28]. Estos productos han sido, sin duda, los más utilizados en todo el mundo, incluso cuando se desarrollaron alternativas más convencionales (es decir, vacunas basadas en proteínas recombinantes y virus vivos y atenuados). Reconocemos que otros factores clínicos y sociales resultantes de la pandemia, como los efectos adversos relacionados con la infección por SARS-CoV-2 [29,30]; las pronunciadas disminución de la detección, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer [31]; la adopción de comportamientos poco saludables (es decir, el aumento del consumo de alcohol y la reducción de la actividad física) durante largas encierros pandémicos [32]; estrés inducido por la crisis COVID-19 [33]; y la suposición de que millones de adultos seguirán desempleados y sin seguro médico, contribuirán de forma independiente a la mortalidad por cáncer en los meses y años venideros.

Una versión anterior de este artículo fue publicada previamente en el servidor de preimpresión de Authorea el 17 de octubre de 2023.

Examen

Las vacunas basadas en glicoproteínas SARS-CoV-2, en particular las vacunas contra ARNm, tienen el potencial de iniciar un conjunto de mecanismos biológicos que puedan generar colectivamente un ambiente pro-tumorigénico (transitorio) favorable a la progresión del cáncer y/o reactivación de los DCC. Estos efectos adversos pueden atribuirse a la acción proinflamatoria de las nanopartículas lipídicas (LNP), la respuesta de interferón tipo I (IFN) deteriorada, la desregulación traslacional de los microRNAs celulares desencadenados por mRNA modificado estructuralmente (vacunas de ARNm), y/o la naturaleza única, el patrón de expresión, el perfil de unión y los efectos proinflamatorios y tumores de los antígenos producidos, a saber, la proteína de pico SARS-CoV-2 y sus subunidades S1 y S2 (mRNA y adenovirus-vectorizadas vacunas) (Figura 1).

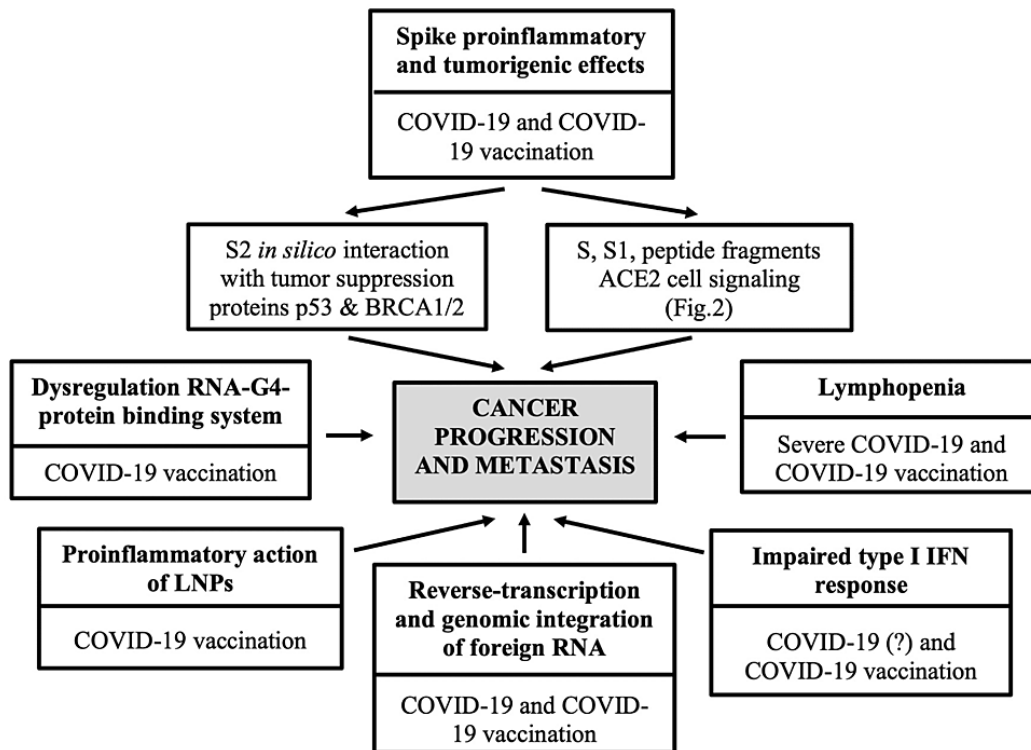


Figura 1: Mecanismos moleculares y vías moleculares que promueven el cáncer potencialmente mediados por SARS-CoV-2 y/o ciertas vacunas COVID-19

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, COVID-19: coronavirus 2019, BRCA1/2: Cáncer de mama 1/2, ACE2: Conversión de angiotensina 2, LNPs: nanopartículas lipídicas, ARN: ácido ribonucleico, IFN: interferón

Además, se han encontrado altos niveles de pico soluble y/o sus subunidades y fragmentos de péptidos en la circulación de vacunas, donde persisten durante semanas o incluso meses. Por lo tanto, es plausible que la distribución sostenida y sistémica de pico dentro del cuerpo humano (el pico viral no impactará, en la mayoría de los casos, los tejidos y órganos distintos de las vías respiratorias) pueda promover una gama de interacciones imprevistas con la enzima convertida de la angiotensina 2 (ACE2), el receptor de entrada para SARS-CoV-2, ya sea en su forma de circulación soluble o expresado en células de diversos tejidos y órganos.

Por las razones anteriores, es imperativo entender los efectos de la vacunación COVID-19 y COVID-19 en las células cancerosas y su microambiental.

La linfopenia es un signo de identidad de la vacunación COVID-19 y COVID-19 grave

La linfopenia, una condición definida por recuentos anormalmente bajos de linfocitos, es una característica de COVID-19 severo en comparación con la enfermedad no severa [34-36]. Las posibles causas subyacentes de la linfopenia observada, especialmente la disminución de los recuentos de células T, incluyen la redistribución de células T en órganos infectados, agotamiento inducido por la activación, apoptosis y piroptosis [37]. Mientras que el agotamiento de las células T se observa en otras infecciones virales [38], parece ser más rápido, profundo y duradero en el entorno de COVID-19. Un estudio reciente sugiere que es probable que la linfopenia en pacientes con COVID-19 severo sea el resultado de la infección por SARS-CoV-2 de células T de una manera dependiente de la púa-ACE2 [39]. Además, se ha informado que la expresión de picos por sí sola es suficiente para inducir una fusión rápida de membrana para producir sincitio, un tipo de células grandes con múltiples núcleos que son negativos en moléculas de unión intercelular como la E-cadherina. La sincitio tiende a internalizar los linfocitos, contribuyendo con la pérdida de linfocitos en pacientes con COVID-19 [40].

La linfopenia también se ha asociado con la vacunación COVID-19. Ensayos clínicos de fase I/II con las vacunas BNT162b1 (Pfizer/BioNTech) [41] y ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) [42]. Las vacunas dedujeron una disminución dosis-dependiente de los linfocitos plasmáticos 6-8 días después de la vacunación en 45%-46% de los participantes. De manera consistente, dos prepruebas basadas en los programas de inmunización en Israel (BNT162b1 vaccine) [43] e Inglaterra (BNT162b1 y ChAdOx1) [44] notificaron un aumento inicial del riesgo de infección hasta nueve días después de la vacunación. Sin embargo, se ha demostrado que los linfocitos T específicos de los antígenos virales SARS-CoV-2 aumentan en última instancia después de la inmunización con vacunas genéticas (es decir, células T específicas de púas) y plataformas tradicionales como la vacuna multiantigen modificada por el virus de la vacuna COVID-19 COH04S1 (es decir, la membrana, la nucleoproteína y las células T específicas de la espiga) [45,46].

Aunque los mecanismos moleculares que subyacen a la linfopenia tanto en la infección como en la vacunación COVID-19 no se entienden completamente, la linfopenia se ha asociado durante mucho tiempo con un aumento de la incidencia del cáncer y el riesgo de malignidad [47]. Las alteraciones linfocitos son frecuentes en pacientes con cáncer y pronóstico y supervivencia de impacto de fuerte impacto [47,48]. La linfopenia severa de células T de CD4 es una de las características de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las personas que tienen VIH/SIDA tienen un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de tumores (es decir, Sarcadoma de Kaposi) que las personas sin la enfermedad [49-51]. Las células T CD8 tienen una función crucial en la inactividad mediada por el sistema inmunológico, y su agotamiento libera los frenos en los DCC, lo que conduce a un crecimiento metastásico [52,53]. La inmunosupresión inducida por anestesia puede promover recaídas del cáncer dependiendo de la dosis, la duración y el momento de uso [54]. La exposición a fármacos inmunosupresores que previenen el rechazo de órganos en los receptores de trasplantes de órganos perjudica la vigilancia del cáncer y facilita la acción de los virus oncogénicos, aumentando el riesgo post-trasplante de complicaciones neoplásicas [55]. Análogamente, los receptores de trasplantes de órganos que aceptan un órgano de un donante de sobrevivientes de cáncer podrían desarrollar malignidad porque la exposición a los fármacos inmunosupresores permite que las metástasis latentes ocultas (trasplantadas con el órgano) muevan a la vida [56]. Cabe destacar que el 25% de los cánceres que se desarrollaron en pacientes con trasplantes de órganos experimentan una remisión clínica cuando la dosis administrada del fármaco inmunosupresor se reduce drásticamente [57]. Sorprendentemente, algunos tipos de tratamiento del cáncer, como la quimioterapia, la radiación y la combinación de quimioterapia e inmunoterapia,

también pueden causar linfopenia grave, que se correlaciona con la reducción [de](#) la supervivencia [\[47,58,59\]](#).

Dado que la linfopenia, junto con factores relacionados con la inflamación (descritos a continuación), contribuye a la creación de un microambiental favorable a la progresión del cáncer y/o despertando a los DCC, es necesario extremar la precaución al recomendar la vacunación COVID-19 (hasta cinco dosis) [\[8\]](#) a los pacientes oncológicos, especialmente a los que se sometían a tratamiento anticancerígeno. Los estudios exhaustivos sobre los mecanismos moleculares que conducen a la reducción global de linfocitos tanto en pacientes COVID-19 como en vacunas deben ayudar a identificar mejores estrategias de vacunación y/o intervenciones alternativas que previenen esta importante anomalía inmunológica y sus consecuencias.

La glucoproteína de pico SARS-CoV-2 y su subunidad S1 ébanos dengándose in vitro que podrían ser conducentes a la tumorigenesis in vivo

SARS-CoV-2 contiene una proteína de pico que consiste en dos subunidades: S1 y S2. S1 ayuda al virus en infectar células humanas uniéndose a ACE2, una proteína multifuncional expresada principalmente en la superficie de muchas células [\[60,61\]](#). S2 media el proceso de fusión de membrana [\[62\]](#). Además de facilitar la entrada de SARS-CoV-2 en las celdas huésicas, la interacción entre el pico y el AEC2 provoca señalización celular en aquellas células que expresan ACE2 [\[63\]](#). Los datos muestran que, en las células y células vasculares pulmonares implicadas en el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, la subunidad S1 de pico solo mecanó el MEK activado, modulador de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) [\[63\]](#), que es un mecanismo de transducción de señales para el crecimiento celular [\[64\]](#). Además, Patra et al. [\[65\]](#) transmitió que el pico de longitud completa, a través de la regulación descendente de la expresión ACE2, promovía una cascada de señalización mediada por el receptor angiotensina II (AT1R), [2](#)indujo la activación de moléculas reguladoras nucleares factor--B (NF-B) y la proteína activadora 1 (AP-1)/Fos mediante la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), y aumentó los niveles de interleucina 6 (IL-6) en células epiteliales (Figura 2) [\[65\]](#).

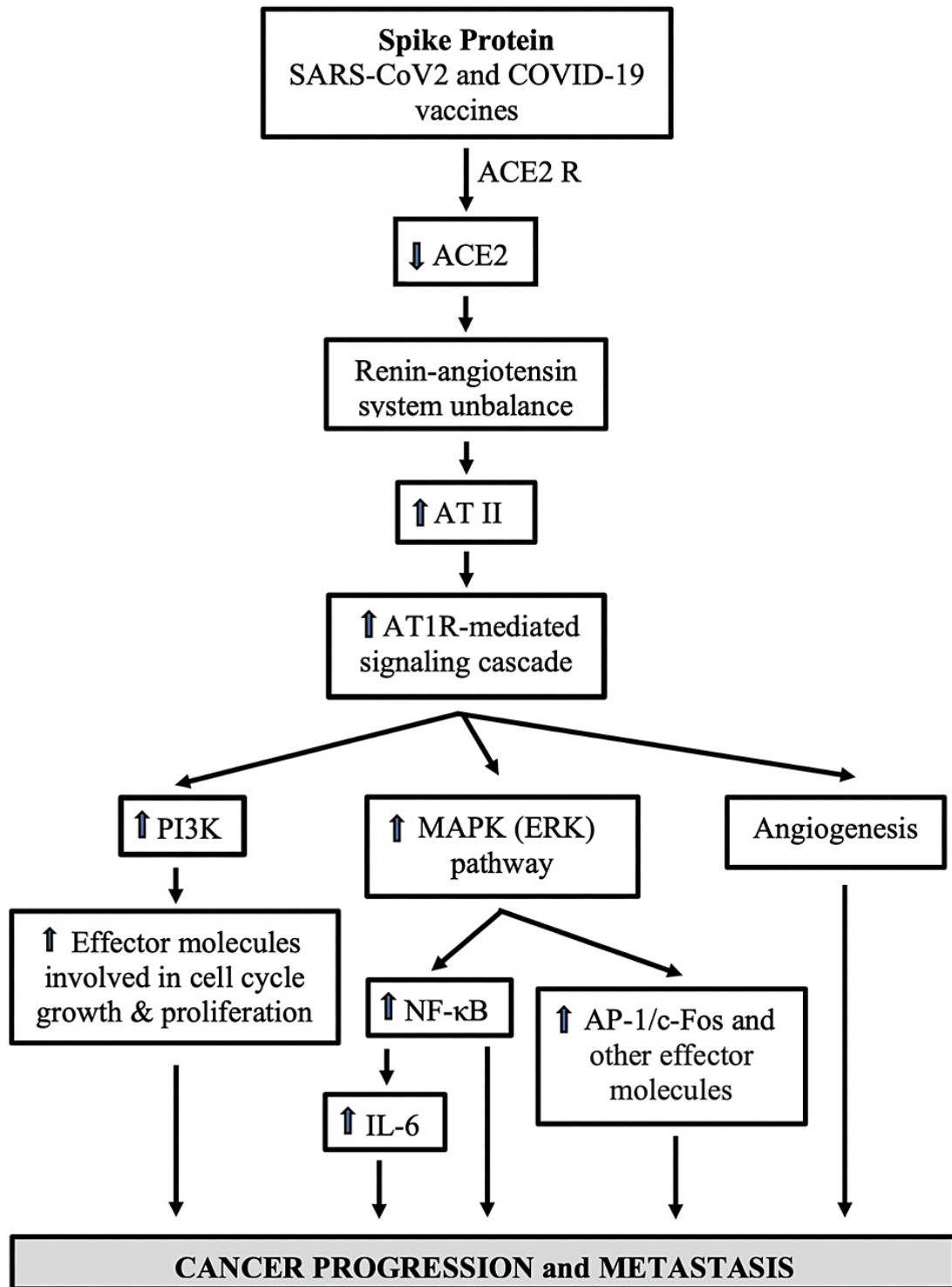


Figura 2: La bajada de regulación y la señalización celular mediada por Spike podrían promover la progresión del cáncer en pacientes y vacunas COVID-19

La downregulación de ACE2 y su posterior respuesta mediada por AT1R tienen el potencial de fomentar la progresión del cáncer y la metástasis a través de sus actividades de promoción del crecimiento y proangiogénico.

