

Vaccinegate:

Studio sul profilo di composizione chimica Infanrix Hexa



Presentazione in breve dei risultati

Vi descriviamo alcuni punti che ci preoccupano, vi anticipiamo che quando abbiamo iniziato queste analisi, dalle metagenomiche alle attuali chimiche, avevamo tante domande e cercavamo solo risposte... con i primi risultati abbiamo ancora più domande e soprattutto preoccupazioni!

L'indagine quali-quantitativa di composti organici riveste molta importanza in campo farmacologico. Esistono potenziali problemi di sicurezza derivanti dai nuovi processi di produzione e dalle complesse caratteristiche strutturali e biologiche dei prodotti.

Ne segue che nel vaccino sono state riscontrate:

- Contaminazioni chimiche provenienti dal processo di lavorazione o da contaminazioni crociate con altre linee di produzione
- Tossine chimiche
- Tossine peptidiche batteriche
- Macromolecola insolubile e indigeribile che reagisce al saggio per le proteine, ma non viene riconosciuta dalle banche dati delle proteine

Non è stata riscontrata la presenza di:

Antigeni proteici dei tossoidi della difterite, tetano, pertosse, epatite B, Haemophylus influenzae B, Poliomielite 1-2-3

- **Formaldeide e glutaraldeide, fenossietanolo, residui di antibiotici indicati nella composizione**

Gli antigeni presenti nel vaccino Infanrix Hexa sono sei: i tossoidi del tetano, difterite e pertosse, gli antigeni D dei tre virus della poliomielite, le proteine ottenute mediante ingegneria genetica per l'epatite B e i polisaccaridi dell'haemophylus legati chimicamente al tossoide del tetano come carrier. Per formare i tossoidi è necessario un trattamento con formaldeide e glutaraldeide che dovrebbe consentire di eliminare la tossicità mantenendo integra la loro capacità di stimolare anticorpi protettivi contro le tossine originali.

Ciò che ci aspettavamo di trovare erano i tre tossoidi e gli altri antigeni non modificati dai trattamenti con formaldeide e glutaraldeide, separabili tra loro e digeribili dall'enzima specifico per le proteine (tripsina). **È stato invece trovato un vero e proprio polimero, insolubile e indigeribile, costituito dall'insieme degli antigeni legati chimicamente tra loro (da definire se presente come aggregato dei singoli antigeni o un'unica macromolecola), sul quale risultano informazioni anche in letteratura per singoli antigeni.**¹⁻²

Questa macromolecola non è stata in alcun modo riconosciuta dalle banche dati delle proteine, e quindi di fatto risulta essere un composto solido di struttura chimica sconosciuta.

La solubilità delle proteine e la possibilità di digerirle (cioè tagliarle in piccoli frammenti peptidici) sono le due caratteristiche tipiche delle proteine, che ci permettono non solo di studiarle con le metodiche per l'analisi delle proteine **ma anche sono un requisito necessario per l'interazione con il sistema immunitario per la formazione di anticorpi protettivi**, perché se la struttura di una proteina viene modificata profondamente rispetto a quella originale anche gli anticorpi che si formano sono completamente diversi da quelli che sono in grado di attaccare gli antigeni originali che causano le malattie.]]

Poiché questo polimero che abbiamo incontrato, derivato dal mix di antigeni, non è solo diverso dal punto di vista della conformazione spaziale ma soprattutto è diverso dal punto di vista chimico, **possiamo affermare che non siamo in presenza di antigeni simili a quelli originali ma a un composto con tossicità ed efficacia non note ed imprevedibili.**

Oltre a non essere stati di fatto rilevati gli antigeni vaccinali, sono stati riscontrati 65 segnali di contaminanti chimici di cui il 35% noto, cioè riconosciuto per confronto con le banche dati; tra questi troviamo vari residui di lavorazione, e contaminazioni crociate da altre linee di produzione, la cui identificazione andrà verificata nell'approfondimento analitico di secondo livello (cioè con standard di controllo).

