

Ipertensione dopo vaccinazione anti-COVID-19

Fabio Angeli¹, Gianpaolo Reboldi², Monica Trapasso³, Paolo Verdecchia⁴

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria di Varese e Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Cardiopolmonare, IRCCS Maugeri di Tradate

²Dipartimento di Medicina e Centro di Ricerca Clinica e Traslationale (CERICLET), Università di Perugia

³Dipartimento di Igiene e Prevenzione Sanitaria, PSAL, Sede Territoriale di Varese, ATS Insubria, Varese

⁴Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione-ONLUS e Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) rapidly spread across the world, killing more than 4 million individuals globally, with 240 million individuals being confirmed by laboratory tests. Among different therapeutic strategies to prevent SARS-CoV-2 infection, vaccines are the most promising approach for curbing the pandemic. They elicit an immune neutralizing response and thus offer protection against coronavirus disease 2019 (COVID-19). However, some questions regarding the safety of COVID-19 vaccines have been raised and based on sparse reports of severe systemic reactions after vaccination. Among these, evidences on the potential effect of vaccination on the acute rise in blood pressure have been recently accrued. Approved vaccines in Europe increase the endogenous synthesis of SARS-CoV-2 Spike proteins from a variety of cells. Once synthesized in the cells reached by the vaccine, the Spike proteins first assemble in the cytoplasm and then migrate to the cell surface to protrude with a native-like conformation. Spike proteins are recognized by the immune system which rapidly develops an immune response. Furthermore, the Spike proteins assembled in the cells which are eventually destroyed by the immune response circulate in the blood as free-floating forms. Free-floating Spike proteins may interact with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors leading to internalization, degradation, and dysregulation of the catalytic activities of these receptors. The consequent loss of ACE2 receptor activity leads to a rapid drop in the generation of angiotensin_{1,7} resulting from inactivation of angiotensin II. The imbalance between angiotensin II (overactivity) and of angiotensin_{1,7} (deficiency) might play a role in the genesis of acute elevation in blood pressure.

Key words. ACE2; Adverse event; Chronic disease; COVID-19; Renin-angiotensin-aldosterone system; SARS-CoV-2; Vaccines.

G Ital Cardiol 2022;23(1):10-14

INTRODUZIONE

Dall'inizio della pandemia, il nuovo coronavirus (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) ha causato a livello globale più di 240 milioni di infezioni (confermate da test di laboratorio) e quasi 5 milioni di morti (<https://covid19.who.int/>).

Sebbene siano stati testati diversi approcci terapeutici per contrastare la diffusione e la letalità di questa infezione, solamente la vaccinazione, unitamente al distanziamento sociale ed all'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, ha dimostrato di essere l'arma più efficace per bloccare la transizione dall'infezione allo sviluppo delle forme severe di malattia (*coronavirus disease 2019*, COVID-19)¹. Ad oggi sono stati prodotti (o sono in fase di studio) diverse tipologie di vaccini che sfruttano piattaforme specifiche (vaccini ad RNA messag-

gero [mRNA], a DNA con vettori virali non replicanti, o a base proteica)¹⁻⁷ e a livello mondiale sono state somministrate quasi 7 miliardi di dosi (<https://covid19.who.int/>).

In Europa è stato approvato l'utilizzo di 4 vaccini (Comirnaty, Spikevax [ex Moderna], Vaxzevria [ex AstraZeneca] e Janssen) che sfruttano due diverse piattaforme (mRNA e DNA con vettore virale non replicante)¹. Questi vaccini, la cui efficacia e sicurezza sono state testate da trial clinici appositamente disegnati, contengono istruzioni (pilotate da mRNA o DNA) per la produzione della proteina Spike del SARS-CoV-2.

Nonostante i risultati positivi dei trial in termini di efficacia e sicurezza^{2,3,5-8}, lo sviluppo di complicanze gravi come le mio(pericarditi)⁹⁻¹¹ e serie (soprattutto tromboemboliche)¹²⁻¹⁵ registrate dopo la somministrazione dei vaccini, ha imposto una stretta monitoraggio di eventuali effetti collaterali ed eventi avversi. Da quanto viene riportato nell'ultimo rapporto sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sono state finora registrate 120 segnalazioni ogni 100000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino¹⁶.