SARS-CoV-2: severo síndrome respiratorio agudo coronavirus 2, COVID-19: coronavirus 2019, ACE2 R: Enzima de conversión de angiotensina 2 actuando como receptor de entrada para SARS-CoV-2,

ACE2: Enzima de conversión de angiotensina 2, AT II: angiotensina II, AT1R: Receptor de angiotensina II 1, PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa, MAPK: ciniza de proteína activada por RCK: cinso de cinsona regulatada de señal extracelular, NF-B: factor nuclear-B, IL-6: interleucina 6, AP-1: proteína activadora 1

La activación de las células cancerosas en las células cancerosas promueve la proliferación, la quiescencia y la invasión, mientras que en el microambiente tumoral estimula la angiogénesis y la supresión inmune, apoyando colectivamente el proceso metastásico [66]. La cascada de señalización Ras/Raf/MEK/ERK (MAPK) está frecuentemente involucrada en la malignidad [67]. De hecho, más del 30% de todos los cánceres humanos son impulsados por genes *Ras* [68-75]. Los niveles elevados de IL-6 se correlacionan con el aumento de las tasas de recaída tumoral en el cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello [76,77]. Por el contrario, la inhibición de la transductora de IL-6/signal y activador de la transcripción 3 (STAT3) que indica una reducción de la recurrencia del cáncer en modelos preclínicos de mama, cabeza y cuello, y carcinoma hepatocelular [78-80]. La cascada de señalización mediada por AT1R también activa phosphatidylinositol 3-quinasa (PI3K), un componente de una de las vías intracelulares más importantes (PI3K/AKT/mTOR) y un regulador maestro para el cáncer [67,81]. La sobreactivación de esta vía está presente en muchas malignas humanas y ha estado implicada en la progresión del cáncer. De manera consistente, el uso de inhibidores de PI3K es un enfoque común en el tratamiento de tumores [82].

Considerando que las células humanas responden sensiblemente al pico y/o a su subunidad S1 para obtener la señalización celular ACE2 y ACE2 ejerce múltiples efectos antitumorales y antiinvasivos, incluyendo la inhibición de la angiogénesis y metástasis del cáncer, la prolongada (o incluso transitoria) de la regulación de la caída de la ACE2 mediada en pico (o pérdida) podría promover per se la progresión del tumor [83-86]. Spiz notablemente, se ha encontrado que los fragmentos de péptidos, S y fragmentos de péptidos que persisten en el cuerpo durante semanas [87,88] e incluso meses [89] después de la vacunación COVID-19 en concentraciones comparables a las que se encuentran en pacientes COVID-19 graves (tabla 11) [89,90].

| Antígeno | Vacunación | Concentración (pg/ml) | Tiempo en el cuerpo (días) |
|-----------------------------|----------------------|---|--|
| S * | BNT162b mRNA-1273 | Días 1-2 después de la primera dosis - mediana de los niveles S: 47 pg/ml (plasma) | Presentar al menos 1-2 días (plasma) y 60 días (centros germales y ganglios linfáticos) dosis post-segundo |
| | | Día 7 después de la primera dosis - niveles medios de la S: 1.7 pg/ml (plasma) | |
| S, S1 ** | mRNA-1273 | Días 1-2 después de la segunda dosis - mediana de los niveles S: 1.2 pg/mL (plasma) | S presente hasta 15 días después de la primera dosis, indetectable después de la segunda dosis (plasma) S1 presente hasta 14 días de dosis después de la primera, indetectable después de la segunda dosis, niveles máximos a los 5 días (plasma) |
| | | Niveles máximos medios S: 62o13 pg/mL (plasma) | |
| S _{fragmentos} *** | BNT162b mRNA-1273 | -- | 69-187 días después de la vacunación (plasma) |

Cuadro 1: Concentración y persistencia en el cuerpo de antígenos de espiga después de la vacunación mediada por mRNA

*: [87], **: [88], ***: [89]

BNT162b: Vacuna Pfizer/BioNTech, mRNA-1273: vacuna Moderna

Por lo tanto, es imperativo monitorear las consecuencias a mediano y largo plazo de las vacunas COVID-19 que introducen pico en el cuerpo humano. Lo más importante es que se deben desarrollar modelos animales experimentales apropiados para comprender la contribución y las implicaciones funcionales de

estas cascadas de señalización en relación con la progresión del cáncer, la recurrencia y/o la sensibilidad a las terapias contra el cáncer.

Las vacunas de ARNm están diseñadas para desactivar la inmunidad innata del hués. a través de receptores similares a los peonados (TLRs), comprometiendo las respuestas I IFN

El ADN y el ARN estimulan el sistema inmunitario innato de los mamíferos a través de la activación de TLRs, una clase de proteínas expresadas mayormente en células centineladas (es decir, células dendríticas y macrófagos) que constituyen la primera línea de defensa contra patógenos invasores y moléculas endógenas liberadas de células moribundas o dañadas [91]. Las LR desencadenan múltiples vías de señalización que involucran factores regulatorios de la IFN (IRF) y MAPKs para la producción de diversas citocinas que juegan papeles importantes en muchas enfermedades, incluido el cáncer. El ARN señala particularmente a través de la TLR3, TLR7 y TLR8 en forma de enjaomas [humanos](#); sin embargo, la incorporación de nucleosidos modificados en la actividad de la LD de la molécula de ARN [92,93]. Las vacunas COVID-19 mRNA tienen todas las uridinas en la secuencia de mRNA de pico SARS-CoV-2 reemplazada sintéticamente por N1-metil-pseudouridina (m1) [94,95]. Tal reemplazo aumenta la estabilidad biológica, promueve la traducción de ARNm e inhibe dramáticamente la detección innata, ya que la activación inmune incontrolada no controlada podría conducir a reacciones alérgicas indeseables y shock anafiláctico [94,96].

A pesar de la contribución crítica de las pseudouridinas a las vacunas COVID-19 de mRNA, poco se sabe sobre las consecuencias biológicas de la entrega de mRNA altamente estabilizado m1-modificado dentro del citoplasma de las células humanas. Por ejemplo, los estudios muestran que la vacunación con BNT162b2 (Pfizer/BioNTech-s primer candidato a recibir la Autorización de Uso de Emergencia de la FDA) disminuyó significativamente la producción de IFN- e IFN--E (tipo II IFN) después de la estimulación con el agonista TLR7/8 R848 y el agonista TL3 poly:C [97]. De acuerdo con Fáhse et al. [97], la disminución de la sensibilidad de las TLRs endosomales que interactúan con el ARNm modificado podría posteriormente ablatar la actividad TLR3/7/8 y disminuir la producción de citocinas. Es importante destacar que una respuesta inmune eficaz implica la inducción de una robusta cascada de señalización I de tipo I de tipo RLD mediada por TLR como parte del sistema inmunitario innato. Si esta respuesta es ablada, la inmunopatología durante las infecciones virales líticas y latentes puede resultar [98,99]. Se han reportado defectos en la expresión TLR en personas con infecciones por herpesvirus [100,101]. Las mutaciones en TLR3 y sus moléculas de señalización aguas abajo se han asociado con casos de encefalitis del virus del herpes simplex [102,103], meningoencefalitis del virus zoster de varicela zoster, y herpes zóster ophthalmicus [103]. Cabe destacar que se ha notificado un número cada vez más alto de casos de herpes zoster tras el ARNm (BNT162b2 y mRNA-1273), pero no la vacunación COVID-19 no con un móvil, pero no activado por el virus de la vacuna COVID-19 [104-109]. Dicha observación es consistente con una respuesta de tipo I IFN mediada en la RLD deteriorada desencadenada por m1-modificado mRNA.

El perfil unicelular multimodal de la sangre periférica de pacientes con voluntarios COVID-19 agudos y sanos antes y después de recibir la inyección BNT162b2 también reveló diferencias dramáticas en respuesta a ambos desafíos inmunológicos. En los pacientes con COVID-19, las respuestas inmunitarias se caracterizaron por una respuesta de I IFN de tipo altamente aumentada, que estuvo ausente en gran medida en los receptores de la vacuna. El aumento de la señalización de IFN probablemente contribuyó a la drástica regulación de los genes citotóxicos en las células T periféricas y los linfocitos similares innato observados en pacientes con COVID-19. El análisis de los repertorios de células B y T reveló que, si bien la mayoría de los linfocitos clonales en pacientes COVID-19 fueron células efectoras, en los receptores de vacunas, la expansión clonal se limitó principalmente a las células de memoria circulantes [110]. A pesar de esto, no hay un amplio consenso sobre si la actividad de IFN tipo I es robusta [23,110,111] o comprometida [112,113] durante la infección por SARS-CoV-2. Por ejemplo, la evidencia contraria muestra que la subunidad SARS-CoV-2 S1 suprimió directamente la expresión de ACE2 y I IFN en células primarias de pulmón de macaco brochoalveolar lavado [113], contribuyendo así a la enfermedad pulmonar asociada SARS-CoV-2-. Además, el diagnóstico COVID-19 en niños de 50 años se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar herpes zoster [114,115]. Esta controversia aparente podría explicarse en parte por el ajuste entre las respuestas inmunitarias agudas antivirales que rápidamente logran el aclaramiento de la infección a través de la secreción de IFN alta y aquellas que conducen a patrones inflamatorios más largos y robustos (es decir, formas severas de COVID-19) con agotamiento funcional de las respuestas de IFN [116]. No obstante, la linfopenia periférica (descrita tanto en pacientes COVID-19 severos como en vacunas COVID-19) podría justificar alternativamente (o adicionalmente) la

reactivación de infecciones de herpes latentes en pacientes con COVID-19 y en personas que recibieron las vacunas COVID-19 mRNA.

Sorprendentemente, las RLR se expresan no sólo en las células inmunitarias sino también en las células tumorales, donde pueden inhibir y promover la malignidad [117]. Estudios en humanos y ratones subrayan la importancia del tipo endógeno I IFN, producido tanto por células inmunitarias como tumorales, en el control del crecimiento tumoral y en la respuesta a las terapias antitumorales [118-120]. Seneff et al. [23] discute ampliamente la complejidad y el papel de los IFN de tipo I, particularmente IFN- γ , en la vigilancia del cáncer y la supresión del cáncer. Los autores señalan la deslumbrante gama de efectos anticancerígenos iniciados por IFN- α a través de los mecanismos de traducción directa (es decir, paro del ciclo celular, apoptosis y activación de células naturales asesinas y CD8-T) e indirectas (es decir, activación de transcripción génica de los mecanismos Janus quinasa/señal y activador de la vía de transcripción (JAK/STAT)). [23] La vía JAK/STAT está desregulada en varias neoplasias malignas hematológicas, y se ha demostrado que esto aumenta el potencial metastásico en modelos animales de melanoma, cáncer colorrectal y linfoma [121]. Los defectos en la señalización de la IFN de linfocitos surgen en pacientes con cáncer de mama, melanoma y cáncer gastrointestinal, y estos defectos pueden representar un mecanismo común de disfunción inmune [120]. Constantemente, la administración exógena de la IFN de tipo I y/o el uso de inductores de tipo I IFN aumentan las respuestas inmunes innatas y adaptables contra tumores sólidos [122,123].

También se observa el deterioro de las respuestas de la IFN de tipo I en otras enfermedades, incluidas las infecciones crónicas (es decir, el VIH/SIDA) y las afecciones autoinmunes (es decir, la esclerosis múltiple (EM)). Al interferir con las respuestas de I IFN tipo, el VIH-1 puede eludir la señalización antiviral huésped y establecer reservorios virales persistentes. Los defectos del VIH-1 mediados en la vía de IFN incluyen el deterioro de los receptores de proteínas involucrados en la detección de patógenos, cascadas de señalización aguas abajo necesarias para la regulación de la producción de IFN y expresión o función de proteínas antivirales inducibles tipo I IFN de tipo clave [124,125]. Sorprendentemente, las personas infectadas con el VIH tienen un riesgo sustancialmente mayor de algunos tipos de cáncer en comparación con la población general, incluyendo el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin, el cáncer cervical [50] y, en menor medida, los cánceres del ano, el hígado, la cavidad oral/faringe y el linfoma de pulmón y Hodgkin [51]. Del mismo modo, los pacientes con EM que tienen una señalización de IFN de tipo I suprimida y responden bien a la terapia con IFN [126,127] también tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer que la población general [128]. Este aumento del riesgo es particularmente evidente para los cánceres de próstata, mama, colorrecto y anal, así como para cánceres de la tráquea, bronquio y pulmón.

En general, los papeles extremadamente complicados y pleiotrópicos de las respuestas TLR y I IFN en la biología tumoral con poca precaución al introducir aRNm sintéticos (es, m1s) para aplicaciones terapéuticas in vivo. Lo más importante es que las respuestas de I IFN mediadas por TLR tras la infección por SARS-CoV-2 y la vacunación contra aRNm pueden no ser comparables por las siguientes razones. En primer lugar, el aRNm sintético modificado por m1, a diferencia del aRN viral, tiene la capacidad de ablar la actividad TLR. En segundo lugar, estudios recientes sugieren que la producción endógena de pico sintético persiste durante mucho tiempo (6 meses) dentro del cuerpo humano [87-89]. En tercer lugar, mientras que la mayor parte de la proteína de pico viral probablemente permanece en las vías respiratorias, la producción de pico inducida por la vacuna tiene lugar en órganos y tejidos internos, por lo que está en condiciones de ejercer efectos más sistémicos [129]. De hecho, estudios de biodistribución de la vacuna BNT162b22 en modelos animales revelaron que la vacuna no permanece en el lugar de la inyección sino que se acumula en diferentes órganos (es decir, hígado, bazo, pulmones, ovarios, etc.) 48 horas post-inyección [130-133]. En este contexto, Bansal et al. [134] demostró un papel importante de los exosomas circulantes que expresaban la glucoproteína de pico en la superficie para la inmunización efectiva después de la vacunación a base de aRNm. Estos exosomas fueron detectables el día 14 después de la primera inyección, aumentaron después de la dosis de refuerzo y disminuyeron considerablemente después de cuatro meses. Por lo tanto, es verosímil que los exosomas contribuyan al pico disperso (y su secuencia de aRNm) en todo el cuerpo, viajando a través del sistema linfático, el sistema vascular, e incluso a lo largo de las fibras nerviosas. Por último, el cumplimiento de los calendarios de vacunación con dosis múltiples a intervalos relativamente cortos [8] puede aumentar concebiblemente el riesgo de efectos adversos en los receptores de la vacuna. Otros estudios deben arrojar luz sobre las vías pro- y anti-tumorigénicas dependientes de la RLD pertinentes que pueden ser desreguladas como resultado de la vacunación con aRNm y/o infección por SARS-CoV-2.