Tra questi segnali sono state identificate anche 7 tossine chimiche, probabilmente provenienti dal processo di lavorazione degli antigeni o da altri processi di produzione presenti nella sede di produzione del vaccino; tali tossine non ancora definite in maniera univoca nella struttura, sembrano in parte derivare dalla reazione della formaldeide, glutaraldeide, e bromuro di cianogeno con altri contaminanti chimici presenti nel vaccino. Si sottolinea che gran parte di queste tossine hanno una tossicità accertata e pubblicata in Pubchem³ o Toxnet⁴ e **pongono un problema significativo di sicurezza.**

Dallo studio della frazione proteica e peptidica sono risultati vari peptidi liberi (cioè frammenti corti di catene di aminoacidi) di origine batterica, che provengono quindi dalle cellule batteriche di coltura per l'estrazione degli antigeni. **I peptidi batterici sono riportati in letteratura come potenziali allergeni⁵ e capaci di indurre reazioni autoimmuni⁶ e anche questi pongono un problema di sicurezza che andrà chiarito con le agenzie regolatorie.**

Tornando ai due pilastri portanti che ci hanno fatto iniziare questo percorso di analisi e ribadendo il concetto espresso dalla [recente intervista](#) sulla prestigiosa rivista scientifica Nature: noi stiamo indagando l'efficacia e la sicurezza dei vaccini e in realtà ci risulta difficile capire come sia possibile affermare che questo vaccino sia in grado di formare anticorpi protettivi contro le sei malattie per le quali ci si protegge e ci risulta ancora più difficile capire come possa essere stabilito che questo ammasso non sia tossico nei neonati visto che si tratta di ben 6 antigeni neurotossici legati insieme.

L'esavalente Infanrix hexa, per la metodica da noi commissionata, lascia enormi dubbi sia sulla sua efficacia che sulla sua sicurezza...

Noi assicuriamo una cosa: non ci fermeremo.



Riferimenti

1. [J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci](#). 2017 Jun 1;1054:80-92 - The combined use of analytical tools for exploring tetanus toxin and tetanus toxoid structures.
2. [Vaccine](#). 2007 Mar 8;25(12):2213-27. - Investigation of the detoxification mechanism of formaldehyde-treated tetanus toxin.
3. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>
4. <https://toxnet.nlm.nih.gov/>
5. [Int J Med Microbiol](#). 2018 Aug;308(6):738-750. - The quest for bacterial allergens.
6. [Front Microbiol](#). 2017 Oct 9;8:1938 - Morbid Sequences Suggest Molecular Mimicry between Microbial Peptides and Self-Antigens: A Possibility of Inciting Autoimmunity.



Studio sul profilo di composizione chimica Infanrix Hexa

Introduzione e descrizione del bisogno

L'indagine quali-quantitativa di composti organici riveste molta importanza in campo farmacologico, ¹ in quanto esistono potenziali problemi di sicurezza derivanti dai nuovi processi di produzione di farmaci biologici e dalle complesse caratteristiche strutturali e biologiche di tali prodotti.² Dall'esame dei dossier di registrazione dei vaccini militari che troviamo nella relazione finale ³ della "Commissione parlamentare di inchiesta sugli effetti dell'utilizzo dell'uranio impoverito" ⁴ è emersa la presenza di contaminazioni e impurezze di natura chimica e proteica, che ha richiesto un ulteriore approfondimento analitico. La nostra associazione ha deciso di farsene carico, fin dove possibile.

Questo progetto fa parte di questi approfondimenti. Si è reso quindi necessario sviluppare una tecnologia in grado di analizzare un ampio spettro di molecole di origine chimica, metabolica e proteica che consentisse di valutare la qualità dei prodotti ottenuti.

E' stata dunque messa a punto una metodica, basata sulla tecnologia SANIST ⁵⁻⁶ per l'esecuzione del controllo di purezza di vaccini (approfondimenti in calce).

