

Očkování proti COVID a signály rakoviny po infekci: Hodnocení charakteristických rysů a potenciálních biologických mechanismů

Charlotte Kuperwasser^{1,2} a Wafik S. El-Deiry^{3,4,5}

¹ Katedra vývojové, molekulární a chemické biologie, Lékařská fakulta Tufts University, Boston, MA 02111, USA

² Laboratoř pro konvergenci biomedicinských, fyzikálních a inženýrských věd, Lékařská fakulta Tufts University, Boston, MA 02111, USA

³ Laboratoř translační onkologie a experimentální onkologické terapie, Katedra patologie a laboratoře Medicína, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence, RI 029121, USA

⁴ Oddělení hematologie a onkologie, Lékařská fakulta Brownovy univerzity a Warren Alpert Medical School Brown University, Providence, RI 029121, USA

⁵ Legorreta Cancer Center na Brown University, Warren Alpert Medical School Brown University, Providence, RI 029121, USA

Korespondence: Charlotte Kuperwasser, e-mail: charlotte.kuperwasser@tufts.edu Wafik S. El-Deiry, e-mail: wafik@brown.edu

Klíčová slova: COVID; vakcína; rakovina; infekce; lymfom; leukémie; sarkom; karcinom

Přijato: 26. listopadu 2025

Přijato: 26. prosince 2025

Zveřejněno: 3. ledna 2026

Autorská práva: © 2026 Kuperwasser a El-Deiry. Jedná se o článek s otevřeným přístupem distribuovaný podle podmínek licence [Creative Commons Attribution License](#) (CC BY 4.0), která povoluje neomezené použití, distribuci a reprodukci v jakémkoli médiu za předpokladu, že je uveden původní autor a zdroj.

ABSTRAKT

Rostoucí počet recenzovaných publikací uvádí různé typy rakoviny, které se objevují v časové souvislosti s očkováním proti COVID-19 nebo infekcí COVID-19. Za účelem charakterizace povahy a rozsahu těchto zpráv bylo na základě stanovených kritérií způsobilosti provedeno systematické vyhledávání literatury od ledna 2020 do října 2025. Kritéria pro zařazení splnilo celkem 69 publikací: 66 článků popisujících 333 pacientů z 27 zemí, 2 retrospektivní studie na úrovni populace (Itálie: ~300 000 osob, Korea: ~8,4 milionu osob), které kvantifikovaly trendy výskytu rakoviny a úmrtnosti mezi očkovanou populací, a jedna longitudinální analýza ~1,3 milionu členů amerických ozbrojených sil v období před pandemií i po ní. Většina studií dokumentovala hematologické malignity (non-Hodgkinovy lymfomy, kožní lymfomy, leukémie), solidní nádory (prsu, plic, melanom, sarkom, rakovina slinivky břišní a glioblastom) a nádory spojené s viry (Kaposiho a Merkelův karcinom). Ve všech zprávách se objevilo několik opakujících se témat: (1) neobvykle rychlý průběh, recidiva nebo reaktivace již existujícího indolentního nebo kontrolovaného onemocnění, (2) atypické nebo lokalizované histopatologické nálezy, včetně postižení míst vpichu vakcíny nebo regionálních lymfatických uzlin, a (3) navrhované imunologické souvislosti mezi akutní infekcí nebo očkováním a dormancí nádoru, imunitním únikem nebo změnami mikroprostředí. Převaha pozorování na úrovni případů a raných údajů na úrovni populace ukazuje ranou fázi potenciálního detekování bezpečnostních signálů. Tyto nálezy podtrhují potřebu rigorózních epidemiologických, longitudinálních, klinických, histopatologických, forenzních a mechanistických studií k posouzení, zda a za jakých podmínek může být očkování proti COVID-19 nebo infekce spojena s rakovinou.

ÚVOD

Pandemie COVID-19 a široké nasazení nových vakcín na bázi mRNA a virových vektorů

změnily panorama lidské imunologie [1–4]. Nikdy předtím nebyla tak velká část světové populace současně vystavena imunogenům na bázi nukleových kyselin, lipidovým nanočásticím (LNP)

dodávací systémy a opakované posilovací režimy v relativně krátkém časovém období. Bezprecedentní rozsah opatření přijatých v reakci na pandemii COVID-19 vygeneroval a nadále generuje rozsáhlá klinická, molekulární a epidemiologická data, která odhalují biologické reakce přesahující tradiční imunitní aktivaci a reakce vyvolané vakcínami. Mezi ně patří spektrum neurologických, autoimunitních a zánětlivých syndromů po infekci a po očkování, včetně myokarditidy, imunitně zprostředkovaných neuropatií, autoimunitních cytopenií, systémových zánětlivých reakcí [5–7], jakož i časová souběžnost s diagnózami rakoviny, recidivami nebo neočekávaně rychlým průběhem onemocnění [8–11]. Tyto události vedly k rozsáhlému klinickému výzkumu a potvrzují schopnost vakcínou vyvolané imunitní aktivace narušit imunitní homeostázu u vnímavých jedinců. Je důležité, že mnoho z těchto stavů je charakterizováno dysregulací cytokinů, změnou vrozené a adaptivní imunitní signalizace a tkáňově specifickými zánětlivými reakcemi; tyto cesty jsou také zapojeny do iniciace a progresu nádorů a imunitní surveillance. Tato přehledová studie se zaměřuje konkrétně na pozorování související s rakovinou v širším kontextu imunitní poruchy po očkování.

Po téměř šesti letech od rozpoznání pandemie na počátku roku 2020 zůstává současná světová literatura zabývající se infekcí COVID-19 nebo očkováním a rakovinou vzácná, heterogenní a do značné míry omezená na kazuistiku a malé série případů, což nestačí k podpoře definitivní závěry ohledně příčinnosti nebo kvantifikace rizika. Příbalové informace k vakcínám proti COVID-19 zveřejněné Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) [12–15] výslovně uvádějí, že tyto vakcíny nebyly hodnoceny z hlediska karcinogenity nebo genotoxicity, ani nebyly studovány po podání více dávek vakcíny a posilovacích dávek nebo v kombinaci s následnou infekcí SARS-CoV-2.

Během pandemie COVID se předpokládalo, že v důsledku omezeného screeningu a omezeného přístupu k léčbě během pandemie dojde k nárůstu výskytu rakoviny během pandemie i po ní. Nicméně výskyt rakoviny u mladších osob, například u časně se projevující rakoviny tlustého střeva, roste již dvě desetiletí [16, 17]. Počet případů cholangiokarcinomu a rakoviny endometria rovněž stoupá. Počet úmrtí na rakovinu v USA poprvé překročil 600 000 v roce 2024 a v roce 2025 se předpokládá další nárůst [18]. V době psaní této recenze neexistují v USA žádné publikované populační studie se sledováním úmrtnosti nebo výskytu rakoviny po dobu delší než 42 dnů, které by porovnávaly výsledky po infekci Covidem s výsledky bez infekce Covidem nebo po očkování proti Covidu s výsledky bez očkování proti Covidu. To je částečně způsobeno nedostatkem kvalitních databází, které by takové informace obsahovaly. Existuje konsorcium Covid and Cancer Consortium (CCC) financované Národním institutem pro rakovinu (NCI), ale toto konsorcium dosud nezveřejnilo žádné konkrétní informace k tomuto tématu.

Na pozadí omezených klinických důkazů a neúplné předklinické toxikologie nedávná studie uvedla, že vakcíny SARS-CoV-2 mRNA mohou ve skutečnosti zvýšit citlivost nádorů na blokádu imunitních kontrolních bodů [19], což vedlo k široké interpretaci, že očkování COVID-19 mRNA může ve skutečnosti zesílit protinádorové reakce u pacientů s melanomem nebo nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) podstupujících inhibici imunitních kontrolních bodů. Kromě toho byla v analýze vakcinace mRNA spojena se zvýšenou signalizací interferonu typu I a zvýšenou expresí PD-L1 v nádoru. Nicméně, upregulace PD-L1 bez terapie checkpoint inhibitory je obecně spojena se zvýšenou imunitní evází nádoru a rezistencí vůči cytotoxicitě zprostředkované T-buňkami, což vyvolává otázky ohledně biologické interpretace těchto nálezů. Ačkoli terapie založené na interferonu prokázaly klinickou užitečnost u melanomu, studie neposkytla srovnávací analýzy mezi léčbou interferonem a kombinací mRNA vakcinace s checkpoint blokátory. Studie se navíc nezabývala klíčovými omezeními, alternativními mechanistickými vysvětleními ani širším klinickým kontextem nezbytným pro úplnou interpretaci hlášených účinků.

Tato absence hodnocení karcinogenity nebo genotoxicity vakcín proti COVID-19 byla podnětem k systematickému přezkoumání a syntéze dostupných důkazů z let 2020–2025 týkajících se očkování proti COVID-19, infekce SARS-CoV-2 a rakoviny. Konkrétně jsme se snažili (i) kategorizovat zhoubné nádory hlášené v časové blízkosti očkování nebo infekce, (ii) vyhodnotit časové a klinické vzorce u různých typů nádorů z hlediska relevantních signálů u pacientů vystavených vakcínám proti COVID a (iii) nastínit možné imunologické a molekulární mechanismy, které by mohly být základem těchto jevů.

V publikované literatuře jsme identifikovali zprávy týkající se hematologických malignit, včetně lymfomů a leukémií, solidních nádorů, jako jsou rakoviny prsu, plic, slinivky břišní a gliových buněk, malignit spojených s viry, včetně Kaposiho sarkomu a Merkelova karcinomu, a vzácných onemocnění, jako jsou sarkomy, melanomy a adenoidní cystické karcinomy. Ačkoli počet studií nebo jejich časová souvislost neprokazuje příčinnou souvislost, je nyní naléhavě důležité pochopit, zda tyto souvislosti představují náhodu, imunitní dysregulaci nebo širší biologický účinek spojující infekci, očkování a rozvoj rakoviny.

Je důležité si uvědomit, že pokud jde o hlášené nežádoucí účinky a potenciální rizika, informovanost o tom, co se stalo, i když se to nakonec ukáže jako extrémně vzácné, je nezbytnou součástí informovaného souhlasu v době, kdy již neexistuje stav ohrožení veřejného zdraví v důsledku COVID-19. Riziko rakoviny pravděpodobně závisí na heterogenitě mezi jednotlivci, vlivu genetiky, prostředí a interakci sociálních determinantů zdraví, které se u jednotlivých osob liší, a právě v této oblasti by tento

článek mohl vytvořit základ pro budoucí studie zaměřené na zpřesnění individualizovaného rizika. Cílem tohoto článku je tedy systematicky syntetizovat a kontextualizovat poznatky z publikované literatury týkající se zhoubných nádorů časově souvisejících s očkováním proti COVID-19 nebo infekcí SARS-CoV-2, aniž by se pokoušel odhadovat riziko, stanovovat příčinné souvislosti nebo ovlivňovat individuální klinická nebo očkovací rozhodnutí.

VÝSLEDKY

Tento přehledový článek, pokrývající období od ledna 2020 do dubna 2025, nebyl koncipován s cílem odhadnout riziko nebo výskyt rakoviny, ani vyvodit kauzální závěry, ale spíše systematicky shromáždit, kategorizovat a kontextualizovat publikované zprávy o zhoubných nádorech časově souvisejících s očkováním proti COVID-19 nebo infekcí SARS-CoV-2. Bylo identifikováno 69 publikací [8, 20–87] popisujících zhoubné nádory nebo maligní progresi v časové souvislosti s očkováním proti COVID-19 nebo infekcí SARS-CoV-2, které zahrnovaly celkem 333 pacientů (s výjimkou studií na úrovni populace [8, 20]). Kromě toho byla identifikována jedna publikace na populační úrovni, která nabídla longitudinální hodnocení incidence rakoviny během pandemie a bezprostředně po ní [85]. Mezi 69 studiemi byla většina zpráv případovými zprávami o jednotlivých pacientech nebo malými sériemi (55/69, 81 %), s malým počtem systematických nebo narativních přehledů (3/69, 4,5 %), mechanistických / experimentálních studií (2/69, 3 %) a větších sérií případů, multicentrických nebo databázových analýz (8/69, 12 %) (Tabulka 1). V souladu s ranou fází detekce signálů je proto základní důkazní základna silně zaměřena na dokumentování výskytu potenciálně nežádoucích událostí a pozorování na úrovni případů generujících hypotézy, spíše než na populační epidemiologické studie.

Geografické rozložení

Zprávy pocházely z celé řady zemí v Asii, Evropě, na Středním východě, v Africe a v Severní a Jižní Americe. Zeměmi s nejvyšším počtem publikací byly Japonsko ($n = 11$) a Spojené státy americké ($n = 11$), následované Čínou ($n = 7$) a Itálií ($n = 4$). Další případy jednotlivých pacientů nebo malé série byly identifikovány ve Španělsku, Jižní Koreji, Saúdské Arábii, Indii, Nigérii, Brazílii, Turecku, Singapur, Libanonu, Egyptě, Bulharsku, Tchaj-wanu, Ukrajině, Íránu, Rusku, Řecku, Rakousku, Německu, Polsku/Ukrajíně, stejně jako v rámci multiinstitucionální nebo mezinárodní spolupráce. Toto široké geografické rozložení naznačuje, že hlášené časové souvislosti mezi očkováním proti COVID-19 nebo infekcí a onkologickými událostmi se neomezují na konkrétní region nebo systém zdravotní péče, ale byly pozorovány v různých klinických prostředích a diagnostických

infrastrukturách po celém světě.

Typy expozice: očkování versus infekce

Většina publikací identifikovaných při vyhledávání se zaměřovala na onkologické příhody vyskytující se po očkování proti COVID-19 (56/69; 89 %), zbytek popisoval souvislosti po infekci SARS-CoV-2 (5/69; 7 %) a infekci SARS-CoV-2 s předchozím očkováním (7/69; 10 %). Jedna publikace (1/69; 1 %) výslovně nespecifikovala, zda hlášená onkologická událost následovala po očkování, infekci SARS-CoV-2 nebo kombinaci obou expozic. Jednalo se o kazuistiku a mechanistické studie hodnotící chování nádoru po infekci, narušení imunitního systému nebo zrychlení onemocnění spolu s infekcí SARS-CoV-2, ale bez očkování, nebo spojené s infekcí SARS-CoV-2, ale s předchozím očkováním nebo posilovací dávkou. Převaha případových zpráv souvisejících s očkováním může odrážet spíše vzorec hlášení než srovnávací biologické riziko a dostupné údaje neobsahují dostatečné podrobnosti na individuální úrovni, aby bylo možné určit, zda a jak se onkologické reakce liší mezi infekcí a očkováním.

V publikované literatuře byly uváděné složení vakcín a typy expozice heterogenní, ale bylo možné je seskupit do širokých kategorií platform (obrázek 1). Mezi zprávami souvisejícími s vakcínami se většina týkala vakcín mRNA, přičemž přibližně 56 % se týkalo vakcíny Pfizer-BioNTech (BNT162b2) a 25 % vakcíny Moderna (mRNA-1273). Další 5 % se týkalo pacientů, kteří dostali produkty Pfizer i Moderna v různých dávkách. Druhou největší kategorií byly vakcíny s adenovirovým vektorem, včetně AstraZeneca (ChAdOx1/Covishield) (5,8 %), Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) (2,9 %) a ruské Sputnik-V (1,4 %). Nejméně zastoupené byly inaktivované vakcíny (např. Sinopharm BBIBP-CorV, CoronaVac nebo jiné přípravky) a studie, ve kterých nebyl uveden konkrétní typ vakcíny (2,6 % a 1,1 %). Toto rozložení naznačuje, že publikovaná literatura je silně zaměřena na platformy mRNA vakcín, zejména Pfizer-BioNTech a Moderna, které společně představují drtivou většinu zpráv souvisejících s vakcínami. Tento vzorec přesně odráží globální očkovací praxi, kde byly nejvíce rozšířené mRNA vakcíny. Relativně menší zastoupení adenovirových vektorových vakcín a inaktivovaných platform pravděpodobně odráží jak jejich omezenější použití v určitých regionech, tak odlišné postupy při podávání zpráv, spíše než srovnávací hodnocení biologického rizika.

Typy rakoviny a klinické spektrum

Přibližně 43 % (30/69) publikací uvádělo lymfoidní malignity, zahrnující jak lymfomy, tak leukémie (obrázek 2 a tabulka 2). Patřilo mezi ně široké spektrum lymfoidních novotvarů, jako je difúzní velkobuněčný B-buněčný lymfom (DLBCL), různé T-buněčné lymfomy (např. angioimunoblastický T-buněčný lymfom, subkutánní

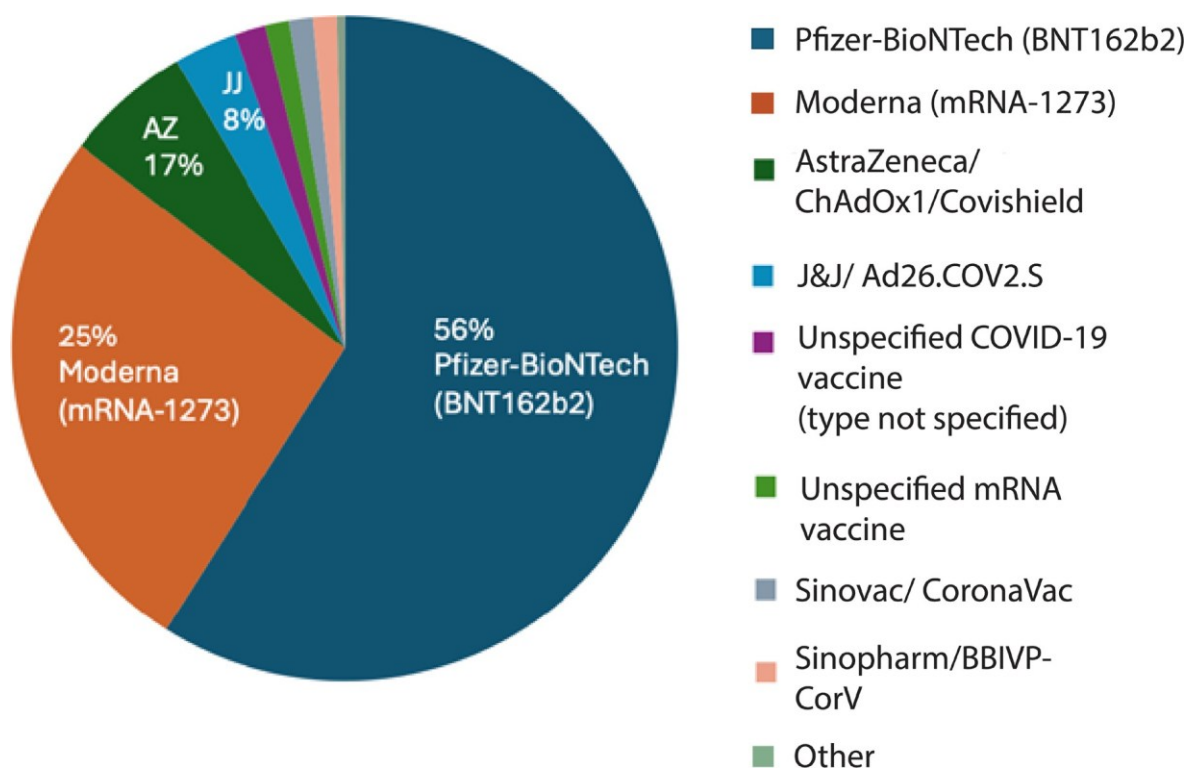
Tabulka 1: Souhrn zpráv spojujících očkování proti COVID-19 nebo infekci COVID-19 s rakovinou

Typ studie	N	% z celkového počtu (N = 69)	Komentáře
<i>Případové studie</i>	50	72	Dominantní typ studie; většinou popisy jednotlivých pacientů
<i>Série případů</i>	5	7	Obvykle 2–několik pacientů
<i>Systematické/narativní přehledy</i>	3	4	Shrnutí nebo syntézy literatury
<i>Kohortové/retrospektivní/observační populační studie</i>	8	12	Data ve větším měřítku (např. populační kohortová studie, kohortová studie v jednom centru)
<i>Mechanistické/translační studie (tkáň, organoidy, myši)</i>	3	4	Experimentální nebo preklinická mechanistická práce

pannikulitida-podobný T-buněčný lymfom), chronická lymfocytární leukémie/malý lymfocytární lymfom (CLL/SLL) a kožní T-buněčné lymfomy (CTCL). Několik zpráv zdůrazňovalo neočekávaně rychlý průběh, atypické projevy nebo neobvykle agresivní průběh onemocnění.

Solidní nádory tvořily 41 % publikací (28/69) a představovaly různorodou skupinu malignit, včetně melanomu, rakoviny prsu, rakoviny plic, glioblastomu a dalších gliových nádorů, sarkomů a různých orgánově specifických karcinomů, jako je rakovina pankreatu (obrázky 2 a 3). V několika zprávách autoři popisovali neobvykle rychlý nástup, recidivu s krátkou latencí nebo agresivní klinický průběh u typů nádorů, jako je adenokarcinom pankreatu a glioblastom; tyto pro tyto druhy rakoviny atypické rysy byly zdůrazněny jako významné časové pozorování.