Le segnalazioni riguardano soprattutto Comirnaty, che è stato il più utilizzato, e solo in minor misura Vaxzevria e Spikevax. La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi (85.4% circa) e solo in minor misura come gravi (14.4%), con esito in risoluzione completa o miglioramento nella maggior parte dei casi¹⁶.

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 03.11.2021; accettato 11.11.2021.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Fabio Angeli Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria di Varese e Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Cardiopolmonare, IRCCS Maugeri di Tradate, Via Crotto Roncaccio 16, 21049 Tradate (VA)
e-mail: angeli.internet@gmail.com

Per tutti i vaccini, gli eventi avversi più segnalati sono febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari/articolari, reazione locale o dolore in sede di iniezione, brividi e nausea. Nelle ultime settimane sono comparse in letteratura anche segnalazioni sulla comparsa di inappropriati incrementi dei valori di pressione arteriosa dopo vaccinazione. Tali segnalazioni rivestono particolare interesse soprattutto alla luce delle recenti evidenze fisiopatologiche inerenti le verosimili interazioni tra vaccini e sistema renina-angiotensina-aldosterone.

VACCINI APPROVATI IN EUROPA

Le caratteristiche principali dei vaccini approvati per l'utilizzo in Europa sono riportate nella Tabella 1. Le piattaforme utilizzate sono di nuova generazione (mai utilizzate finora nell'uomo) ed includono l'utilizzo di mRNA con sistemi di rilascio composti da nanoparticelle lipidiche e plasmidi di DNA con vettori di adenovirus non replicanti^{6,17-19}. Il principale target antigenico di questi vaccini è la proteina Spike di superficie del SARS-CoV-2. Questa proteina viene utilizzata dal virus per legarsi ai recettori per l'enzima 2 che converte l'angiotensina II (ACE2) presenti sulla superficie cellulare dell'ospite (pressoché ubiquitari nell'uomo) e per indurre la fusione di membrana tra virus e le cellule umane con conseguente avvio della replica virale²⁰⁻²².

Per i vaccini a DNA, il vettore virale trasporta un gene codificante la proteina virale Spike. Una volta che il materiale genetico ha raggiunto la cellula "infettata", il plasmide di DNA raggiunge il nucleo (ancora non è stata esclusa una potenziale integrazione col genoma umano¹⁹) per poi essere trascritto in multiple copie di mRNA; l'mRNA migra dal nucleo al citoplasma dove attiva la produzione di proteine Spike che raggiungono (unitamente ai frammenti di proteine degradate nel citoplasma), poi, la superficie cellulare^{13,14}. Le proteine (ed i loro frammenti) sono riconosciute dal sistema immunitario dell'ospite con conseguente specifica risposta immunitaria^{23,24}.

I vaccini ad RNA, invece, non raggiungono il nucleo della cellula ospite e l'mRNA veicolato viene utilizzato direttamente nel citoplasma plasmatico per l'espressione di proteine Spike^{13,14}. Numerose copie di proteina Spike vengono generate da ogni template di mRNA veicolato^{17,18}. Come per i vaccini a DNA, le proteine Spike ed i loro frammenti raggiungono la superficie cellulare e sono rapidamente riconosciute dal sistema immunitario con conseguente produzione di anticorpi²⁵⁻²⁸.

VACCINI E SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE

La vigorosa risposta immunitaria sollecitata dalla vaccinazione produce l'attivazione delle cellule killer del nostro organismo.

Questo provocherà la distruzione della cellula target ed il rilascio di proteine Spike (e dei loro frammenti) accumulate nel citoplasma ("free-floating").

Poiché le proteine Spike prodotte dal vaccino sembrano essere identiche a quelle del SARS-CoV-2 sia in termini morfologici che funzionali²⁹, è plausibile che esse possano interagire con i recettori ACE2 utilizzati dal virus per invadere le cellule umane²⁹.