Risultati e discussione

1. Analisi della composizione dichiarata in bugiardino

Composto	Presenza	Specie ionica
Amino acids	Sì	[M+H] ⁺
Formaldehyde ⁶	Non rilevato	-
Lactose anhydrous	Sì	[M+H-H ₂ O] ⁺
Vitamins	Non rilevabile	-
Water	Sì	[M+H] ⁺
Neomycin	Segnale debole	[M+2H] ²⁺
Diphtheria Toxoid ⁷	Non rilevato	[M+nH] ⁿ⁺
Tetanus Toxoid ⁸	Non rilevato	[M+nH] ⁿ⁺
Pertussis Toxoid ⁹	Non rilevato	[M+nH] ⁿ⁺
Filamentous Haemagglutinin Adhesin (FHA)	Non rilevato	[M+nH] ⁿ⁺
Pertactin (PRN)	Non rilevato	[M+nH] ⁿ⁺
Haemophilus Influenzae B polysaccharide ¹⁰	Non rilevato	[M+nH] ⁿ⁺
Poliomyelitis 1, 2, 3	Non rilevato	[M+nH] ⁿ⁺
Hepatitis b	Non rilevato	[M+nH] ⁿ⁺
Polyribosylribitol Phosphate (PRP) ¹⁰	Non rilevabile	-
Polymyxin ¹¹	Non rilevabile	-

¹ Lett Appl Microbiol. 2015 Feb;60(2):174-80. doi: 10.1111/lam.12355 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376111>)

² Fuchs F., Biochimie. 2002 Nov;84(11):1173-9 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595146>)

³ <http://www.camera.it/leg17/491?idLegislatura=17&categoria=022bis&tipologiaDoc=documento&numero=023&doc=pdfel>

⁴ http://www.camera.it/leg17/436?shadow_organo_parlamentare=2588

⁵ Albini A. et al., Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Apr 5;9:110.doi:10.3389/fendo.2018.00110. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/29674995/>)

⁶ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/formaldehyde>

⁷ <https://www.who.int/biologicals/vaccines/diphtheria/en/>

⁸ <https://www.who.int/ith/vaccines/tetanus/en/>

⁹ <http://www.who.int/biologicals/vaccines/pertussis/en/>

¹⁰ https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/haemophilus_influenzae_typeb_Hib/en/

¹¹ <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/polymyxin>



2. Analisi della frazione proteica

Secondo quanto dichiarato dal produttore, il vaccino Infanrix Hexa contiene delle proteine. Il campione è stato sottoposto ad analisi per l'identificazione di queste proteine. Ad un'analisi visiva, il campione appare lattiginoso.

Sono state condotte diverse analisi sul campione:

2.1 - 1^a analisi: Digestione tal quale

Inizialmente è stato sottoposto ad un processo di digestione enzimatica: 10 µL di campione tal quale sono stati trattati con 50 µL di Tripsina, lasciati in termoblocco a 37°C overnight. È stato preparato un controllo di emoglobina 1 mg/mL che è stato trattato come il campione.

Da questa analisi non è stata rilevata la presenza di proteine nel campione.

2.2 - 2^a Analisi: Digestione del Precipitato

Il campione è stato quindi sottoposto ad un'ulteriore analisi andando a separare, attraverso centrifugazione, la parte liquida dalla parte solida presente nella sospensione lattiginosa. È stato prelevato tutto il surnatante. Il precipitato rimasto è stato trattato con 30 µL di Tripsina e lasciato in termoblocco a 37°C overnight. È stato preparato un controllo di emoglobina 1 mg/mL che è stato trattato come il campione. In seguito alla digestione, il campione e il controllo sono stati sottoposti a centrifugazione. È stato prelevato il surnatante e posto in vial per le analisi. Sono stati aggiunti 20 µL di H₂O osmotizzata per avere abbastanza volume per l'iniezione.

Da questa analisi non è stata rilevata la presenza di proteine nel campione.