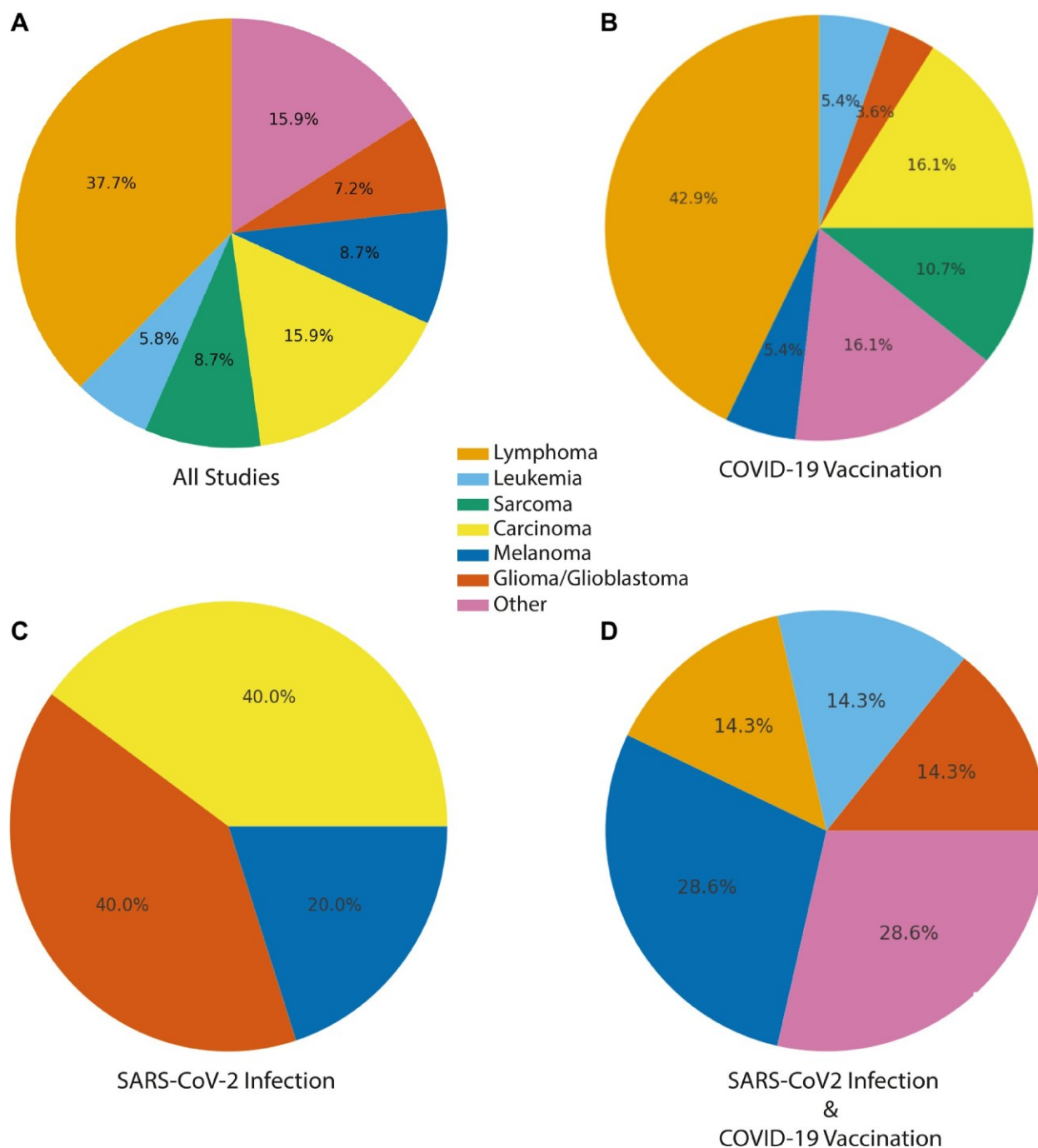
Část zpráv popisovala tvorbu nádorů nebo recidivu v místě nebo v blízkosti místa vpichu vakcíny, v oblasti deltového svalu, podpaží nebo drenážních lymfatických bazénů, včetně případů, kdy axilární lymfadenopatie souvisela s metastázami solidních nádorů. Nádorová onemocnění asociovaná s virem, jako je Kaposiho sarkom, Merkelův karcinom a EBV- pozitivní



Obrázek 1: Rozložení hlášených zhoubných nádorů podle typu vakcíny proti COVID-19. Rozložení vakcínových přípravků mezi očkováními pacienty s hlášeným nádorovým onemocněním po imunizaci proti COVID-19. Většina případů se týkala vakcín Pfizer-BioNTech (BNT162b2; 56 %) a Moderna (mRNA-1273; 25 %), následovaných vakcínami AstraZeneca/ChAdOx1 (Covishield; 17 %) a Johnson & Johnson/Ad26. COV2.S (8 %). Malá část hlášení se týkala vakcín Sinovac (CoronaVac), Sinopharm (BBIBP-CorV) nebo jiných inaktivovaných vakcín, jakož i nespecifikovaných typů mRNA nebo vakcín proti COVID-19. Převaha mRNA vakcín odráží jejich široké globální použití během studie.

lymfomy byly také identifikovány v několika zprávách. Zbývajících 16 % publikací (11/69) bylo zařazeno do kategorie „ostatní“ nebo „nespecifikované“, která zahrnovala smíšené nebo neurčité případy, nezhooubné

proliferace, studie odkazující na „rakovinu“, „nádor“ nebo „malignitu“ bez definitivní histopatologické klasifikace a analýzy na úrovni populace, ve kterých nebyl typ nádoru výslovně vymezen.



Obrázek 2: Rozložení zhoubných nádorů po očkování a po infekci podle typu nádoru. Rozložení hlášení o zhoubných nádorech nebo nádorových lézích časově souvisejících s očkováním proti COVID-19, infekcí SARS-CoV-2 nebo infekcí SARS-CoV-2 a očkováním. Výšečové grafy znázorňují poměrné zastoupení hlavních kategorií rakoviny, které byly pozorovány. (A) Ve všech studiích. (B) Očkování proti COVID-19, (C) infekce SARS-CoV-2 a (D) kombinace infekce SARS-CoV-2 a očkování proti COVID-19. Typy rakoviny byly sloučeny do sedmi hlavních kategorií. Karcinom zahrnuje: rakovinu prsu, rakovinu prostaty, rakovinu tlustého střeva, rakovinu slinivky břišní, rakovinu plic, Merkelův karcinom, gastrointestinální neoplazii/polypózu. Lymfom zahrnuje také lymfoidní neoplazie, kožní lymfoproliferativní poruchy, lymfoproliferativní poruchy. Ostatní zahrnují benigní nádory, pseudotumory, smíšené nádory, nádory srdce, zánětlivé a nespecifické nádory (např. myofibroblastické).

Tabulka 2: Klinicko-patologické spektrum lymfomů v hlášeních po očkování

Linie	Podtypy	Klíčové rysy
<i>T-buněčné lymfomy</i>	CTCL, LyP, ALCL, AITL, SPTCL, typ TFH, PCGDTCL, T-ALL, T-buněčné NOS	Převažují kožní a TFH-odvozené entity; několik v místech vpichu; mnoho indolentních nebo samovolně se hojících (CD30 ⁺).
<i>B-buněčné lymfomy</i>	DLBCL, folikulární, MZL, CLL	Primárně DLBCL; často nodální nebo axilární po mRNA vakcíně; typicky de novo; většina léčena R-CHOP.
<i>NK/NK-T-buněčné lymfomy</i>	ENKL (nosní typ), překrývání NK/T	EBV ⁺ nosní léze; jedna částečná odpověď na SMILE + ozařování; naznačuje reaktivaci EBV.
<i>Smíšené/nеспециfikované LPD</i>	Velká „nespecifikovaná/jiná“ kohorta ze systematického přehledu (Cui 2024) a PCLD	Souhrnné údaje bez rozlišení buněčné linie; převážně literatura nebo série registrů.

Konkrétní příklady nádorových onemocnění a jejich souvislost s očkováním proti COVID

Lymfom

Cavanna et al. [26] uvádí přehled osmi pacientů, u kterých se po očkování proti COVID-19 vyvinul non-Hodgkinův lymfom (tabulka 3), z toho čtyři muži a čtyři ženy. Pět pacientů bylo očkováno vakcínou BNT162b2 (Pfizer), jeden vakcínou ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca, Cambridge, Velká Británie) jeden vakcínou mRNA 1273/Spikevax (ModernaTX) a jeden pacient rekombinantní vakcínou COVID-19 na bázi virového vektoru adenoviru typu 26 (Ad26) neschopného replikace (Janssen Pharmaceuticals, Beerse, Belgie). Jeden z případů NHL se projevil velkou adenopatií pravé podpažní jamky krátce po očkování proti COVID-19 (obrázek 3A).

Sekizawa et al. [28] popisují případ marginálního zónového B-buněčného lymfomu u 80leté japonské ženy, která se dostavila s pravostrannou temporální masou, která se objevila ráno po podání první dávky mRNA vakcíny proti COVID-19 (BNT162b2) (obrázek 3B). Masa se postupně zmenšovala, ale přetrvávala i 6 týdnů po první vakcinaci (3 týdny po druhé vakcinaci). Při první návštěvě ultrazvukové vyšetření odhalilo velikost masy $28,5 \pm 5,7$ mm a počítačová tomografie odhalila mnohočetné lymfadenopatie v pravé příušní, podčelistní, krční a nadklíčkové oblasti. Tento případ naznačuje možnost, že počáteční masa nemusí být složena výhradně z rakovinných buněk a může obsahovat prvky reakce hostitele, které mohou omezit její progresi v závislosti na imunitních nebo jiných faktorech. V tomto případě měla pacientka po očkování vakcínou BNT162B2 proti COVID-19 marginální zónový B-buněčný lymfom.

Sarkom

Bae et al. [21] popsali vývoj sarkomu vysokého stupně po druhé dávce vakcíny Moderna. Jednalo se o 73letou ženu s anamnézou hypertenze, hyperlipidémie a renálního angiomyolipomu, stav po resekci v roce 2019, u které se v posledních dvou týdnech zhoršil otok pravé horní končetiny. Otok si všimla dva až čtyři dny po podání druhé dávky vakcíny Moderna, a to 1 cm od místa předchozí injekce. Fyzikální vyšetření odhalilo 6 cm velkou kruhovou, pohyblivou, měkkou masu v pravé horní končetině. (Obrázek 3C). Li et al. [23] popsali vývoj klasického kožního Kaposiho sarkomu u 79letého muže po první dávce vakcíny ChAdOx1 nCov-19, bez předchozí infekce SARS-CoV-2 nebo anamnézy infekce HIV. Pacientovi se na nohou a chodidlech objevilo několik lividních papul, které byly histopatologicky potvrzeny jako KS (obrázek 3D). Léčba zahrnovala radioterapii a sekvenční chemoterapii doxorubicinem. Potenciální reaktivace latentního HHV-8 vakcínou je naznačena mechanismy zahrnujícími spike protein SARS-CoV-2 a adenovirový vektor, které mohou vyvolat imunitní reakce a zánětlivé procesy.

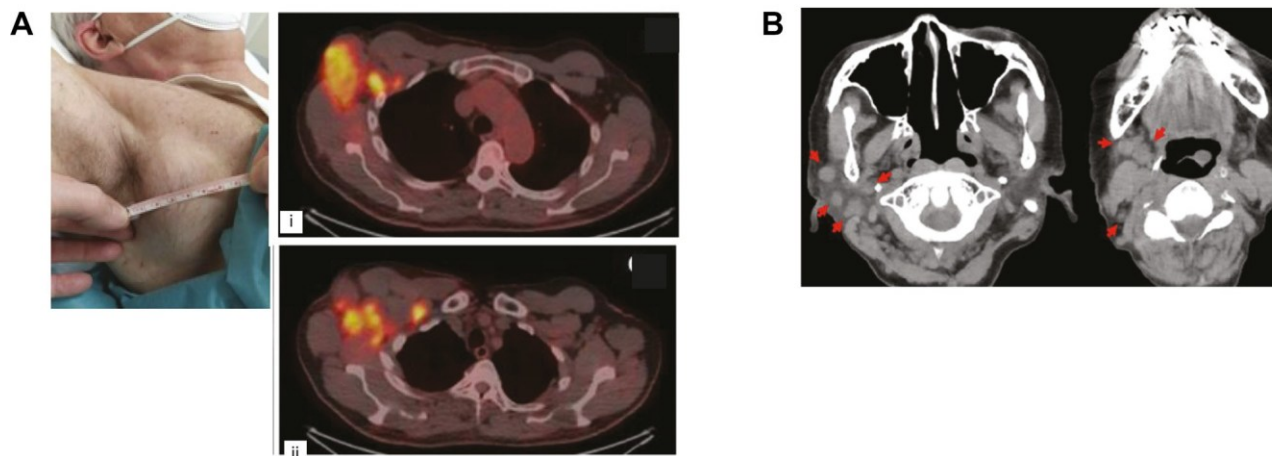
Karcinom

Abue et al. [32] popisují sérii 96 případů pacientů s diagnózou adenokarcinomu pankreatu (obrázek 3E). Opakovaná posilovací očkování proti COVID-19 byla spojena s horším celkovým přežitím u pacientů s rakovinou pankreatu. Analýza odhalila, že vysoké hladiny IgG4 vyvolané očkováním korelují se špatnou prognózou. Sano [36] popsal případ 85leté ženy, u které se do jednoho měsíce po 6. dávce očkování (Pfizer-BioNTech) objevila asymptomatická kožní léze na pravé straně hrudníku. Pacientce byla dva roky předtím diagnostikována rakovina pravého prsu a podstoupila částečnou mastektomii, hormonální terapii a byla považována za vyléčenou. Léze byla potvrzena jako kožní metastáza, která se pravděpodobně vyvinula v důsledku potenciální lokální recidivy v chirurgických okrajích (obrázek 3F).

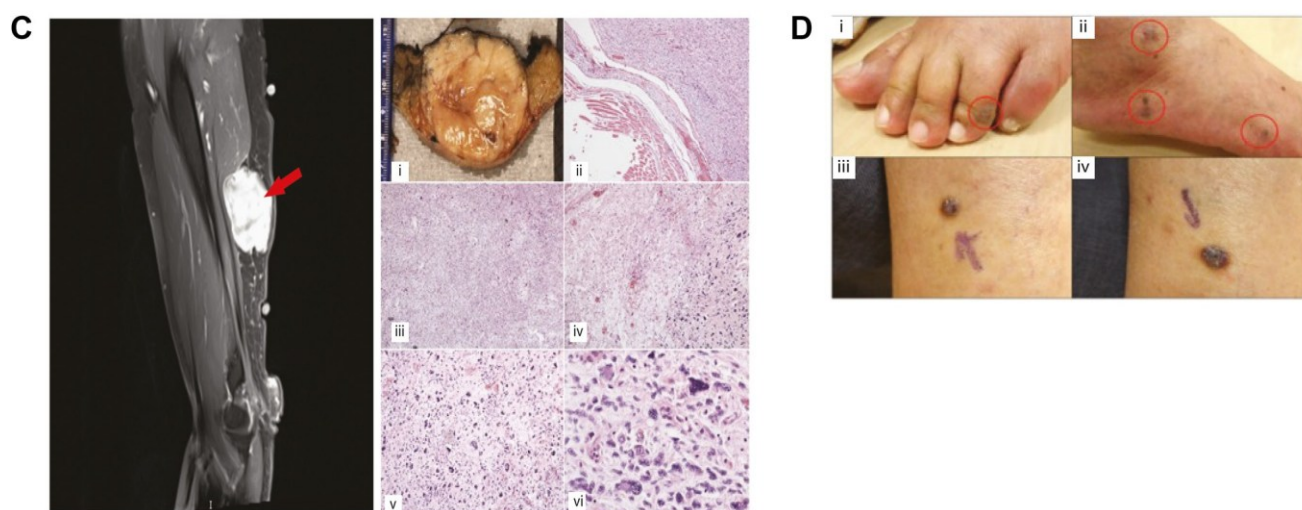
Melanom

Wagle et al. [56] popsali případ 49letého indického muže, u kterého došlo k rychlému zhoršení zraku den po podání druhé dávky vakcíny BNT162b2 mRNA COVID-19 (Pfizer–BioNTech, USA). Oční vyšetření odhalilo sekundární glaukom s uzavřeným úhlem, bulózní odchlípení sítnice a rozsáhlé nitrooční krvácení. Oční zobrazovací vyšetření a potvrzené magnetické rezonance (MRI) odhalily nejasně ohraničenou heterogenní subretinální lézi, přičemž histopatologie potvrdila nekrotický uveální melanom (obrázek 3G). Gullotti et al. [55] také popsali jinak zdravého 53letého muže, který se krátce po podání vakcíny proti COVID-19 dostavil s ipsilaterální axilární lymfadenopatií a souvisejícími obtížemi. Aspirační biopsie provedená do dvou měsíců od očkování odhalila metastatický melanom a následně 18F-FDG PET/CT zobrazování prokázalo intenzivní hypermetabolickou axilární a supraklavikulární lymfadenopatii bez identifikace primárního nádoru (obrázek 3H).