La optimización de dosis de las vacunas COVID-19 puede conducir a la desregulación del sistema de unión a proteínas cuádruple de ARN-G (G4), alterando la regulación traslacional de los microRNAs celulares

El diseño de vacunas COVID-19 implica diferentes tipos de optimizaciones, incluyendo la optimización [de los codón \[135\]](#). La optimización de Codon es un enfoque de ingeniería genética que utiliza sinónimos cambios de codón para aumentar la producción de proteínas en los huéspedes que no expresan naturalmente el gen. Este proceso generalmente aumenta el contenido de GC, que se correlaciona con un mayor nivel de transcripción, posiblemente como resultado de la disminución de la pausa traicionera [\[136\]](#). Algunos autores aconsejan que la optimización del cóndón compromete la seguridad y eficacia de la terapéutica biotecnológica [\[137\]](#). McKernan et al. [\[138\]](#), Seneff et al. [\[23\]](#), y otros describen que el enriquecimiento significativo del contenido de GC en las vacunas COVID-19 mRNA (en comparación con el ARNm de panza SARS-CoV-2 nativo) podría conducir a un aumento de estructuras secundarias como los motivos G4 durante la traducción. Específicamente, McKernan et al. [\[138\]](#) presentan una serie de enfoques silico como RNAfold y QGRSMapper que muestran cambios en la estructura secundaria en los ARN derivados de la vacuna en comparación con el virus nativo. Cabe destacar el aumento del número de formaciones G4 en las vacunas optimizadas para el mRNA de los cóbrones (es decir, 19 y nueve motivos G4 en los ARNm Moderna y Pfizer/BioNTech, respectivamente, frente a cuatro motivos G4 en la región de codificación de pico del virus SARS-CoV-2). La abundancia de estructuras G4 en el ARNm vacunal probablemente amplifica el apego de proteínas de unión a ARN y microRNAs que normalmente apuntan a G4s expresados por el hombre para la regulación normal de la expresión génica humana. Por otra parte, el uso de m1 en los mRNAs vacuales oscurece aún más las predicciones plegables como el maridaje de base promiscuo m1o facilita errores de traducción [\[135,139-141\]](#) y estabiliza G4s [\[142,143\]](#), exacerbando así el impacto de la formación G4 con optimización [de codón](#)].

La disyregulación del sistema de unión a la proteína G4 podría reducir drásticamente la expresión de microARN celular, que está involucrada en muchas afecciones patológicas como la enfermedad cardiovascular, el inicio de neurodegeneración y la progresión del cáncer [\[23\]](#). Un ejemplo, vital para la limpieza normal celular, es el del doble minuto 2 (MDM2) del modo homologado, que es una proteína regulatoria física negativa de p53 (p53 es una proteína supresora de tumores bien conocida descrita a continuación). La disyregulación de los microRNAs que controlan la intrincada interacción entre MDM2 y p53 conduce previsiblemente a un mayor riesgo de una gama de cánceres [\[23,138,144-146\]](#). Otro ejemplo es la amplificación de las repeticiones de ARN G4 en la esclerosis lateral amiotrófica/demencia frontotemporal (ALS/FTD) (*gen C9ORF72*) y síndrome de X frágil (*gen gen FMR1*) [\[147\]](#). En estas enfermedades, también se reportan cambios en los niveles de expresión de o mutaciones en las proteínas de unión G4 de ARN, lo que sugiere que estas proteínas no pueden ejercer su función crítica para la fisiología de las neuronas normales cuando se mutan o en las células con expansiones de ARN G4 [\[147\]](#).

En gran medida, estas observaciones destacan la complejidad evolutiva del uso del codón y desafía las bases científicas para la optimización del codón en la terapéutica humana.

Los LNP utilizados en las vacunas contra el ARNm son altamente inflamatorios en ratones

Los LNP son un componente vital de las vacunas COVID-19 basadas en ARNm, jugando un papel clave en la mejora de la estabilidad in vivo del ARNm y la mejora del suministro al citosol de las células que presentan antígeno [\[148\]](#). Los LNP consisten en cuatro componentes principales: un fosfolípido neutro, colesterol, un lípido de polietilenglicol y un lípido catiónico [\[149\]](#).

Las propiedades altamente inflamatorias de los LNPs cationic se conocen desde 2010 [\[150\]](#). Un informe reciente [\[150\]](#) mostró específicamente que los LNP utilizados en los estudios preclínicos de ARNm modificado por el nucleósido COVID-19 son altamente inflamatorios en ratones. La inyección inyectada de estos LNP condujo a infiltración masiva de neutrófilos, activación rápida y robusta de diversas vías inflamatorias y producción de varias citocinas y quimioquinas inflamatorias. El parto intranasal condujo a respuestas inflamatorias similares en el pulmón [\[151\]](#). Si bien la actividad adyuvante intrínseca de los LNP puede contribuir a obtener inmunidad protectora, la activación incontrolada de varias vías inflamatorias distintas y convergentes y la secreción de citocinas inflamatorias y quimioquinas pueden conducir a una inflamación severa y citotoxicidad. Por lo tanto, se necesitan amplios estudios para cartografiar las interacciones entre los LNPs cationicos y los receptores de reconocimiento de patrones intracelulares para desentrañar mecanismos integrados y multifacéticos

mediante los cuales estos lípidos inducen la activación inflamatoria [152]. Además, si bien es probable que la inyección intramuscular de los complejos de LNP-mRNA de la vacuna COVID-19 desencadene respuestas similares en humanos [151], se desconoce la naturaleza exacta de tales respuestas y cuánto se superponen con las firmas inflamatorias documentadas en ratones. En consecuencia, las inyecciones adenovirus-vectorizadas, a diferencia de las vacunas contra el ARNm, no inducen respuestas inmunes innatas severas (es decir, templado de citoquinas), hiperinflamación o daño mayor en las células objetivo [153]. Por el contrario, el COVID-19 severo (que afecta a cerca del 5% de la población SARS-CoV-2-) [154] desencadena una tormenta de citoquinas en los tejidos pulmonares que puede ir acompañada de inmunopatología, viremia y colapso multiorgánico sistémico [155-157].

En el contexto del cáncer, la inflamación predispone al desarrollo de la enfermedad y promueve todas las etapas de la tumorigénesis [158]. La inflamación tumoral es causada por muchos factores, incluyendo infecciones bacterianas y virales, enfermedades autoinmunes, obesidad, tabaquismo, exposición al asbesto y consumo excesivo de alcohol [158]. Alrededor del 15%-20% de todos los casos de cáncer son precedidos por infección, inflamación crónica o autoinmunidad en el mismo tejido o sitio de órganos [158-164]. En tales casos, la inflamación que promueve el cáncer es inducida y existe mucho antes de la formación de tumores. En contraste, la inflamación cancer-intrínseca o estimulada por el cáncer puede ser desencadenada por mutaciones que inician el cáncer, contribuyendo a la progresión maligna a través del reclutamiento y la activación de las células inflamatorias [158]. Tanto la inflamación extrínseca como la intrínseca pueden resultar en inmunosupresión, proporcionando así un trasfondo preferido para el desarrollo tumoral. Cabe destacar que los neutrófilos participan activamente en una red de reacciones inflamatorias que promueven todas las etapas de la iniciación del tumor, la progresión, la angiogénesis y la metástasis [165-170]. Los neutrófilos forman trampas extracelulares neutrófilas (NET) que, cuando se disregulan, conducen a la exacerbación de la inflamación [171,172], progresión del cáncer sin restricciones, despertando a los DCCs y diseminación metastásica, tanto en modelos animales como en pacientes con cáncer [173]. Además, el microambiente tumoral, que está orquestado en gran medida por células inflamatorias, fomenta la proliferación, supervivencia y migración de células neoplásicas. Conmutadamente, las respuestas inflamatorias se agravan en un contexto de condiciones inflamatorias preexistentes, como se demostró recientemente en un modelo de ratón después de la administración de los mRNA-LNPs [174]. Este efecto resultó ser específico de los LNP, actuando independientemente de la carga de ARNm. Dado que los LNP a menudo se acumulan en los tumores, debido a una mayor permeabilidad y efecto de retención (EPR) [175-178], proteger a las células cancerosas de los estímulos de estrés relacionados con la transformación, incluyendo la inflamación y la acción pro-tumorigénica de los NETs, es de suma importancia. La comprensión de las interacciones entre los LNPs y los neutrófilos [179] debe ser fundamental para el desarrollo de nanomateriales seguros y eficaces.

La posible transcripción inversa y la integración genómica del ARN extranjero son una fuente de inestabilidad genómica

Un nuevo estudio de Acevedo-Whitehouse y Bruno [180] discute la posibilidad de que partes del genoma SARS-CoV-2 puedan someterse a la traducción inversa y la integración genómica dentro de las células infectadas, lo que conduce a la transcripción persistente de las secuencias integradas. Esta hipótesis se basa en un estudio in vitro que detectó la presencia de copias inversas de las secuencias SARS-CoV-2 en células humanas transfectadas y encontró transcripción activa de los segmentos subgenómicos integrados [181]. Acevedo-Whitehouse y Bruno especulan que el mismo fenómeno podría ocurrir en las células humanas que recibieron vacunas COVID-19 mRNA. De hecho, un estudio reciente de Aldén et al. [182] informó de que un retrotransposón endógeno, a saber, el elemento nuclear intercalado largo-1 (LINE-1), no se silenciaba después de la entrada de BNT162b2 mRNA en la célula. Esto condujo a la transcripción inversa de secuencias de ARNm de vacunas completas y posterior entrada nuclear.

Si estos resultados se confirman in vivo, la actividad sostenida de LINE-1 silenciosa, que normalmente se reprime en células somáticas, podría aumentar el riesgo de mutagénesis insercional de las moléculas transcritas inversas, que, a su vez, podrían interrumpir las regiones de codificación, aumentar el riesgo de mutaciones en genes supresores tumorales, y conducir a daños sostenidos del ADN en células y tejidos a los que se dirige la vacuna [180]. La retrotransposición LINE-1 es de hecho un sello de identidad importante del cáncer [183] y se correlaciona con mutaciones p53, alteraciones del número de copias y puntos de control de fase del ciclo celular [184]. Es importante que la activación de LINE-1 aumente el riesgo de transición epitelial-mesénquima y metástasis en el cáncer epitelial, que representa el 80%-90% de todos los cánceres humanos conocidos [185]. Hay, por lo tanto, una necesidad apremiante de claridad sobre la activación potencial inducida por la vacuna COVID-19- y COVID-19 de LINE-1 y

sus repercusiones en células cancerosas y/o precancerosas con altos niveles intrínsecos de expresión LINE-1.

Además, si las secuencias de vacunas de ARNm de spike SARS-CoV-2 se transcriben inversamente, se integran en el genoma de las células seleccionadas y se expresan como transcripciones quiméricas que combinan secuencias virales y celulares, la desregulación del sistema de unión a la proteína RNA podría promover aún más la malignidad. De hecho, los estudios experimentales y las predicciones bioinformáticas apoyan la opinión de que G4s están involucrados en diferentes funciones celulares asociadas tanto con procesos de ADN (es decir, alargamiento, recombinación y transcripción) como a los mecanismos posttranscripción del ARN (es decir, procesamiento previo aRNA, rotación de ARNm, segmentación y traducción) [186]. Como se señaló anteriormente, un número cada vez mayor de diferentes enfermedades (es decir, transformación neoplásica y neurodegeneración) se han asociado con la regulación inadecuada de los G4 de ARN, ejertificando la importancia potencial de estas estructuras en la salud humana. En particular, la formación de la estructura G4, si no se regula eficientemente, puede estimular la inestabilidad del genoma, induciendo mutaciones, deleciones y complejos reordenamientos cromosómicos brutos [187]. Un estudio computacional que comparó la ubicación de los posibles sitios de formación de G4 con puntos de ruptura asociados al cáncer reveló un solapamiento significativo, particularmente en aquellos cánceres que albergan mutaciones en *TP53* (el gen que codifica para p53). Esto se subraya mediante estudios computacionales en células de melanoma que vinculó las regiones de G4 con puntos calientes mutacionales [188]. Además, Hunsel-Hertsch et al. [189] identificó una correlación directa de G4s con cambios mutacionales en diferentes entidades de cáncer de mama. Esto apoya la noción de que la formación G4 estimula e influye en las tasas de mutación en diferentes cánceres.

La subunidad S2 de glucoproteína de pico SARS-CoV-2 interactúa con las proteínas supresoras tumorales p53 y el cáncer de mama 1/2 (BRCA1/2) en silico

Utilizando análisis bioinformáticos (en silico), Singh y Bharara [190] demostraron que la subunidad S2 de SARS-CoV-2 interactúa fuertemente con conocidas proteínas supresoras tumorales p53 y BRCA1/2, que con frecuencia están mutadas en cánceres humanos. Estas proteínas proporcionan una barrera importante para la transformación neoplásica y la progresión tumoral por su capacidad única de actuar como recolectores extremadamente sensibles de insumos de estrés y para coordinar un marco complejo de diversas vías y procesos de efectouación que protegen la homeostasis celular y la integridad del genoma. p53 y BRCA1/2 actúan predominantemente en el núcleo celular que regula la progresión del ciclo celular, reparación y recombinación de ADN y transcripción genética [191-193]. Sin embargo, estas proteínas también juegan papeles críticos en el citoplasma, desencadenando la apoptosis e inhibiendo la autofagia, contribuyendo así a su misión como supresores de tumores [194.195]. Se ha informado de que el p53 de tipo silvestre está anormalmente secuestrado en el citoplasma de un subconjunto de tumores humanos primarios [196]. Una mirada de mutaciones asociadas al cáncer que interrumpen el objetivo nuclear de BRCA1 restringen la proteína al citol y disminuyen su función nuclear en la reparación de recombinación homóloga de las roturas de ADN [197]. En particular, la acumulación citoólica de BRCA1 promueve la metástasis del cáncer de mama [198] y predice independientemente supervivencia, grado tumoral y recurrencia en cánceres de mama esporádicos de bajo grado similares a los basales].

Si, como en silico, la subunidad S2 de pico interactúa con las proteínas supresoras tumorales in vivo, tal demostración tendría implicaciones no sólo para la salud a largo plazo de las afectadas por COVID-19, sino también de aquellos que recibieron la vacunación COVID-19 y dosis repetidas de refuerzo. De hecho, tanto el ARNm como las vacunas con adenovirus transportan el material genético que instruye a las células huéstraas a expresar pico. Como se describió anteriormente, estudios de biodistribución de la vacuna BNT162b2 revelaron su acumulación en diferentes órganos 48 horas post-inoculación [130-134]. Lo más importante es que los LNP, que son un componente vital de las vacunas contra el ARNm, se acumulan preferentemente en el tejido tumoral sobre tejido sano debido al efecto EPR [175-178]. A partir de estos hallazgos, es esencial descifrar el rango, el papel detallado y las consecuencias biológicas de las interacciones potenciales entre las proteínas supresoras de S2 y tumores (es decir, p53 y BRCA1/2) en pacientes y vacunas COVID-19, particularmente si estas interacciones confieren una ventaja selectiva (es decir, la promoción de la supervivencia de las células cancerosas, la invasión, metástasis y la quimioresistencia) al cáncer y/o células precansables.

Los cánceres asociados con mutaciones TP53 incluyen cáncer de mama, sarcomas óseos y tejidos blandos, tumores cerebrales y carcinomas adrenocorticales. Otros cánceres menos frecuentes incluyen leuco, cáncer de estómago y cáncer colorrectal [200]. Los cánceres asociados con la actividad deteriorada de BRCA1 incluyen cáncer de mama, útero y ovario en mujeres, cáncer de próstata y de mama en varones, y un modesto aumento del cáncer de páncreas tanto para hombres como para mujeres [201,202]. Los cánceres más comúnmente notificados con mutaciones BRCA2 incluyen páncreas, próstata en los hombres y melanoma [203].

La regulación y/o los cambios aberrantes en los niveles/actividad de p53 [204,205], así como la sequestración citoplasmática de BRCA1 [206] también se han relacionado con la disfunción neuronal. Por lo tanto, la posible interacción in vivo entre S2 y las proteínas supresoras tumorales podría tener consecuencias no sólo para las células cancerosas de ciclo rápido, sino también para las células no ciclinas (en particular las neuronas) y por lo tanto para enfermedades neurodegenerativas de larga latencia [207,208].