2.3 - 3^o analisi: Saggio di Bradford

Per accertare l'effettiva presenza delle proteine, il vaccino Infanrix Hexa è stato sottoposto al saggio di Bradford. Sono stati trattati 200 µL di campione tal quale con 300 µL di H₂O osmotizzata per ottenere volume. A questi sono stati aggiunti 500 µL del reattivo di Bradford. In seguito ad un'analisi visiva, si può confermare la presenza di proteine o di sequenze peptidiche data dalla colorazione blu (vedi Figura sotto):



In base alla retta di taratura costruita, si è rilevata una concentrazione proteica di 1.099 mg/mL.

2.4 - 4^o analisi: Digestione tal quale a 57°C

In seguito al saggio di Bradford, sono stati trattati 20 µL del campione tal quale con 80 µL di Tripsina. È stato preparato un controllo di emoglobina 1 mg/mL che è stato trattato come il campione. Sono stati lasciati in termoblocco a 37°C per 4 ore e in seguito a 57°C per 30 minuti. Il campione e il



controllo sono stati quindi sottoposti a centrifugazione ed è stato prelevato il surnatante e posto in vial per le analisi.

Per l'elaborazione dei dati così ottenuti si è inizialmente utilizzato il database Mascot ¹² **ma non è stato trovato nulla**. Si è quindi utilizzato il GMP ma anche in questo caso **non sono state rilevate sequenze proteiche**. Attraverso la ricerca DeNovo sono state identificate le seguenti sequenze peptidiche non rispondenti ai criteri di taglio della tripsina e quindi potenzialmente appartenenti a peptidi liberi. Di seguito elenchiamo le sequenze rilevate:

YLSA	YLSA	SLGS	HNLPFT
QLYTCC	CHFAHD	WRASST	SYLPFT
SAGE	HLLNMT	YSDDQC	NMAWW
DEV	CHPPYL	TDTENW	GPFRVW
AEYHW	TLAPRF	ALAPWF	RWGPLH
DEV	GSAAG	MNFHR	DSYWH
VLYACPP	DEV	NSNWW	WGC
	SNCGYY	VFHRF	

Queste sequenze sono state inserite nel motore di ricerca MS-BLAST ¹³ ottenendo le caratterizzazioni riportate nella Tabella 1. Come si può notare esse sono state potenzialmente attribuite, per similarità strutturale a proteine del mondo batterico. **Non sono state rilevate le proteine relative agli antigeni presenti nel vaccino**. Ciò può essere dovuto alla estensiva modificazione strutturale delle medesime, introdotta dalla formaldeide e dalla glutaraldeide. La ricerca in banca dati infatti è stata effettuata senza considerare la variazione di rapporto m/z introdotte da detti composti.

È importante verificare se tali modifiche abbiano portato alla formazione di complessi macromolecolari cross linkati. A tal proposito chiederemo un'ulteriore analisi mediante tecnologia MALDI-TOF-MS, ¹⁴ ampiamente riconosciuta, in letteratura, per lo studio di macromolecole ad elevato peso molecolare.

Tabella 1 - Lotto #1 (A21CD072D)

Nome Proteina	Organismo	Total Score
▪ hypothetical protein CALCODRAFT_501505	▪ Calocera cornea HHB 12733	159
▪ erg4/erg24 family protein	▪ Dictyostelium lacteum	154
▪ 3-phenylpropionic acid transporter	▪ Rhodopseudomonas palustris	154
▪ hypothetical protein LAESUDRAFT_731137	▪ Laetiporus sulphureus 93-53	149
▪ aldehyde ferredoxin oxidoreductase ▪ aldehyde ferredoxin oxidoreductase	▪ Alkaliphilus oremlandii ▪ Alkaliphilus oremlandii OhILAs	138
▪ hypothetical protein KAFR_OH02570	▪ Kazachstania africana CBS 2517	136
▪ hypothetical protein	▪ Pseudoxanthomonas mexicana	136
▪ hypothetical protein	▪ Endozoicomonas elysicola	135
▪ Homeodomain-like DNA binding domain-containing transcription factor	▪ Phycomyces blakesleeanus NRRL 1555(-)	110
▪ transcriptional regulator ▪ DNA-binding protein	▪ Streptomyces clavuligerus ▪ Streptomyces clavuligerus ATCC 27064	109
▪ glycosyl hydrolase family 3 N-terminal domain protein	▪ Firmicutes bacterium CAG:56	108
▪ PREDICTED: zinc finger CCCH domain-containing protein 69-like	▪ Pyrus x bretschneideri	108
▪ hypothetical protein CC1G_06886	▪ Coprinopsis cinerea okayama7#130	108
▪ hypothetical protein FIBSPDRAFT_917685	▪ Fibulorhizoctonia sp. CBS 109695	107
▪ uncharacterized protein ▪ unnamed protein product	▪ Blastocystis hominis ▪ Blastocystis hominis	104
▪ hypothetical protein J132_09024	▪ Termitomyces ssp. J132	104