LYMPHOMA



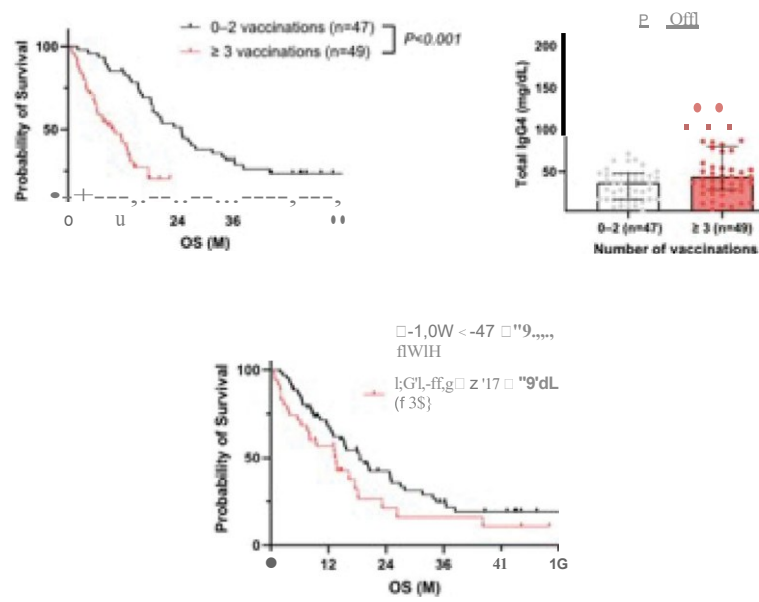
SARCOMA



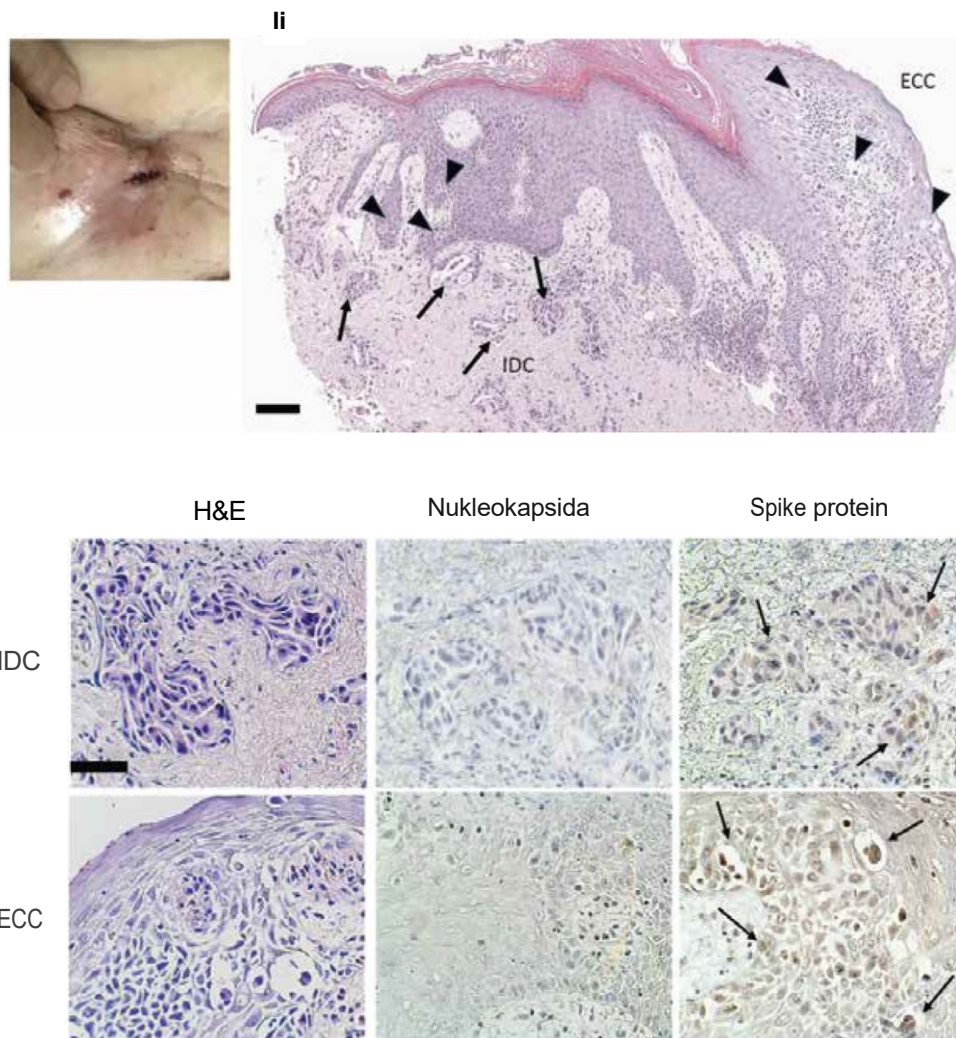
Obrázek 3: Reprezentativní příklady nádorových onemocnění hlášených v časové souvislosti s očkováním proti COVID-19. Obrázky byly reprodukovány s povolením (doplňková tabulka 1). Lymfom: (A) Axilární adenopatie a i) 18-FDG-PET/CT na počátku studie v pravé axilární adenopatické mase a ii) v několika axilárních adenopatiích a následná diagnóza NHL po očkování. Obrázek reprodukován z Cavanna et al., *Medicina*, 2023. © MDPI. (B) Temporální masa po první dávce BNT162b2 s přetrvávající lymfadenopatií na zobrazovacích vyšetřeních. Axialní počítačová tomografie ukazuje (i, ii) submandibulární a jugulární oblasti. Obrázek reprodukován z Sekizawa et al., *Front Med*, 2022. © Frontiers. Sarkom (C) Vysoce maligní sarkom vzniklý v blízkosti místa vpichu. 6 cm velká masa v pravé horní části paže po druhé dávce vakcíny Moderna, v blízkosti předchozího místa vpichu; patologie potvrdila vysoce maligní sarkom. Obrázek upraven s povolením z Bae et al., *Cureus*, 2023 © Springer Nature. (D) Klasický kožní Kaposiho sarkom upraven z Li et al. *Front Med*, 2022 © Frontiers. U 79letého muže se po první dávce vakcíny ChAdOx1 objevily fialové papuly na nohou; biopsie potvrdila KS. Léčba zahrnovala radioterapii a doxorubicin. Klinické snímky Kaposiho sarkomu (i) s tmavě hnědými makulami na levé noze, (ii) pravé noze a většími načervenalými erytematózními papulami na levém lýtku (iii, iv). Karcinom (E) V kohortě 96 pacientů opakované posilovací očkování korelovalo s horším celkovým přežitím a zvýšenou hladinou IgG4 u adenokarcinomu pankreatu. Kaplanova-Meierova analýza 96 pacientů s PC se známou vakcinační anamnézou a naměřenými hladinami IgG4, celkové hladiny IgG4 podle počtu vakcinací a Kaplanova-Meierova analýza u pacientů s PC podle hladin IgG4. Obrázek upraven s povolením od Abue et al. *Cancers* 2025 © MDPI. (F) Případ metastatického karcinomu prsu na kůži exprimujícího spike protein SARS-CoV-2. Histopatologie kožních metastáz spolu s IHC pro nukleokapsidový a spike protein. Obrázky upraveny podle Sano, S., *J. Derm Sci*, 2025. © Elsevier. Melanom (G) Makroskopické vyšetření vzorku ukazuje rozsáhlé nitrooční krvácení postihující přední i zadní komoru, doprovázené úplným odchlípením sítnice. Řez obarvený H&E ukazuje

KARCINOM

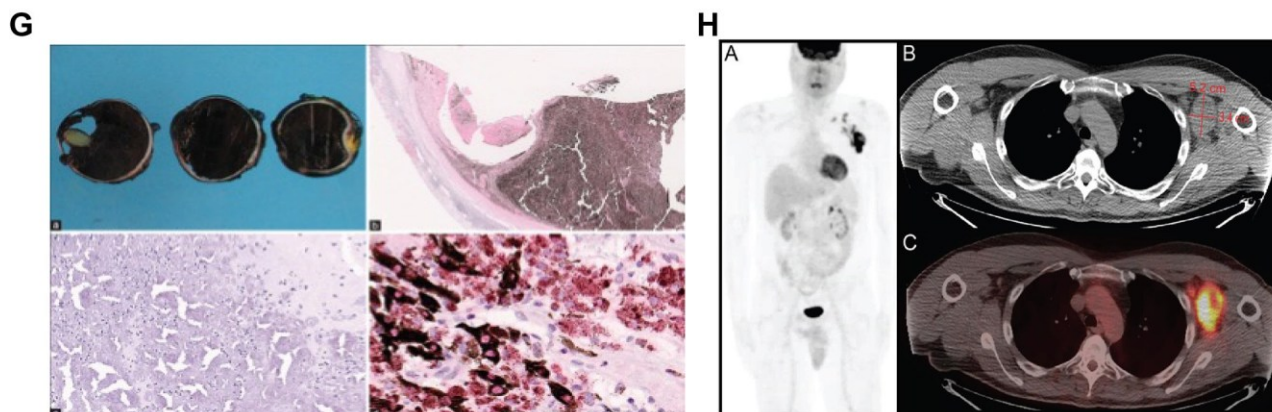
E



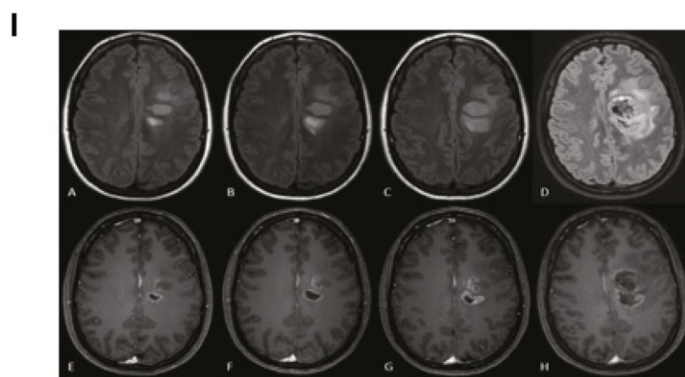
F



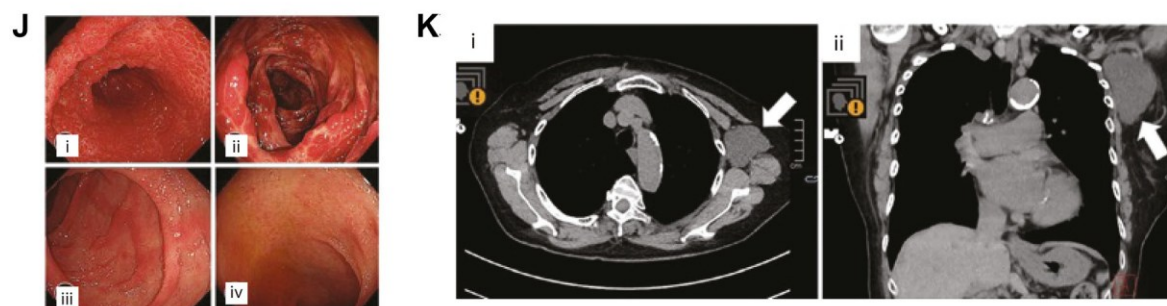
MELANOMA



GLIOBLASTOMA



OTHER



silně degenerovaná, nekrotická melanocytární léze s rozsáhlou nekrózou v melanocytárním nádoru. IHC SOX10 potvrzuje přítomnost melanocytárních buněk obsahujících cytoplazmatický melanin, rozptýlených mezi četnými SOX10-negativními melanofágy. Obrázek upraven s povolením od Wagle et al. Indian J Ophthalmo 2022 © Wolters Kluwer. (H) PET snímek s maximální intenzitou ukazuje výrazně zvýšenou akceptaci radioaktivního indikátoru v levých axilárních a supraklavikulárních lymfatických uzlinách. Reprezentativní axiální CT a odpovídající fúzané PET/CT snímky zdůrazňují dominantní uzlinové konglomeráty. Pacient byl očkovan proti COVID-19 do levého ramene během dvou měsíců před pořízením snímků. Obrázek upraven podle Gullotti et al. Radiol Case Rep. 2022 © Elsevier. Glioblastom (I) Dva pacienti (ve věku 40 a 31 let) se krátce po očkování mRNA dostavili s novými neurologickými deficity a masami v čelním laloku. Obrázek převzat z O'Sullivan et al. J of Neurology. 2021 © Elsevier. Ostatní (J) Gastrointestinální polypóza identifikovaná po očkování proti COVID-19. Obrázek upraven s povolením Kim et al. Clin Endosc 2024 © Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (K) Axilární lymfangiom u 80leté ženy tři měsíce po druhé dávce vakcíny Pfizer-BioNTech; zobrazovací vyšetření odhalilo cystický lymfangiom. Obrázek upraven s povolením Sasa et al. Surg Case Rep 2022 © Springer Nature.

Tabulka 3: Souhrn případových studií popisujících maligní lymfom po očkování mRNA COVID-19

Případ N	Pohlaví/věk (rok)	Doba od očkování do nástupu lymfoproliferativní poruchy	Histopatologické vyšetření	Typ vakcíny proti COVID-19	Místo a průměr lymfadenopatie	Léčba lymfomu
1	M/67	1 den po 1 dávce	DLBCL	BNT162b2	Levá podpaží 6,0 cm	Chemoterapie plus rituximab
2	F/80	2 dny po 1 dávce	DLBCL	BNT162b2	Levá podpaží 4,1 cm	Chemoterapie plus rituximab
3	F/58	7 dní po 2 dávkách	DLBCL	BNT162b2	Levá krční oblast 4 cm	Radikální chirurgický zákrok plus radioterapie
4	M/53	3 dny po 1 dávce	Extranodální NK/T-buněčný lymfom	BNT162b2	Erozivní léze horního rtu do 5 mm	Chemoterapie plus radioterapie
5	M/51	7 dní po 1 dávce	EBV-pozitivní DLBCL	ChAdox1 nCOV-19	Mediastinální masa 5 cm	Rituximab
6	F/28	„Několik dní po 1 dávce“	SPTCL	Ad26 na bázi virového vektoru	Místo vpichu, horní část paže	Cyklosporin plus prednison
7	F/80	1 den po 1 dávce	EMZL	BNT162b2	Pravá temporální masa	Bez léčby
8	M/76	10 dní po posilovací dávce	PC-ALCL	mRNA-1273*	Pravá paže, horní vnější povrch, 6 cm	Bez léčby

Tabulka převzata z Cavanna et al., Medicina, 2023. © MDPI. Zkratky: ALCL: anaplastický velkobuněčný lymfom; DLBCL: difúzní velkobuněčný B-lymfom; EBV: Epstein-Barr virus; EMZL: extranodální lymfom marginální zóny; PC-ALCL: primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom; SPTCL: subkutánní pannikulitida podobný T-buněčný lymfom. * Dvě předchozí dávky vakcíny byly BNT162b2.)

Glioblastom

Tosun et al. [29] popsali případ 40letého muže s levostrannou hemiparézou. Tři týdny předtím byl očkován proti COVID-19. MRI mozku odhalilo centrální cystickou nekrotickou lézi s nejasnými okraji v pravém frontálním laloku, která byla mírně zvýrazněna kontrastní látkou a obklopena menšími nodulárními lézemi.

O Sullivan et al. [84] také popisují případ 31leté ženy, která poprvé zaznamenala mírnou slabost pravé nohy asi 7 dní po podání první dávky mRNA vakcíny proti COVID-19 (Comirnaty® BioNTech Manufacturing GmbH, Německo). Po očkování nejprve hlásila mírnou ospalost a bolesti hlavy bez horečky, které odezněly do 24 hodin. Po podání druhé intramuskulární dávky vakcíny, 21 dní po první, se již existující slabost pravé nohy rychle zhoršila a byla doprovázena silnými bolestmi hlavy a nočními zimnicemi. Neurologické vyšetření 28. den ukázalo mírnou centrální parézu pravé nohy a necitlivost plantární plochy chodidla (obrázek 3I).

Další

Kim et al. [31] popisují dva případy gastrointestinální polypózy (Cronkhite–Canada syndrom) krátce po podání posilovací vakcíny mRNA proti COVID-19. Oba pacienti vykazovali četné erytematózní polypy žaludku a tlustého střeva s atrofií klků v celém tenkém střevě (obrázek 3J). Autoři poznamenávají, že načasování, autoimunitní rysy a reakce na steroidy zvyšují možnost, že mRNA vakcinace může u geneticky náchylných jedinců vyvolat Cronkhite–Canada syndrom, což vyžaduje klinickou ostrážitost.

Sasa et al. [33] reportuje o axilárním lymfangiomu po COVID-19 u japonské ženy ve věku 80 let, která v roce 2021 dostala druhou injekci vakcíny Pfizer-BioNTech COVID-19 do levého deltového svalu (obrázek 3K). Měla anamnézu rakoviny pravého prsu (T1N0M0) a v 70. letech podstoupila operaci prsu se zachováním prsu a biopsii sentinelové uzliny. Pooperační kontrolní vyšetření pokračovala a až do roku 2021 nebyly pozorovány žádné známky recidivy, včetně levé axilární oblasti. Nebyly zjištěny žádné známky traumatu levé axilární oblasti. Její časná nežádoucí reakce po očkování byla mírná bolest v místě vpichu v den očkování a následující den. Tři měsíce po druhé vakcinaci však zaznamenala otok levé axily.

De novo onemocnění versus recidiva nebo progresse

Většina publikací, včetně všech výše uvedených příkladů, popisovala de novo malignity nebo zjevné „odhalení“ nebo aktivaci dříve subklinického onemocnění. Menší podskupina se zaměřovala převážně na recidivu, progresi nebo metastatickou reaktivaci u pacientů s dokumentovanou anamnézou rakoviny. Další 13 publikací uvádělo smíšené kohorty, včetně nových diagnóz i recidiv, nebo poskytovalo explicitní kvantifikaci obou kategorií. Pouze jedna publikace nerozlišovala jasně mezi nově vzniklým a recidivujícím onemocněním.

Celkově tyto vzorce naznačují, že pozorovaný signál v literatuře se neomezuje pouze na recidivu nebo vzplanutí známých malignit. Spíše značná část zpráv zahrnuje první diagnózy rakoviny časově související s očkováním proti COVID-19 nebo infekcí SARS-CoV-2, což zdůrazňuje potřebu vyhodnotit potenciální mechanismy, které by mohly přispívat k zahájení, odhalení nebo zrychlení onemocnění.

Načasování nástupu

Ve všech zahrnutých studiích se doba nástupu rakoviny po očkování proti COVID-19 značně lišila, což naznačuje, že latence nebyla omezena na jediné časné období. Přibližně polovina případů popisovala diagnózy, které se objevily během 2–4 týdnů po očkování, přičemž některé byly hlášeny již po 7–14 dnech. Mnoho zpráv však také dokumentovalo delší intervaly, včetně diagnóz 2–3 měsíce, 4–6 měsíců a více než osm měsíců po očkování. Je důležité si uvědomit, že zprávy s krátkými intervaly jsou ze své podstaty častěji uznávány a publikovány jako časově významné.

Kromě toho v mnoha zprávách popisujících diagnózy během prvního měsíce došlo k události po druhé dávce nebo posilovací dávce, což komplikuje přiřazení k jakékoli konkrétní expozici a znemožňuje definici jednotné latence. Multicentrické analýzy často

charakterizovaly latentní období jako variabilní, trvající týdny až měsíce, a několik přehledů nebo studií na úrovni populace uvádělo průměrné intervaly nástupu přibližně 8–9 týdnů.

Rychlost růstu nádorů se mezi jednotlivými typy nádorů výrazně liší, od nejrychleji rostoucích lymfomů a leukémií po pomaleji rostoucí solidní nádory [87–92]. Zatímco v některých publikovaných případech je diagnóza stanovena během několika týdnů po očkování, v širší literatuře se uvádí latence trvající několik měsíců, často v souvislosti s kumulativní expozicí. Tyto pozorování je proto nejlépe interpretovat jako popisná a generující hypotézy, což podtrhuje potřebu standardizovaných definic latence a systematického hodnocení v odpovídajících kontrolovaných studiích.

Studie na úrovni populace a studie založené na registrech

Tři rozsáhlé analýzy na úrovni populace poskytly širší epidemiologický kontext, který doplňuje literaturu založenou na konkrétních případech. Dvě retrospektivní studie na úrovni populace, jedna v Itálii [20] a jedna v Jižní Koreji [8], kvantifikovaly trendy výskytu rakoviny a úmrtnosti mezi očkovanou populací. Kim et al. [8] analyzovali přibližně 8,4 milionu osob v letech 2021 až 2023, aby pomocí databáze jihokorejské Národní zdravotní pojišťovny vyhodnotili kumulativní výskyt rakoviny v průběhu jednoho roku po očkování proti COVID-19. Autoři uvedli statisticky významné souvislosti mezi očkováním a šesti konkrétními druhy rakoviny, včetně rakoviny štítné žlázy (HR 1,35), žaludku (HR 1,34), tlustého střeva a konečníku (HR 1,28), plic (HR 1,53), prsu (HR 1,20) a prostaty (HR 1,69), a to pomocí párování skóre pravděpodobnosti a multivariabilních Coxových modelů proporcionálních rizik. Souvislosti se lišily podle platformy vakcíny, přičemž mRNA vakcíny byly spojeny s rakovinou štítné žlázy, tlustého střeva a konečníku, plic a prsu a cDNA/adenovirové vakcíny s rakovinou štítné žlázy, žaludku, tlustého střeva a konečníku, plic a prostaty; heterologní očkování bylo spojeno s rakovinou štítné žlázy a prsu. Stratifikované analýzy naznačily modifikaci účinku podle pohlaví a věku a analýzy posilovacích dávek identifikovaly zvýšené riziko rakoviny žaludku a slinivky břišní. Autoři zdůraznili, že i přes úpravu o naměřené confoundery, reziduální confounding, detekční zkreslení a omezené sledování brání kauzálnímu závěru a že výsledky by měly být interpretovány jako epidemiologické asociace vyžadující další studium, nikoli jako důkaz rizika rakoviny vyvolaného vakcínou.

Acuti Martellucci et al. [20] hodnotili souvislosti mezi očkováním proti SARS-CoV-2, úmrtností ze všech příčin a hospitalizací pro rakovinu pomocí multivariabilních Coxových modelů proporcionálních rizik v retrospektivní kohortové studii zahrnující 296 015 obyvatel provincie Pescara v Itálii, kteří byli sledováni po dobu až 30 měsíců (červen 2021–prosinec 2023). Bylo zjištěno, že hospitalizace z důvodu rakoviny jakéhokoli

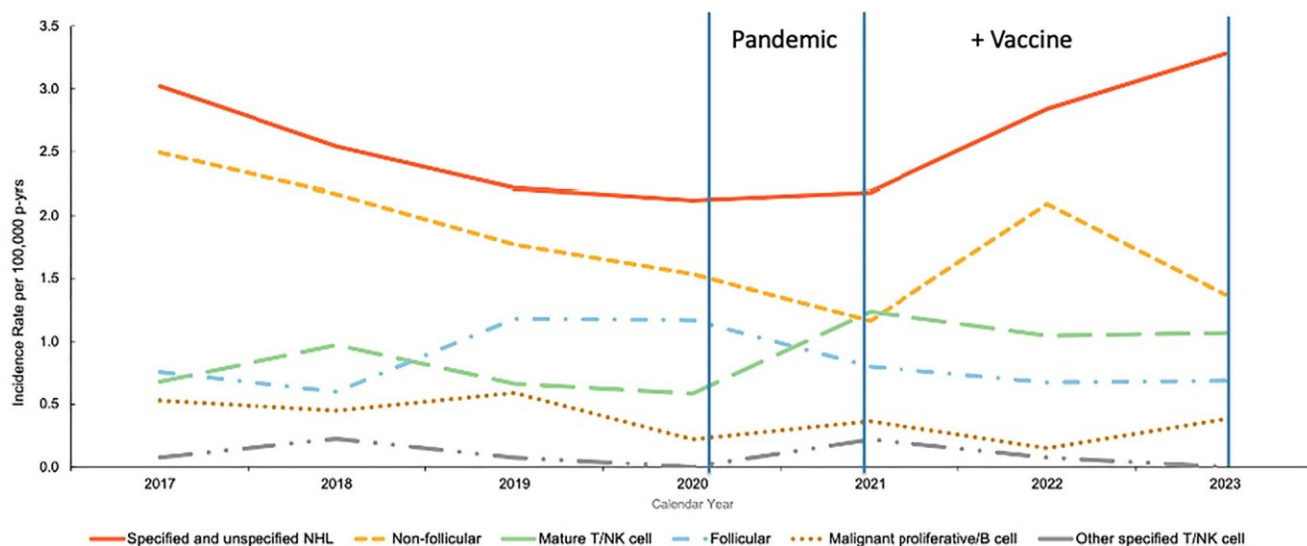
typu byla mírně vyšší u očkováných osob ve srovnání s neočkovánými (≥ 1 dávka: HR 1,23, 95% CI 1,11–1,37; ≥ 3 dávky: HR 1,09, 95% CI 1,02–1,16), přičemž zvýšení specifické pro dané místo bylo pozorováno především u kolorektálního karcinomu (HR 1,35), karcinomu prsu (HR 1,54) a karcinomu močového měchýře (HR 1,62) po ≥ 1 dávce a u karcinomu prsu a močového měchýře po ≥ 3 dávkách. Tyto souvislosti se lišily podle pohlaví, předchozí infekce SARS-CoV-2, typu vakcíny a doby mezi očkováním a výsledkem a byly oslabeny nebo obráceny, když byla použita delší minimální latence 365 dnů. Analýzy byly upraveny s ohledem na věk, pohlaví, předchozí infekci SARS-CoV-2 a vícečetné komorbidity (včetně kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, CHOPN, onemocnění ledvin a předchozího nádorového onemocnění), ale postrádaly informace o klíčových faktorech ovlivňujících chování a využívání zdravotní péče, jako je kouření, screening nádorových onemocnění a chování při vyhledávání zdravotní péče. Autoři výslovně poznamenávají, že zbytkové zkreslení, zkreslení HVE, zkreslení detekcí a spoléhání se na údaje o hospitalizaci jako zástupný ukazatel výskytu rakoviny omezují kauzální interpretaci, a charakterizují výsledky jako předběžné a generující hypotézy, nikoli jako důkaz rizika rakoviny vyvolaného vakcínou. Obě studie poskytují spíše rané asociace na úrovni populace než kauzální odhady a zdůrazňují význam dlouhodobého sledování a molekulární korelace pro rozlišení skutečných biologických účinků od zkreslení způsobených zdravotním systémem nebo chováním.