L'interazione tra le proteine Spike "free-floating" ed i recettori ACE2 può quindi innescare il meccanismo di "down-regulation" e la paralisi delle funzioni catalitiche dei recettori stessi, tra cui la degradazione dell'angiotensina II in angiotensina_{1,7}³⁰⁻³².

Questo fenomeno è stato ben dimostrato in modelli sperimentali a livello delle piastrine, dove il SARS-CoV-2 induce una riduzione significativa dei recettori ACE2, con conseguente rilascio di ATP ed incremento dell'aggregazione (responsabile degli eventi tromboembolici comunemente descritti nel COVID-19)³³⁻³⁷.

La perdita delle attività catalitiche dei recettori ACE2 a livello della membrana cellulare, mediata dall'interazione tra proteine Spike e recettori, produrrà un incremento dei valori di angiotensina II^{25,26} a causa della ridotta trasformazione in angiotensina_{1,7} ed una disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Inoltre, lo sbilanciamento provocato da un'iperattività dell'angiotensina II e dalla riduzione dei livelli di angiotensina_{1,7} può favorire fenomeni caratterizzati da un'iperattivazione della cascata coagulativa, dell'infiammazione ed altre reazioni avverse tra cui aumento del volume circolante e vasocostrizione con incremento dei valori di pressione arteriosa^{20-22,38-40} (Figura 1).

EVIDENZE CLINICHE

Il primo report che ha evidenziato un nesso (almeno temporale) tra vaccinazione ed incremento dei valori di pressione arteriosa è quello di Meylan et al.⁴¹. Questi autori hanno descritto una serie di 9 pazienti (di cui 7 donne e di cui 8 con storia di ipertensione ben controllata dalla terapia in atto) con comparsa di elevati valori pressori (compatibili con stadio III; pressione arteriosa sistolica da 168 a 220 mmHg, pressione arteriosa diastolica da 88 a 115 mmHg) dopo vaccinazione con Comirnaty (n=8) e Spikevax (n=1)⁴¹.

Una survey condotta su 287 soggetti sottoposti a vaccinazione anti-COVID-19 ha, successivamente, valutato le modificazioni nei livelli di pressione arteriosa sistolica, diastolica, media e differenziale in un intervallo compreso tra 15 min prima e 15 min dopo la somministrazione del vaccino⁴². Dopo la prima dose, 82 soggetti (28.6%) hanno sperimentato un incremento della pressione differenziale superiore a 40 mmHg

Tabella 1. Caratteristiche principali dei vaccini anti-COVID-19 attualmente approvati per l'utilizzo nell'uomo in Europa¹.

Vaccino	Nome commerciale	Piattaforma	Dosi	Efficacia
BNT162b2	Comirnaty	mRNA	2 (intervallo di 3 settimane)	95%
mRNA-1273	Spikevax	mRNA	2 (intervallo di 4 settimane)	94%
Ad26.COVS.2.S	Janssen	DNA con adenovirus come vettore	1	67%
ChAdOx1nCoV-19	Vaxzevria	DNA con adenovirus come vettore	2 (intervallo di 4/8 o 12 settimane)	70%

DNA, acido desossiribonucleico; mRNA, acido ribonucleico messenger.