¹² http://www.matrixscience.com/help/seq_db_setup_db_qui.html

¹³ <http://genetics.bwh.harvard.edu/msblast/>

¹⁴ <https://it.wikipedia.org/wiki/MALDI>

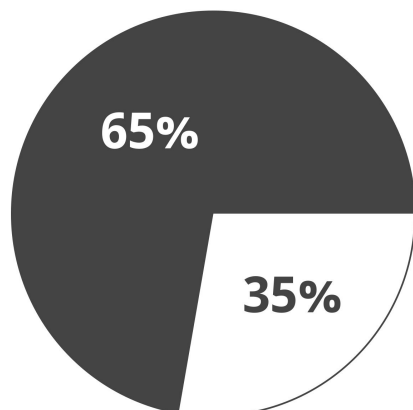


3. Analisi della frazione metabolica

È da segnalare che questo studio di screening fornisce un dato semiquantitativo, che corrisponde ad un intervallo tra i **nanogrammi** e i **microgrammi** come ordine di grandezza indicativo. Per poter avere un dato quantitativo accurato sarà necessario procedere utilizzando standard analitici certificati a titolo noto.

Di seguito riportiamo i risultati di screening identificativo ottenuti nei due lotti sotto esame:

Lotto #1 (A21CD072D)



Composti ignoti



Composti noti

Nel Lotto #1 abbiamo 65 segnali di cui solo il 35% noti

Non è stato possibile eseguire le analisi su lotti diversi poiché da più di un anno tutti gli **Infanrix Hexa** da noi acquistati sul territorio nazionale, in diverse regioni e in periodi differenti, sono del lotto A21CD072D.



NOTE PER LA COMPrensIONE: questa è una analisi di primo livello cioè di identificazione in base al peso molecolare, se il risultato è univoco, (cioè ad un dato di peso molecolare è associato un solo composto come struttura) è più probabile che si tratti proprio di quello, ma non ne abbiamo in questa fase la certezza assoluta. Come vedrete, per un certo numero di composti, ad una massa molecolare corrispondono più sostanze

3.1. Vaccino **Infanrix Hexa**

Sono stati rilevati **65 segnali**, di cui solo una percentuale del **35%** ha restituito una classificazione potenziale (**Tabella 2**).

Deve essere specificato che l'identità dei composti non è certa e deve essere confermata mediante uno screening di secondo livello effettuato con standard analitico certificato.

Infatti, nella fase di screening, lo strumento misura un dato in peso molecolare accurato (errore di misura < 10 ppm). Sulla base di dette misure viene calcolata una formula bruta. Alcune formule possono corrispondere a più composti aventi lo stesso peso molecolare ma diversa identità chimica.



NOTE PER LA COMPrensIONE: in sostanza, il dato certo è che abbiamo 65 sostanze chimicamente diverse di cui solo il 35% è noto.

Sono state ricercate molecole potenzialmente appartenenti alla categoria delle tossine. Esse sono state ipotizzate sulla base di una ricerca in modalità m/z accurato (errore <10 ppm) utilizzando la banca dati dei composti tossici presenti nel motore di ricerca Metlin. La Tabella 3 mostra i candidati ottenuti.