Cúmulo de diferenciación 147 (CD147) proteína transmembrana, una novedosa ruta de entrada para la infección SARS-CoV-2 a las células huésticas, está correlacionado con varios cánceres

Recientemente, se propuso una nueva ruta de entrada SARS-CoV-2, a saber, la utilización de la glicoproteína CD147 transmembrana [209]. A pesar de la menor afinidad hacia la proteína de pico de SARS-CoV-2, en comparación con ACE2, CD147 podría ser un receptor complementario en la infección por el virus mediador [210]. Aunque actualmente falta una evidencia inequívoca que apoya una interacción directa entre el pico y el CD147 [211], la confirmación del CD147 como un novedoso objetivo viral SARS-CoV-2 podría tener serias implicaciones para los pacientes oncológicos. CD147 se ha correlacionado con varios cánceres [212,213] y se ha demostrado que participa en la regulación de la regulación del microambiente tumoral y la progresión del cáncer por varios mecanismos, a saber, el control de la glucólisis y su conocida capacidad de inducir proteinasas que conducen a la degradación de la matriz, la invasión de células tumorales, metástasis y angiogénesis [214]. Como se describió anteriormente para ACE2, la posible interacción de la glicoproteína de pico SARS-CoV-2 con los receptores CD147 podría, a través de la activación de las vías tumorígenas, allanar el camino para la progresión del cáncer y/o la recurrencia.

Consideración de la vacunación COVID-19 en personas con cáncer o antecedentes de cáncer

La vacunación COVID-19 es la mayor campaña de inmunización de emergencia jamás intentada en la historia de la humanidad [215]. Aunque la pandemia ha desaparecido en gran medida del discurso público, aproximadamente 2.000-3.000 estadounidenses siguen muriendo de COVID-19 cada semana [216], y se observa la misma tendencia en el Reino Unido [217], posiblemente porque algunos colectivos (es decir, personas mayores, personas con comorbilidades e individuos inmunocomprometidos) todavía enfrentan un alto riesgo de enfermedad grave, particularmente ahora que casi todas las partes de la sociedad han vuelto a la normalidad. Por lo tanto, la protección de millones sigue siendo un enorme desafío y responsabilidad. Si bien las vacunas pueden haber tenido un impacto significativo en la prevención de muertes, los graves resultados de salud de las vacunas pueden quedar sin reconocer en ensayos clínicos y/o sistemas de vigilancia pasiva como VAERS, especialmente si son de mediana/larga latencia y no requieren hospitalización inmediata. En este contexto, hemos demostrado que las vacunas a base de glicoproteína de pico SARS-CoV-2 tienen el potencial de interactuar con proteínas supresoras tumorales, promover la inflamación, activar las vías oncogénicas y interrumpir el ajuste de la respuesta inmune. Estos mecanismos desregulados y las vías de señalización subyacen a la mayoría de los tipos de cáncer. Además, el potencial genotóxico de pico fue recientemente estudiado en guppy (*Poecilia reticulata*, también conocido como millon de peces o peces arco iris) adultos expuestos a fragmentos de pico SARS-CoV-2 dispersos en agua dulce [218]. La exposición a estos péptidos indujo inestabilidad genómica y daño al ADN en eritrocitos circulantes de , que estaban en correlación con un desequilibrio redox marcado por el aumento de los niveles de malondialdehído (MDA) en el hígado y el cerebro, así como suprimiendo la actividad antioxidante de la dismuta de superóxido hepático (SOD) y la catalase (CAT).

Si bien entendemos que gran parte de la discusión sobre el cáncer y la vacunación COVID-19 se hizo bajo alta presión para proteger a esta cohorte de enfermedades graves y muerte, se necesita urgentemente una evaluación de riesgo/beneficio más equilibrada. Esto es especialmente relevante para las personas con

malas respuestas inmunes, como las con neoplasias hematológicas [219,220], para las que los beneficios de la vacunación son dudosos y se desconocen los riesgos acumulativos de sucesivos refuerzos (aunque concebiblemente aumentaron con cada dosis recibida). Especialmente preocupante es la observación de que algunos medicamentos contra el cáncer hacen ineficaces las vacunas COVID-19 [221,222]. Además, la administración conjunta de regímenes complejos de lucha contra el cáncer y vacunas COVID-19 [222-224] podría allanar el camino para efectos tóxicos intercorrales o sinérgicos. De hecho, un artículo reciente [224] sobre los efectos de la vacuna BNT162b2 en pacientes oncológicos bajo inhibidores de puntos de control (CPIs) describe que la inmunoterapia IPC resultó en un aumento constante y variable de todos los efectos secundarios de vacunación COVID-19, lo cual es alarmante. Por lo tanto, existe la preocupación de que el uso simultáneo de inmunoterapia y de vacunas COVID-19 aumente la respuesta inmunitaria del cuerpo, resultando en acontecimientos adversos mejorados relacionados con el sistema inmunitario. Además, la linfadenopatía axilar reactiva secundaria de las vacunas COVID-19 puede imitar la metástasis del cáncer, planteando dilema diagnóstico y aumentando la ansiedad en pacientes con cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, linfoma y melanoma de la espalda y las extremidades superiores, que son todas malignas que tienen una predilección para la metoportuización de estas estaciones de ganglios linfáticos [225-229]. Precisamente, una clínica de mama en Israel reportó recientemente un aumento del 394% en las linfadenopatías en comparación con años anteriores, y un estudio que incluyó a 169 pacientes israelíes sometidos a una tomografía computarizada por la emisión de positrones (TCPET-CT) 7-10 semanas después de recibir la segunda dosis de la vacuna BNT162b describió la linfadenopatía unilateral persistente en 29% de los pacientes [225]. En contraste, se han notificado algunos casos raros de remisión temporal o prolongada de cáncer después de la vacunación COVID-19 [230] y COVID-19 con ARNm [231], posiblemente como resultado de la intensa respuesta inmunofrénica que puede haber motivado inmunidad contra el cáncer en estos individuos. En general, el cáncer es una de las enfermedades humanas más complejas, heterogéneas y dinámicas [232,233], y como tal, un enfoque universal es defectuoso.

Desafortunadamente, la mayoría de las estadísticas actuales sobre el cáncer en todo el mundo (es decir, Japón, Australia, Canadá y Europa) no se extienden más allá de 2020 [234-239] a menos que sean estimaciones o proyecciones. Esto hace imperativo construir bases de datos globales de farmacovigilancia que ayuden a tomar decisiones basadas en la mejor evidencia disponible en cada momento. En los EE.UU., del 7 de enero de 2018, al 2 de julio de 2022, los informes semanales de mortalidad y morbilidad de los CDC (MMWR) enumeraron aproximadamente 13.000 muertes por cáncer por semana (rango: 12.221-14,845), con picos que se produjeron en enero de 2021 (14.284 muertes) y enero 2022 (14.845 muertes) [240]. Si bien la agencia de salud pública precisó que el número de muertes por cáncer (con cáncer como causa subyacente) aumentó ligeramente de 2018 a 2022, atribuyó principalmente el exceso de muertes por cáncer a causas subyacentes no cancerosas, como COVID-19. Indiscutiblemente, los picos de mortalidad por cáncer observados en 2021 y 2022 se correlacionan bien con las oleadas de invierno de COVID-19. Sin embargo, también siguen dos grandes campañas de vacunación y refuerzo COVID-19. Como se señaló anteriormente, tanto las vacunas a base de proteínas de SARS-CoV-2 como SARS-CoV-2 promueven la producción de pico dentro de las células humanas, lo que, a la luz de lo anterior, podría facilitar una transformación maligna. Las grabaciones caóticas de la muerte durante las ondas pandaméricas también podrían haber creado una distorsión de los hechos, indistintamente de los esfuerzos para prevenir las principales causas de cáncer (y otras) muertes. Cabe destacar que, incluso en circunstancias normales, los errores críticos en los certificados de defunción son bastante comunes en los EE.UU., con la frecuencia de errores que van del 18% al 85% o más en los estudios hospitalizados [241].

En resumen, a pesar de que muchas instituciones [242,243] y autores [244,245] sostienen que las vacunas COVID-19 son seguras y (parcialmente) eficaces en pacientes con cáncer, estas afirmaciones no están respaldadas, y las recomendaciones se inferen en gran medida de la seguridad y eficacia de la vacuna en la población general, el rendimiento de otras vacunas en pacientes con cáncer y alteraciones inmunitarias inherentes a los tratamientos actuales del cáncer [246]. Dada la evidencia convergente de asociación temporal y verosimilitud biológica, la contribución de las vacunas genéticas COVID-19 a la progresión del cáncer y la recurrencia no puede excluirse en la actualidad. Sin embargo, uno podría argumentar que el potencial oncogénico de pico también debería ejercerse durante la infección SARS-CoV-2. Si bien esto es parcialmente cierto, ya discutimos que las vacunas genéticas COVID-19 y, en particular, las inyecciones de ARNm son radicalmente diferentes de la infección viral SARS-CoV-2. Por lo tanto, el papel de la vacunación COVID-19 y la infección SARS-CoV-2 en las vías que potencialmente promueven la malignidad pueden no ser comparables y merecen una investigación más específica. Además, si el daño puede atribuirse de manera concluyente al propio vehículo LNP y/o al ARNm modificado sintético (independientemente de la toxicidad, o la falta de su pico), esto puede tener

implicaciones para el desarrollo de nuevos productos de ARNm basados en la misma tecnología básica [247].

En vista del estado actual de la técnica, nuestra sugerencia es que los individuos con cáncer o antecedentes de cáncer deben recibir las vacunas genéticas COVID-19 sólo si los beneficios superan claramente cualquier riesgo y después de una cuidadosa evaluación caso por caso. Lo más importante es que existe la posibilidad de que el riesgo de cáncer sea dosis-dependiente. De acuerdo con el modelo multihit de carcinógenos propuesto por Sutherland y Bailer [248], se necesitan múltiples golpes o insultos diferentes a las células y su maquinaria genética para hacer que una célula normal se vuelva cancerosa. Dado que las vacunas COVID-19 no son una serie primaria de protección, sino inyecciones periódicas (cada seis meses) sin ningún punto de parada, es posible que sólo aquellas con múltiples vacunas (y/o alto riesgo de cáncer o recaída del cáncer) tengan un mayor riesgo de malignidad. La investigación clínica y básica multidisciplinaria que compara la base celular y molecular de los efectos oncogénicos inducidos por la vacuna COVID-19 y COVID-19 pueden ayudar a reequilibrar el perfil de riesgo/beneficio de estos productos. Los enfoques directos, como el uso de modelos animales, deberían aprovechar el reciente desarrollo de ratones que expresan receptores ACE2 humanos [249.250] y la disponibilidad de modelos de ratón contra el cáncer [250]. Se alientan fuertemente los estudios que investigan la eficacia y la seguridad de la vacunación COVID-19 en pacientes con cáncer, tanto prospectiva como retrospectivamente. Los factores asociados al paciente y al tratamiento merecen una consideración específica. Otros han señalado la necesidad de bases de datos más fiables que incluyan parámetros inmunológicos ampliamente medidos, así como datos sobre los niveles de proteínas de pico en la sangre [251]. En conjunto, estos estudios deben proporcionar datos sólidos para guiar la implementación clínica, incluyendo el desarrollo de alternativas terapéuticas (es decir, LNPs con química diferente, una forma cerrada de pico no propenso a la unión ACE2 [252], no despierte de vacunas [253], plataformas como COH04S1 [254] con alta tolerabilidad e inmunogenicidad en individuos inmunodeprimidos, intervenciones no farmacológicas [255], etc.), para aquellos que no se benefician de la vacunación activa COVID-19 (y las que son alérgicas a algunos de los componentes de la vacuna).

Conclusiones

Esta revisión exhaustiva de la literatura tiene como objetivo destacar el potencial que las vacunas genéticas COVID-19, particularmente las vacunas de ARNm, tienen que cumplir la hipótesis multi-hit de oncogénesis como lo propusieron originalmente Sutherland y Bailer en 1984, en el sentido de que desperdician un ambiente pro-tumorigénico favorable a la progresión del cáncer y/o (metastática). Demostrar que esta potencialidad está mal es un paso necesario para satisfacer el primer principio de la medicina: "primum non nocere" (en primer lugar, no hacer daño). De hecho, todas las crisis mundiales plantean enormes desafíos a la salud y el bienestar; sin embargo, esas excepcionales no deben ser una justificación para reducir las normas científicas. Esto es particularmente pertinente para los medicamentos profilácticos destinados a proteger a las poblaciones vulnerables de alto riesgo en todo el mundo. Precisamente, el éxito de las novedosas vacunas basadas en el ARNm contra el COVID-19 ha creado un amplio interés en la tecnología de ARNm como solución a algunas de las enfermedades infecciosas más mortales (es decir, malaria, tuberculosis y VIH/SIDA) para las que se necesita urgentemente una vacuna eficaz y fácilmente desplegable. Sin embargo, debido a que algunos de los mecanismos pro-oncogénicos descritos son independientes de los antígenos, las preocupaciones actuales en materia de seguridad deben abordarse rápidamente antes de que las nanomedicinas basadas en el ARN se transformen aún más la forma en que se manejan y se previenen en el futuro.

Referencias

1. Meslé MM, Brown J, Mook P, et al.: [Número estimado de muertes directamente evitadas en personas de 60 años o más como resultado de la vacunación COVID-19 en la Región Europea de la OMS, diciembre 2020 a noviembre de 2021](#). Euro Surveill. 2021, 26: [10.2807/1560-7917.17.2021.20.21.47.2101021](#)
2. Gupta S, Cantor J, Simon KI, Bento AI, Wing C, Whaley CM: [Las vacunas contra COVID-19 pueden haber evitado hasta 140.000 muertes en los Estados Unidos](#). Health Aff (Millwood). 2021, 40:1465-72. [10.1377/hlthaff.2021.00619](#)
3. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC: [Impacto global del primer año de vacunación COVID-19: un estudio de modelado matemático](#). Lancet Infect Dis. 2022, 22:1293-302. [10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](#)