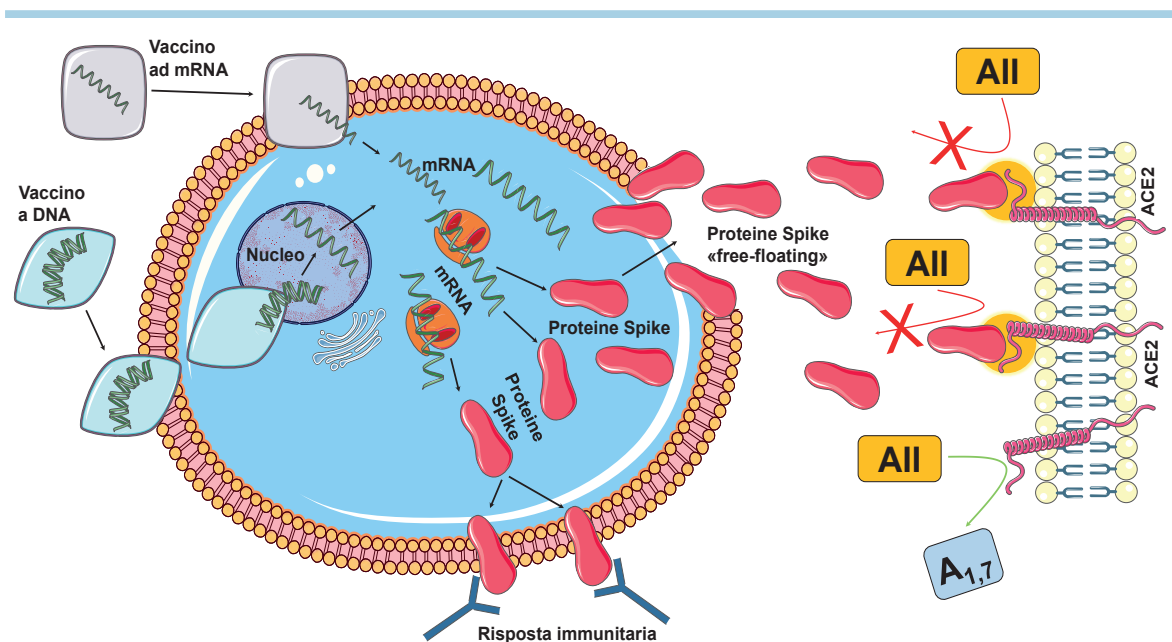


Figura 1. Meccanismo dei vaccini a DNA ed mRNA ed interazioni delle proteine Spike “free-floating” con i recettori ACE2. A_{1,7}, angiotensina_{1,7}; ACE2, enzima di conversione dell’angiotensina 2; AII, angiotensina II; DNA, acido desossiribonucleico; mRNA, acido ribonucleico messaggero.

e nel 5.2% della coorte si è registrato un incremento dei valori pressori sistolici di almeno 20 mmHg⁴².

Purtroppo, il disegno di entrambi questi studi⁴² (breve latenza tra vaccinazione e rilevazione della pressione arteriosa) non aveva la possibilità di escludere l’effetto di fattori emotivi sul rialzo acuto dei livelli pressori. Una survey di operatori sanitari sottoposti a vaccinazione con Comirnaty ha invece e successivamente esteso i dati su tale fenomeno analizzando le variazioni della pressione arteriosa automisurata a domicilio (eseguita secondo le attuali linee guida⁴³) prima e dopo vaccinazione⁴⁴. Nello specifico, un incremento significativo dei valori di pressione arteriosa è stato definito da un aumento medio di almeno 10 mmHg tra i 5 giorni prima della vaccinazione ed i 5 giorni seguenti la prima somministrazione del vaccino⁴⁴.

Complessivamente sono stati analizzati 113 soggetti (73% donne, età media 43 ± 11 anni) con una prevalenza di storia di ipertensione arteriosa pari al 18%⁴⁴. Un incremento dei valori pressori è stato osservato in 6 soggetti (5.3%); in 4 casi è stato anche necessario modificare la terapia antipertensiva in atto e 2 hanno sperimentato un incremento analogo dei valori di pressione arteriosa anche dopo la seconda dose di vaccino⁴⁴.

Da sottolineare che i soggetti con pregressa esposizione al SARS-CoV-2 hanno sperimentato una più alta incidenza di elevati valori pressori (23% vs 3%, p=0.002)⁴⁴.