Si pone in evidenza il fatto che diversi composti rilevati possiedono una formula bruta candidata di composti solforati o contenenti zolfo sotto forma di vari gruppi funzionali. È, inoltre, stata rilevata la presenza di acido formico sotto forma di sale sodico e di un polimero derivante da contaminazioni di Poly Ethilen Glicole ¹⁵ (PEG) avente un peso molecolare medio pari a 1340 Da.

¹⁵ <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/polyethylene-glycol>



4. Considerazioni finali

Dalle analisi effettuate sui due lotti risulta essere presente una variabilità significativa nel contenuto di contaminanti ed impurezze; di queste, gran parte non sono state caratterizzate utilizzando le banche dati metaboliche e proteiche di riferimento (KEGG, NCBI-Prot e SwissProt).⁸⁻⁹ Emerge una criticità nella contaminazione da parte di svariati composti potenzialmente o sicuramente nocivi per la salute umana.

In sintesi, le prime domande che ci siamo posti, e relative risposte ottenute, sono le seguenti:

1. Sono presenti le sostanze chimiche riportate nella scheda tecnica?	in parte
2. Sono presenti contaminazioni chimiche e proteiche?	Sì
3. Quanti sono i composti contaminanti?	Da 65
4. Cosa sono?	Tossine chimiche, composti chimici, peptidi

Prossime analisi

1. identificare in maniera certa i composti probabili più interessanti, per iniziare (vedi punto 5)
2. determinare la quantità esatta di ciascun contaminante
3. determinare la struttura della macromolecola costituita dall'insieme degli antigeni

5. Sviluppi futuri della ricerca

Saranno eseguite le analisi di conferma, di identità, mediante la tecnica **"Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)"** associata all'ausilio di standard analitici certificati. Le analisi saranno eseguite in conformità alle direttive europee (EU directive 2002/657/EC) utili per l'identificazione dei composti.²⁹

In particolare l'indagine avrà come obiettivo la conferma di quelle sostanze di cui è nota la tossicità e allergenicità e le 7 tossine identificate saranno elemento di studio accurato.

6. Descrizione della tecnologia SANIST

L'innovativa piattaforma SANIST riconosciuta a livello internazionale, mediante pubblicazioni su riviste scientifiche pre-referate¹⁶⁻¹⁷ è stata utilizzata per eseguire un primo screening identificativo sui vaccini di interesse.

7. Dettagli relativi alla metodica analitica

La tecnologia SANIST è composta da:

- un **kit** per l'estrazione degli analiti (le sostanze incognite da determinare);
- il sistema di analisi **LC-SACI/ESI-MS**⁶ che consente di ridurre il rumore chimico degli spettrometri di massa ed ottenere una migliore rilevazione dei segnali strumentali;
- il **Sistema di elaborazione dati SANIST**⁵⁻⁶ costituita da una piattaforma di bioinformatica locale e di rete in grado di elaborare i dati mediante l'ausilio di banche dati dedicate ed algoritmi personalizzati. Si specifica che, nella fase di screening, i riconoscimenti sono

¹⁶ Albini A. et al., Rapid Commun Mass Spectrom. 2015 Oct 15;29(19):1703-10. doi: 20.1002/rcm.7270. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rcm.7270>)

¹⁷ Cristoni S. et al., J Mass Spectrom. 2017 Jan;52(1):16-21. doi:10.1002/jms.3895. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776380>)

effettuati nell'ambito della ricerca scientifica e tramite ricerca nelle banche ufficiali (KEGG, NCBI-Prot e SwissProt)¹⁸⁻¹⁹ senza l'ausilio di standard analitici certificati. **Si rende quindi necessario effettuare un'analisi di secondo livello con standard analitici certificati per confermarne l'identità.**

8. Settori di applicazione della tecnologia SANIST

La **piattaforma SANIST** è applicabile fino ad oggi nei seguenti campi:

