

## Schlimmer als die Krankheit?

### Übersicht über einige mögliche unerwünschte Folgen der mRNA

### Impfstoffe gegen COVID-19

Stephanie Seneff<sup>1</sup> und Greg Nigh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory, MIT, Cambridge MA, 02139, USA, E-mail: seneff@csail.mit.edu <sup>2</sup>Naturopathic Oncology, Immersion Health, Portland, OR 97214, USA  
<sup>2</sup> Naturopathic Oncology, Immersion Health, Portland, OR 97214, USA

#### ABSTRACT

*Operation Warp Speed brachte in den Vereinigten Staaten zwei mRNA-Impfstoffe auf den Markt, die von Pfizer und Moderna hergestellt werden. Vorläufige Daten deuteten auf eine hohe Wirksamkeit dieser beiden Impfstoffe hin, was zur Legitimierung der Emergency Use Authorization (EUA) durch die FDA beitrug. Die außergewöhnlich schnelle Entwicklung dieser Impfstoffe durch kontrollierte Studien und in den Masseneinsatz wirft jedoch zahlreiche Sicherheitsbedenken auf. In diesem Bericht beschreiben wir zunächst die Technologie, die diesen Impfstoffen zugrunde liegt, im Detail. Anschließend werden sowohl die Komponenten dieser Impfstoffe als auch die beabsichtigte biologische Reaktion auf diese Impfstoffe, einschließlich der Produktion des Spike-Proteins selbst, und ihre potenzielle Beziehung zu einem breiten Spektrum von sowohl akuten als auch langfristigen induzierten Gesundheitsrisiken, wie z. B. Blutkrankheiten, neurodegenerativen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen, untersucht. Unter diesen potenziell induzierten Pathologien diskutieren wir die Relevanz von Prion-Protein-bezogenen Aminosäuresequenzen innerhalb des Spike-Proteins. Wir geben auch einen kurzen Überblick über Studien, die das Potenzial für Spike-Protein-"Shedding" belegen, also die Übertragung des Proteins von einer geimpften auf eine ungeimpfte Person, was zu Symptomen führt, die bei letzterer ausgelöst werden. Obwohl es keine Studien gibt, die definitiv zeigen, dass dies geschieht, stellen wir ein plausibles Szenario vor, das durch zuvor etablierte Wege für die Transformation und den Transport von genetischem Material unterstützt wird, wobei injizierte mRNA letztendlich in die Keimzellen-DNA für eine transgenerationale Übertragung eingebaut werden könnte. Wir schließen mit unseren Empfehlungen zur Überwachung, die dazu beitragen werden, die langfristigen Auswirkungen dieser experimentellen Medikamente zu klären und es uns ermöglichen, das wahre Risiko/Nutzen-Verhältnis dieser neuartigen Technologien besser einzuschätzen.*

#### Schlüsselwörter:

Antikörper-abhängiges Enhancement, Autoimmunerkrankungen, Gene Editing, Lipid-Nanopartikel, Messenger-RNA, Prionenerkrankungen, Reverse Transkription, SARS-CoV-2-Impfstoffe

#### Einleitung

Noch nie dagewesen. Dieses Wort enthält so viel über das Jahr 2020 und die Pandemie im Zusammenhang mit SARS-CoV-2. Neben einer beispiellosen Krankheit und ihrer globalen Reaktion hat COVID-19 auch einen beispiellosen Prozess der Impfstoff-Forschung, -Produktion, -Testung und -Verteilung an die Öffentlichkeit ausgelöst (Shaw, 2021). Das Gefühl der Dringlichkeit bei der Bekämpfung des Virus führte im März 2020 zur Gründung der Operation Warp Speed (OWS), dem Programm des damaligen Präsidenten Donald

Trump, um so schnell wie möglich einen Impfstoff gegen COVID-19 auf den Markt zu bringen (Jacobs und Armstrong, 2020).