Kromě těchto studií na úrovni populace byla identifikována také nedávná zpráva Divize zdravotního dohledu ozbrojených sil USA (AFHSD), která představila analýzy incidence non-Hodgkinova lymfomu (NHL) na úrovni populace mezi aktivními členy ozbrojených sil USA v letech 2017 až 2023 [85]. Ministerstvo obrany USA (DoD) nařídilo očkování proti COVID-19 pro všechny aktivní vojáky (~1,3 milionu) počínaje koncem roku 2020, přičemž téměř úplné součinnosti bylo dosaženo

v polovině roku 2020; tato kohorta nabízí vzácný longitudinální pohled na výskyt rakoviny během tohoto přechodu. Na základě údajů z Defense Medical Surveillance System (DMSS) autoři vypočítali roční míry výskytu (IR) na 100 000 osobo/roků a případy rozdělili podle podtypu lymfomu. Interval 2017–2020 představuje převážně výchozí stav před očkováním, zatímco 2021–2023 odráží výskyt rakoviny po pandemii u plně očkováných osob [86] (Obrázek 4).

Je pozoruhodné, že nárůst zralých T/NK-buněčných lymfomů začal v období přechodu 2020–2021, které zahrnuje období infekce COVID-19 a začátek rozsáhlého očkování v armádě. Od roku 2021 byl zaznamenán přibližně 50% nárůst specifikovaných/nеспециfikovaných a nefolikulárních podtypů NHL, doprovázený trvale zvýšeným výskytem zralých T/NK-buněčných lymfomů ve srovnání s předpandemickými lety. Autoři pozorované změny v incidenci NHL nepřisuzovali očkování ani infekci a analýza nebyla navržena tak, aby stanovila příčinnou souvislost na individuální úrovni. Z této analýzy časových trendů nelze vyloučit změny v diagnostických postupech, přístupu ke zdravotní péči a jejím využívání ani pandemické narušení rutinní lékařské péče, stejně jako u jiných analýz provedených během pandemie. Tyto poznatky však poskytují popisné časové trendy v rámci jedinečné a vysoce strukturované populace a vytvářejí epidemiologický rámec pro budoucí kontrolované analýzy.

Celkově lze říci, že tyto analýzy na úrovni populace v kombinaci s literaturou založenou na konkrétních případech naznačují, že neobvyklý výskyt rakoviny vyžaduje další prospektivní hodnocení, aby se zjistilo, zda očkování proti COVID-19 představuje měřitelné riziko rakoviny, nebo pouze odráží zkreslení v oblasti sledování a hlášení.



Obrázek 4: Roční incidence podtypů non-Hodgkinova lymfomu (NHL) u aktivních členů ozbrojených sil USA, 2017–2023. Obrázek převzat z Russell et al. [85] s využitím údajů z Defense Medical Surveillance System, které ukazují nárůst specifikovaných/nespecifikovaných podtypů NHL a zralých T/NK buněk. Svislé čáry označují klíčové časové body: začátek pandemie COVID-19 (počátek roku 2020) a začátek povinného očkování Ministerstva obrany (konec roku 2020–počátek roku 2021).

MATERIÁLY A METODY

V období od ledna 2020 do dubna 2025 bylo provedeno komplexní vyhledávání v mezinárodní literatuře pomocí databází PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar a React19. Mezi způsobilé publikace patřily kazuistiky, série kazuistik, kohortové nebo populační analýzy, systematické přehledy a mechanistické nebo preklinické studie, které popisovaly buď (i) nově vzniklé, recidivující nebo rychle progredující malignity časově spojené s očkováním proti COVID-19 nebo infekci SARS-CoV-2, nebo (ii) experimentální důkazy naznačující, že očkování nebo infekce vyvolávají imunitní poruchy v onkogenních, proliferativních nebo metastatických procesech.

Počáteční vyhledávání v PubMed pomocí konvenčních kombinací klíčových slov, jako jsou „vakcína proti COVID-19 a rakovina“, „očkování a rakovina“, „vakcína proti COVID-19 a nádor“ nebo termíny specifické pro rakovinu v kombinaci s „vakcínou proti COVID-19“, přineslo málo nebo žádné indexované výsledky. I když byly známy případové zprávy použity jako kotvy pro „podobné články“, PubMed nevyhledal žádné související záznamy. To poukázalo na strukturální omezení standardních indexačních cest a vyžadovalo širší, strategičtější přístup k vyhledávání.

Obecné vyhledávání na internetu (např. Google) při zadání dotazu „vakcína proti COVID a rakovina“ nabídlo automaticky generované shrnutí AI, které uvádělo, že hlavní zdravotnické agentury, včetně Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) a Národního institutu pro rakovinu (NCI), doporučují očkování proti COVID-19 pro osoby s rakovinou a tvrdí, že vakcíny jsou pro tuto populaci považovány za bezpečné a není důvod se domnívat, že by způsobovaly rakovinu nebo urychlovaly její recidivu. Proto byla použita rozšířená vyhledávací strategie kombinující obecné a nádorově specifické termíny, včetně: „COVID-19“, „SARS-CoV-2“, „spike“, „očkování“, „vakcína“, „nádor“, „rakovina“, „neoplazie“, „malignita“, „recidiva“, „progrese“, „lymfom“, „leukémie“, „melanom“, „gliom“, „adenokarcinom“, „sarkom“, „Kaposi“, „Merkelova buňka“, „srdeční“ a související deskriptory. Databáze byly prohledávány pomocí booleovských operátorů, různých pořadí termínů a variant MeSH/non-MeSH, aby se překonalo neúplné označování nebo atypické indexování případových zpráv.

Studie byly zahrnuty bez ohledu na věk pacienta, pohlaví, geografickou oblast, histologii nádoru nebo platformu vakcíny (mRNA, virový vektor nebo inaktivovaná). Kritéria pro vyloučení zahrnovala komentáře, korespondenci s názory, čistě teoretické články bez klinických nebo experimentálních údajů a duplicitní záznamy případů v různých publikacích. Studie označené jako „související s COVID“ nebo „vztahující se k COVID“, zejména u nádorů srdce, nakonec popisovaly pacienty, kteří byli testováni negativně na SARS-CoV-2 [93]. Z důvodu metodické konzistence jsme takové zprávy

vyloučili z části analýzy zaměřené na infekce, protože chybělo virologické potvrzení, vylučující přiřazení pozorované malignity k aktivní nebo nedávné infekci. Referenční seznamy systematických přehledů a rozsáhlejších kompilací případů byly ručně prozkoumány s cílem identifikovat sekundární citace, které nebyly zachyceny v primárním vyhledávání. Všechny zahrnuté články byly v rámci možností nezávisle ověřeny v databázi PubMed, aby se potvrdil stav indexace a zajistila úplnost.

Mechanistické hypotézy spojující očkování proti COVID-19 nebo infekci s onkogenními událostmi

Výše popsané případové studie a nové údaje na úrovni populace mohou představovat raný signál možné souvislosti mezi očkováním nebo infekcí a rakovinou, která si zaslouží další vyšetření. To vyvolává otázku: Pokud existuje souvislost, jaký by mohl být její mechanistický základ?

Viry mohou způsobit rakovinu [94–97]. Vztah mezi virovou infekcí a rakovinou byl dobře zdokumentován u lidského papilomaviru (HPV), který způsobuje rakovinu děložního čípku, rakovinu hlavy a krku, stejně jako rakovinu konečníku, která se vyskytuje častěji u osob infikovaných virem HIV. Virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV) způsobují rakovinu jater. Virus Epstein-Barrové (EBV) způsobuje rakovinu nosohltanu, Burkittův lymfom a další druhy rakoviny. Lidský herpesvirus KSHV/HHV-8 způsobuje Kaposiho sarkom, virus lidské T-buněčné leukémie (HTLV-1) způsobuje T-buněčnou leukémii nebo lymfom u dospělých a virus Merkleových buněk (MCV) způsobuje rakovinu kůže Merkleových buněk. Několik virů je podezřelých z vyvolávání rakoviny, včetně SV40 (mezoteliom, primární rakovina mozku a kostí, mimo jiné) a HCMV (glioblastom, medulloblastom, rakovina prsu, tlustého střeva a prostaty). HIV je silně asociován s Kaposiho sarkomem, rakovinou děložního čípku, lymfomem, rakovinou konečníku a dalšími zhoubnými nádory, a to především prostřednictvím imunosuprese a koinfekce onkogenními viry. Již desítky let je známo, že virové proteiny napadají hostitelské tumor supresory, jako jsou p53 a Rb, potlačují imunitní systém a aktivují onkogenní signály.

Kromě toho vakcíny COVID mRNA fungují tak, že instruují cílové buňky, aby produkovaly spike protein SARS-CoV-2. K tomu dochází zavedením syntetické, modifikované mRNA (mod-mRNA), která obsahuje nepřírozený pseudouridin do své kódující oblasti, aby prodloužila stabilitu mRNA nad rámec přirozené mRNA. Zavedení mod-RNA se provádí pomocí transfekce na bázi lipidů ve formě lipidových nanočástic (LNP). Výsledkem je vysoce účinná transfekce mod-mRNA do cílových buněk s biochemickým a farmakologickým chováním odlišným od přirozeně se vyskytující mRNA. V důsledku toho je mod-RNA transkribována do cizího spike proteinu (stejně jako do jiných

proteinových produktů s posunutým čtecím rámcem), což vyvolává silnou imunitní odpověď [98–102]. Vzhledem ke stabilitě pseudouridinem modifikované mRNA spolu se zbytkovou DNA v přípravcích mRNA vakcín [103–108], mRNA vakcíny dodávají exogenní genetický materiál (DNA a RNA (ve formě uměle vytvořených nukleových kyselin)) do buněk pacienta. Vakcíny COVID19 mRNA produkují protein Spike, který je kódován stabilní mRNA a bylo zjištěno, že má v lidském těle dlouhou životnost [109, 110]. Bylo zjištěno, že tyto nukleové kyseliny přispívají k post-covidovému vakcinačnímu syndromu (PCVS/PVS) [110, 111]. Tyto vakcíny tedy odpovídají definici genové terapie [112, 113]. Navzdory tomu se EU snaží změnit definici genové terapie tak, aby mRNA vakcíny byly z této kategorie vyňaty [114].

Ačkoli neexistují žádné studie prokazující přímý kauzální mechanismus, kterým mRNA vakcíny vyvolávají rakovinu, kumulativní molekulární účinky přetrvávajícího spike proteinu [115, 116], imunitní aktivace a zánět způsobené opakovaným očkováním [117–119] nebo potenciál genomické integrace [120] by mohly přispívat k událostem, které by se teoreticky mohly projevit v rakovině po očkování nebo infekci. Vzhledem k rychlému nástupu agresivních a vzácných nádorů popsanych v literatuře by rakoviny vznikající týdny až měsíce po očkování byly možná více v souladu s mechanismy zahrnujícími spíše podporu rozvoje již existujícího nádoru než samotný vznik nádoru. Zvažují se však také mechanismy zahrnující vznik nádoru. Zde představujeme nejméně tři biologicky plausibilní mechanismy, které by mohly vysvětlit souvislost mezi očkováním proti COVID-19 a rakovinou; dva z nich se překrývají s infekcí covidem, imunitní dysfunkcí a biologii spike proteinu a reakcemi způsobenými nečistotami DNA omezenými na očkování.

Imunitní dysregulace

Rychlý výskyt rakoviny, anatomická blízkost výskytu nádorů k místům očkování a histologické znaky zánětu podporují imunitní mechanismy, které podporují progresi latentních klonů spíše než de novo karcinogenezi. Předpokládáme dva vzájemně související procesy: lokalizovaný zánět a modulaci mikroprostředí nádoru s přechodnou funkcí imunosuprese, která uvolňuje imunitní dohled. To by mohlo vysvětlovat hyperprogresi latentních nebo skrytých rakovinných buněk (obrázek 5).

Četné studie (jak na lidech, tak na zvířatech) prokázaly, že vakcíny proti COVID mRNA a infekce vyvolávají produkci prozánětlivých cytokinů, včetně interleukinu-6 (IL-6), TNF- α a IL-1 β , během 1–3 dnů po očkování [121–124]. V případě očkování je tato reakce způsobena vrozenou imunitní odpovědí na složky mRNA a lipidových nanočástic (LNP), které aktivují receptory TLR7/8 a NLRP3 rozpoznávající vzorce [125–128]. K lokální produkci těchto cytokinů proto dojde všude tam, kde dochází k biodistribuci mRNA a LNP, tj. v místě vpichu, v drenážních lymfatických uzlinách i v jiných

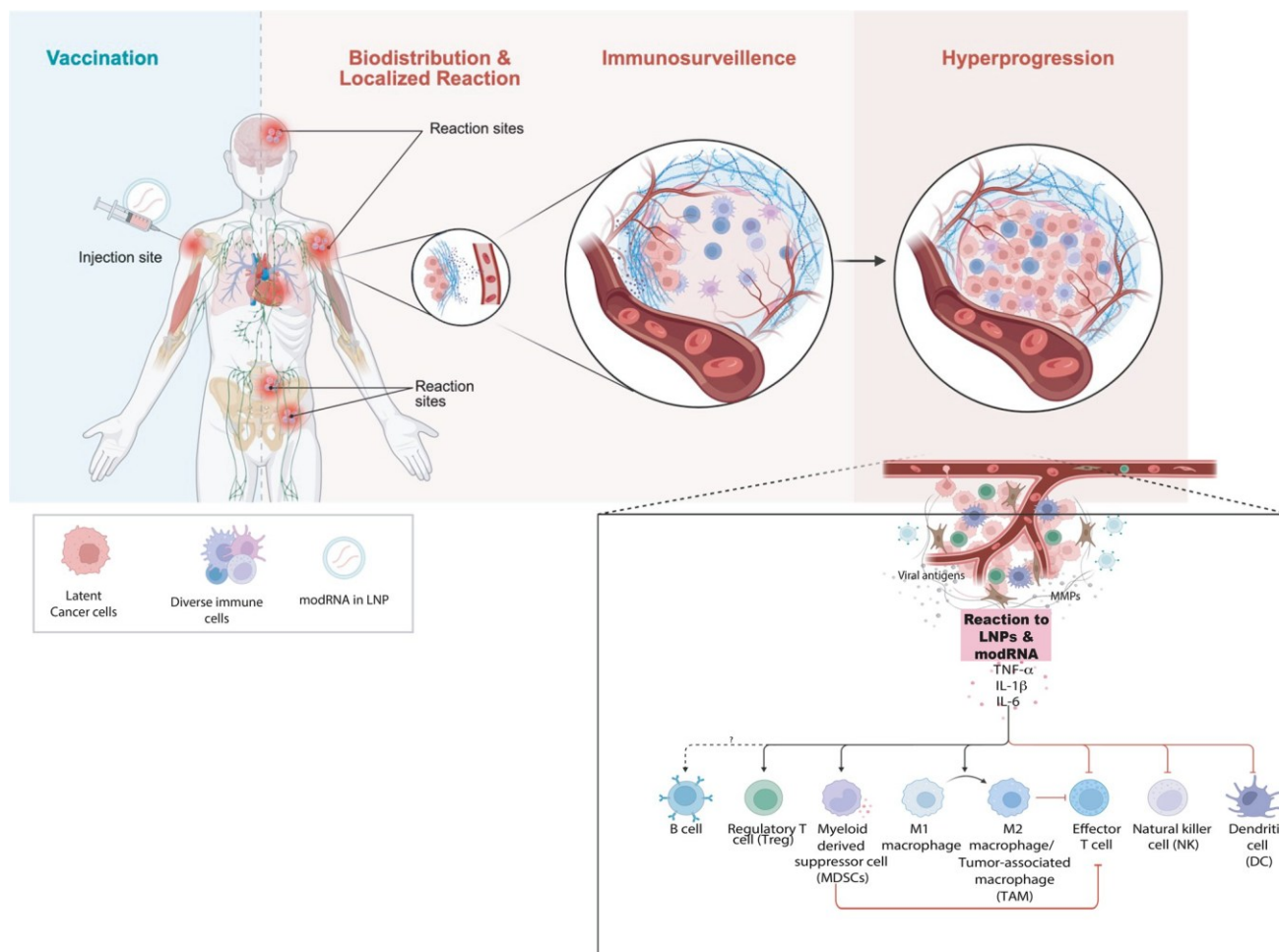
vzdálených místech [129]. IL6 aktivuje STAT3, který řídí proliferaci rakovinných buněk, přežití, angiogenezi a imunosupresi v mikroprostředí nádoru [130]. TNF- α aktivuje NF- κ B a AP-1, které také řídí přežití buněk, proliferaci, angiogenezi a imunitní únik. TNF- α může vytvořit samoudržující zánětlivou smyčku tím, že rekrutuje myeloidní supresorové buňky (MDSC), makrofágy asociované s nádorem (TAM) a regulační T buňky (Treg), které potlačují aktivitu cytotoxických T buněk a produkují další TNF- α , IL-6 a IL-10. TNF- α indukuje další expresi IL-6, CXCL1/2/8 a COX-2, což podporuje další proliferaci, angiogenezi a imunitní únik [130]. IL-1 β up-reguluje VEGF, MMP a integriny, čímž podporuje neovaskularizaci a remodelaci extracelulární matrix. IL-1 β řídí polarizaci makrofágů směrem k fenotypu podobnému M2 (podporujícímu nádor), rozšiřuje Th17 buňky a neutrofile, čímž přispívá k chronickému zánětu a imunosupresivnímu mikroprostředí nádoru [130].

IL-6, TNF- α a IL-1 β společně tvoří synergický prozánětlivý okruh schopný stimulovat proliferaci a angiogenezi. Je známo, že tento okruh společně rychle podporuje rozvoj rakoviny, pokud již existují transformované nebo premaligní buňky. Existuje několik zpráv, které dokazují zrychlení již existujícího onemocnění nebo jeho opětovné probuzení z dormance po zánětu [74, 131–134]. Synchronizovaný nárůst těchto tří cytokinů by mohl vyvolat koordinovanou zánětlivou bouři, která přemění indolentní nebo dormantní transformované buňky na rychle se proliferující a angiogenní malignity (obrázek 5). Proto je třeba provést řádný výzkum, aby se lépe pochopilo, zda hypotéza, že zánětlivá cytokinová kaskáda vyvolaná mRNA vakcinací může přispívat k výskytu rakoviny po vakcinaci nebo dokonce k ní přímo vést.

Kromě ovlivnění chování již existujících neoplastických buněk by tato přechodná zánětlivá bouře vyvolaná cytokiny mohla také modulovat antivirovou nebo protinádorovou imunitní kontrolu. IL-6, TNF- α a IL-1 β rekrutují imunosupresivní myeloidní populace a aktivují regulační T buňky, zatímco tlumí cytotoxicitu T buněk, což jsou funkce nezbytné pro udržení kontroly nad latentními onkogenními viry, jako jsou EBV, HHV-8 a MCV [135–137]. V souladu s tím pozorování, že několik případů po očkování zahrnovalo nádory asociované s viry (EBV, HHV-8, MCV), naznačuje možnost, že krátkodobé změny v imunitní kontrole mohou umožnit epizodickou reaktivaci virů nebo progresi nádorů způsobených viry. Z mechanického hlediska přechodné narušení dozoru cytotoxických T-buněk brání reaktivaci a replikaci latentních onkogenních virů, což vede k expresi virových onkogenů a proliferaci infikovaných hostitelských buněk. Podobné procesy jsou dobře zdokumentovány ve stavech klinické imunosuprese nebo hyperprogrese u pacientů užívajících inhibitory imunitních kontrolních bodů [138–140].