- Nella **ricerca clinica** di marcatori di malattie e loro applicazione diretta nel campo diagnostico.
- Servizi alimentari**, tracciabilità alimentare. Studi comparativi per determinare la qualità dei prodotti basati sulla loro complessa composizione molecolare. Controllo di contraffazione alimentare.
- Settore Nutraceutico**, sviluppo del valore nutrizionale di un integratore alimentare basato sulla sua composizione molecolare. Ricerca contraffatta (ad esempio: aggiunta di farmaci).
- Settore farmaceutico**, controllo di farmaci e ricerca di biomolecole attive.
- Industria cosmetica**: la composizione molecolare dei prodotti cosmetici può essere attentamente monitorata e correlata con la qualità del prodotto.

9. Come leggere le tabelle

Questa è una fase di screening, lo strumento misura un dato in peso molecolare accurato (errore di misura < 10 ppm). Sulla base di dette misure viene calcolata una formula bruta. Alcune formule possono corrispondere a più composti aventi lo stesso peso molecolare ma diversa identità chimica.

Esempio di un solo componente associato:

■ Atovaquone	Farmaco per il trattamento della malaria
--------------	--

In questo esempio, lo strumento ha rilevato un segnale con un determinato peso molecolare. Inserendo la formula bruta nelle banche dati, è stato possibile associare **un componente probabile**.

Esempio di più componenti associati:

<ul style="list-style-type: none"> ■ Tetracenomycin F2 ■ Decaketide tricyclic intermediate ■ 1'-hydroxyversicolorone 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Acido idrossi monocarbossilico ■ Membro degli antraceni ■ Antrafurano
---	---

In questo esempio, lo strumento ha rilevato un segnale con un determinato peso molecolare. Inserendo la formula bruta nelle banche dati, è possibile associare **tre componenti probabili**.

¹⁸ Kanehisa M. et al., Nucleic Acids Res. 2017 Jan 4;45(D1):D353-D361. doi:10.1093/nar/gkw1092. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210567/>)

¹⁹ Cristoni S. et al., Expert Rev Proteomics. 2004 Dec; 1(4):469-83. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15966842>)



10. Tabelle complete dei contaminanti

Tabella 2 - Lotto #1 (A21CD072D)