Anche l’analisi degli eventi avversi registrati e resi disponibili dall’EudraVigilance della European Medicines Agency ha evidenziato che nello spettro delle sospette reazioni avverse al vaccino, l’incremento acuto dei valori pressori è uno dei fenomeni dominanti (in totale 6130 segnalazioni ossia il 2.9% di tutti i casi segnalati), incluse “crisi ipertensive” seguite da tachicardia (n=5788 con 0.7% di eventi fatali) e aritmie (n=1809 con il 4.1% di eventi fatali)⁴⁵.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

I vaccini anti-COVID-19 hanno chiaramente dimostrato di essere la strategia migliore per arginare la pandemia e ridurre il rischio di eventi fatali del COVID-19⁴⁶. Seppur le piattaforme utilizzate per questi vaccini sono nuove e mai sperimentate nell’uomo prima d’ora, i risultati dei trial clinici hanno evidenziato un ottimo profilo di efficacia e sicurezza^{3,5-7}.

Nonostante questo, le segnalazioni di effetti collaterali ed eventi avversi seri non sufficientemente caratterizzati nei trial di efficacia hanno generato nella letteratura scientifica qualche dubbio sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 e richiesto un’attenta monitoraggio di questi eventi⁴⁷. Tali preoccupazioni sono state anche generate dai dati inerenti un’abnorme carica infiammatoria registrata a livello di fegato e polmoni legata all’utilizzo di precedenti vaccini (sempre basati su proteine Spike virali) contro MERS e SARS-CoV-1⁴⁸⁻⁵¹.

Tra le varie segnalazioni di eventi avversi, il verosimile effetto della vaccinazione sui livelli di pressione arteriosa è stato descritto da alcuni report e survey. Ad oggi, un incremento acuto dei valori di pressione arteriosa è stato dimostrato sia con misurazione clinica che con automisurazione domiciliare (è ancora in fase di reclutamento uno studio che utilizza il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nelle 24h; ClinicalTrials.gov NCT05013931).

L’effetto dei vaccini sui livelli di pressione arteriosa si fonda su meccanismi fisiopatologici caratterizzati dall’interazione tra le proteine Spike prodotte dai vaccini (che una volta in circolo vengono definite “free-floating”) ed i recettori ACE2. Questa interazione, infatti, favorirebbe la “down-regulation” di tali recettori ed una sorta di paralisi funzionale degli stessi con conseguente accumulo di angiotensina II (e quindi incremento dei valori pressori) e ridotta formazione di angiotensina_{1,7}⁵² (Figura 1).

I dati riportati in letteratura che collegano vaccinazione ed eventi avversi (incluso il rialzo acuto della pressione arteriosa), oltre a stimolare lo studio dei meccanismi fisiopatologici sottesi, hanno anche generato una linea di ricerca sugli effetti dei vaccini nei pazienti precedentemente esposti al SARS-CoV-2. L'ipotesi, infatti, è che la vaccinazione di soggetti precedentemente esposti al SARS-CoV-2 possa produrre una intensa, seppur rara, risposta infiammatoria e trombotica.

Ad esempio, uno studio clinico condotto su 67 soggetti sieronegativi e 43 soggetti sieropositivi (e quindi esposti in precedenza al SARS-CoV-2) ha evidenziato che dopo la prima dose di vaccino ad mRNA il titolo anticorpale era fino a 45 volte superiore nei soggetti sieropositivi rispetto ai sieronegativi⁵³. Oltre a questo dato, gli stessi autori hanno registrato un tasso di reazioni avverse di tipo sistemico più alto tra i sieropositivi⁵³. Risultati non dissimili in termini quantitativi si sono documentati anche per il rialzo acuto dei valori pressori registrati nella survey di operatori sanitari dopo vaccinazione con Comirnaty⁴⁴.

La sfida della ricerca sul COVID-19 è quella di caratterizzare al meglio i meccanismi alla base delle complicanze dell'infezione e soprattutto dei fenomeni responsabili dell'ingresso del virus nelle cellule umane. Una maggiore conoscenza di questi meccanismi avrebbe anche ripercussioni formidabili sulla produzione di nuovi vaccini che, magari, possano far codificare proteine Spike mutate con specifici cambiamenti conformazionali tali da permettere sempre un'adeguata risposta immunitaria ma un minor legame con i recettori ACE2^{21,22,54,55}.