Kromě vrozené indukce cytokinů popsalo několik studií přechodné adaptivní imunitní změny po očkování mRNA nebo akutní infekci [110, 141–145]. Ačkoli jsou tyto nálezy obecně interpretovány jako odraz fyziologické imunoregulace spíše než zjevné imunitní dysfunkce, mohou odpovídat krátkým obdobím snížené imunitní reaktivity [146–149]. Pokud k takovým oknům dojde, ať už systémově nebo lokalizovaně v konkrétních tkáňových nikách, mohly by teoreticky umožnit přechodnou expanzi latentních virových nebo neoplastických klonů. V současné době zůstává nejasné, zda po očkování mRNA dochází k přechodné funkční imunosupresi a zda je lokalizovaná nebo systémová. Je třeba provést přímé studie, aby se zjistilo, zda vrozená indukce cytokinů a adaptivní imunitní modulace mohou přispívat k výskytu rakoviny po očkování u vnímavých jedinců nebo jej ovlivňovat.

Důkazy podporující tyto mechanismy byly navrženy po samotné infekci SARS-CoV-2. Například Gregory et al. [74] popsali agresivní glioblastom s mediánem 35 dnů po infekci COVID-19, přičemž u jednoho pacienta byla před diagnózou zdokumentována vakcína proti COVID-19. Rychlý nástup glioblastomu byl přisuzován narušení imunitního systému, které může být částečně způsobeno neurotropismem SARS-CoV-2 [150, 151] nebo biodistribucí LNP [125, 127, 129] a imunitní reakcí na ně. Spike protein byl skutečně lokalizován v mozkové tkáni, stejně jako v buňkách glioblastomu a makrofázích obklopujících nádorové buňky [87]. Hu et al. [72] podobně prokázali, že přímá expozice viru a přítomnost Spike proteinu s poškozením zprostředkovaným cytokiny v organoidech gliomu zvýšily proliferaci a invazivitu nádorových buněk, což podporuje model stimulace nádoru způsobené infekcí. U rakoviny prsu Chia et al. [74] ukázali,



Obrázek 5: Navrhovaný mechanismus hyperprogrese nádoru po očkování proti COVID-19. (A) Konceptní model ilustrující, jak očkování mRNA vakcínou vede k imunitním reakcím v závislosti na její biodistribuci. Silná imunostimulace může potlačit imunitní dohled nad latentními rakovinnými buňkami a spustit hyperprogresi nádoru. (B) Schematické znázornění hlavních typů imunitních buněk ovlivňujících růst nádoru a imunitní regulaci po expozici mRNA vakcínou. LNP–enkapsulovaná modifikovaná mRNA (modRNA/mRNA) interaguje s vrozenými imunitními senzory, které mění cytokinovou signalizaci ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6) a polarizaci imunitních buněk, což vede k imunosupresi a snížené aktivitě cytotoxických CD8^+ T-buněk. Expanze myeloidních supresorových populací spolu s pro-nádorovými cytokinovými zpětnovazebními smyčkami podporuje zrychlenou proliferaci nádorových buněk a imunitní únik.

že respirační virové infekce, včetně SARS-CoV-2, mohou rychle reaktivovat spící metastatické buňky rakoviny prsu v plicích prostřednictvím interferonem řízené aktivace osy STAT1–NF- κ B, která přeměňuje místní prostředí do pro-metastatického stavu. Jak virové, tak mRNA vakcíny aktivují senzory vrozené imunity a vyvolávají komplexní cytokinové a interferonové reakce, které mohou přeměnit rozhraní mezi nádorem a imunitním systémem.

Tato pozorování společně naznačují, že akutní zánětlivá aktivace, krátkodobá imunitní refrakterita a přechodné selhání cytotoxické kontroly tvoří biologicky plausibilní rámec, prostřednictvím kterého by očkování mohlo ovlivňovat a podporovat chování již existujících nebo latentních neoplastických buněk. Imunologický mechanismus naznačuje, že infekce a očkování mohou fungovat na společném biologickém kontinuu, lišícím se především intenzitou, biodistribucí a perzistencí imunitních a molekulárních poruch, které vyvolávají. Ačkoli přímé kauzální důkazy zatím nejsou k dispozici, konvergence vrozených nárůstů cytokinů, přechodná modulace dynamiky T a B buněk a signály spojené s imunitní regulací zdůrazňují význam dalšího výzkumu. Objasnění rozsahu, trvání a tkáňové specifity těchto imunitních stavů po očkování bude zásadní pro určení, zda a u kterých jedinců mají klinický význam pro progresi nebo recidivu rakoviny.

Biologie spike proteinu

Transformace normální buňky na rakovinnou buňku zahrnuje narušení několika ochranných mechanismů, které řídí růst buněk, jejich přežití a opravu DNA. Laboratorní studie uvádějí, že spike protein, ať už je produkován infekcí nebo očkováním, má biologické aktivity [110, 145, 152–158] s onkogenním potenciálem [159–161]. Například kromě interakce s receptory ACE2 bylo prokázáno, že fragmenty spike proteinu interagují s NRP-1, integriny a TLR, což vede k VEGF/NRP-1 signalizaci [155, 162, 163]. Bylo také popsáno, že spike protein indukuje poškození DNA [160, 164, 165] a modifikuje p53 dráhu při oxidačním stresu [164, 166]. Teoreticky by tedy takové interakce spike proteinu s těmito drahami mohly přispívat k buněčné transformaci, a to jak z vakcíny, tak z infekce, zejména pokud spike protein zůstává přítomen dlouho po očkování nebo po více infekcích COVID. Bylo hlášeno, že spike protein produkováný vakcínami přetrvává po očkování týdny, měsíce a dokonce roky [109, 110, 116, 167–170], což poskytuje potenciální dlouhodobou aktivitu v buňkách. Kromě toho se stabilizovaný spike protein produkováný vakcínami proti covidu (Spike-2P) liší od přirozeného proteinu v SARS-CoV-2, protože obsahuje dvě prolinové substituce (K986P a V987P), které umožňují stabilizaci [171]. Z tohoto důvodu bude důležité posoudit, zda incidence rakoviny koreluje s expresí (nebo perzistencí) variantního spike proteinu v těle, ale také zda se jedná

o tuto verzi, která se vyskytuje v nádorech, jak bylo popsáno u gliomů a astrocytomů [73] a také u metastatického karcinomu prsu [36]. V nedávné kauzitice metastatického karcinomu prsu na kůži se léze objevila do jednoho měsíce po 6. dávce vakcíny (Pfizer-BioNTech) a metastatické rakovinné buňky vykazovaly barvení na spike protein, ale ne na nukleokapsidový protein viru SARS-Cov-2 ([36], obrázek 3F), což naznačuje, že se jednalo o spike protein pocházející z vakcíny. Chronická expozice látky s biologickou aktivitou, která narušuje buněčný cyklus a cesty reakce na poškození DNA, by tedy mohla představovat nový etiologický faktor rakoviny. Pozoruhodný a relevantní pro glioblastom nebo jiné patologie centrálního nervového systému (CNS) po infekci COVID nebo očkování by mohl být tropismus spike proteinu k CNS [150, 151, 172].

Kontaminanty DNA

Zbytková DNA v biologických přípravcích je dobře známým a uznávaným vedlejším produktem výroby vakcín, jehož limity stanovila FDA a Světová zdravotnická organizace (WHO), ale pouze pro nahou DNA, nikoli pro DNA uzavřenou v LNP [173]. Nečistoty DNA v mRNA vakcínách vznikají jako vedlejší produkt *in vitro* transkripce [174] a mohou zahrnovat dvouvláknovou DNA (dsDNA), abortivní RNA a hybridy RNA:DNA [103, 174]. Jsou zapouzdřeny nanolipidy, které umožňují stabilnější a účinnější přístup do buněk, což zvyšuje riziko integrace [128, 175, 176]. Kromě toho zbytková DNA v přípravcích mRNA vakcín [103–108] z výrobního procesu překračuje stanovené limity i pro nahou DNA. Studie přímo porovnávaly účinnost transfekce nahé DNA s DNA zapouzdřenou v LNP a ukázaly, že integrace transfekce na bázi lipidů je významně vyšší než u nahé DNA [175]. Kromě toho je dobře známo, že kosterní a srdeční svaly přijímají (a dokonce exprimují nahou plazmidovou DNA) *in vivo* [177–179]. Je pozoruhodné, že studie nádorů srdce v období po COVID odhalila jak 1,5% nárůst incidence nádorů, tak expresi spike proteinu v nádorech, zejména u těch, které souvisejí s očkováním [86].

Množství zbytkové DNA uvedené v několika nezávislých hodnoceních překračuje uznávané limity pro nahou DNA a velikostní rozložení fragmentů DNA v kombinaci se zvýšenou účinností transfekce díky LNP zvyšuje možnost genomové inserce. Kromě toho, protože regulační prvky SV40 jsou přítomny v nečistotách vakcíny BNT2b [180], může tato DNA po vložení do genomu změnit expresi sousedních sekvencí a/nebo normální regulaci genů a zvýšit tumorigenní potenciál [120, 181]. Cizí DNA, zejména pokud je dodávána ve vysoce zánětlivých LNP [182], může aktivovat vrozené imunitní receptorové dráhy, včetně cytosolického cGAS–STING a endozomálního Toll-like receptoru 9 (TLR9), což vede k reakcím interferonu typu I a zánětlivých cytokinů [183, 184].

Limity pro nečistoty DNA byly stanoveny pro nahou DNA [185], nikoli pro DNA zapouzdřenou v LNP, která způsobuje zvýšenou buněčnou absorpci a intracelulární perzistenci fragmentů DNA. To zvýší pravděpodobnost inserční mutagenese vedoucí k možným genomovým přestavbám, stejně jako integraci a expresi perzistentního spike proteinu, narušení normální genové regulace, stejně jako možnou aktivaci protoonkogenních drah nebo inaktivaci tumor supresorů. Ve skutečnosti studie *in vitro* prokazují míru genomové integrace ~1–10 % původně transfekovaných buněk s lipidovými transfekčními systémy [120]. Nebyly provedeny žádné studie prokazující, že úroveň nečistot DNA přítomných ve vakcínách je nedostatečná k transfekci buněk, ani studie nevylučují možnost integrace.

Mezery ve znalostech

Navzdory bezprecedentnímu globálnímu rozsahu očkování proti COVID-19 zůstávají v našem porozumění tomu, jak platformy mRNA vakcín interagují se základními cestami obrany hostitele, tkáňovou homeostázou a biologii nádorů, značné mezery. Tyto mezery se týkají biologie na molekulární, buněčné, celých organismů a populační úrovni. Chybí data spojující mRNA vakcíny, a zejména mRNA vakcíny proti COVID-19, s následnými biologickými důsledky.

Na molekulární úrovni existují velké mezery ve znalostech o tom, jak chemické a strukturální modifikace spike proteinu SARS-CoV-2, substituce nukleosidů a aminokyselin (např. N¹-methylpseudouridin) a formulace LNP ovlivňují signalizaci hostitelské buňky, genomovou stabilitu a imunitní regulaci. Vývoj vakcín se zaměřil na maximalizaci antivirové imunogenity, ale mnohem méně je známo o potenciálních vedlejších interakcích mezi expresí spike proteinu, potlačením nádorů, poškozením DNA nebo stresovými reakčními cestami, které by mohly být neúmyslně modulovány během intenzivní imunitní aktivity nebo změněné buněčné signalizace, která má vliv na obranyschopnost hostitele proti rakovině.

Rozdíl mezi iniciací a podporou nádoru související s očkováním také zůstává nevyřešen. Neexistuje empirické potvrzení, že očkování pouze urychluje již existující onemocnění, a nebo, že také iniciuje nové malignity. Vzhledem k tomu, že somatické mutace a dormantní neoplastické buňky jsou v dospělých tkáních všudypřítomné, může vznik nádoru s krátkou latencí v průběhu týdnů až měsíců odrážet spíše propagaci latentních klonů než de novo karcinogenezi, což je jev konzistentní s hyperprogresí pozorovanou u podskupin pacientů užívajících inhibitory imunitních kontrolních bodů [138, 139]. Onkogenní faktory, jako je amplifikace MDM2/MDM4 nebo amplifikace, nadměrná exprese nebo mutace EGFR, byly spojeny s hyperprogresí [138, 140, 186] a agresivitou metastáz [187, 188], což naznačuje, že

cytokiny indukované vakcínou nebo posuny kontrolních bodů buněčného cyklu by teoreticky mohly konvergovat v podobné onkogenní dráhy. Rovněž není jasné, jak by mRNA vakcíny zaměřené na SARS-CoV-2 mohly senzibilizovat nádory na inhibitory imunitních kontrolních bodů, jak bylo nedávno navrženo [19].

Buněčné a imunologické mezery

Na buněčné úrovni existuje omezené mechanistické porozumění tomu, jak složky mRNA vakcíny, perzistence spike proteinu nebo opakovaná imunitní aktivace formují vzájemné ovlivňování vrozené a adaptivní imunity, zejména v dendritických buňkách, makrofázích a stromálních kompartmentech. Molekulární spouštěče a dlouhodobé imunitní důsledky hyperinflamatorní reakce pozorované jak u těžkých případů COVID-19, tak u vzácných případů po očkování [189] zůstávají nedostatečně charakterizovány. Stejně neprozkoumaná je role mikrobiomu při modulaci reakce na vakcínu, systémovém zánětu a podpoře nádorového růstu. Pochopení toho, jak perzistence antigenu, polarizace cytokinů a aktivace receptorů rozpoznávajících vzorce ovlivňují lokální remodelaci tkání, buněčné stárnutí a pro-tumorigenní zánět, zůstává nadále kriticky nedostatečné.

Vnímavost hostitele a biodistribuce

Na úrovni organismu spočívá největší nejistota v heterogenitě vnímavosti hostitele. Například byla popsána heterogenita individuálních rozdílů v základním stavu aktivity, reaktivitě a regulaci v reakci na očkování proti COVID-19 [190]. Navíc heterogenita oprav DNA, epigenetické plasticity a úrovně cytokinové reakce není rovněž dobře známa a pravděpodobně moduluje reakci na vakcínu a riziko. Variabilní biodistribuce LNP, včetně absorpce v játrech, slezině, kostní dřeni a lymfoidních tkáních, může změnit jak imunitní účinnost, tak potenciální off-target účinky, avšak tyto parametry nebyly u lidí systematicky profilovány. Chybí také údaje o tom, jak očkování během infekce SARS-CoV-2 nebo krátce po ní, případně kumulativní expozice více dávkám mRNA, ovlivňuje dlouhodobou imunitní homeostázu a sledování nádorů. Interakce mezi zánětem vyvolaným vakcínou a latentními onkogenními viry (např. EBV, HHV-8, MCPyV) zůstávají zvláště nedostatečně prozkoumány.

Mezery v populaci a epidemiologii

Na populační úrovni zůstávají rozsáhlé epidemiologické studie omezené a často neprůkazné. Stávající registry zřídka integrují molekulární nebo imunologické koreláty, což brání kauzálnímu posouzení. Navíc současné systémy farmakovigilance nebyly navrženy k detekci vzácných, ale biologicky informativních onkologických událostí, což vytváří velkou neznámou mezi hlášením jednotlivých případů a

agregovanými analýzami bezpečnosti. Robustní longitudinální sledování očkovaných kohort s integrovaným molekulárním profilováním bude nezbytné k rozlišení skutečných biologických signálů od incidence v pozadí a k identifikaci náchylných podskupin.

Alternativní preventivní a terapeutické strategie

Vyřešení klíčových mezer ve znalostech bude vyžadovat prozkoumání doplňkových antivirových strategií, které snižují riziko infekce a zároveň minimalizují narušení integrity hostitele. Například bylo prokázáno, že inhibitory MEK potlačují expresi ACE2 a vstup viru [191], avšak antivirotika zaměřená na hostitele se dosud těší jen malé pozornosti. Stejně tak by posílení vrozené imunity pomocí látek, které zvyšují signalizaci receptorů rozpoznávajících vzorce nebo interferonové reakce, mohlo teoreticky zmírnit jak infekci COVID-19, tak riziko rakoviny obnovením vyvážené imunitní kontroly. Existují skutečně přístupy ověřené FDA schválených imunomodulátorů [192] a nových analogů [193].

Ve forenzních důkazech existují velké mezery, pokud jde o hodnocení šíření infekce COVID nebo proteinu Spike vakcíny proti COVID do rakovinných tkání, jakož i účinků na cesty kontroly buněčného růstu *in vivo*. V současné době nemáme k dispozici žádné studie na úrovni tkání, mechanistické nebo molekulární studie, které by sledovaly, kde se protein Spike po infekci nebo očkování lokalizuje v těle, zejména v nádorech. Žádný systematický výzkum nemapoval distribuci spike proteinu v nádorech (solidních nebo hematologických), ať už pomocí imunohistochemie, hmotnostní spektrometrie, *in situ* hybridizace RNA nebo jiných molekulárních metod sledování tkání. V podstatě neexistují žádné studie *in vivo* (na vzorcích nádorů zvířat nebo lidí), které by ukazovaly, jak expozice spike proteinu ovlivňuje proliferaci, signalizaci, apoptotické dráhy, interakce mezi nádorem a imunitním systémem nebo regulaci onkogenů/tumor supresorů.

Souhrnně řečeno, v této oblasti existují vzájemně propojené mezery ve znalostech, které zahrnují neúplnou molekulární charakteristiku interakcí mezi vakcínou a hostitelem, nedostatečné mechanistické studium imunitní dysregulace a remodelace tkání, špatně definované faktory vnímavosti hostitele a omezené longitudinální sledování. Překlenutí těchto mezer bude vyžadovat multioborový výzkum v několika rovinách.

Omezení

Závěry této studie je třeba interpretovat s ohledem na několik důležitých omezení, která jsou vlastní dostupné literatuře a designu studie. Zaprvé, ačkoli byly publikovány rozsáhlejší studie, většina zpráv představuje popisy případů jednotlivých pacientů nebo malé série případů. Mnohé zprávy neobsahují dokumentaci o již

existujících onemocněních, předechozí onkologické anamnéze, souběžných infekcích nebo léčích, které by mohly zkreslit interpretaci. Proto, ačkoli jsou tato pozorování cenná pro včasnou detekci signálů, jsou velmi náchylná k publikačnímu zkreslení a selektivnímu bias. Je pravděpodobné, že případy vnímané jako neobvyklé nebo časově související s očkováním jsou přednostně předkládány k publikaci, zatímco absence srovnatelných kontrolních pozorování omezuje závěry týkající se incidence nebo relativního rizika.

Zadruhé, heterogenita studií, které zahrnují jak mRNA, tak non-mRNA vakcínové platformy, dávky, populace a diagnostickou standardizaci, zavádí významné variability, pokud jde o souvislosti mezi mRNA vakcínami a jinými vakcínami proti COVID-19. Mechanistické hypotézy zde navrhované zůstávají spekulativní, protože chybí přímá validace *in vivo*. Žádná ze současných studií neprokázala onkogenní transformaci nebo vznik nádoru, které by bylo možné příčinně přičíst mRNA vakcíně proti COVID nebo jejím složkám. Ani studie na zvířatech neprokázaly, že by vakcína podporovala vznik nádorů. Tyto mechanismy by proto měly být považovány za biologicky pravděpodobné modely, které si zaslouží cílené experimentální studium.

A konečně, tato rešerše literatury vycházela z veřejně dostupné literatury, která postrádala standardní indexaci lékařských předmětů (MeSH) pro recenzované články. Výsledky této rešerše ukazují, že na toto téma skutečně existuje řada publikací v mnoha časopisech, které nejsou dobře indexovány ani křížově odkazovány pomocí zřejmých indexačních slovníků, což brání jejich vyhledání pomocí konvenčních dotazů v databázi. To s sebou nese inherentní omezení jak v úplnosti a ověřitelnosti dat, tak i v identifikaci mezer ve znalostech.

Etické úvahy

Různé obory přijímají různé standardy pro důkazy používané k určení standardu péče, které by měly být široce sdíleny. V roce 2025 existuje velký rozpor ohledně publikovaných důkazů, které nedosahují určitého standardu na úrovni populace a jsou některými považovány za „dezinformace“ nebo „šíření strachu“. V oblasti onkologie existuje již desítky let standard týkající se toho, jak jsou nežádoucí účinky vnímány v procesu vývoje léčiv i v klinické praxi. Jediný závažný nežádoucí účinek je hlášen institucionálním revizním komisím (IRB) a regulačním orgánům, jako je FDA. Vakcíny mRNA zahrnují mechanismy běžně spojované s technologiemi genové terapie, ačkoli jejich regulační přezkum se řídil postupem pro vakcíny, nikoli kritérii, která se obvykle uplatňují u produktů genové terapie pro člověka, které jsou přísně hodnoceny. Rakovina (včetně inzerční mutageneze, klonální expanze, leukemogeneze a malignity související s léčbou) je klíčovým bezpečnostním koncovým bodem, který mají předpisy pro genovou terapii výslovně monitorovat, ale vakcíny nikoli.