4. Savinkina A, Bilinski A, Fitzpatrick M, et al.: [Estimar muertes evitadas y costo por vida salvada al ampliar la vacunación mRNA COVID-19 en países de bajos ingresos y bajos países de ingresos medios en la era de la variante Omicron COVID-19: un estudio de modelización](#). *Abierta BMJ*. 2022, 12:e061752. [10.1136/bmjopen-2022-061752](#)
5. Steele MK, Couture A, Reed C, et al.: [Número estimado de infecciones COVID-19, hospitalizaciones y muertes prevenidas entre personas vacunadas en los EE.UU., diciembre 2020 a septiembre de 2021](#). *JAMA Netw Open*. 2022, 5:e2220385. [10.1001/jamanetworkopen.2022.20385](#)
6. Jones M, Khader K, Branch-Elliman W: [Impacto estimado de la campaña de vacunación COVID-19 de EE.UU. al 94% de las muertes prevenidas](#). *JAMA Netw Open*. 2022, 5:e2220391. [10.1001/jamanetworkopen.2022.20391](#)
7. [Los CDC recomiendan la vacuna COVID-19 actualizada para la temporada de virus de otoño/invierno](#). (2023). Se ha establecido el 20 de noviembre de 2023: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p0912-COVID-19-Vaccine.html>.
8. [NCCN: Cáncer y COVID-19 Vacunación versión 8.0 03/06/2023: Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunación Nacional Integral \(NCCN-COVID-19 COVID-19 *](#). (2023). Se ha accedido: 2 de noviembre de 2023: <https://www.eviq.org.au/getmedia/6de8cf1f-54d5-4c5d-9045-f3ff384bbc/2021-covid-19-vaccination-guidance-v8-0.pdf.aspx>.
9. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al.: [Waning 2 y 3 dosis de effectiveness of mRNA vaccines contra COVID-19-asociado por el departamento de urgencias y hospitalizaciones de atención urgente entre adultos durante períodos de predominio de Delta y Omicron - Vision Network, 10 estados, agosto de 2021-Enero 2022](#). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022, 71:255-63. [10.15585/mmwr.mm7107e2](#)
10. [El sistema inmunitario y el cáncer](#). (2020). Se ha establecido el 13 de septiembre de 2022: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/body-systems-and-cancer/the-immune-system-and-cancer>.
11. [Estudio para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna mRNA-1273 en adultos mayores de 18 años para prevenir COVID-19](#). (2023). Accedido: 2 de julio de 2023: <https://Clinicaltrials.gov/study/NCT04470427>.
12. [Estudio para describir la seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia de los candidatos a la vacuna contra el ARN contra COVID-19 en individuos sanos](#). (2023). Accedido: 2 de julio de 2023: <https://classic.Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>.
13. [Estudio doble ciego y controlado con placebo de Fase III de AZD1222 para la prevención de COVID-19 en adultos](#). (2023). Accedido: 2 de julio de 2023: <https://classic.Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746>.
14. [Estudio aleatorizado, doble ciego, fase 3 controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Ad26.COV2.S para la prevención del COVID-19 mediado de SARS-CoV-2 en adultos mayores de 18 años](#). (2020). Se ha establecido el 2 de julio de 2023: <https://www.jnj.com/coronavirus/ensemble-1-study-protocol>.
15. He Z, Erdengasileng A, Luo X, Xing A, Charness N, Bian J: [Cómo la comunidad de investigación clínica respondió a la pandemia COVID-19: un análisis de los estudios clínicos COVID-19 en ClinicalTrials.gov](#). *Abierta JAMIA*. 2021, 4:ooab032. [10.1093/jamiaopen/ooab032](#)
16. Goldman S, Bron D, Tousseyn T, et al.: [Pronupación rápida de linfoma de células T antiinmunobásticas después de BNT162b2 mRNA bombeado de la vacuna: un informe de caso](#). *Front Med (Lausana)*. 2021, 8:798095.
17. Adin ME, Wu J, Isufi E, Tsui E, Pucar D: [Ipsilateral maligna linfadoopatía axilar y ganglios linfáticos reactivos contralaterales en un vacunado COVID-19 con cáncer de mama](#). *J Cáncer de mama*. 2022, 25:140-4. [10.4048/jbc.2022.25.e12](#)
18. Ang SY, Huang YF, CRM TC: [Litula B positiva leucemia linfoblástica aguda de células B que ocurre después de la recepción de un refuerzo de la vacuna con VAMA SARS-CoV-2: un informe de caso](#). *Medicina (Kaunas)*. A 2023, 59:627. [10.3390/medicina59030627](#)
19. Plá M, Mitteldorf C, Szuszies CJ, Tampe B: [Caso: haemophilia adquirida a following mRNA-1273 booster vaccination against SARS-CoV-2 con diagnóstico concurrente de sarcoma dermal pleomorfic](#). *Frente Immunol*. 2022, 13:868133. [10.3389/fimmu.2022.868133](#)
20. Norimatsu Y, Yoshizaki A, Yamada T, Akiyama Y, Toyama S, Sato S: [Pemphigus vulgaris con cáncer hipofaríngeo avanzado y gástrico después de la vacunación SARS-CoV-2](#). *J Dermatol*. 2023, 50:e74-5.

21. Veeraballi S, Patel A, Are G, Ramahi A, Chittamuri S, Shaaban H: [Un caso de leucemia mielomonocítica crónica desenmascarada tras recibir la vacuna J&J COVID-19](#). Cureus. 2022, 14:e26070. [10.7759/cureus.26070](#)
22. [Sistema de Reporte de Eventos Adversos de Vaccine](#). (2022). Consultado: 2 de diciembre de 2022: <https://vaers.hhs.gov/>.
23. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA: [Trasción inmune innata por SARS-CoV-2 vacunas contra aRNm: el papel de G-quadruplexes, exosomas y MicroRNAs](#). Comida Chem Toxicol. 2022, 164:113008. [10.1016/j.fct.2022.113008](#)
24. Damen MP, van Rheen J, Scheele CL: [Dirigiéndose a las células tumorales latentes para prevenir la recurrencia del cáncer](#). FEBS J. 2021, 288:6286-303.
25. Blasco MT, Espuny I, Gomis RR: [Ecología y evolución de metástasis latente](#). Tendencias Cáncer. 2022, 8:570-82. [10.1016/j.trecan.2022.03.002](#)
26. [Tratamiento de cáncer y supervivencia. Hechos y cifras 2019-2021](#). (2022). Se accede al: 19 de abril de 2022: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-...>
27. Dai M, Liu D, Liu M, et al.: [Los pacientes con cáncer parecen más vulnerables al SARS-CoV-2: un estudio multicéntrico durante el brote COVID-19](#). Discov de cáncer. 2020, 10:783-91. [10.1158/2159-8290.CD-20-0422](#)
28. Polonia GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB: [SARS-CoV-2 inmunidad: revisión y aplicaciones a los candidatos a la fase 3](#). Lancet. 2020, 396:1595-606. [10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](#)
29. Saini G, Aneja R: [Cáncer como posible secación del largo COVID-19](#). Bioessays. 2021, 43:e2000331. [10.1002/ochis.202000331](#)
30. Francescangeli F, De Angelis ML, Baiocchi M, Rossi R, Biffoni M, Zeuner A: [Modificaciones inducidas por COVID-19 en el microambiente tumoral: afectan el despertar del cáncer y la recaída metastática?](#). Frente a Oncol. 2020, 10:592891. [10.3389/fonc.2020.592891](#)
31. [Preguntas y respuestas: Ned Sharpless en COVID-19 y prevención del cáncer](#). Cancer Prev Res (Phila). 2021, 14:615-8. [10.1158/1940-6207.CAPR-21-0146](#)
32. [Cómo reiniciar de 5 malos hábitos recogidos durante la pandemia COVID-19](#). (2022). Accedido: 16 de noviembre de 2022: <https://healthmatch.io/blog/how-to-reboot-from-5-bad-habits-pilcked-up-during-the-covid-19-pandemic>.
33. [El estudio sugiere un vínculo entre el estrés y el cáncer que regresa](#). (2021). Accedido a: 21 de abril de 2022: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2021/cancer-returning-stress-hormones>.
34. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M: [Lymphopenia durante la infección COVID-19: lo que muestra y lo que se puede aprender](#). Immunol Lett. 2020, 225:31-2. [10.1016/j.imlet.2020.06.013](#)
35. Adamo S, Chevrier C, Cervia C, et al.: [La proliferación de células T inducida por la linfopenia es un sello distintivo de COVID-19 severo \[PREPRINT\]](#). bioRxiv. 2020, [10.1101/2020.08.04.236521](#)
36. Hurter G, CD de Spinner, Roider J, et al.: [COVID-19 en personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana: una serie de casos de 33 pacientes](#). Infección. 2020, 48:681-6. [10.1007/s15010-020-01438-z](#)
37. Zhang S, Asquith B, Szydlo R, Tregoning JS, Pollock KM: [linfopenia de células T periférica en COVID-19: mecanismos potenciales e impacto](#). Immunother Adv. 2021, 1:ltab015. [10.1093/immadv/ltab015](#)
38. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y: [Linfopenia causada por infecciones por virus y los mecanismos más allá](#). Virus. 2021, 13:1876. [10.3390/v13091876](#)
39. Shen XR, Geng R, Li Q, et al.: [Infección independiente de ACE2 de linfocitos T por SARS-CoV-2](#). Signal Transduct Target Ther. 2022, 7:83. [10.1038/s41392-022-00919-x](#)
40. Zhang Z, Zheng Y, Niu Z, et al.: [SARS-CoV-2 proteína p pico dicta la eliminación de linfocitos mediada por sincilio](#). La muerte celular se diferencia. 2021, 28:2765-77. [10.1038/s418-021-00782-3](#)
41. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al.: [Estudio de Fase I/II de la vacuna COVID-19 de ARN BNT162b1 en adultos](#). Naturaleza. 2020, 586:589-93. [10.1038/s41586-020-2639-4](#)
42. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al.: [Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra SARS-CoV-2: un informe preliminar de un ensayo controlado aleatorizado de fase 1/2, uniperido](#). Lancet. 2020, 396:467-78. [10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](#)
43. Hunter PR, Brainard J: [Estimación de la eficacia de la vacuna Pfizer COVID-19 BNT162b2 después de una sola dosis. Un reanálisis de un estudio de los resultados de vacunación de Israel \[PREPRINT\]](#). Medrxiv. 2021, [10.1101/2021.02.01.21250957](#)

44. López Bernal J, Andrews N, Gower C, et al.: [Eficacia temprana de la vacunación COVID-19 con BNT162b2 mRNA vaccine y ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England \[PREPRINT\]](#). Medrxiv. 2021, [10.1101/2021.03.01.21252652](#)
45. Chiuppesi F, Zaia JA, Frankel PH, et al.: [Seguridad e inmunogenicidad de un virus de vaccinia modificado multiantígeno sintético vacuna COVID-19 con sede en Ankara \(COH04S1\): un ensayo abierto y aleatorizado, fase 1](#). Lancet Microbe. 2022, 3:252-64. [10.1016/S2666-5247\(22\)00027-1](#)
46. Volz A, Sutter G: [Virus de vacuna modificado Ankara: historia, valor en la investigación básica y perspectivas actuales para el desarrollo de vacunas](#). Adv Virus Res. 2017, 97:187-243.
47. Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay JY, Caux C: [Lymphopenia en pacientes con cáncer y sus efectos sobre la respuesta a la inmunoterapia: una oportunidad para la combinación con citocinas?](#) J Immunother Cancer. 2019, 7:85. [10.1186/s40425-019-0549-5](#)
48. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, Birgens H, Bojesen SE: [Linfocopenia incidental y mortalidad: un estudio prospectivo de cohorte](#). CMAJ. 2020, 192:E25-33.
49. Penn I: [Inmunidad deprimida y el desarrollo del cáncer](#). Detectar cáncer Prev. 1994, 18:241-52.
50. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA: [El riesgo de cáncer en personas infectadas por el VIH en los EE.UU. de 1996 a 2012: un estudio basado en la población, de vinculación al registro](#). Lancet VIH. 2017, 4:e495-504. [10.1016/S2352-3018\(17\)30125-X](#)
51. Wang CC, Silverberg MJ, Abrams DI: [Malignidades malignas que definen el sida en la población infectada por el VIH](#). Curr Infect Dis Rep. 2014, 16:406. [10.1007/s11908-014-0406-0](#)
52. Eyles J, Puaux AL, Wang X, et al.: [Las células tumorales diseminaron temprano, pero la inmunovigilancia limita el resultado metastásico, en un modelo de melanoma de ratón](#). J Clin Invest. 2010, 120:2030-9.
53. Romero I, Garrido C, Algarra I, Collado A, Garrido F, García-Lora AM: [Los linfocitos T frecuentan metástasis espontáneas en la inactividad permanente](#). Cancer Res. 2014, 74:1958-68. [10.1158/0008-5472.CAN-13-2084](#)
54. Kim R: [Efectos de la cirugía y elección anestésica sobre la inmunosupresión y la recurrencia del cáncer](#). J Transl Med. 2018, 16:8. [10.1186/s12967-018-1389-7](#)
55. Gutiérrez-Dalmau A, Campistol JM: [Terapia inmunosupresora y malignidad en receptores de trasplantes de órganos: una revisión sistemática](#). Drogas. 2007, 67:1167-98.
56. [Modo sigilo: cómo las células cancerosas metastásicas evaden la detección por el sistema inmunitario](#). (2016). Se ha establecido el 20 de abril de 2022: <https://www.mskcc.org/news/stealth-mode-how-metastatic-cancer-cells-evade-detection-immune-system>.
57. Fleuren GJ, Arko Gorter A, Kuppen PJ: [Vigilancia inmune](#). Enciclopedia de inmunología (segundo edición). Delves PJ, Roitt IM (ed): Elsevier, Cambridge, Massachusetts; 1998. 1:1243-7. [10.1006/rwei.1999.0321](#)
58. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, et al.: [Supervivencia en pacientes con linfopenia grave después del tratamiento con radiación y quimioterapia para tumores sólidos recién diagnosticados](#). J Natl Compr Canc Netw. 2015, 13:1225-31. [10.6004/jnccn.2015.0151](#)
59. Yu H, Chen F, Lam KO, et al.: [Factores potenciales para la linfopenia inducida por radiación en pacientes con cáncer de mama utilizando abordaje interpretable de aprendizaje automático](#). Frente Immunol. 2022, 13:768811. [10.3389/fimmu.2022.768811](#)
60. Xie Y, Karki CB, Du D, et al.: [Spike proteins of SARS-CoV y SARS-CoV-2 utilizan diferentes mecanismos para unirse a la ACE2 humana](#). Frente Mol Biosci. 2020, 7:591873. [10.3389/fmolb.2020.591873](#)
61. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS: [Enzima de conversión de angiotensina 2 \(ACE2\) como receptor SARS-CoV-2: mecanismos moleculares y potencial diana terapéutica](#). Intensive Care Med. 2020, 46:586-90. [10.1007/s00134-020-05985-9](#)
62. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW: [Propiedades estructurales y funcionales de la proteína de pico SARS-CoV-2: desarrollo potencial de fármacos antiviral para COVID-19](#). Acta Pharmacol Sin. 2020, 41:1141-9. [10.1038/s41401-020-0485-4](#)
63. Suzuki YJ, Gychka SG: [SARS-CoV-2 proteína de pico provoca señalización celular en células humanas: implicaciones para posibles consecuencias de las vacunas COVID-19](#). Vacunas (Basel). 2021, 9: [10.3390/vaccines9010036](#)
64. Zhang W, Liu HT: [MAPK señales vías de señalización en la regulación de la proliferación celular en células de mamíferos](#). celular Res. 2002, 12:9-18. [10.1038/sj.cr.7290105](#)