RIASSUNTO

Il nuovo coronavirus (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) si è rapidamente diffuso a livello globale,

causando la morte di oltre 4 milioni di individui e 240 milioni di nuove infezioni confermate da test di laboratorio. Tra tutte le diverse strategie terapeutiche mirate a contrastare l'infezione, i vaccini anti-SARS-CoV-2 sono ad oggi l'approccio più promettente per rallentare la pandemia. I vaccini finora approvati per l'utilizzo nell'uomo hanno dimostrato di produrre una risposta immunitaria adeguata ed offrono una consistente protezione contro le forme severe della malattia. Nonostante queste evidenze, alcuni dubbi sono stati sollevati riguardo la sicurezza dei vaccini e basati sulla documentazione di rari ma gravi eventi sistemici insorti dopo la vaccinazione. Tra le reazioni avverse, alcune evidenze si sono accumulate sul potenziale effetto della vaccinazione sui valori di pressione arteriosa (rialzo acuto e significativo). I vaccini approvati in Europa producono la sintesi endogena della proteina Spike del SARS-CoV-2. Una volta sintetizzate dalle cellule vaccinate, le proteine Spike migrano sulla superficie cellulare da dove protrudono con una conformazione identica a quella delle proteine Spike del virus e generano una risposta anticorpale da parte del sistema immunitario. Quando le cellule target del vaccino muoiono o vengono distrutte dalla risposta immunitaria, le proteine Spike prodotte circolano sotto forma di proteine "free-floating". Queste proteine Spike "free-floating" possono, quindi, legarsi ai recettori ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) provocando l'internalizzazione, degradazione e perdita delle attività catalitiche dei recettori stessi. Questo fenomeno provoca una rapida riduzione di angiotensina_{1,7} per la ridotta inattivazione dell'angiotensina II da parte dei recettori ACE2. Lo sbilanciamento tra angiotensina II (iperattivazione) e angiotensina_{1,7} (riduzione) può giocare un ruolo diretto nella genesi dell'acuto rialzo dei valori di pressione arteriosa sistemica.

Parole chiave. ACE2; COVID-19; Eventi avversi; Malattia cronica; SARS-CoV-2, Sistema renina-angiotensina-aldosterone; Vaccinazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Angeli F, Spanevello A, Reboldi G, Visca D, Verdecchia P. SARS-CoV-2 vaccines: lights and shadows. *Eur J Intern Med* 2021;88:1-8.
2. ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222. <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/azd1222-us-phase-iii-primary-analysis-confirms-safety-and-efficacy.html> [ultimo accesso 8 aprile 2021].
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
4. Connors M, Graham BS, Lane HC, Fauci AS. SARS-CoV-2 vaccines: much accomplished, much to learn. *Ann Intern Med* 2021;174:687-90.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
6. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:1824-35.
7. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-

- 19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
8. FDA Briefing Document. Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, February 26, 2021 <https://www.fda.gov/media/146217/download> [ultimo accesso 8 aprile 2021].
9. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;385:2140-9.
10. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA vaccination. *N Engl J Med* 2021;385:1332-4.
11. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med* 2021;385:2132-9.
12. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ* 2021;372:n699.
13. US Food and Drug Administration. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine [ultimo accesso 14 aprile 2021].

14. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-101.
15. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
16. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporti su Sorveglianza dei vaccini COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/en/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19> [ultimo accesso 5 novembre 2021].
17. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al.; mRNA-1273 Study Group. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31.
18. Bakhiet M, Taurin S. SARS-CoV-2: targeted managements and vaccine development. *Cytokine Growth Factor Rev* 2021;58:16-29.
19. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res* 2020;288:198114.