Pokud jde o mRNA vakcíny proti COVID, v USA ani ve světě neexistuje informovaný souhlas, který by zahrnoval všechny známé a potenciální nežádoucí účinky. Všechny známé a potenciálně závažné nežádoucí účinky musí být uvedeny v informačních letácích o vakcíně a formulářích informovaného souhlasu. Je důležité, aby lékaři a další zdravotničtí pracovníci byli dobře informováni o rizicích, bez ohledu na to, jak vzácná jsou. Důležitým příkladem, který vedl ke změně praxe v USA po desetiletích, kdy se testování DPYD neprovádělo, je nyní povinný test, který identifikuje patogenní nebo funkčně omezené varianty genu DPYD (dihydropyrimidin dehydrogenáza), které narušují metabolismus 5-FU/kapecitabinu. K změnám v praxi došlo nedávno a jsou v souladu s evropskou praxí, aby se snížilo riziko závažné toxicity v důsledku expozice chemoterapii 5-fluorouracilem.

Náchylnost k rakovině se u jednotlivých jedinců v populaci liší v závislosti na genetických a environmentálních faktorech a rostoucí počet publikací přidává socioekonomické faktory, které s těmito dvěma faktory komplexně interagují. Je pravděpodobné, že náchylnost k rakovině po očkování vakcínami proti COVID se v populaci značně liší, přičemž někteří jedinci jsou vystaveni většímu riziku. Je důležité si tyto problémy uvědomit a studovat je, aby bylo možné vypracovat lepší pokyny pro analýzu rizik a přínosů v rámci informovaného souhlasu.

Dlouhá doba potřebná k prokázání nebo vyloučení kauzality v onkologii se často měří v letech nebo desetiletích. To by nemělo snižovat bezprostřední etickou odpovědnost poskytovat přesné a aktuální informace osobám, které zvažují očkování nebo další posilovací dávky. Skutečnost, že definitivní kauzální závěr vyžaduje mechanistické studie, longitudinální kohorty a rozsáhlé epidemiologické analýzy, by neměla být považována za důvod pro zdržování nových klinických pozorování nebo biologicky plausibilních obav. Zajištění toho, aby lékaři a pacienti měli přístup k novým důkazům, včetně vzácných, ale mechanisticky věrohodných nežádoucích účinků, je v souladu se základními principy lékařské etiky a posiluje důvěru veřejnosti tím, že jasně vymezuje, co je známo, co zůstává nevyřešeno a na čem se stále pracuje. Informovaný souhlas se musí přizpůsobovat novým údajům, i když otázky příčinnosti zůstávají otevřené, a to neznamená předjímání výsledků budoucího výzkumu.

ZÁVĚRY

Celosvětové důkazy z let 2020–2025 podtrhují biologicky pravděpodobnou souvislost mezi očkováním proti COVID-19 a rakovinou. Opakující se klinické nálezy dokumentované v mnoha zprávách o vzniku nové rakoviny, rychlém postupu nádoru, reaktivaci viru a opětovném probuzení latentního onemocnění poukazují na kritické mezery ve znalostech a porozumění tomu, jak rozsáhlé imunitní změny vyvolané vakcínou interagují s biologii rakoviny. Jak infekce SARS-CoV-2, tak očkování

proti COVID-19 zapojují překrývající se biologické cesty, které by v zásadě mohly ovlivnit riziko rakoviny, liší se však mechanismem, velikostí, biodistribucí a trváním svých účinků. Společné mechanismy zahrnují aktivaci vrozeného imunitního systému, silnou interferonovou signalizaci, indukci cytokinů, oxidační stres a přechodné narušení homeostázy imunitních buněk. Tyto změny mohou teoreticky odhalit latentní malignity, podpořit klonální expanzi již existujících mutovaných buněk nebo vytvořit mikroprostředí příznivé pro progresi nádoru.

Kromě toho jak infekce, tak očkování indukují expresi spike proteinu, který interaguje s tkáněmi exprimujícími ACE2 a může spouštět endoteliální aktivaci, zánět a buněčné stresové dráhy zapojené do onkogenní signalizace. Oba mohou také vést k prodlouženým zánětlivým stavům a poškození tkání, což vše může přispívat ke genomové nestabilitě, epigenetické remodelaci a chronické imunitní dysregulaci.

Jedinečné mechanismy však odlišují očkování proti COVID-19 od přirozené infekce. Očkování zahrnuje rozsáhlou biodistribuci, intracelulární příjem a perzistenci modifikovaných nukleových kyselinových šablon, které řídí syntézu nepřirozeného proteinu Spike jak v místě vpichu, tak v celém těle. Přítomnost zbytkové nebo fragmentované DNA v kombinaci s LNP zprostředkovaným dodáním do imunitních a neimunitních tkání a trvalá exprese spike proteinu po dobu měsíců až let představují faktory specifické pro vakcínu, které by teoreticky mohly podporovat inzerční mutagenézi, narušit imunitní dohled nebo urychlit růst již existujících maligních klonů. Z lidských tkání a krevních vzorků, stejně jako z pitev, lze tedy získat mnoho poznatků, které pomohou lépe pochopit vzájemné působení mezi infekcí COVID, očkováním a mechanismy rakoviny.

Za tímto účelem je třeba studovat přítomnost a perzistenci spike proteinu spolu s biologickými účinky, které jsou autonomní pro buňky nebo závisí na imunitních interakcích hostitele, aby bylo možné stanovit souvislosti s vznikem a progresí rakoviny. V souladu s tím navrhuje, aby nádory vzniklé po dokumentované infekci SARS-CoV-2 nebo po očkování proti COVID-19 byly hodnoceny pomocí standardizovaného imunohistochemického klasifikačního rámce.

To by mělo zahrnovat alespoň hodnocení vzorců exprese virového antigenu pomocí IHC. Měly by být definovány fenotypy spike-pozitivní/nukleokapsid-pozitivní, spike-pozitivní/nukleokapsid-negativní a spike-negativní/nukleokapsid-negativní. Toto hodnocení by mělo být integrováno s podrobnou charakterizací proliferativní aktivity (např. Ki-67), markerů buněčné smrti a reakce na poškození DNA, signatur tumor-supresorových a onkogenních drah a imunitního mikroprostředí nádoru.

Zavedení tohoto typu hlášení v klinické patologii a při hodnocení pitev by umožnilo přesnější rozlišení mezi nádory, které mohou být způsobeny infekcí, expresí antigenu související s očkováním nebo nesouvisejícími onkogenními procesy, a umožnilo by agregaci

srovnatelných případů napříč institucemi. Stanovení jednotných kritérií tohoto druhu je nezbytné pro vytvoření kompaktní kooperativní evidence, podporu mechanistického výzkumu, a nakonec pro určení, zda pozorované souvislosti odrážejí náhodu, odhalení latentního onemocnění, narušení imunitního systému nebo skutečné kauzální vztahy.

Stanovení kauzality mezi infekcí SARS-CoV-2, očkováním proti COVID-19 a rakovinou vyžaduje úroveň důkazů, která daleko přesahuje časovou souvislost. V onkologii není příčinná souvislost nikdy určena na základě jediného pozorování nebo studie; vyvstává pouze tehdy, když se v průběhu času sbíhají vícečetné, nezávislé důkazy. To zahrnuje mechanistická data (jako jsou analýzy genomové integrace, trajektorie klonální evoluce, imunologické profilování a epigenetické změny), patologické nálezy (včetně pitev s molekulární charakterizací), experimentální modely, které přesně odrážejí biologii lidské tkáně (organoidy, humanizované systémy, sekvenování exponovaných tkání s dlouhým čtením), a epidemiologické studie na úrovni populace, které jsou schopné detekovat malé, ale významné signály na pozadí incidence. Pouze integrací těchto přístupů můžeme odlišit náhodu od odhalení latentního onemocnění, expanze již existujících maligních klonů nebo skutečné de novo onkogeneze. Důležité je, že je zapotřebí přísných důkazů, které by neměly být používány k odmítání nově se objevujících charakteristických rysů.

Transparentní diskuse o biologicky plausibilních mechanismech a strategiích sledování je nezbytná k určení, zda tato časová souvislost má příčinnou souvislost. V současné době chybí spolehlivé epidemiologické údaje, které by poskytly důkaz, že očkování nezvyšuje výskyt rakoviny na populační úrovni. Recenzovaná literatura není zcela nebo snadno indexována. Vytvoření rámce pro sledování rakoviny po očkování by mohlo pomoci včas odhalit vzácné nežádoucí vzorce a umožnit mechanistické sledování, aniž by byla ohrožena důvěra veřejnosti. Cílem tohoto přehledu není odhadnout riziko rakoviny na úrovni populace, ale poskytnout strukturovanou syntézu existující recenzované literatury, identifikovat opakující se klinická a biologická témata a vymezit kritické mezery, které vyžadují důkladné epidemiologické a mechanistické sledování. To umožní lepší pochopení celého spektra imunitních reakcí, které poslouží jako podklad pro bezpečnější strategie očkování a osvětlí dosud podceňované souvislosti mezi imunitou a biologii rakoviny.

Vědeckým imperativem pro další postup by měl být koordinovaný rámec kombinující longitudinální sledování a mechanistické experimenty, který nám umožní rozlišit náhodu od kauzality a podle toho zdokonalit budoucí vakcinační platformy. Tímto způsobem získáme nejen jasnější pochopení bezpečnosti vakcín, ale také hlubší vhled do základních souvislostí mezi imunitou, infekcí a

vznikem rakoviny.

PŘÍSPĚVKY AUTORŮ

C.K. a W.E-D. navrhli recenzi, provedli rešerši literatury, extrakci dat a syntézu, vypracovali a schválili finální verzi rukopisu.

PODĚKOVÁNÍ

W.S.E-D. je výzkumným profesorem Americké onkologické společnosti a je podporován Menco Family University Professorship na Brown University.

CK je ředitelem Convergence Laboratory of Biomedical, Physical, and Engineering Sciences na Tufts University.

STŘET ZÁJMŮ

W.S.E-D., spoluvydavatel časopisu Oncotarget, se nepodílel na recenzi tohoto rukopisu ani na rozhodnutí o jeho přijetí.

POZNÁMKA REDAKCE

Šéfredaktor, Dr. Wafik S. El-Deiry, se nepodílel na recenzním řízení ani na rozhodování o tomto článku. Dr. El-Deiry zaslal předložený rukopis elektronicky e-mailem řediteli Národního onkologického institutu (NCI) Anthony Letaiovi dne 12. prosince 2025.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Saha A, Ghosh Roy S, Dwivedi R, Tripathi P, Kumar K, Nambiar SM, Pathak R. Beyond the Pandemic Era: Recent Advances and Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccines Against Emerging Variants of Concern. *Vaccines (Basel)*. 2025; 13:424. <https://doi.org/10.3390/vaccines13040424>. [PubMed]
2. Chakraborty C, Lo YH, Bhattacharya M, Das A, Wen ZH. Looking beyond the origin of SARS-CoV-2: Significant strategic aspects during the five-year journey of COVID-19 vaccine development. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2025; 36:102527. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102527>. [PubMed]
3. Kumar A, Ahmad F, Sah BK, Aljabali AAA, Mishra Y, Mishra V. Advancements in viral vaccine development: from traditional to modern approaches. *Explor Immunol*. 2025; 5:1003203. <https://doi.org/10.37349/ei.2025.1003203>.
4. Papadatou I, Michos A. Advances in Biotechnology and the Development of Novel Human Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2025; 13:989. <https://doi.org/10.3390/vaccines13090989>. [PubMed]
5. Yang D, Tian J, Shen C, Li Q. An overview and single-arm meta-analysis of immune-mediated adverse events following COVID-19 vaccination. *Front Pharmacol*. 2024; 15:1308768. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1308768>. [PubMed]

6. Buoninfante A, Andeweg A, Genov G, Cavaleri M. Myocarditis associated with COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines*. 2024; 9:122. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00893-1>. [PubMed]
7. Tayebi A, Samimisedeh P, Jafari Afshar E, Mahmoudnia S, Milan N, Ayati A, Madady A, Rastad H. Neuromuscular diseases associated with COVID-19 vaccines: a systematic review and pooled analysis of 258 patients. *BMC Neurol*. 2023; 23:437. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03486-y>. [PubMed]
8. Kim HJ, Kim MH, Choi MG, Chun EM. 1-year risks of cancers associated with COVID-19 vaccination: a large population-based cohort study in South Korea. *Biomark Res*. 2025; 13:114. <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00831-w>. [PubMed]
9. Naffaa MM, Al-Ewaidat OA. The viral oncogenesis of COVID-19 and its impact on cancer progression, long-term risks, treatment complexities, and research strategies. *Explor Med*. 2025; 6:1001314. <https://doi.org/10.37349/emed.2025.1001314>.
10. Soleimani P, Yadollahifarsani S, Motieian M, Moghadam MSC, Alimohammadi S, Khayyat A, Pour MAE, Sina Neshat S, Marashi NA, Mahmoodnia L, Masomi R. Cancer recurrence or aggravation following COVID-19 vaccination. *J Nephropharmacol*. 2023; 12:e10593. <https://doi.org/10.34172/npi.2023.10593>.
11. Shi Y, Shi M, Wang Y, You J. Progress and prospects of mRNA-based drugs in pre-clinical and clinical applications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9:322. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02002-z>. [PubMed]
12. Comirnaty, t. P.-B. C.-m. v. <https://www.fda.gov/media/151707/download>.
13. Spikevax, t. M. C.-m. v. <https://www.fda.gov/media/155675/download>.
14. Mnexspike t. M. C.-l. d. m. v. <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert-MNEXSPIKE.pdf>.
15. Nuvaxovid t. N. C.-p.-b. v. <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert-and-Patient-Package-Insert-NUVAXOVID.pdf>.
16. Sung H, Jiang C, Bandi P, Minihan A, Fidler-Benaoudia M, Islami F, Siegel RL, Jemal A. Differences in cancer rates among adults born between 1920 and 1990 in the USA: an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet Public Health*. 2024; 9:e583–93. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00156-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00156-7). [PubMed]
17. Koh B, Tan DJH, Ng CH, Fu CE, Lim WH, Zeng RW, Yong JN, Koh JH, Syn N, Meng W, Wijarnpreecha K, Liu K, Chong CS, et al. Patterns in Cancer Incidence Among People Younger Than 50 Years in the US, 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2023; 6:e2328171. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.28171>. [PubMed]
18. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025; 75:10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>. [PubMed]
19. Grippin AJ, Marconi C, Copling S, Li N, Braun C, Woody C, Young E, Gupta P, Wang M, Wu A, Jeong SD, Soni D, Weidert F, et al, and D3CODE Team. SARS-CoV-2 mRNA vaccines sensitize tumours to immune checkpoint blockade. *Nature*. 2025; 647:488–97. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09655-y>. [PubMed]
20. Acuti Martellucci C, Capodici A, Soldato G, Fiore M, Zauli E, Carota R, De Benedictis M, Di Marco G, Di Luzio R, Flacco ME, Manzoli L. COVID-19 vaccination, all-cause mortality, and hospitalization for cancer: 30-month cohort study in an Italian province. *EXCLI J*. 2025; 24:690–707. <https://doi.org/10.17179/excli2025-8400>. [PubMed]
21. Bae E, Bae S, Vaysblat M, Abdelwahed M, Sarkar K, Bae S. Development of High-Grade Sarcoma After Second Dose of Moderna Vaccine. *Cureus*. 2023; 15:e37612. <https://doi.org/10.7759/cureus.37612>. [PubMed]
22. Quintero D, Patel N, Harris G, Maristany A, Alani A, Rosenberg AE, Conway SA, Jose J. COVID-19 vaccine-associated granulomatous mass mimicking a sarcoma: a case report. *Radiol Case Rep*. 2022; 17:2775–78. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.05.035>. [PubMed]
23. Li YH, Lin YT, Chuang SH, Yang HJ. Kaposi Sarcoma as a Possible Cutaneous Adverse Effect of ChAdOx1 nCov-19 Vaccine: A Case Report. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12:1168. <https://doi.org/10.3390/vaccines12101168>. [PubMed]
24. White E, Fazio N, Tourmouzis K, Ryu S, Finger PT, Sassoon J, Keresztes R, Chou T, Kaplowitz K, Honkanen R. Unilateral conjunctival Classic Kaposi Sarcoma following a COVID 19 booster. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023; 34:101986. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2023.101986>. [PubMed]
25. Martínez-Ortega JI, Ramirez Cibrian AG, Martinez-Jaramillo E, García Silva MDC. Sporadic Kaposi Sarcoma Following a COVID-19 Vaccine: Mere Coincidence or Something More? *Cureus*. 2024; 16:e53925. <https://doi.org/10.7759/cureus.53925>. [PubMed]
26. Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, Michieletti E, Carella E, Palli D, Zangrandi A, Inzerilli N, Bernuzzi P, Di Nunzio C, Citterio C. Non-Hodgkin Lymphoma Developed Shortly after mRNA COVID-19 Vaccination: Report of a Case and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59:157. <https://doi.org/10.3390/medicina59010157>. [PubMed]
27. Olszewska B, Zaryczńska A, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. Rare COVID-19 vaccine side effects got lost in the shuffle. Primary cutaneous lymphomas following COVID-19 vaccination: a systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11:1325478. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1325478>. [PubMed]
28. Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, Kozono S, Kobayashi T, Kawamura Y, Kimata M, Fujita N, Ono Y, Obuchi Y, Tanaka Y. Rapid progression of marginal zone B-cell lymphoma after COVID-19 vaccination (BNT162b2): A case report. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:963393. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.963393>. [PubMed]

29. Tosun A, Tasdemir MN. Glioblastoma misdiagnosed as acute disseminated encephalomyelitis following coronavirus disease vaccination. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2022; 55:e0400–2022. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0400-2022>. [PubMed]
30. Akkus E, Karaoglan B, Akyol C, Ünal AE, Kuzu MA, Savaş B, Utkan G. Types and Rates of COVID-19 Vaccination in Patients With Newly Diagnosed Microsatellite Stable and Instable Non-Metastatic Colon Cancer. *Cureus.* 2024; 16:e61780. <https://doi.org/10.7759/cureus.61780>. [PubMed]
31. Kim JH, Oh EH, Han DS. Polyposis of gastrointestinal tract after COVID-19 mRNA vaccination: a report of two cases. *Clin Endosc.* 2024; 57:402–6. <https://doi.org/10.5946/ce.2023.268>. [PubMed]
32. Abue M, Mochizuki M, Shibuya-Takahashi R, Ota K, Wakui Y, Iwai W, Kusaka J, Saito M, Suzuki S, Sato I, Tamai K. Repeated COVID-19 Vaccination as a Poor Prognostic Factor in Pancreatic Cancer: A Retrospective, Single-Center Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2025; 17:2006. <https://doi.org/10.3390/cancers17122006>. [PubMed]
33. Sasa S, Inoue H, Inui T, Miyamoto N, Aoyama M, Okumura K, Toba H, Yoshida T, Tezuka M, Hirose C, Saijo Y, Uehara H, Izumori A, et al. Axillary lymphangioma that developed following COVID-19 vaccination: a case report. *Surg Case Rep.* 2022; 8:131. <https://doi.org/10.1186/s40792-022-01488-5>. [PubMed]
34. Ang SY, Huang YF, Chang CT. Ph-Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Occurring after Receipt of Bivalent SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Booster: A Case Report. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59:627. <https://doi.org/10.3390/medicina59030627>. [PubMed]
35. Yanagida E, Kubota A, Miyoshi H, Ohshima K, Kawakita T, Murayama T. The case of T-ALL presenting with NK phenotype after COVID-19 vaccination. *Pathol Res Pract.* 2023; 242:154310. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154310>. [PubMed]
36. Sano S. A case of metastatic breast carcinoma to the skin expressing SARS-CoV-2 spike protein possibly derived from mRNA vaccine. *J Dermatol Sci.* 2025; 120:71–73. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2025.09.007>. [PubMed]
37. Mizutani M, Mitsui H, Amano T, Ogawa Y, Deguchi N, Shimada S, Miwa A, Kawamura T, Ogido Y. Two cases of axillary lymphadenopathy diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma developed shortly after BNT162b2 COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36:e613–15. <https://doi.org/10.1111/jdv.18136>. [PubMed]
38. Peacock JG, Banks EA, McWhorter N. ¹⁸F-Fluciclovine-Avid Axillary Lymph Nodes After COVID-19 Vaccination on PET/CT for Suspected Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med Technol.* 2022; 50:73–74. <https://doi.org/10.2967/jnm.121.263001>. [PubMed]
39. Revenga-Porcel L, Peñate Y, Granados-Pacheco F. Anaplastic large cell lymphoma at the SARS-CoV2 vaccine injection site. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37:e32–34. <https://doi.org/10.1111/jdv.18615>. [PubMed]
40. Hsieh CY, Yu SC, Lee JA, Tsai TF. Nodal T-Follicular Helper Cell Lymphoma, Angioimmunoblastic-Type, Diagnosed in a Patient with Psoriasis Following COVID-19 Vaccination under Adalimumab Treatment: A Causal Association? *Indian J Dermatol.* 2024; 69:264–67. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_93_23. [PubMed]
41. Tachita T, Takahata T, Yamashita S, Ebina T, Kamata K, Yamagata K, Tamai Y, Sakuraba H. Newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, at the injected left arm after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Int J Hematol.* 2023; 118:503–507. <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03607-w>. [PubMed]
42. Tanaka A, Kawaguchi T, Imadome KI, Hara S. [Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination]. *Rinsho Ketsueki.* 2023; 64:277–82. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.64.277>. [PubMed]
43. Gambichler T, Boms S, Hessam S, Tischoff I, Tannapfel A, Lüttringhaus T, Beckman J, Stranzenbach R. Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma with marked spontaneous regression of organ manifestation after SARS-CoV-2 vaccination. *Br J Dermatol.* 2021; 185:1259–62. <https://doi.org/10.1111/bjd.20630>. [PubMed]
44. Goldman S, Bron D, Tousseyn T, Vierasu I, Dewispelaere L, Heimann P, Cogan E, Goldman M. Rapid Progression of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma Following BNT162b2 mRNA Vaccine Booster Shot: A Case Report. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8:798095. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798095>. [PubMed]
45. Dyagil I, Martina Z, Movchan A, Abramenko I, Chumak A, Bazyka D. Rapid progression of angioimmunoblastic T cell lymphoma after Covid-19 vaccination (Chadox1-S): a case report. *J Clin Case Rep Med Image Health Sci.* 2023; 5:2. <https://dx.doi.org/10.55920/JCRMHS.2023.05.001201>.
46. Panou E, Nikolaou V, Marinos L, Kallambou S, Sidiropoulou P, Gerochristou M, Stratigos A. Recurrence of cutaneous T-cell lymphoma post viral vector COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36:e91–93. <https://doi.org/10.1111/jdv.17736>. [PubMed]
47. Kreher MA, Ahn J, Werbel T, Motaparthi K. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma after COVID-19 vaccination. *JAAD Case Rep.* 2022; 28:18–20. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.08.006>. [PubMed]
48. Ukishima S, Miyagami T, Arikawa M, Kushiro S, Takaku T, Naito T. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma post-mRNA-1273 COVID-19 vaccination. *Clin Case Rep.* 2023; 11:e7143. <https://doi.org/10.1002/ccr3.7143>. [PubMed]
49. Veeraballi S, Patel A, Are G, Ramahi A, Chittamuri S, Shaaban H. A Case of Chronic Myelomonocytic Leukemia Unmasked After Receiving J&J COVID-19 Vaccine. *Cureus.* 2022; 14:e26070. <https://doi.org/10.7759/cureus.26070>. [PubMed]
50. Plüß M, Mitteldorf C, Szusziess CJ, Tampe B. Case Report: Acquired Haemophilia A Following mRNA-1273 Booster Vaccination Against SARS-CoV-2 With