OWS etablierte ein paar weitere, noch nie dagewesene Aspekte von COVID-19. Erstens brachte es das US-Verteidigungsministerium in direkte Zusammenarbeit mit den US-Gesundheitsämtern in Bezug auf die Impfstoffverteilung (Bonsell, 2021). Zweitens brachten die National Institutes of Health (NIH) in Zusammenarbeit mit dem Biotechnologieunternehmen Moderna einen noch nie dagewesenen Typ von Impfstoff gegen Infektionskrankheiten auf den Markt, der eine auf Boten-RNA (mRNA) basierende Technologie nutzt (National Institutes of Health, 2020).

Das Zusammentreffen dieser noch nie dagewesenen Ereignisse hat das Versprechen und das Potenzial von mRNA-Impfstoffen als neue Waffe gegen Infektionskrankheiten in der Zukunft schnell ins öffentliche Bewusstsein gebracht. Gleichzeitig sind Ereignisse ohne Präzedenzfall per Definition ohne Vorgeschichte und einen Kontext, vor dem die Risiken, ein erhoffter Nutzen, die Sicherheit und eine langfristige Realisierbarkeit als positiver Beitrag zur öffentlichen Gesundheit vollständig bewertet werden könnten.

Wir glauben, dass viele der hier aufgeworfenen Fragen auch auf alle zukünftigen mRNA-Impfstoffe anwendbar sind, die gegen andere Infektionserreger oder für Anwendungen im Zusammenhang mit Krebs und genetischen Krankheiten hergestellt werden könnten, während andere speziell für mRNA-Impfstoffe relevant erscheinen, die derzeit gegen die Unterklasse der Coronaviren eingesetzt werden. Während die Versprechungen dieser Technologie weithin verkündet wurden, haben die objektiv bewerteten Risiken und Sicherheitsbedenken weit weniger detaillierte Aufmerksamkeit erhalten. Es ist unsere Absicht, einige höchst bedenkliche molekulare Aspekte der mRNA-Technologie im Zusammenhang mit Infektionskrankheiten zu überprüfen und diese sowohl mit dokumentierten als auch potenziellen pathologischen Auswirkungen in Beziehung zu setzen.

## Impfstoffentwicklung

Die Entwicklung von mRNA-Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten ist in vielerlei Hinsicht beispiellos. In einer Publikation aus dem Jahr 2018, die von der Bill and Melinda Gates Foundation gesponsert wurde, wurden Impfstoffe in drei Kategorien eingeteilt: Simple, Complex und Unprecedented (Young et al., 2018). Einfache und komplexe Impfstoffe repräsentierten Standard- und modifizierte Anwendungen von bestehenden

### Beispiellos

*Viele Aspekte von Covid-19 und der anschließenden Impfstoffentwicklung sind beispiellos für einen Impfstoff, der zur Anwendung in der allgemeinen Bevölkerung eingesetzt wird. Einige davon sind die folgenden.*

1. **Erstmalige Verwendung von PEG** (Polyethylenglykol) in einer Injektion (siehe Text)
2. **Erstmalige Verwendung der mRNA** - Impfstofftechnologie gegen einen infektiösen Erreger
3. **Erstmalige Markteinführung eines Produkts** durch Moderna
4. **Erstmalige Information der Gesundheitsbehörden** an die Geimpften, dass mit Nebenwirkungen zu rechnen ist
5. **Der erste Impfstoff, der nur mit vorläufigen Wirksamkeitsdaten öffentlich vorgestellt wird** (siehe Text)
6. **Der erste Impfstoff, der keine eindeutigen Aussagen über die Reduzierung von Infektionen, Übertragbarkeit oder Todesfällen macht**
7. **Der erste Impfstoff gegen Coronaviren, der jemals an Menschen getestet wurde**
8. **Die erste Injektion von genetisch veränderten Polynukleotiden in die allgemeine Bevölkerung**

Impfstofftechnologien. Unprecedented repräsentiert eine Kategorie von noch nie dagewesenen Impfstoffe.