20. Verdecchia P, Reboldi G, Cavallini C, Mazzotta G, Angeli F. ACE-inibitori, sartani e sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2. *G Ital Cardiol* 2020;21:321-7.
21. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020;76:14-20.
22. Angeli F, Zappa M, Reboldi G, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection: one year later. *Eur J Intern Med* 2021;93:28-34.
23. Collignon C, Bol V, Chalon A, et al. Innate immune responses to chimpanzee adenovirus vector 155 vaccination in mice and monkeys. *Front Immunol* 2020;11:579872.
24. Sayedahmed EE, Elkashif A, Alhashimi M, Sambhara S, Mittal SK. Adenoviral vector-based vaccine platforms for developing the next generation of influenza vaccines. *Vaccines (Basel)* 2020;8:574.
25. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020;586:594-9.
26. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol* 2021;21:195-7.
27. Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al.; mRNA-1273 Study Group. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:80-2.
28. Yao Y, Jeyanathan M, Haddadi S, et al. Induction of autonomous memory alveolar macrophages requires T cell help and is critical to trained immunity. *Cell* 2018;175:1634-50.e17.
29. Watanabe Y, Mendonca L, Allen ER, et al. Native-like SARS-CoV-2 spike glycoprotein expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccine. *ACS Cent Sci* 2021;7:594-602.
30. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014;64:1368-75.
31. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Ageing, ACE2 deficiency and bad outcome in COVID-19. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1607-9.
32. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. SARS-CoV-2 infection and ACE2 inhibition. *J Hypertens* 2021;39:1555-8.
33. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020;13:120.
34. Angeli F, Marazzato J, Verdecchia P, et al. Joint effect of heart failure and coronary artery disease on the risk of death during hospitalization for COVID-19. *Eur J Intern Med* 2021;89:81-6.
35. Angeli F, Masnaghetti S, Visca D, et al. Severity of COVID-19: the importance of being hypertensive. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90:1372.
36. Angeli F, Reboldi G, Spanevello A, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19: one year of unexpected manifestations. *Eur J Intern Med* 2021 Oct 14. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.006 [Epub ahead of print].
37. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *Eur J Intern Med* 2020;78:101-6.
38. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. COVID-19: ACE2centric infective disease? *Hypertension* 2020;76:294-9.
39. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi G. RAAS inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1990-1.
40. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and coronavirus. *J Hypertens* 2020;38:1190-1.
41. Meylan S, Livio F, Foerster M, Genoud PJ, Marguet F, Wuerzner G; CHUV COVID Vaccination Center. Stage III hypertension in patients after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination. *Hypertension* 2021;77:e56-7.
42. Tan TL, Salleh SA, Man ZC, Peng Tan MH, Kader R, Jarmin R. BNT162b2 COVID-19 vaccination and its effect on blood pressure. *medRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.06.16.21258803.
43. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, et al. European and US guidelines for arterial hypertension: similarities and differences. *Eur J Intern Med* 2019;63:3-8.
44. Zappa M, Verdecchia P, Spanevello A, Visca D, Angeli F. Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur J Intern Med* 2021;90:111-3.
45. Lehmann K. Suspected cardiovascular side effects of two Covid-19 vaccines. *Journal of Biology and Today's World* 2021;10:1-6.
46. Addetia A, Crawford KHD, Dings A, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol* 2020;58:e02107-20.
47. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials* 2009;10:37.
48. Du L, Tai W, Zhou Y, Jiang S. Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1123-34.
49. Czub M, Weingartl H, Czub S, He R, Cao J. Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets. *Vaccine* 2005;23:2273-9.
50. Jaume M, Yip MS, Kam YW, et al. SARS CoV subunit vaccine: antibody-mediated neutralisation and enhancement. *Hong Kong Med J* 2012;18 Suppl 2:31-6.
51. Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J Virol* 2004;78:12672-6.
52. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi G. Pharmacotherapy for hypertensive urgency and emergency in COVID-19 patients. *Expert Opin Pharmacother* 2021 Oct 10. doi: 10.1080/14656566.2021.1990264 [Epub ahead of print].
53. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:1372-4.
54. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
55. Mercurio I, Tragni V, Busto F, De Grassi A, Pierri CL. Protein structure analysis of the interactions between SARS-CoV-2 spike protein and the human ACE2 receptor: from conformational changes to novel neutralizing antibodies. *Cell Mol Life Sci* 2021;78:1501-22.