65. Patra T, Meyer K, Geerling L, et al.: [SARS-CoV-2 proteína de pico promueve la señalización trans de IL-6 mediante la activación de la señalización de los receptores de angiotensina II en células epiteliales](#). PLoS Pathog. 2020, 16:e1009128. [10.1371/journal.ppat.1009128](#)
66. Taniguchi K, Karin M: [NF- \$\kappa\$ B, inflamación, inmunidad y cáncer: la mayoría de edad](#). Nat Rev Immunol. 2018, 18:309-24. [10.1038/nri.2017.142](#)
67. De Luca A, Maiello MR, D'Alessio A, Pergameno M, Normanno N: [The RAS/RAF/MEK/ERK y las vías de señalización PI3K/AKT: papel en patogénesis del cáncer e implicaciones para los enfoques terapéuticos](#). Expert Opin Ther Targets. 2012, 16 Suppl 2:S17-27.
68. [La iniciativa Ras](#). (2022). Consultado: 24 de abril de 2022: <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/ras>.
69. Braicu C, Buse M, Busuioc C, et al.: [A comprehensive review on MAPK: a prometedor meta terapéutica en el cáncer](#). Cánceres (Basillar). 2019, 11: [10:90.1090/ Cánceres11101618](#)
70. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W: [MAP quinasa que se señalan vías de señalización en el cáncer](#). Oncogén. 2007, 26:3279-90. [10.1038/sj.onc.1210421](#)
71. Bryant KL, Stalneck CA, Zeitouni D, et al.: [Combinación de ERK y inhibición de la autofagia como abordaje de tratamiento para el cáncer de páncreas](#). Nat Med. 2019, 25:628-40. [10.1038/s41591-00119-0368-8](#)
72. Hung AC, Tsai CH, Hou MF, et al.: [El derivado sintético de nitrógeno CYT-Rx20 induce muerte y autofagia de células](#) de . Cancer Lett. 2016, 371:251-61.
73. Kinsey CG, Camolotto SA, Boespflug AM, et al.: [Autofagia protectora provocada por la inhibición de RAF-MEK-ERK sugiere una estrategia de tratamiento para los cánceres impulsados por RAS](#). Nat Med. 2019, 25:620-7. [10.1038/s41591-0019-0367-9](#)
74. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL: [ERK/MAPK de señalización de la vía y tumorigenesis](#). Exp ther Med. 2020, 19:1997-2007. [10.3892/etm.2020.8454](#)
75. Gimple RC, Wang X: [RAS: golpeando el núcleo de los circuitos oncogénicos](#). Frente a Oncol. 2019, 09:965. [10.3389/fonc.2019.00965](#)
76. Semesiuk NI, Zhylchuk A, Bezdenezhnykh N, Lykhova A, Vorontsova AL, Zhylchuk VE, Kudryavets YI: [Células tumorales diseminadas y el nivel mejorado de algunas citocinas en la médula ósea y la sangre periférica de pacientes con cáncer de mama como factores predictivos de progresión tumoral](#). Exp Oncol. 2013, 35:295 a 302.
77. Meyer F, Samson E, Douville P, Duchesne T, Liu G, Bairati I: [Marcadores pronósticos séricos en cáncer de cabeza y cuello](#). Clin Cancer Res. 2010, 16:1008-15.
78. Finkel KA, Warner KA, Kerk S y otros: [La inhibición de la IL-6 con MEDI5117 disminuye la fracción de las células madre del cáncer de cabeza y cuello y previene la recurrencia del tumor](#). Neoplasia. 2016, 18:273-81.
79. Lai SC, Su YT, Chi CC, et al.: [DNMT3b/OCT4 expresión confiere resistencia a sorafenib y mal pronóstico del carcinoma hepatocelular a través de la regulación IL-6/STAT3](#). J Exp Clin Cancer Res. 2019, 38:474. [10.1186/s13046-011-1442-2](#)
80. Liao D, Liu Z, Wrasidlo WJ, et al.: [Remodelación terapéutica dirigida del microambiente tumoral mejora una vacuna de ADN HER-2 y previene la recurrencia en un modelo de cáncer de mama murino](#). Cancer Res. 2011, 71:5688-96. [10.1158/0008-5472.CAN-11-1264](#)
81. Yang J, Nie J, Ma X, Wei Y, Peng Y, Wei X: [Targeting PI3K in cancer: mecanismos y avances en ensayos clínicos](#). Mol Cáncer. 2019, 18:26. [10.1186/s12943-019-090454-x](#)
82. Shi X, Wang J, Lei Y, Cong C, Tan D, Zhou X: [Progresos de la investigación en la vía de señalización PI3K/AKT en el cáncer ginecológico \(revisión\)](#). Mol Med Rep. 2019, 19:4529-35. [10.3892/mmr.2019.10121](#)
83. Zhang Q, Lu S, Li T, et al.: [ACE2 inhibe el cáncer de mama angiogénesis mediante la supresión de la vía VEGFa/VEGFR2/ERK](#). J Exp Clin Cancer Res. 2019, 38:173. [10.1186/s13046-019-1156-5](#)
84. Feng Y, Wan H, Liu J, et al.: [La enzima convertidora de angiotensina 2 en el crecimiento tumoral y la angiogénesis asociada al tumor en cáncer de pulmón de células no pequeñas](#). Oncol Rep. 2010, 23:941-8. [10.3892/00000718](#)
85. Yu C, Tang W, Wang Y, et al.: [Downregulation of ACE2/Ang-\(1-7\)/Mas axis promueve la metástasis del cáncer de mama mediante la mejora de la entrada de calcio operado por el almacén](#). Cancer Lett. 2016, 376:268-77.
86. Zhang Z, Li L, Li M, Wang X: [El receptor de células huésped SARS-CoV-2 ACE2 se correlaciona positivamente con la respuesta de inmunoterapia y es un factor protector potencial para la progresión del cáncer](#). Comput Struct Biotechnol J. 2020, 18:2438-44.
87. R-Iggen K, Nielsen SC, Silva O, et al.: [Impresor inmune, amplitud de reconocimiento de variantes y respuesta del centro germinal en la infección y vacunación por SARS-CoV-2 en la](#)

- [enfermedad humana SARS-CoV-2](#). *Celular*. 2022, 185:1025-1040.e14. [10.1016/j.cell.2022.01.018](#)
88. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, et al.: [Circulando severo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 \(SARS-CoV-2\) antígeno de la vacuna detectado en el plasma de los receptores de vacunas mRNA-1273](#). *Clin Infect Dis*. No 2022, 74:715-8.
 89. Brogna C, Cristoni S, Marino G, et al.: [Detección de proteína de espiga recombinante en la sangre de individuos vacunados contra SARS-CoV-2: posibles mecanismos moleculares](#). *Proteomics Clin Appl*. 2023, 17:e2300048. [10.1002/prca.202300048](#)
 90. Ogata AF, Maley AM, Wu C, et al.: [Perfil en serie ultrasensible de antígenos y anticuerpos SARS-CoV-2 en plasma para entender la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad COVID-19 con enfermedad grave](#). *Clin Chem*. 2020, 66:1562-72. [10.1093/clinchem/hvaa213](#)
 91. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA: [Receptores similares a los peajes activando, señalización y segmentación: una visión general](#). *Bull Natl Res Cent*. 2019, 43:187. [10.1186/s42269-019-0227-2](#)
 92. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D: [Supresión del reconocimiento del ARN por receptores similares a los peaje: el impacto de la modificación de nucleósidos y el origen evolutivo del ARN](#). *Inmunidad*. 2005, 23:165-75. [10.1016/j.immuni.2005.06.008](#)
 93. Freund I, Eigenbrod T, Helm M, Dalpke AH: [Las modificaciones de ARN modulan la activación de los receptores innatos similares a los de peaje](#). *Genes (Basillar)*. 2019, 10:10:90/genes10020092
 94. Morais P, Adachi H, Yu YT: [La contribución crítica de la pseudouridina a las vacunas COVID-19 de mRNA](#). *Célula delantera Dev Biol*. 2021, 9:789427. [10.3389/fcell.2021.789427](#)
 95. Nance KD, Meier JL: [Modificaciones en una emergencia: el papel de N1-Methylpseudouridine en las vacunas COVID-19](#). *ACS Cent Sci*. 2021, 7:748-56. [10.1021/acscentsci.1c00197](#)
 96. Heinz FX, Stiasny K: [Características de desactivación de las vacunas actuales COVID-19: conocidos y desconocidos de presentación de antígenos y modos de acción](#). *NPJ Vaccines*. 2021, 6:104. [10.1038/s41541-021-00369-6](#)
 97. Fáhse K, Geckin B, Zoodsma M, et al.: [El impacto de la vacuna BNT162b2 mRNA en las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas](#). *Clin Immunol*. 2023, 255:109762. [10.1016/j.clim.2023.109762](#)
 98. Schoggins JW, Wilson SJ, Panis M, Murphy MY, Jones CT, Bieniasz P, Rice CM: [Una amplia gama de productos genéticos sonfectores de la respuesta antiviral de interferón tipo I](#). *Naturaleza*. 2011, 472:481-5. [10.1038/natura09907](#)
 99. Murira A, Lamarre A: [Respuestas de interferón tipo I: de amigo a enemigo en la batalla contra la infección viral crónica](#). *Frente Immunol*. 2016, 7:609. [10.3389/fimmu.2016.00609](#)
 100. [Trastornos inmunológicos innatos](#). (2022). Se ha establecido el 28 de abril de 2022: <https://primimmune.org/about-primaria-immunodeficiencias/especspecific-disease-types/innate-immune-defects>.
 101. Jouanguy E, Béziat V, Mogensen TH, Casanova JL, Tangye SG, Zhang SY: [Errores humanos innatos de inmunidad a los virus del herpes](#). *Curr Opin Immunol*. 2020, 62:106-22. [10.1016/j.coi.2020.01.004](#)
 102. Sironi M, Peri AM, Cagliani R, et al.: [Mutaciones TLR3 en pacientes adultos con virus herpes simple y encefalitis del virus de la varicela-zoster](#). *J Infect Dis*. 2017, 215:1430-4. [10.1093/infdis/jix166](#)
 103. Liang F, Glans H, Enoksson SL, Kolios AG, Loré K, Nilsson J: [Herpes recurrente zoster oftálmico en un paciente con un novedoso receptor similar a un 3 variante vinculada a la capacidad de activación comprometida en los fibroblastos](#). *J Infect Dis*. 2020, 221:1295-303.
 104. Katsikas Triantafyllidis K, Giannos P, Mian IT, Kyrtsionis G, Kechagias KS: [Varicella zoster virus reactivación tras la vacunación COVID-19: una revisión sistemática de los informes de casos](#). *Vacunas (Basel)*. 2021, 9: [10.3390/vaccines9091013](#)
 105. Psychogiou M, Samarkos M, Mikos N, Hatzakis A: [Reactivación del virus del zoster varicela después de la vacunación para SARS-CoV-2](#). *Vacunas (Basel)*. 2021, 9:
 106. Lladó I, Fernández-Bernáldez A, Rodríguez-Jiménez P: [Válacta zoster de reactivación del virus de Varicella I, como desencadenante](#). *Representante del caso JAAD*. 2021, 15:62-3.
 107. Iwanaga J, Fukuoka H, Fukuoka N, Yutori H, Ibaragi S, Tubbs RS: [Una revisión narrativa y una anatomía clínica de la infección de herpes zóster después de la vacunación COVID-19](#). *Clin Anat*. 2022, 35:45-51.

108. Préta LH, Contejean A, Salvo F, Treluyer JM, Charlier C, Chouchana L: [Estudio de la asociación entre herpes zoster reportado y vacunas mRNA COVID-19 \(BNT162b2 y mRNA-1273\)](#). Br J Clin Pharmacol. 2022, 88:3529-34. [10.1111/bcp.15280](#)
109. Shafiq A, Salameh MA, Laswi I, et al.: [Eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico neurológico después de la vacunación COVID-19: una revisión sistemática](#). J Clin Pharmacol. 2022, 62:291-303. [10.1002/jcph.2017](#)
110. Ivanova EN, Shwetar J, Devlin JC, et al.: [mRNA COVID-19 vacuna contra la energía adaptativa, ofrece una potente respuesta inmune adaptativa sin la inflamación persistente observada en la infección por SARS-CoV-2](#). medRxiv. 2023,
111. Lee JS, Shin EC: [La respuesta de interferón tipo I en COVID-19: implicaciones para el tratamiento](#). Nat Rev Immunol. 2020, 20:585-6. [10.1038/s41577-020-00429-3](#)
112. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al.: [Actividad de interferón de tipo de deterioro I y respuestas inflamatorias en pacientes con COVID-19 graves](#). Ciencia. 2020, 369:718-24.
113. Sui Y, Li J, Venzon DJ, Berzofsky JA: [SARS-CoV-2 proteína de pico suprime la expresión de interferón ACE2 y tipo I en células primarias de lavaje broncocolaveolar de pulmón macacoco](#). Frente Immunol. 2021, 12:658428. [10.3389/fimmu.2021.658428](#)
114. [Cuál es la conexión entre COVID-19 y las culebrillas?](#). (2023). Se ha establecido el 5 de mayo de 2023: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/covid-and-shingles-relationship>.
115. Bhavsar A, Lonnet G, Wang C, et al.: [Aumento del riesgo de herpes zóster en adultos de 50 años diagnosticados con COVID-19 en los Estados Unidos](#). Foro Abierto Infecto Dis. 2022, 9:ofac118. [10.1093/ofid/ofac118](#)
116. Greene TT, Zuniga EI: [Inducción y agotamiento por interferón tipo I durante la infección viral: células dendritas desmontoides plasmáticas y hallazgos emergentes de COVID-19](#). Virus. 2021, 13: [10.3390/v13091839](#)
117. Braunstein MJ, Kucharczyk J, Adams S: [Targeting Toll-like receptores para la terapia contra el cáncer](#). Objetivo Oncol. 2018, 13:583-98. [10.1007/s11523-018-0589-7](#)
118. Aricé E, Castiello L, Capone I, Gabriele L, Belardelli F: [Interferones tipo I y cáncer: una historia en evolución que exige nuevas aplicaciones clínicas](#). Cánceres (Basillar). 2019, 11: [10.3390/cancers11121943](#)
119. Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, et al.: [Una función crítica para los interferones de tipo I en la inmunomodulación del cáncer](#). Nat Immunol. 2005, 6:722-9. [10.1038/ni1213](#)
120. Critchley-Thorne RJ, Simons DL, Yan N, et al.: [La señalización de interferón deteriorado es un defecto inmunitario común en el cáncer humano](#). Proc Natl Acad S S A. 2009, 106:9010-5. [10.1073/pnas.0901329106](#)
121. Zeinalzadeh E, Valerievich Yumashev A, Rahman HS, et al.: [El papel de Janus kinase/STAT3 vía en malignidades hematológicas con énfasis en epigenéticas](#). Frente a Genet. 2021, 12:703883. [10.3389/fgene.2021.703883](#)
122. Cao X, Liang Y, Hu Z y otros: [La próxima generación de tipo de activación tumoral I IFN mejora las respuestas inmunes antitumorales para superar la resistencia a la terapia](#). Nat Commun. 2021, 12:5866.
123. Yu R, Zhu B, Chen D: Instruye [la inmunidad tumoral mediada por interferón y su papel en la inmunoterapia](#). Celda Mol Life Sci. 1922, 79:191. [10.1007/s00018-022-04219-z](#)
124. Gargan S, Ahmed S, Mahony R, et al.: [HIV-1 promueve la degradación de los componentes de la vía tipo I IFN JAK/STAT y bloquea la inducción anti-viral ISG](#). EBioMedicine. 2018, 30:203-16. [10.1016/j.ebiom.2018.03.006](#)
125. Sandstrom TS, Ranganath N, Angel JB: [Dairment of the type I interferón response by HIV-1: posibles objetivos para la erradicación del VIH](#). Factor de crecimiento de citoquinas Rev. 2017, 37:1-16. [10.1016/j.cytogfr.2017.04.004](#)
126. Reder AT, Feng X: [Regulación de interferón tipo aberrante I en la autoinmunidad: direcciones opuestas en los esclerosis múltiple y el LES, moldeada por la evolución y la ecología corporal](#). Frente Immunol. 2013, 4:281. [10.3389/fimmu.2013.00281](#)
127. Harari D, Abramovich R, Kallweit N, et al.: [113: La señalización de interferón tipo I se suprime en la encefalomiélitis autoinmune experimental \(EAE\): implicaciones para la esclerosis múltiple](#). Cytokine. 2013, 63:269-70. [10.1016/j.cyto.2013.06.116](#)
128. Bosco-Lévy P, Foch C, Grelaud A, et al.: [Incidencia y riesgo de cáncer entre pacientes con esclerosis múltiple: un estudio de cohorte basado en la población](#). Eur J Neurol. 29:1091-9. [10.1111/en.15226](#)
129. Cosentino M, Marino F: [La hipótesis de pico en los efectos adversos inducidos por la vacuna: preguntas y respuestas](#). Tendencias Mol Med. 2022, 28:797-9. [10.1016/j.molmed.2022.07.009](#)