- Concurrent Diagnosis of Pleomorphic Dermal Sarcoma. *Front Immunol.* 2022; 13:868133. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868133>. [PubMed]
51. Sumi T, Nagahisa Y, Matsuura K, Sekikawa M, Yamada Y, Nakata H, Chiba H. Lung squamous cell carcinoma with hemoptysis after vaccination with tozinameran (BNT162b2, Pfizer-BioNTech). *Thorac Cancer.* 2021; 12:3072–75. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14179>. [PubMed]
 52. Eens S, Van Hecke M, Favere K, Tousseyn T, Guns PJ, Roskams T, Heidbuchel H. B-cell lymphoblastic lymphoma following intravenous BNT162b2 mRNA booster in a BALB/c mouse: A case report. *Front Oncol.* 2023; 13:1158124. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1158124>. [PubMed]
 53. Cui Z, Cheng J. A systematic review of lymphoma secondary to COVID-19 vaccination. *Authorea.* 2024. <https://doi.org/10.22541/au.172543425.59165134/v1>.
 54. Barnett C, Mehta N, Towne WS, Babagbemi K, Sales RM. Metastatic melanoma in the breast and axilla: A case report. *Clin Imaging.* 2022; 85:78–82. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.02.014>. [PubMed]
 55. Gullotti DM, Lipson EJ, Fishman EK, Rowe SP. Acute axillary lymphadenopathy detected shortly after COVID-19 vaccination found to be due to newly diagnosed metastatic melanoma. *Radiol Case Rep.* 2022; 17:878–80. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.12.002>. [PubMed]
 56. Wagle AM, Wu BC, Gopal L, Sundar G. Necrosis of uveal melanoma post-COVID-19 vaccination. *Indian J Ophthalmol.* 2022; 70:1837–40. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3040_21. [PubMed]
 57. Leis AA, Montesi AP, Khan SM, Montesi M. Case Report: Malignant Melanoma Associated With COVID-19: A Coincidence or a Clue? *Front Med (Lausanne).* 2022; 9:845558. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.845558>. [PubMed]
 58. Avram A, Scurtu LG, Costache M, Simionescu O. A Disguising Fast-Growing Metachronous Melanoma and COVID-19. *Cureus.* 2023; 15:e36108. <https://doi.org/10.7759/cureus.36108>. [PubMed]
 59. Sprenger F, Sanches DP, Bacarin JV, de Almeida Teixeira BC. Prevertebral Inflammatory Myofibroblastic Tumor Following COVID Vaccine Booster Dose. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 75:1–4. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03718-0>. [PubMed]
 60. Sugawara S, Kimura T, Bae Y, Kumasaka T, Ichi S. Two Cases of Rare Intratumoral Hemorrhage Following COVID-19 Vaccination. *Cureus.* 2022; 14:e32400. <https://doi.org/10.7759/cureus.32400>. [PubMed]
 61. Gable AD, Hughes SM, Miller RJ. A 24-Year-Old Man With Hemoptysis Found to Have a Chest Mass and Contralateral Axillary Lymphadenopathy. *Chest.* 2021; 160:e289–93. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.055>. [PubMed]
 62. Xu W, Nian W. A rare adverse effects of COVID-19 vaccine in a patient with a latent tumor: A case report and literature review. *Front Oncol.* 2023; 13:1269735. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1269735>. [PubMed]
 63. Farhat M, Zouein J, Abou Khater J, Sarkis AS, Helou J. A Case of Rapid Transformation of a Nail Matrix Nevus to Melanoma After Messenger RNA COVID-19 Vaccine: A Cause or a Coincidence? *Cureus.* 2024; 16:e76312. <https://doi.org/10.7759/cureus.76312>. [PubMed]
 64. Bogomolets O, Rojczyk E, Hryshchenko R, Bogomolets C, Berezkin O. Covid-19, leukemia, and secondary malignancies of the skin - is there a connection: a case report and literature analysis. *Front Oncol.* 2023; 13:1265479. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1265479>. [PubMed]
 65. Abbas AM, Caicedo ML, Damron TA. Right Biceps Pseudo-Tumor from COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel).* 2024; 12:160. <https://doi.org/10.3390/vaccines12020160>. [PubMed]
 66. Iliadis AS, Koletsis T, Vounotrypidis P, Fassas A, Apostolidis A, Apostolidis S, Fotiadou A, Hytioglou P. Inflammatory Pseudotumor of the Spleen in a Patient With Psoriatic Arthritis: A Diagnostic Challenge in the COVID-19 Era. *Cureus.* 2024; 16:e73121. <https://doi.org/10.7759/cureus.73121>. [PubMed]
 67. Evangelista FB. Dermatofibrosarcoma Protuberans following COVID-19 and Influenza vaccination: A Case Report. *Int J Med Rev Case Rep.* 2025; 25:1–6. https://www.researchgate.net/publication/390665272_Dermatofibrosarcoma_Protuberans_following_COVID-19_and_Influenza_vaccination_A_Case_Report.
 68. Yilmaz A, Goker B, Gedikoglu MG, Ayvaz M, Tokgozoglu AM. Primary Cutaneous Adenoid Cystic Carcinoma in a Rare Location With an Immune Response to a BNT162b2 Vaccine: A Case Report. *JBJS Case Connect.* 2024; 14. <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.23.00499>. [PubMed]
 69. Rashid B, Baig I, Feroze MD, Chaudhry M, Hassan MSZ. Incidental Atrial Myxoma in the Shadow of COVID-19: Coincidence or an Emerging Pattern? *Cureus.* 2025; 17:e93617. <https://doi.org/10.7759/cureus.93617>. [PubMed]
 70. Kawamoto H, Saito-Sasaki N, Sawada Y. Recurrent Merkel Cell Carcinoma Following COVID-19 Treatment. *Cureus.* 2024; 16:e64863. <https://doi.org/10.7759/cureus.64863>. [PubMed]
 71. Bharathidasan K, Tran V, Ghafouri SR, Rehman S, Brandi L. Metastatic prostatic adenocarcinoma presenting as generalized lymphadenopathy unmasked by a COVID booster vaccine. *Clin Case Rep.* 2023; 11:e8278. <https://doi.org/10.1002/ccr3.8278>. [PubMed]
 72. Hu H, Wang C, Tao R, Liu B, Peng D, Chen Y, Zhang W. Evidences of neurological injury caused by COVID-19 from glioma tissues and glioma organoids. *CNS Neurosci Ther.* 2024; 30:e14822. <https://doi.org/10.1111/cns.14822>. [PubMed]
 73. Gregory TA, Knight SR, Aaroe AE, Highsmith KN, Janatpour ZC, O'Brien BJ, Majd NK, Loghini ME, Patel

- CB, Weathers SP, Puduvali VK, Kamiya-Matsuoka C. Accelerated tumor progression after COVID-19 infection in patients with glioblastoma: A retrospective case-control study. *Neurooncol Pract*. 2024; 11:475–83. <https://doi.org/10.1093/nop/npae029>. [PubMed]
74. Chia SB, Johnson BJ, Hu J, Valença-Pereira F, Chadeau-Hyam M, Guntoro F, Montgomery H, Boorgula MP, Sreekanth V, Goodspeed A, Davenport B, De Dominici M, Zaberezhnyy V, et al. Respiratory viral infections awaken metastatic breast cancer cells in lungs. *Nature*. 2025; 645:496–506. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09332-0>. [PubMed]
 75. Khatri JK, Tahboub I, Anwar K, Masoudi M, Graffeo V, Jamil MO. Diagnosis of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma After Receiving First Dose of Pfizer/BioNTech (BNT162b2) Vaccine: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2024; 12:23247096241231645. <https://doi.org/10.1177/23247096241231645>. [PubMed]
 76. Obodo OI, Ocheni S, Obodo CO, Duru AN, Okoye HC, Nonyelu CE, Anigbogu IO, Nwagha TU, Madu AJ. Lymphoid Neoplasms and COVID-19 Vaccination. *Oncol Adv*. 2025; 3:e00005. <https://doi.org/10.14218/OnA.2025.00005>.
 77. Ueda Y, Sakai T, Yamada K, Arita K, Ishige Y, Hoshi D, Yanagisawa H, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Yamada S, Yachie A, Masaki Y. Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis with intravascular large B-cell lymphoma following coronavirus disease 2019 vaccination in a patient with systemic lupus erythematosus: an intertwined case. *Immunol Med*. 2024; 47:192–99. <https://doi.org/10.1080/25785826.2024.2338594>. [PubMed]
 78. Embaby A, Ibrahim A, Elsheikh H, AlMalki M, Kashif M, Althomali M, Babateen A. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Developed Shortly After mRNA COVID-19 Vaccination in a Patient with Sickle Cell Disease: A Chicken-and-Egg Problem. *Bratisl Lek Listy*. 2025; 126:1997–83. <https://link.springer.com/article/10.1007/s44411-025-00174-w>.
 79. Avallone G, Maronese CA, Conforti C, Fava P, Gargiulo L, Marzano AV, Massone C, Mastorino L, Paradisi A, Pileri A, Quaglini P, Rizzo N, Ribero S, et al. Real-world data on primary cutaneous lymphoproliferative disorders following SARS-CoV-2 vaccination: A multicentre experience from tertiary referral hospitals. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37:e451–55. <https://doi.org/10.1111/jdv.18806>. [PubMed]
 80. Gordon ER, Kwinta BD, Schreidah CM, Fahmy LM, Adeuyan O, Queen D, Trager MH, Magro CM, Geskin LJ. Cutaneous lymphoproliferative disorders after COVID-19 vaccination: clinical presentation, histopathology, and outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2024; 65:48–54. <https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2270766>. [PubMed]
 81. Hobayan CG, Chung CG. Indolent cutaneous lymphoma with gamma/delta expression after COVID-19 vaccination. *JAAD Case Rep*. 2023; 32:74–76. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.12.001>. [PubMed]
 82. Moneva-Sakelarieva M, Kobakova Y, Konstantinov S, Semerdzhieva NE, Ivanova SA, Atanasova VP, Atanasov PY, Becheva MSV. Lymphoma with skin localization and COVID 19 – a clinical case and review of literature. *Pharmacia*. 2024; 71:1–7. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e135467>.
 83. Montoya VH, Cardona LG, Morales S, Ospina JA, Rueda X. SARS-CoV-2 vaccine associated with primary cutaneous peripheral T cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2022. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)00617-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)00617-7).
 84. O Sullivan C, Zach F, Moser T, Pilz G, Harrer A, Trink A, Enzinger C, Pfaff JAR, Wipfler P. Misinterpretation of glioblastoma as ADEM: potentially harmful consequences of over-diagnosis of COVID-19 vaccine-associated adverse events. *J Neurol*. 2022; 269:616–18. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10707-2>. [PubMed]
 85. Russell SJ, Mabila SL. Non-Hodgkin lymphoma incidence in active component U.S. service members, 2017–2023. *MSMR*. 2025; 32:16–17. [PubMed]
 86. Mitrofanova L, Makarov I, Goncharova E, Makarova T, Starshinova A, Kudlay D, Shlaykhto E. High Risk of Heart Tumors after COVID-19. *Life (Basel)*. 2023; 13:2087. <https://doi.org/10.3390/life13102087>. [PubMed]
 87. Zeyen T, Friker LL, Paech D, Schaefer N, Weller J, Zschernack V, Layer JP, Schneider M, Potthoff AL, Bernhardt M, Sanders C, Kristiansen G, Hoelzel M, et al. Transient MRI changes and neurological deterioration in glioblastoma upon SARS-CoV-2 infection. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024; 150:437. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05963-4>. [PubMed]
 88. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009; 113:5064–73. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-184168>. [PubMed]
 89. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, Harrison CJ, Israels T, Bailey S. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012; 379:1234–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61177-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X). [PubMed]
 90. Stoyanov GS, Lyutfi E, Georgiev R, Dzhennkov DL, Kaprelyan A. The Rapid Development of Glioblastoma: A Report of Two Cases. *Cureus*. 2022; 14:e26319. <https://doi.org/10.7759/cureus.26319>. [PubMed]
 91. Stein WD, Figg WD, Dahut W, Stein AD, Hoshen MB, Price D, Bates SE, Fojo T. Tumor growth rates derived from data for patients in a clinical trial correlate strongly with patient survival: a novel strategy for evaluation of clinical trial data. *Oncologist*. 2008; 13:1046–54. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0075>. [PubMed]
 92. He LN, Zhang X, Li H, Chen T, Chen C, Zhou Y, Lin Z, Du W, Fang W, Yang Y, Huang Y, Zhao H, Hong S, Zhang L. Pre-Treatment Tumor Growth Rate Predicts Clinical

- Outcomes of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Anti-PD-1/PD-L1 Therapy. *Front Oncol.* 2021; 10:621329. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.621329>. [PubMed]
93. Endara SA, Dávalos GA, Molina GA, Zavala AB, Ponton PM, Brito M, Nieto C, Ullauri VE. COVID-19 infection and cardiac angiosarcoma: a dangerous combination-a case report. *Cardiothorac Surg.* 2021; 29:5. <https://doi.org/10.1186/s43057-021-00042-7>. [PubMed]
 94. Hu M, Wang B, Li J, Wu C. Editorial: The association between viral infection and human cancers. *Front Microbiol.* 2024; 15:1371581. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1371581>. [PubMed]
 95. Ameya G, Birri DJ. The molecular mechanisms of virus-induced human cancers. *Microb Pathog.* 2023; 183:106292. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106292>. [PubMed]
 96. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1782:127–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.12.005>. [PubMed]
 97. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10:878–89. <https://doi.org/10.1038/nrc2961>. [PubMed]
 98. Morais P, Adachi H, Yu YT. The Critical Contribution of Pseudouridine to mRNA COVID-19 Vaccines. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9:789427. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.789427>. [PubMed]
 99. Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. *Vaccines (Basel).* 2021; 9:147. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020147>. [PubMed]
 100. Boros LG, Kyriakopoulos AM, Brogna C, Piscopo M, McCullough PA, Seneff S. Long-lasting, biochemically modified mRNA, and its frameshifted recombinant spike proteins in human tissues and circulation after COVID-19 vaccination. *Pharmacol Res Perspect.* 2024; 12:e1218. <https://doi.org/10.1002/prp2.1218>. [PubMed]
 101. Mulrone TE, Pöyry T, Yam-Puc JC, Rust M, Harvey RF, Kalmar L, Horner E, Booth L, Ferreira AP, Stoneley M, Sawarkar R, Mentzer AJ, Lilley KS, et al. N¹-methylpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting. *Nature.* 2024; 625:189–94. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06800-3>. [PubMed]
 102. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott A, Flach B, et al, and mRNA-1273 Study Group. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020; 383:1920–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>. [PubMed]
 103. Speicher DJ, Rose J, McKernan K. Quantification of residual plasmid DNA and SV40 promoter-enhancer sequences in Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada. *Autoimmunity.* 2025; 58:2551517. <https://doi.org/10.1080/08916934.2025.2551517>. [PubMed]
 104. Raoult D. Confirmation of the presence of vaccine DNA in the Pfizer anti-COVID-19 vaccine. 2024. <https://hal.science/hal-04778576v1>.
 105. Kaiser S, Kaiser S, Reis J, Marschalek R. Quantification of objective concentrations of DNA impurities in mRNA vaccines. *Vaccine.* 2025; 55:127022. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127022>. [PubMed]
 106. Science, Public Health Policy, and the Law Volume: v5.2019-2024. December 2024. https://www.researchgate.net/publication/386414408_BioNTech_RNA-Based_COVID-19_Injections_Contain_Large_Amounts_Of_Residual_DNA_Including_An_SV40_PromoterEnhancer_Sequence.
 107. König B, Kirchner JO. Methodological Considerations Regarding the Quantification of DNA Impurities in the COVID-19 mRNA Vaccine Comirnaty®. *Methods Protoc.* 2024; 7:41. <https://doi.org/10.3390/mps7030041>. [PubMed]
 108. Wang TJ, Kim A, Kim K. A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from COVID-19 mRNA vaccines for quality control. *JHSS.* 2024; 8. https://www.researchgate.net/publication/393592852_A_rapid_detection_method_of_replication-competent_plasmid_DNA_from_COVID-19_mRNA_vaccines_for_quality_control.
 109. Patterson BK, Yogendra R, Francisco EB, Guevara-Coto J, Long E, Pise A, Osgood E, Bream J, Kreimer M, Jeffers D, Beaty C, Vander Heide R, Mora-Rodríguez RA. Detection of S1 spike protein in CD16+ monocytes up to 245 days in SARS-CoV-2-negative post-COVID-19 vaccine syndrome (PCVS) individuals. *Hum Vaccin Immunother.* 2025; 21:2494934. <https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2494934>. [PubMed]
 110. Bhattacharjee S. Immunological and Antigenic Signatures Associated with Chronic Illnesses after COVID-19 Vaccination. *medRxiv.* 2025. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.18.25322379v1>.
 111. Halma M, Varon J. Breaking the silence: Recognizing post-vaccination syndrome. *Heliyon.* 2025; 11:e43478. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e43478>.
 112. Banoun H. mRNA: Vaccine or Gene Therapy? The Safety Regulatory Issues. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:10514. <https://doi.org/10.3390/ijms241310514>. [PubMed]
 113. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>.
 114. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2024-000355_EN.html.
 115. Azzarone B, Landolina N, Mariotti FR, Moretta L, Maggi E. Soluble SARS-CoV-2 Spike glycoprotein: considering some potential pathogenic effects. *Front Immunol.* 2025; 16:1616106. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1616106>. [PubMed]