Wie ihre Analyse zeigt, die in Abbildung 1 dargestellt ist, wird erwartet, dass **die Entwicklung noch nie dagewesener Impfstoffe 12,5 Jahre dauern wird**. Noch bedrohlicher ist, dass sie eine geschätzte Chance von 5 % haben, es durch die Phase-II-Studien (Bewertung der Wirksamkeit) zu schaffen, und von diesen 5 % eine Chance von 40 %, es durch die Phase-III-Studien (Bewertung des Nutzens für die Bevölkerung) zu schaffen. Mit anderen Worten: Einem noch nie dagewesenen Impfstoff wurde eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 2 % im Stadium einer klinischen Studie der Phase III vorhergesagt. Wie die Autoren es unverblümt ausdrücken, gibt es eine "geringe Erfolgswahrscheinlichkeit, insbesondere für noch nie dagewesene Impfstoffe." (Young et al., 2018)

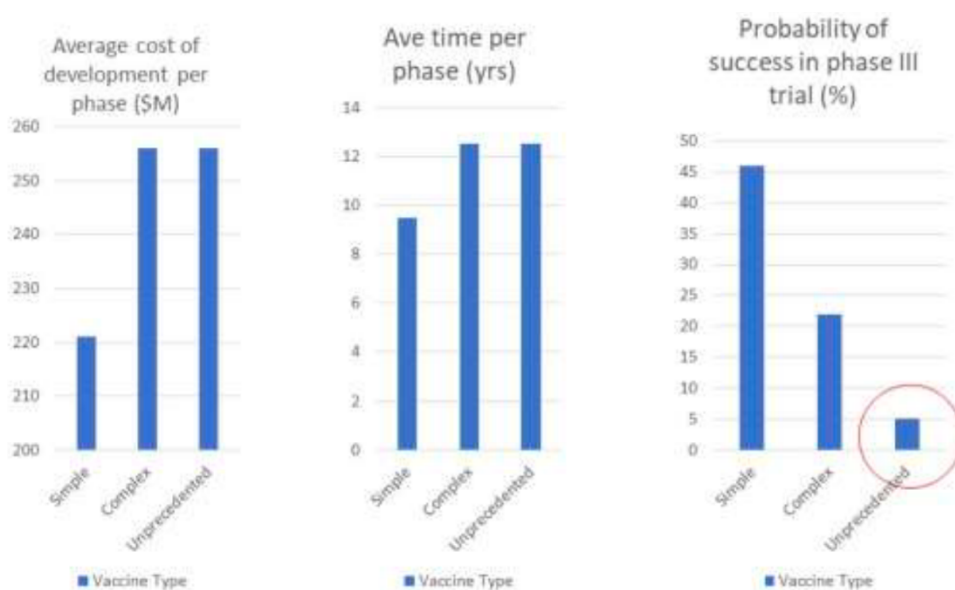


Figure 1. Launching innovative vaccines is costly and time-consuming, with a low probability of success, especially for unprecedented vaccines (adapted from Young et al, 2018).

**Vor diesem Hintergrund haben wir zwei Jahre später einen noch nie dagewesenen Impfstoff mit Berichten über 90-95% Wirksamkeit** (Baden et al. 2020). Tatsächlich sind diese Berichte über die Wirksamkeit die Hauptmotivation für die öffentliche Unterstützung der Einführung von Impfungen (U.S. Department of Health and Human Services, 2020). Dies widerspricht nicht nur den Vorhersagen, sondern auch den Erwartungen.

Das British Medical Journal (BMJ) ist möglicherweise die einzige prominente konventionelle medizinische Publikation, die Stimmen eine Plattform gegeben hat, die auf Bedenken bezüglich der Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe aufmerksam machen. Es gibt in der Tat Gründe für die Annahme, dass die Schätzungen der Wirksamkeit einer Neubewertung bedürfen.