130. [Informe de evaluación](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report-en.pdf). (2021). Se ha establecido el 11 de abril de 2021: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report-en.pdf>.
131. [BNT162b2. Módulo 2.4. Panorama noclinista](https://phmp.org/wp-content/uploads/2022/03/125742-S1-M2-24-non-Clinical-overview.pdf). (2022). Se ha comunicado el 11 de abril de 2022: <https://phmp.org/wp-content/uploads/2022/03/125742-S1-M2-24-non-Clinical-overview.pdf>.
132. [SARS-CoV-2 mRNA vaccine \(BNT162, PF-07302048\)](https://www.docdroid.net/xq0Z8B0/pfizer-report-japanese-government-pdf-page-17). (2022). Consultado: 11 de abril de 2022: <https://www.docdroid.net/xq0Z8B0/pfizer-report-japanese-government-pdf-page-17>.
133. Zhouyi R, Hongcheng M, Saketh K, et al.: [Acumulación de proteínas de púa de púas SARS-CoV-2 en el eje del cerebro-meninges-branco: implicaciones potenciales para complicaciones neurológicas a largo plazo en post-COVID-19 \[PREPRINT\]](https://doi.org/10.1101/2023.04.04.535604). bioRxiv. 2023, [10.1101/2023.04.04.535604](https://doi.org/10.1101/2023.04.04.535604)
134. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, Mohanakumar T: [borde de corte: exomas circulantes con proteína de espiga COVID son inducidos por BNT162b2 \(Pfizer-BioNTech\) vacuna antes del desarrollo de anticuerpos: un novedoso mecanismo para la activación inmune por las vacunas mRNA](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637). J Immunol. 2021, 207:2405-10. [10.4049/jimmunol.2100637](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637)
135. Xia X: [Desdición detallada y evaluación crítica de las vacunas Pfizer/BioNTech y Moderna mRNA](https://doi.org/10.3390/vaccines9070734). Vacunas (Basiel). 2021, 9: [10.3390/vaccines9070734](https://doi.org/10.3390/vaccines9070734)
136. Newman ZR, Young JM, Ingolia NT, Barton GM: [Las diferencias en el sesgo de codón y el contenido de GC contribuyen a la expresión equilibrada de TLR7 y TLR9](https://doi.org/10.1073/pnas.1518976113). Proc Natl Acad S S A. 2016, 113:E1362-71. [10.1073/pnas.1518976113](https://doi.org/10.1073/pnas.1518976113)
137. Mauro VP, Chappell SA: [Un análisis crítico de la optimización de codones en la terapéutica humana](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.09.003). Tendencias Mol Med. 2014, 20:604-13. [10.1016/j.molmed.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.09.003)
138. McKernan K, Kyriakopoulos AM, McCullough PA: [Diferencias en la vacuna y la replicación SARS-CoV-2 derivada de mRNA: implicaciones para la biología celular y la enfermedad futura \[PREPRINT\]](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1000000/v1). OSF Preprints. 2021,
139. Dutta N, Deb I, Sarzynska J, Lahiri A: [Consecuencias estructurales y termodinámicas de pares de base que contienen pseudouridina y N1-metilpseudouridina en Dúpleos de ARN \[PREPRINT\]](https://doi.org/10.1101/2023.03.19.533340). bioRxiv. 2023, [10.1101/2023.03.19.533340](https://doi.org/10.1101/2023.03.19.533340)
140. Svidritskiy E, Madireddy R, Korostelev AA: [Base estructural para la terminación de la traducción en un colón de parada pseudouridilado](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.04.018). J Mol Biol. 2016, 428:2228-36. [10.1016/j.jmb.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.04.018)
141. Elyer DE, Franco MK, Batool Z, et al.: [Pseudouridinylation de las secuencias de codificación de mRNA alteran la traducción](https://doi.org/10.1073/pnas.1821754116). Proc Natl Acad S S A. 2019, 116:23068-74. [10.1073/pnas.1821754116](https://doi.org/10.1073/pnas.1821754116)
142. Hagen T, Laski A, Bremner A, et al.: [Susstituciones inosina en ARN activan latentes G-quadruplexes](https://doi.org/10.1021/jacs.1c05214). J Am Chem Soc. 2021, 143:15120-30. [10.1021/jacs.1c05214](https://doi.org/10.1021/jacs.1c05214)
143. Jara-Espejo M, Fleming AM, Burrows CJ: [Potential G-quadruplex form forms y N\(6\)-metiladenosine colocalize en sitios de espigamas humanos pre-mRNA intron](https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00260). ACS Chem Biol. 2020, 15:1292-300. [10.1021/acscchembio.0c00260](https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00260)
144. Quante T, Otto B, Brázdová M, Kejnovská I, Deppert W, Tolstonog GV: [Mutant p53 es un cofactor transcripcional que se une a las regiones reguladoras G de genes activos y genera plasticidad transcripción](https://doi.org/10.4161/cc.21646). Ciclo de células. 2012, 11:3290-303. [10.4161/cc.21646](https://doi.org/10.4161/cc.21646)
145. Lago S, Nadai M, Ruggiero E, et al.: [El promotor inducible MDM2 se plieplica en los antiparalel G-quadruplexes de cuatrotetras antiparallos objetivos para combatir el liposarcoma maligno](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1273). Ácidos Nucleicos Res. 2021, 49:847-63. [10.1093/nar/gkaa1273](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1273)
146. Ozaki T, Nakagawara A: [Papel de p53 en la muerte celular y los cánceres humanos](https://doi.org/10.3390/Cáncer3010994). Cánceres (Basillar). 2011, 3:994-1013. [10.3390/Cáncer3010994](https://doi.org/10.3390/Cáncer3010994)
147. Fay MM, Lyons SM, Ivanov P: [RNA G-quadruplexes en biología: principios y mecanismos moleculares](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.05.017). J Mol Biol. 2017, 429:2127-47. [10.1016/j.jmb.2017.05.017](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.05.017)
148. Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y: [nanopartículas de lidiar para la entrega de ARNm](https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0). Nat Rev Mater. 2021, 6:1078-94. [10.1038/s41578-021-00358-0](https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0)
149. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, Crommelin DJ: [mRNA-lipid nanopartículas COVID-19 vacunas: estructura y estabilidad](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120586). Int J Pharm. 2021, 601:120586. [10.1016/j.ijpharm.2021.120586](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120586)
150. Kedmi R, Ben-Arie N, Peer D: [La toxicidad sistémica de las nanopartículas de lípidos cargadas positivamente y el papel del receptor similar a un peaje 4 en la activación inmune](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.11.011). Biomateriales. 2010, 31:6867-75.

151. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ: [El componente de nanopartículas de la plataforma de lípidos mRNA-LNP utilizado en estudios de vacunas preclínicas es altamente inflamatorio](#). *iScience*. 2021, 24:103479. [10.1016/j.isci.2021.103479](#)
152. Moghimi SM, Simberg D: [Preocupaciones pro-inflamatorias con nanopartículas lipídicas](#). *Mol Ther*. 2022, 30:2109-10. [10.1016/j.ymthe.2022.04.011](#)
153. Sakurai F, Tachibana M, Mizuguchi H: [Adenovirus vacuna basada en vectores para enfermedades infecciosas](#). *Medicamento Metab Pharmacokinet*. 2022, 42:100432. [10.1016/j.dmpk.2021.100432](#)
154. Preskorn SH: [El 5% de la población con alto riesgo de infección severa COVID-19 es identificable y debe ser tomado en cuenta al reabrir la economía](#). *J Psychiatr Pract*. 2020, 26:219-27. [10.1097/PRA.0000000000000475](#)
155. Ye Q, Wang B, Mao J: [La patogénesis y el tratamiento de la tormenta de citoquinas en COVID-19](#). *J Infect*. 2020, 80:607-13. [10.1016/j.jinf.2020.03.037](#)
156. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al.: [Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19](#). *Nat Med*. 2020, 26:1017-32. [10.1038/s41591-020-0968-3](#)
157. Chen G, Wu D, Guo W, et al.: [Características clínicas e inmunológicas de la enfermedad coronavirus severa y moderada 2019](#). *J Clin Invest*. 2020, 130:2620-9. [10.1172/JCI137244](#)
158. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB: [Inflamación y cáncer](#). *Ann Afr Med*. 2019, 18:121-6. [10.4103/aam.aam.56-1818](#)
159. Coussens LM, Werb Z: [Inflamación y cáncer](#). *Naturaleza*. 2002, 420:860-7. [10.1038/natura01322](#)
160. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F: [Inflamación relacionada con el cáncer](#). *Naturaleza*. 2008, 454:436-44. [10.1038/natura07205](#)
161. de Martel C, Franceschi S: [Infecciones y cáncer: asociaciones establecidas y nuevas hipótesis](#). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009, 70:183-94. [10.1016/j.critrevonc.2008.07.021](#)
162. Ji Z, He L, Regev A, Struhl K: [Red reguladora inflamatoria mediada por la acción conjunta de los factores NF-κB, STAT3, y AP-1 está involucrada en muchos cánceres humanos](#). *Proc Natl Acad S S A*. 2019, 116:9453-62. [10.1073/pnas.1821068116](#)
163. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: [Inmunidad, inflamación y cáncer](#). *Celular*. 2010, 140:883-99. [10.1016/j.cell.2010.01.025](#)
164. Mantovani A, Ponzetta A, Inforzato A, Jaillon S: [Inmunidad innata, inflamación y progresión tumoral: espadas de doble filo](#). *J Intern Med*. 2019, 285:524-32. [10.1111/joim.12886](#)
165. Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ: [Neutrophils in cancer: pronóstico rol y estrategias terapéuticas](#). *Mol Cáncer*. 2017, 16:137. [10.1186/s12943-017-07077-7](#)
166. Granot Z: [Neutrófilos como diana terapéutica en el cáncer](#). *Frente Immunol*. 2019, 10:1710. [10.3389/fimmu.2019.01710](#)
167. [Cómo un cáncer para dormir despierta y metástasis](#). (2018). Se ha establecido el 16 de abril de 2022: <https://www.cshl.edu/how-a-sleeping-cancer-awakens-and-metastasizes/>.
168. Wu L, Saxena S, Awaji M, Singh RK: [Neutrófilos asociados al tumor en el cáncer: ir pro](#). *Cánceres (Basillar)*. 2019, 11: [10.3390/cancers111040564](#)
169. Leach J, Morton JP, Sansom OJ: [Neutrophils: homing in the myeloid mechanisms of met met met](#). *Mol Immunol*. 2019, 110:69-76. [10.1016/j.molimm.2017.12.013](#)
170. Rapoport BL, Steel HC, Theron AJ, Smit T, Anderson R: [Role of the neutrophil in the pathogenesis of advanced cancer and impaired responsiveness to therapy](#). - *Moleculas*. 2020, 25: [10.3390/moléculas25071618](#)
171. Papayannopoulos V: [Atrapas extracelulares neurofólicas en inmunidad y enfermedad](#). *Nat Rev Immunol*. 2018, 18:134-47. [10.1038/nri.2017.105](#)
172. Demkow U: [Atrapas extracelulares neurtróficas \(NET\) en la invasión, evasión y metástasis del cáncer](#). *Cánceres (Basillar)*. 2021, 13:
173. Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, Carriero MV: [El papel emergente de las trampas extracelulares de neutrofinillas \(NET\) en progresión tumoral y metástasis](#). *Frente Immunol*. 2020, 11:1749. [10.3389/fimmu.2020.01749](#)
174. Parhiz H, Brenner JS, Patel PN, et al.: [Añadidos a la inflamación preexistente, las nanopartículas de mRNA-lipid inducen exacerbación de la inflamación \(IE\)](#). *J Control Release*. 2022, 344:50-61.
175. Alavi M, Hamidi M: [Orientación pasiva y activa en la terapia contra el cáncer por nápoles y nanopartículas de lípidos](#). *Drug Metab Pers Ther*. 2019, 34: [10.1515/dmpt-2018-0032](#)
176. Bennie LA, McCarthy HO, Coulter JA: [Entrega de nanopartículas mejorada que explota formulaciones sensibles a los tumores](#). *Cáncer Nanotechnol*. 2018, 9:10. [10.1186/s12645-018-0044-6](#)

177. Maeda H: [El efecto mejorado de permeabilidad y retención \(EPR\) en la vasculatura tumoral: el papel clave de la segmentación macromolecular de tumores](#). Adv Enzyme Regul. 2001, 41:189-207. [10.1016/s0065-2571\(00\)00013-3](#)
178. [Las nanopartículas lipídicas - actores clave en el tratamiento del cáncer](#). (2021). Se ha dado a la fecha: 25 de agosto de 2022: <https://www.cas.org/resources/blog/lipid-nanoparticles-cancer-therapy>.
179. Hwang TL, Aljuffali IA, Hung CF, Chen CH, Fang JY: [El impacto de nanopartículas de lipídicas sólidas cationic en la activación y formación de neutrófilos de las trampas extracelulares \(NETs\) de neutrophil](#). Chem Biol Interact. 2015, 235:106-14.
180. Acevedo-Whitehouse K, Bruno R: [Riesgos potenciales para la salud de la terapia vacunada basada en ARNm: una hipótesis](#). Med Hipótesis. 2023, 171:111015. [10.1016/j.mehy.2023.111015](#)
181. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch [RNA reverso-transcritos pueden integrarse en el genoma de las células humanas cultivadas y pueden expresarse en los tejidos derivados del paciente](#). Proc Natl Acad S S A. 2021, 118: [10.1073/pnas.2105968118](#)
182. Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, Barghouth M, Luan C, Rasmussen M, De Marinis Y: [Transcripción inversa intracelular de Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 in vitro en la línea de células hepáticas humanas](#). Problemas de Curr Mol Biol. 2022, 44:1115-26. [10.3390/cimb44030073](#)
183. Zhang X, Zhang R, Yu J: [Nueva comprensión del papel relevante de la retrotransposición LINE-1 en la enfermedad humana y la modulación inmune](#). Célula delantera Dev Biol. 2020, 8:657. [10.3389/fcell.2020.00657](#)
184. McKerrow W, Wang X, Méndez-Dorantes C, et al.: [La expresión LINE-1 en el cáncer se correlaciona con la mutación p53, alteración del número de copia y puesto de control](#). Proc Natl Acad S S A. 2022, 119:
185. Rangasamy D, Lenka N, Ohms S, Dahlstrom JE, Blackburn AC, Board PG: [Activaación of LINE-1 retrotransposon aumenta el riesgo de transición epitelal-mesenquimal y metástasis en el cáncer epitelial](#). Curr Mol Med. 2015, 15:588-97. [10.2174/156652401566666150831130827](#)
186. Cammas A, Millevoi S: [ARN G-quadruplexes: mecanismos emergentes en la enfermedad](#). Ácidos Nucleicos Res. 2017, 45:1584-95. [10.1093/nar/gkw1280](#)
187. Kosiol N, Juraneck S, Brossart P, Heine A, Paeschke K: [G-quadruplexes: un objetivo prometedor para la terapia contra el cáncer](#). Mol Cáncer. 2021, 20:40. [10.1186/s12943-021-01328-4](#)
188. Katapadi VK, Nambiar M, Raghavan SC: [Posible formación de cuadruple G en las regiones de rotura de las translocaciones cromosómicas en el cáncer puede explicar su fragilidad](#). Genómica. 2012, 100:72-80. [10.1016/j.ygeno.2012.05.008](#)
189. Hunsel-Hertsch R, Simeone A, Shea A, et al.: [Paisaje de las regiones estructurales de ADN G-quadruplex en el cáncer de mama](#). Nat Genet. 2020, 52:878-83.
190. Singh N, Bharara Singh A: [Subunidad S2 de SARS-nCoV-2 interactúa con la supresora tumoral p53 y BRCA: un estudio in silico](#). Transl Oncol. 2020, 13:100814.
191. Mantovani F, Collavin L, Del Sal G: [Mutant p53 como guardián de la célula cancerosa. La muerte celular se diferencia](#). 2019, 26:199-212. [10.1038/s418-018-0246-9](#)
192. Brosh R, Rotter V: [Cuando los mutantes ganan nuevos poderes: noticias del campo mutante p53](#). Nat Rev Cáncer. 2009, 9:701-13. [10.1038/nrc2693](#)
193. Venkitaraman AR: [supresión del cáncer por los custodios del cromosoma, BRCA1 y BRCA2](#). Ciencia. 2014, 343:1470-5. [10.1126/science.1252230](#)
194. Green DR, Kroemer G: [Funciones citoplasmáticas del supresor tumoral p53](#). Naturaleza. 2009, 458:1127-30. [10.1038/natura07986](#)
195. Henderson BR: [Regulación del tráfico intracelular BRCA1, BRCA2 y BARD1](#). Bioessays. 2005, 27:884-93. [10.1002/os.20277](#)
196. Moll UM, Ostermeyer AG, Haladay R, Winkfield B, Frazier M, Zambetti G: [La secuestro citoplasmática de la proteína p53 de tipo silvestre perjudica el punto de control del G1 después del al](#). Mol Cell Biol. 1996, 16:1126-37.
197. Rodríguez JA, Au WW, Henderson BR: [Vistación errónea de BRCA1 causada por mutaciones asociadas al cáncer en el dominio BRCT](#). Exp Cell Res. 2004, 293:14-21. [10.1016/j.yexcr.2003.09.027](#)
198. Santivasi WL, Wang H, Wang T, et al.: [Asociación entre la expresión cílica de BRCA1 y el riesgo metastásico en cáncer de mama](#). Br J Cáncer. 2015, 113:453-9.
199. Rakha EA, El-Sheikh SE, Kandil MA, El-Sayed ME, Green AR, Ellis IO: [Expresión de la proteína BRCA1 en el cáncer de mama y su significado pronóstico](#). Hum Pathol. 2008, 39:857-65.

200. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M: [mutaciones TP53 en cánceres humanos: selección funcional e impacto en el pronóstico y los resultados del cáncer](#). Oncogén. 2007, 26:2157-65.
201. [Mutaciones genéticas BRCA: riesgo de cáncer y pruebas genéticas](#). (2020). Se ha establecido el 26 de abril de 2022: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>.
202. [Riesgo de cáncer asociado con mutaciones BRCA1 hereditarias](#). (2022). Se ha establecido el 15 de abril de 2022: <https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-na...>
203. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al.: [Cánceres asociados con mutaciones BRCA1 y BRCA2 distintas de la mama y el ovario](#). Cáncer. 2015, 121:269-75. [10.1002/cncr.29041](#)
204. Abate G, Frisoni GB, Bourdon JC, Piccirella S, Memo M, Uberti D: [El papel pleiotrópico de p53 en las neuronas funcionales/disfuncionales: enfoque en la patogénesis y el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer](#). Alzheimer Res Ther. 2020, 12:160. [10.1186/s13195-020-00732-0](#)
205. Szybiska A, Leniak W: [disfunción de P53 en enfermedades neurodegenerativas - la causa o el efecto de los cambios patológicos?](#). Aging Dis. 2017, 8:506-18. [10.14336/AD.2016.1120](#)
206. Nakamura M, Kaneko S, Dickson DW, Kusaka H: [Aberrantización de BRCA1 en la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías](#). J Neuropathol Exp Neurol. 2020, 79:22-33. [10.1093/jnen/nlz107](#)
207. [Un pequeño estudio encuentra cambios similares al Alzheimer en algunos cerebros de los pacientes de COVID](#). (2022). Se ha dado a la fecha 7 de mayo de 2022: <https://www.cuimc.columbia.edu/news/small-study-finds-alzheimers-changes-some-covid-patients-brains>.
208. [Red internacional para estudiar el impacto SARS-CoV-2 en el comportamiento y la cognición](#). (2023). Se ha establecido el 18 de noviembre de 2023: <https://www.alz.org/research/for-researchers/partnerships/sars-cov2-global-brain-study>.
209. Wang K, Chen W, Zhang Z, et al.: [CD147-spike protein es una novedosa ruta para la infección por SARS-CoV-2 a las células huésped](#). Signal Transduct Target Ther. 2020, 5:283. [10.1038/s41392-020-00426-x](#)
210. Behl T, Kaur I, Aleya L, et al.: [CD147-spike protein interaction in COVID-19: get the ball rolling with a novel receptor y meta terapéutica](#). Sci Total Environ. 2022, 808:152072. [10.1016/j.scitotenv.2021.152072](#)
211. Shilts J, Crozier TW, Greenwood EJ, Lehner PJ, Wright GJ: [No hay evidencia de basigin/CD147 como receptor directo de unión de espiga SARS-CoV-2](#). Sci Rep. 2021, 11:413. [10.1038/s41598-020-80464-1](#)
212. Xu T, Zhou M, Peng L, et al.: [La regulación de CD147 promueve la invasión celular, la transición epitelial-mesenquimal y activa la vía de señalización MAPK/ERK en el cáncer colorrectal](#). Int J Clin Exp Pathol. 2014, 7:7432-41.
213. Yang H, Chen B: [CD147 en ovarios y otros cánceres](#). Int J Gynecol Cáncer. 2013, 23:2-8. [10.1097/IGC.0b013e3182749139](#)
214. Landras A, Reger de Moura C, Jouenne F, Lebbe C, Menashi S, Mourah S: [CD147 es un objetivo prometedor de progresión tumoral y biomarcador pronóstico](#). Cánceres (Basillar). 2019, 11: [10.3390/cancers11111803](#)
215. Tatar M, Wilson FA: [La mayor campaña de vacunación de la historia: una oportunidad de oro para agrupar las intervenciones de salud pública](#). J Glob Health. 2021, 11:03076. [10.7189/jogh.11.03076](#)
216. [Rastreador de datos de Covid](#). (2023). Se ha establecido el 10 de febrero de 2023: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/>.
217. [Coronavirus \(COVID-19\) en el Reino Unido. Simple resumen para Inglaterra](#). (2023). Se ha dado a la fecha: 10 de febrero de 2023: <https://coronavirus.data.gov.uk/easy-read>.
218. Gonalves SO, Luz TM, Silva AM, et al.: [Puede los fragmentos de pico de SARS-CoV-2 inducir la inestabilidad genómica y el daño del ADN en el guppy, Poecilia reticulata? Un efecto inesperado de la pandemia COVID-19](#). Sci Total Environ. 2022, 825:153988. [10.1016/j.scitotenv.2022.153988](#)
219. Agha M, Blake M, Chilleo C, Wells A, Haidar G: [Respuesta subóptima a las vacunas COVID-19 mRNA en pacientes con malignidades hematológicas](#). medRxiv. 2021, [10.1101/2021.04.06.21254949](#)
220. Maneikis K, Aablauskas K, Ringelevi-i-t. U, et al.: [Inmunogenicity de la vacuna BNT162 BOVID-19 mRNA y resultados clínicos tempranos en pacientes con neoplasias malignas](#)

- [hematológicas en Lituania: un estudio nacional de cohorte prospectivo](#). Lancet Haematol. 2021, 8:e583-92. [10.1016/S2352-3026\(21\)00169-1](#)
221. Shree T, Shankar V, Lohmeyer JJ, et al.: [CD20 terapia dirigida a la respuesta de novo anticuerpo a la vacunación, pero evita la inmunidad preestablecida](#). Diablos de cáncer de sangre Discov. 2022, 3:95-102. [10.1158/2643-3330.BCD-21-0222](#)
222. Pich O, Muiños F, Lolkema MP, Steeghs N, González-Perez A, López-Bigas N: [Las huellas mutajísticas de las terapias contra el cáncer](#). Nat Genet. 2019, 51:1732-40. [10.1038/s41588-019-0525-5](#)
223. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Kontoyiannis DP: [COVID-19 vacunas en pacientes con adición de cáncer, pero hay necesidad de optimización](#). JAMA Oncol. 2021, 7:1113-4. [10.1001/jamaoncol.2021.1218](#)
224. Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, Padova H, Wolf I: [Seguridad a corto plazo de la vacuna BNT162 mRNA COVID-19 en pacientes con cáncer tratados con inhibidores de puntos de control inmune](#). Lancet Oncol. 2021, 22:581-3.
225. Garreffa E, Hamad A, O'Sullivan CC, et al.: [linfadenopatía regional después de la vacunación COVID-19: revisión de la literatura y consideraciones para el manejo del paciente en la atención del cáncer de mama](#). Eur J Cáncer. 2021, 159:38-51.
226. Wolfson S, Kim E: [Siltiverio del cáncer de mama y adenopatía axilar en la era de la vacunación COVID-19](#). Radiología. 2023, 306:e222040.
227. Seban RD, Richard C, Nascimento-Leite C, et al.: [Conteo de linfocitos absoluto después de la vacunación COVID-19 se asocia con ganglios linfáticos hipermetabólicos inducidos por la vacuna en \(18\)f-FDG PET/CT: un enfoque en la atención del cáncer de mama](#). J Nucl Med. 2022, 63:1231-8.
228. Oztemiz C, Potter DA, Eztemiz A, Steinberger D: [Lymphadenopathy después de la tercera vacuna Covid-19](#). Curr Probl Caso de cáncer Rep. 2021, 4:100127. [10.1016/j.cpcr.2021.100127](#)
229. Treglia G, Cuzzocrea M, Giovanella L, Elzi L, Muoio B: [Prevalencia e importancia de los ganglios linfáticos hipermetabólicos detectados por 2-\[\(m18f\)fdg PET/CT después de la vacunación Covid-19: una revisión sistemática y un metaanálisis](#). Farmacéuticos (Basillar). 2021, 14: [10.3390/ph14080762](#)
230. Meo C, Palma G, Bruzzese F, Budillon A, Napoli C, de Nigris F: [Remisión espontánea del cáncer después de COVID-19: información de la pandemia y su relevancia para el tratamiento del cáncer](#). J Transl Med. 2023, 21:273. [10.1186/s12967-023-04110-w](#)
231. Sousa LG, McGrail DJ, Li K, et al.: [Regresión del tumor espontáneo después de la vacunación COVID-19](#). J Immunother Cancer. 2022, 10:
232. Krzyszczak P, Acevedo A, Davidoff EJ y otros: [El creciente papel de la precisión y la medicina personalizada para el tratamiento del cáncer](#). Tecnología (Singap World Sci). 2018, 6:79-100. [10.1142/S2339547818300020](#)
233. [Complejidades del cáncer explicadas para beneficio del paciente](#). (2015). Se ha establecido el 20 de abril de 2022: <https://www.aacr.org/blog/2015/05/26/complexities-of-cancer-explained-for-patient-benefit/>.
234. [Cáncer con el tiempo](#). (2023). Consultado: 22 de abril de 2023: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>.
235. [Cáncer](#). (2023). Se ha establecido el 22 de abril de 2023: <https://www.aihw.gov.au/reports-data/health-conditions-disability-deaths/cancer/data>.
236. [Estadísticas de cáncer en Japón: descarga de tabla](#). (2022). Se ha dado a la fecha: 22 de abril de 2023: <https://ganjoho.jp/reg-stat/statistics/data/dl/en.html>.
237. [Estadísticas de registro de cáncer, Inglaterra](#). (2019). Se ha establecido el 22 de abril de 2023: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/datasets/cancerregistra...>
238. [Estadísticas canadienses de cáncer](#). (2023). Se ha dado a la fecha: 22 de abril de 2023: <https://cancer.ca/en/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics>.
239. [ECIS - Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer](#). (2022). Se ha dado a la fecha: 22 de abril de 2023: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-All\\$2-All\\$21.2\\$6-0.85\\$5-2020,20\\$7-7\\$CEtByCountry\\$X0-8-3\\$X0...](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-All$2-All$21.2$6-0.85$5-2020,20$7-7$CEtByCountry$X0-8-3$X0...)
240. Henley SJ, Dowling NF, Ahmad FB, Ellington TD, Wu M, Richardson LC: [COVID-19 y otras causas subyacentes de muertes por cáncer - Estados Unidos, enero de 2018-julio de 2022](#). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022, 71:1583-8. [10.15585/mmwr.mm7150a3](#)
241. Schuppener LM, Olson K, Brooks EG: [Certificación de muerte: errores e intervenciones](#). Clin Med Res. 2020, 18:21-6. [10.3121/cmr.2019.1496](#)

242. [Vacaciones COVID-19 en personas con cáncer](https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/low-blood-counts/infecciones/covid-...). (2023). Se ha dado a la fecha: 6 de noviembre de 2023: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/low-blood-counts/infecciones/covid-...>
243. Vacaciones COVID-19 y personas con cáncer. (2023). Se ha establecido el 6 de septiembre de 2023: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coronavirus/covid-19-vaccines-people-with-cancer>.
244. Hwang JK, Zhang T, Wang AZ, Li Z: [COVID-19 vacunas para pacientes con cáncer: los beneficios probablemente superan los riesgos](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01046-w). J Hematol Oncol. 2021, 14:38. [10.1186/s13045-021-01046-w](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01046-w)
245. Goldman JD, Gonzalez MA, Rothrich MM, Sharon E, von Lilienfeld-Toal M: [COVID-19 y cáncer: consideraciones especiales para pacientes que reciben inmunoterapia e inmunosupresivas terapías contra el cáncer](https://doi.org/10.1200/EDBK-359656). Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022, 42:1-13. [10.1200/EDBK-359656](https://doi.org/10.1200/EDBK-359656)
246. Hassan AO, Case JB, Winkler ES, et al.: [A modelo de infección SARS-CoV-2 en ratones demuestra protección neutralizando anticuerpos](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.011). Celular. 2020, 182:744-753.e4. [10.1016/j.cell.2020.06.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.011)
247. Halma MT, Rose J, Lawrie T: [La novedad de las vacunas virales de mRNA y posibles daños: una revisión de alcance](https://doi.org/10.3390/j6020017). J. 6:220-35. [10.3390/j6020017](https://doi.org/10.3390/j6020017)
248. Sutherland JV, Bailar JC 3rd: [El modelo multihit de la carcinogénesis: implicaciones etiológicas para el cáncer](https://doi.org/10.1093/jnci/76.3.465) de . J Chronic Dis. 1984, 37:465-80.
249. Rathnasinghe R, Strohmeier S, Amanat F, et al.: [Comparación de modelos transgénicos y de adenovirus hACE2 para la infección por SARS-CoV-2](https://doi.org/10.1101/2020.07.06.190066). bioRxiv. 2020, [10.1101/2020.07.06.190066](https://doi.org/10.1101/2020.07.06.190066)
250. Lamprecht Tratar U, Horvat S, Cemazar M: [Modelos de ratones transgénicos en la investigación del cáncer](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00268). Frente a Oncol. 2018, 8:268. [10.3389/fonc.2018.00268](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00268)
251. Trivanovic D, Perúuri, Agaj A, Jakopovic M, Samar-ija M, Bitar L, Paveliá K: [La interacción del cáncer de pulmón, COVID-19 y vacunas](https://doi.org/10.3390/ijms232314067). Int J Mol Sci. 2022, 23: [10.3390/ijms232314067](https://doi.org/10.3390/ijms232314067)
252. Carnell GW, Ciazynska KA, Wells DA, et al.: [SARS-CoV-2 proteína de pico estabilizada en el estado cerrado induce respuestas neutralizantes potentes](https://doi.org/10.1128/JVI.00203-21). J Virol. 2021, 95:e0020321. [10.1128/JVI.00203-21](https://doi.org/10.1128/JVI.00203-21)
253. [Los fabricantes de vacunas de Covid-19 están mirando más allá de la proteína de pico](https://www.theatlantic.com/science/archive/2021/05/picike-protein-vaccines-covid/618954/). (2021). Se ha establecido el 26 de abril de 2023: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2021/05/picike-protein-vaccines-covid/618954/>.
254. [Vacuna SARS-CoV-2 \(GEO-CM04S1\) versus Viva de ARNm SARS-COV-2 en pacientes con cáncer de sangre](https://doi.org/10.1186/s13756-021-01039-x). (2023). Accedido: 26 de abril de 2023: <https://Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04977024>.
255. Liu Y, Yu Q, Wen H, et al.: [Qué importa: intervenciones no farmacéuticas para COVID-19 en Europa](https://doi.org/10.1186/s13756-021-01039-x). Control defectuoso de los antimicóbes. 2022, 11:3. [10.1186/s13756-021-01039-x](https://doi.org/10.1186/s13756-021-01039-x)