116. Swank Z, Senussi Y, Alter G, Walt DR. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. medrxiv. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.06.14.22276401>.
117. Cabău G, Badii M, Mirea AM, Gaal OI, van Emst L, Popp RA, Crișan TO, Joosten LAB. Long-Lasting Enhanced Cytokine Responses Following SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12:736. <https://doi.org/10.3390/vaccines12070736>. [PubMed]
118. Mung SM, Goh TL, Hughes M, Jude EB. Inflammatory Arthritis Associated with COVID-19 Vaccination. *Cureus*. 2023; 15:e35951. <https://doi.org/10.7759/cureus.35951>. [PubMed]
119. Jagtap K, Naveen R, Day J, Sen P, Vaidya B, Nune A, Nikiphorou E, Tan AL, Agarwal V, Saha S, Shinjo SK, Ziade N, Joshi M, et al, and COVAD Study Group. Flares in autoimmune rheumatic diseases in the post-COVID-19 vaccination period-a cross-sequential study based on COVAD surveys. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; 62:3838–48. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead144>. [PubMed]
120. Lim S, Yocum RR, Silver PA, Way JC. High spontaneous integration rates of end-modified linear DNAs upon mammalian cell transfection. *Sci Rep*. 2023; 13:6835. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33862-0>. [PubMed]
121. Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, Oh J, Paler-Martinez A, Kim L, Wichner S, Oei Y, McCarron MJ, Freund EC, Amir ZA, de la Cruz CC, Haley B, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines. *Nat Immunol*. 2022; 23:532–42. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01160-y>. [PubMed]
122. Rosati M, Terpos E, Homan P, Bergamaschi C, Karaliota S, Ntanasis-Stathopoulos I, Devasundaram S, Bear J, Burns R, Bagratuni T, Trougakos IP, Dimopoulos MA, Pavlakis GN, Felber BK. Rapid transient and longer-lasting innate cytokine changes associated with adaptive immunity after repeated SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccinations. *Front Immunol*. 2023; 14:1292568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1292568>. [PubMed]
123. Kim S, Jeon JH, Kim M, Lee Y, Hwang YH, Park M, Li CH, Lee T, Lee JA, Kim YM, Kim D, Lee H, Kim YJ, et al. Innate immune responses against mRNA vaccine promote cellular immunity through IFN- β at the injection site. *Nat Commun*. 2024; 15:7226. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51411-9>. [PubMed]
124. Faraj SS, Jalal PJ. IL1 β , IL-6, and TNF- α cytokines cooperate to modulate a complicated medical condition among COVID-19 patients: case-control study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023; 85:2291–97. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000679>. [PubMed]
125. Korzun T, Moses AS, Jozic A, Grigoriev V, Newton S, Kim J, Diba P, Sattler A, Levasseur PR, Le N, Singh P, Sharma KS, Goo YT, et al. Lipid Nanoparticles Elicit Reactogenicity and Sickness Behavior in Mice Via Toll-Like Receptor 4 and Myeloid Differentiation Protein 88 Axis. *ACS Nano*. 2024; 18:24842–59. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c05088>. [PubMed]
126. Zhang L, More KR, Ojha A, Jackson CB, Quinlan BD, Li H, He W, Farzan M, Pardi N, Choe H. Effect of mRNA-LNP components of two globally-marketed COVID-19 vaccines on efficacy and stability. *NPJ Vaccines*. 2023; 8:156. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00751-6>. [PubMed]
127. Nguyen HM, Alexander KE, Collinge M, Hickey JC, Lanz TA, Li J, Sheehan MJ, Newman LC, Thorn M. mRNA-LNPs induce immune activation and cytokine release in human whole blood assays across diverse health conditions. *Mol Ther*. 2025; 33:2872–85. <https://doi.org/10.1016/j.yvthe.2024.12.019>. [PubMed]
128. Amoako K, Mokhammad A, Malik A, Yesudasan S, Wheba A, Olagunju O, Gu SX, Yarovsky T, Faustino EVS, Nguyen J, Hwa J. Enhancing nucleic acid delivery by the integration of artificial intelligence into lipid nanoparticle formulation. *Front Med Technol*. 2025; 7:1591119. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2025.1591119>. [PubMed]
129. Pateev I, Seregina K, Ivanov R, Reshetnikov V. Biodistribution of RNA Vaccines and of Their Products: Evidence from Human and Animal Studies. *Biomedicines*. 2023; 12:59. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010059>. [PubMed]
130. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*. 2014; 2014:149185. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>. [PubMed]
131. Manjili SH, Isbell M, Ghochaghi N, Perkinson T, Manjili MH. Multifaceted functions of chronic inflammation in regulating tumor dormancy and relapse. *Semin Cancer Biol*. 2022; 78:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.023>. [PubMed]
132. Albregues J, Shields MA, Ng D, Park CG, Ambrico A, Poindexter ME, Upadhyay P, Uyeminami DL, Pommier A, Küttner V, Bružas E, Maiorino L, Bautista C, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 2018; 361:eaao4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>. [PubMed]
133. Perego M, Tyurin VA, Tyurina YY, Yellets J, Nacarelli T, Lin C, Nefedova Y, Kossenkova A, Liu Q, Sreedhar S, Pass H, Roth J, Vogl T, et al. Reactivation of dormant tumor cells by modified lipids derived from stress-activated neutrophils. *Sci Transl Med*. 2020; 12:eabb5817. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5817>. [PubMed]
134. Maier JA, Castiglioni S, Petrelli A, Cannatelli R, Ferretti F, Pellegrino G, Sarzi Puttini P, Fiorina P, Ardizzone S. Immune-Mediated Inflammatory Diseases and Cancer - a dangerous liaison. *Front Immunol*. 2024; 15:1436581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1436581>. [PubMed]
135. Sausen DG, Poirier MC, Spiers LM, Smith EN. Mechanisms of T cell evasion by Epstein-Barr virus and implications for

- tumor survival. *Front Immunol.* 2023; 14:1289313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1289313>. [PubMed]
136. Aneja KK, Yuan Y. Reactivation and Lytic Replication of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: An Update. *Front Microbiol.* 2017; 8:613. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00613>. [PubMed]
 137. Traylen CM, Patel HR, Fondaw W, Mahatme S, Williams JF, Walker LR, Dyson OF, Arce S, Akula SM. Virus reactivation: a panoramic view in human infections. *Future Virol.* 2011; 6:451–63. <https://doi.org/10.2217/fvl.11.21>. [PubMed]
 138. Okan Cakir M, Kirca O, Gunduz S, Ozdogan M. Hyperprogression after immunotherapy: A comprehensive review. *J BUON.* 2019; 24:2232–41. [PubMed]
 139. Shen P, Han L, Ba X, Qin K, Tu S. Hyperprogressive Disease in Cancers Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Pharmacol.* 2021; 12:678409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.678409>. [PubMed]
 140. Adashek JJ, Kato S, Ferrara R, Lo Russo G, Kurzrock R. Hyperprogression and Immune Checkpoint Inhibitors: Hype or Progress? *Oncologist.* 2020; 25:94–98. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0636>. [PubMed]
 141. Brooks DG, Teyton L, Oldstone MB, McGavern DB. Intrinsic functional dysregulation of CD4 T cells occurs rapidly following persistent viral infection. *J Virol.* 2005; 79:10514–27. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.16.10514-10527.2005>. [PubMed]
 142. Zhou S, Ou R, Huang L, Price GE, Moskopidhis D. Differential tissue-specific regulation of antiviral CD8⁺ T-cell immune responses during chronic viral infection. *J Virol.* 2004; 78:3578–600. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.7.3578-3600.2004>. [PubMed]
 143. Zhou Y, Liao X, Song X, He M, Xiao F, Jin X, Xie X, Zhang Z, Wang B, Zhou C, Kang Y, Zhang W. Severe Adaptive Immune Suppression May Be Why Patients With Severe COVID-19 Cannot Be Discharged From the ICU Even After Negative Viral Tests. *Front Immunol.* 2021; 12:755579. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.755579>. [PubMed]
 144. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13:862–74. <https://doi.org/10.1038/nri3552>. [PubMed]
 145. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, Wytöpil M, Beileke S, Schäfer S, Zhong J, Ssebyatika G, Krey T, Falcone V, et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2023; 8:eade2798. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ade2798>. [PubMed]
 146. Shi P, Yu Y, Xie H, Yin X, Chen X, Zhao Y, Zhao H. Recent advances in regulatory immune cells: exploring the world beyond Tregs. *Front Immunol.* 2025; 16:1530301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1530301>. [PubMed]
 147. Facciabene A, Motz GT, Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis. *Cancer Res.* 2012; 72:2162–71. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3687>. [PubMed]
 148. Devaud C, John LB, Westwood JA, Darcy PK, Kershaw MH. Immune modulation of the tumor microenvironment for enhancing cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2013; 2:e25961. <https://doi.org/10.4161/onci.25961>. [PubMed]
 149. Yang Y, Li S, To KKW, Zhu S, Wang F, Fu L. Tumor-associated macrophages remodel the suppressive tumor immune microenvironment and targeted therapy for immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2025; 44:145. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03377-9>. [PubMed]
 150. Veleri S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients. *Exp Brain Res.* 2022; 240:9–25. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06244-z>. [PubMed]
 151. Erickson MA, Logsdon AF, Rhea EM, Hansen KM, Holden SJ, Banks WA, Smith JL, German C, Farr SA, Morley JE, Weaver RR, Hirsch AJ, Kovac A, et al. Blood-brain barrier penetration of non-replicating SARS-CoV-2 and S1 variants of concern induce neuroinflammation which is accentuated in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2023; 109:251–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.01.010>. [PubMed]
 152. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q, Cho Y, Andrade L, Shadel GS, Hepokoski M, Lei T, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021; 128:1323–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>. [PubMed]
 153. Perico L, Morigi M, Galbusera M, Pezzotta A, Gastoldi S, Imberti B, Perna A, Ruggenti P, Donadelli R, Benigni A, Remuzzi G. SARS-CoV-2 Spike Protein 1 Activates Microvascular Endothelial Cells and Complement System Leading to Platelet Aggregation. *Front Immunol.* 2022; 13:827146. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.827146>. [PubMed]
 154. Perico L, Morigi M, Pezzotta A, Locatelli M, Imberti B, Corna D, Cerullo D, Benigni A, Remuzzi G. SARS-CoV-2 spike protein induces lung endothelial cell dysfunction and thrombo-inflammation depending on the C3a/C3a receptor signalling. *Sci Rep.* 2023; 13:11392. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38382-5>. [PubMed]
 155. Robles JP, Zamora M, Adan-Castro E, Siqueiros-Marquez L, Martinez de la Escalera G, Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin $\alpha 5\beta 1$ and NF- κ B signaling. *J Biol Chem.* 2022; 298:101695. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101695>. [PubMed]
 156. Ghazanfari D, Courreges MC, Belinski LE, Hogrell MJ, Lloyd J, C Bergmeier S, McCall KD, Goetz DJ. Mechanistic insights into SARS-CoV-2 spike protein induction of the

- chemokine CXCL10. *Sci Rep.* 2024; 14:11179. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61906-6>. [PubMed]
157. Gultom M, Lin L, Brandt CB, Milusev A, Despont A, Shaw J, Döring Y, Luo Y, Rieben R. Sustained Vascular Inflammatory Effects of SARS-CoV-2 Spike Protein on Human Endothelial Cells. *Inflammation.* 2025; 48:2531–47. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02208-x>. [PubMed]
 158. Li H, Wan L, Liu M, Ma E, Huang L, Yang Y, Li Q, Fang Y, Li J, Han B, Zhang C, Sun L, Hou X, et al. SARS-CoV-2 spike-induced syncytia are senescent and contribute to exacerbated heart failure. *PLoS Pathog.* 2024; 20:e1012291. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012291>. [PubMed]
 159. Jaiswal A, Shrivastav S, Kushwaha HR, Chaturvedi R, Singh RP. Oncogenic potential of SARS-CoV-2-targeting hallmarks of cancer pathways. *Cell Commun Signal.* 2024; 22:447. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01818-0>.
 160. Grand RJ. SARS-CoV-2 and the DNA damage response. *J Gen Virol.* 2023; 104:001918. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001918>. [PubMed]
 161. Kim MJ, Kim JY, Shin JH, Son J, Kang Y, Jeong SK, Kim DH, Kim KH, Chun E, Lee KY. The SARS-CoV-2 spike protein induces lung cancer migration and invasion in a TLR2-dependent manner. *Cancer Commun (Lond).* 2024; 44:273–77. <https://doi.org/10.1002/cac2.12485>. [PubMed]
 162. Moutal A, Martin LF, Boinon L, Gomez K, Ran D, Zhou Y, Stratton HJ, Cai S, Luo S, Gonzalez KB, Perez-Miller S, Patwardhan A, Ibrahim MM, Khanna R. SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. *Pain.* 2021; 162:243–52. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002097>. [PubMed]
 163. Devaux CA, Camoin-Jau L. Molecular Mimicry of the Viral Spike in the SARS-CoV-2 Vaccine Possibly Triggers Transient Dysregulation of ACE2, Leading to Vascular and Coagulation Dysfunction Similar to SARS-CoV-2 Infection. *Viruses.* 2023; 15:1045. <https://doi.org/10.3390/v15051045>. [PubMed]
 164. Zhang S, El-Deiry WS. Transfected SARS-CoV-2 spike DNA for mammalian cell expression inhibits p53 activation of p21(WAF1), TRAIL Death Receptor DR5 and MDM2 proteins in cancer cells and increases cancer cell viability after chemotherapy exposure. *Oncotarget.* 2024; 15:275–84. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28582>. [PubMed]
 165. Gioia U, Tavella S, Martínez-Orellana P, Cicio G, Colliva A, Cecon M, Cabrini M, Henriques AC, Fumagalli V, Paldino A, Presot E, Rajasekharan S, Iacomino N, et al. SARS-CoV-2 infection induces DNA damage, through CHK1 degradation and impaired 53BP1 recruitment, and cellular senescence. *Nat Cell Biol.* 2023; 25:550–64. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01096-x>. [PubMed]
 166. Tsuji S, Minami S, Hashimoto R, Konishi Y, Suzuki T, Kondo T, Sasai M, Torii S, Ono C, Shichinohe S, Sato S, Wakita M, Okumura S, et al. SARS-CoV-2 infection triggers paracrine senescence and leads to a sustained senescence-associated inflammatory response. *Nat Aging.* 2022; 2:115–24. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00170-7>. [PubMed]
 167. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR. Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. *Clin Infect Dis.* 2022; 74:715–18. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>. [PubMed]
 168. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M. Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. *Biomedicines.* 2022; 10:1538. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071538>. [PubMed]
 169. Yamamoto M, Kase M, Sano H, Kamijima R, Sano S. Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 6:18–23. <https://doi.org/10.1002/cia2.12278>.
 170. Brogna C, Cristoni S, Marino G, Montano L, Viduto V, Fabrowski M, Lettieri G, Piscopo M. Detection of recombinant Spike protein in the blood of individuals vaccinated against SARS-CoV-2: Possible molecular mechanisms. *Proteomics Clin Appl.* 2023; 17:e2300048. <https://doi.org/10.1002/prca.202300048>. [PubMed]
 171. Chakraborty D, Singh R, Rajmani RS, Kumar S, Ringe RP, Varadarajan R. Stabilizing Prefusion SARS-CoV-2 Spike by Destabilizing the Postfusion Conformation. *Vaccines (Basel).* 2025; 13:315. <https://doi.org/10.3390/vaccines13030315>. [PubMed]
 172. Rong Z, Mai H, Ebert G, Kapoor S, Puelles VG, Czogalla J, Hu S, Su J, Prtvar D, Singh I, Schädler J, Delbridge C, Steinke H, et al. Persistence of spike protein at the skull-meninges-brain axis may contribute to the neurological sequelae of COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2024; 32:2112–30.e10. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.11.007>. [PubMed]
 173. Report of the WHO Study Group on Cell Substrates for Production of Biologicals. World Health Organization. 2024.
 174. Lenk R, Kleindienst W, Szabó GT, Baiersdörfer M, Boros G, Keller JM, Mahiny AJ, Vlatkovic I. Understanding the impact of *in vitro* transcription byproducts and contaminants. *Front Mol Biosci.* 2024; 11:1426129. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1426129>. [PubMed]
 175. Maurisse R, De Semir D, Emamekhoo H, Bedayat B, Abdolmohammadi A, Parsi H, Gruenert DC. Comparative transfection of DNA into primary and transformed mammalian cells from different lineages. *BMC Biotechnol.* 2010; 10:9. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-10-9>. [PubMed]
 176. Patel MN, Tiwari S, Wang Y, O'Neill S, Wu J, Omo-Lamai S, Espy C, Chase LS, Majumdar A, Hoffman E, Shah A, Sárközy A, Katzen J, et al. Enabling non-viral

- DNA delivery using lipid nanoparticles co-loaded with endogenous anti-inflammatory lipids. *bioRxiv*. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.06.11.598533>.
177. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*. *Science*. 1990; 247:1465–68. <https://doi.org/10.1126/science.1690918>. [PubMed]
 178. Acsadi G, Jiao SS, Jani A, Duke D, Williams P, Chong W, Wolff JA. Direct gene transfer and expression into rat heart *in vivo*. *New Biol*. 1991; 3:71–81. [PubMed]
 179. Wang J, Jiao S, Wolff JA, Knechtle SJ. Gene transfer and expression in rat cardiac transplants. *Transplantation*. 1992; 53:703–5. [PubMed]
 180. (Comirnaty), I. P.-. Residual DNA Characterization Report. https://www.ghr.agency/wp-content/uploads/2025/08/comirnaty-residual-dna-characterization-report_en.pdf.
 181. Strayer D, Branco F, Zern MA, Yam P, Calarota SA, Nichols CN, Zaia JA, Rossi J, Li H, Parashar B, Ghosh S, Chowdhury JR. Durability of transgene expression and vector integration: recombinant SV40-derived gene therapy vectors. *Mol Ther*. 2002; 6:227–37. <https://doi.org/10.1006/mthe.2002.0657>. [PubMed]
 182. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estantbouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. 2021; 24:103479. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103479>. [PubMed]
 183. Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease. *Nat Rev Genet*. 2019; 20:657–74. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0151-1>. [PubMed]
 184. Kwon J, Bakhom SF. The Cytosolic DNA-Sensing cGAS-STING Pathway in Cancer. *Cancer Discov*. 2020; 10:26–39. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0761>. [PubMed]
 185. Yang H. Establishing acceptable limits of residual DNA. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2013; 67:155–63. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2013.00910>. [PubMed]
 186. El-Deiry WS. A pancancer analysis of impact of MDM2/MDM4 on immune checkpoint blockade ICB. *J Clin Oncol*. 2022; 40:2630.
 187. Arnoff TE, El-Deiry WS. *MDM2/MDM4* amplification and *CDKN2A* deletion in metastatic melanoma and glioblastoma multiforme may have implications for targeted therapeutics and immunotherapy. *Am J Cancer Res*. 2022; 12:2102–17. [PubMed]
 188. El-Deiry WS, Horowitz B, Lou E, Subbiah V, Carneiro BA, Safran H, Gokaslan ZL, Sobol RW, Mani SA, Lawler SE, Chen CC, Wong ET, Kurzrock R, et al. Therapeutic insights for the aggressive subset of high-grade gliomas (HGG) driven by chromosome 1q32 MDM4-containing amplicon and unmethylated MGMT. *J Clin Oncol*. 2024; 42:2080. <https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16suppl.2080>.
 189. Huntington KE, Louie AD, Lee CG, Elias JA, Ross EA, El-Deiry WS. Cytokine ranking via mutual information algorithm correlates cytokine profiles with presenting disease severity in patients infected with SARS-CoV-2. *Elife*. 2021; 10:e64958. <https://doi.org/10.7554/eLife.64958>. [PubMed]
 190. Park H, Nakamura N, Miyamoto S, Sato Y, Kim KS, Kitagawa K, Kobashi Y, Tani Y, Shimazu Y, Zhao T, Nishikawa Y, Omata F, Kawashima M, et al. Longitudinal antibody titers measured after COVID-19 mRNA vaccination can identify individuals at risk for subsequent infection. *Sci Transl Med*. 2025; 17:eadv4214. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adv4214>. [PubMed]
 191. Zhou L, Huntington K, Zhang S, Carlsen L, So EY, Parker C, Sahin I, Safran H, Kamle S, Lee CM, Geun Lee C, A Elias J, S Campbell K, et al. MEK inhibitors reduce cellular expression of ACE2, pERK, pRb while stimulating NK-mediated cytotoxicity and attenuating inflammatory cytokines relevant to SARS-CoV-2 infection. *Oncotarget*. 2020; 11:4201–23. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27799>. [PubMed]
 192. Prabhu VV, Morrow S, Rahman Kawakibi A, Zhou L, Ralff M, Ray J, Jhaveri A, Ferrarini I, Lee Y, Parker C, Zhang Y, Borsuk R, Chang WI, et al. ONC201 and imipridones: Anti-cancer compounds with clinical efficacy. *Neoplasia*. 2020; 22:725–44. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.005>. [PubMed]
 193. Strandberg J, Louie A, Lee S, Hahn M, Srinivasan P, George A, De La Cruz A, Zhang L, Hernandez Borrero L, Huntington KE, De La Cruz P, Seyhan AA, Koffer PP, et al. TRAIL agonists rescue mice from radiation-induced lung, skin, or esophageal injury. *J Clin Invest*. 2025; 135:e173649. <https://doi.org/10.1172/JCI173649>. [PubMed]