▪ Tungsten carbide	▪ Carburo inorganico usato nell'industria per sintetizzare carburi cementati.
▪ Tetracenomycin F2 ▪ Decaketide tricyclic intermediate ▪ 1'-hydroxyversicolorone	▪ Acido idrossi monocarbossilico ▪ Membro degli antraceni ▪ Antrafurano
▪ Lactose	▪ Aggiunto come stabilizzante.
▪ Sodium methallylsulfonate	▪ Monomero usato nell'industria dei polimeri.
▪ Salicin 6-phosphate ▪ Pachyrrhizone ▪ Arnottin II ▪ Tetracenomycin F1	▪ Glicoside fosfato derivato dalla salicina (agente anti-infiammatorio) ▪ Membro dei rotenoni ▪ Membro dei 2-benzofurani ▪ Acido idrossi monocarbossilico
▪ Octadecanamide	▪ Ammide dell'acido stearico
▪ L-Leucine	▪ Amminoacido
▪ Lichenin (altri 19 possibili candidati)	▪ Glucano. Studio per usare i glucani come adiuvanti dei vaccini
▪ Justicidin B	▪ Lignano
▪ Dihydrochelirubine ▪ 6-oxochelirubine ▪ 7,8-Didemethyl-8-hydroxy-5-deazariboflavin	▪ Alcaloide diidrobenzofenantridinico ▪ Alcaloide ▪ Riboflavina
▪ Deamino-alpha-keto-demethylphosphinothricin	▪ -
▪ Cassythine ▪ (6-alpha-D-glucosaminy)-1D-myo inositol	▪ Alcaloide ▪ Derivato di una D-glucosaminide e un monosaccaride.
▪ Carbenicillin sodium	▪ Antibiotico battericida
▪ bis-D-fructose 2', 1:2, 1'-dianhydride ▪ D-Fructofuranose 1,2':2,3'-dianhydride ▪ Prazepam ▪ 2,3-Dehydro-UWM6 / ▪ Levofuraltadone ▪ Mycrocyclosin	▪ Zucchero dianidride ▪ Zucchero dianidride ▪ Derivato benzodiazepinico / ▪ Membro dei fenantreni ▪ Antibiotico che può essere usato in combinazione con un vaccino costituito da cellule ibride per il trattamento del cancro ▪ Composto eterotetraciclico
▪ Atovaquone	▪ Farmaco per il trattamento della malaria
▪ Amoxicillin ▪ Cephalexin monohydrate ▪ Cefroxadine ▪ CGP 28-392	▪ Antibiotico ▪ Antibiotico che diminuisce l'efficacia dei vaccini ▪ Antibiotico cefalosporinico ▪ Etere aromatico
▪ 7-deoxyloganate ▪ 8-epideoxyloganic acid ▪ LY395153 ▪ AL-294	▪ Metabolita delle piante ▪ Metabolita delle piante ▪ Membro delle benzammidi ▪ Alchilbenzene
▪ 4-Chloro-orto-phenylenediamine	▪ Membro dei monoclorobenzeni
▪ 2-N, 6-N-Bis(2,3-dihydroxy benzoyl)-L-Lysine amide	▪ -
▪ 2-Iodo-6-methoxyphenol	▪ Membro dei fenoli
▪ Tungstate	▪ Composto che contiene un ossoanione del tungsteno
▪ 2-amino-5-chloromuconate-6-semialdehyde	▪ Semialdeide
▪ 2,5-Dichloro-4-oxohex-2-enedioate	▪ Membro della famiglia che chetoacidi a media catena
▪ 1-Palmitoyl-2-(5-hydroxy-8-oxo-6-octenoyl)-sn-glycero-3-phosphatidylcholine	▪ 1,2-diacyl-sn-glicero-3-fosfocolina



Tabella 3 - Lotto #1 (A21CD072D)

Composto candidato	Formula Bruta
▪ Sodium formate	CHNaO2
▪ Hepta-2,3,4,5,6-pentaenenitrile	C7H3N
▪ (Methanesulfonyl)(dioxo)-lambda~5~-azane ▪ Oxaziridine-2-sulfonic acid	CH3NO4S
▪ 3,4-Dihydro-3-thioxo-1,2,4-triazin-5(2H)-one ▪ 5-Thioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)-one ▪ 1,2,4-oxadiazole-3-carbothioamide ▪ 1,2,3-Thiadiazole-4-carboxamide ▪ 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-carbaldehyde ▪ 1,1-Difluoro-1-isocyanatoethane ▪ 1,1-Difluoro-2-isocyanatoethane	C3H3N3OS
▪ 3-(methylsulfonyl)-1H-1,2,4-triazole ▪ 1H-Imidazole-2-sulfonamide ▪ N-(4,5-Dihydro-1,3-thiazol-2-yl)nitramide ▪ 1H-Imidazole-5-sulfonamide ▪ 1H-Pyrazole-4-sulfonamide ▪ Undeca-2,4,6,8,10-pentaynenitrile	C3H3F2NO
▪ 2-Aminobenzenethiol ▪ 4-Methyl-5-vinylthiazole ▪ 2-Pyridinemethanethiol ▪ 2-Isopropenylthiazole ▪ 5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[d][1,3]thiazole ▪ 4-Aminothiophenol 3-Pyridinemethanethiol ▪ Pyridine, 2-(methylthio) ▪ Pyridine, 3-(methylthio)-	C6H7NS
▪ Phenthiazamine	C9H8N2S
▪ 4-Chloro-N-hydroxybenzene-1-sulfonamide	C6H6ClNO3S
▪ Carbamodithioic acid, (4-hydroxyphenyl)-	C7H7NOS2