Peter Doshi, ein Mitherausgeber des BMJ, hat zwei wichtige Analysen (Doshi 2021a, 2021b) der von den Impfstoffherstellern an die FDA freigegebenen Rohdaten veröffentlicht, Daten, die die Grundlage für die Behauptung einer hohen Wirksamkeit bilden. Leider wurden diese im Blog des BMJ veröffentlicht und nicht in dessen peer-reviewed content. (Doshi 2020)

Ein zentraler Aspekt von Doshis Kritik an den vorläufigen Wirksamkeitsdaten ist der **Ausschluss von über 3400 "vermuteten COVID-19-Fällen"**, die nicht in die Zwischenanalyse [International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research2\(1\), May 10, 2021](#)

der bei der FDA eingereichten Impfstoffdaten von Pfizer aufgenommen wurden. Außerdem wurde ein geringer, aber nicht unbedeutender Prozentsatz der Personen in beiden Moderna und Pfizer-Studien als SARS-CoV-1-positiv eingestuft, obwohl eine vorherige Infektion ein Ausschlussgrund war. Aus diesen und anderen Gründen ist die vorläufige Wirksamkeitsschätzung von ca. 95 % für beide Impfstoffe suspekt.

Eine neuere Analyse hat sich speziell mit der Frage der relativen vs. absoluten Risikoreduktion beschäftigt. Während die hohen Schätzungen der Risikoreduktion auf relativen Risiken beruhen, ist die absolute Risikoreduktion ein geeigneterer Maßstab für die Allgemeinheit, um festzustellen, ob eine Impfung persönlich eine sinnvolle Risikoreduktion bietet. In dieser Analyse, die sich auf Daten stützt, die der FDA von den Impfstoffherstellern zur Verfügung gestellt wurden, zeigte der Moderna-Impfstoff zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse eine absolute Risikoreduktion von 1,1 % ( $p=0,004$ ), während die absolute Risikoreduktion des Pfizer-Impfstoffs 0,7 % betrug ( $p<0,000$ ) (Brown 2021).

Andere haben wichtige zusätzliche Fragen zur Entwicklung des COVID-19-Impfstoffs aufgeworfen, Fragen mit direkter Relevanz für die hier untersuchten mRNA-Impfstoffe. Zum Beispiel, Haidere, et. al. (2021) vier "kritische Fragen" im Zusammenhang mit der Entwicklung dieser Impfstoffe, Fragen, die sowohl für ihre Sicherheit als auch für ihre Wirksamkeit von Bedeutung sind:

- Werden Impfstoffe die Immunantwort stimulieren?
- Werden Impfstoffe eine nachhaltige Immunabwehr bieten?
- Wie wird SARS-CoV-2 mutieren?
- Sind wir auf Rückschläge bei den Impfstoffen vorbereitet?

In Ermangelung von standardisierten und ausgedehnten präklinischen und klinischen Studien der beiden implementierten mRNA-Impfstoffe bleibt jede dieser Fragen im Laufe der Zeit zu beantworten. Erst durch die Beobachtung einschlägiger physiologischer und epidemiologischer Daten, die durch die großflächige Verabreichung der Impfstoffe an die Allgemeinheit generiert werden, können diese Fragen geklärt werden. Und das ist nur möglich, wenn es freien Zugang zu unvoreingenommener Berichterstattung über die Ergebnisse gibt - etwas, das angesichts der weit verbreiteten Zensur von impfstoffbezogenen Informationen aufgrund der vermeintlichen Notwendigkeit, um jeden Preis Erfolge zu verkünden, unwahrscheinlich erscheint.

Die beiden mRNA-Impfstoffe, die es durch die Phase-3-Studien geschafft haben und nun an die allgemeine Bevölkerung abgegeben werden, sind der Moderna-Impfstoff und der Pfizer-BioNTech-Impfstoff. Die Impfstoffe haben viele Gemeinsamkeiten. Beide basieren auf mRNA, die für das Spike-Protein des SARS-CoV-2-Virus kodiert. Beide zeigten eine relative Wirksamkeit von 94-95 %. Vorläufige Hinweise deuten darauf hin, dass die Antikörper auch noch nach drei Monaten vorhanden sind. Beide empfehlen zwei Dosen im Abstand von drei oder vier Wochen, und in letzter Zeit gibt es Berichte, dass jährliche Auffrischungsinjektionen notwendig sind (Mahose, 2021). Beide werden durch eine Muskelinjektion verabreicht, und beide erfordern eine Tiefkühl Lagerung, damit die RNA nicht zerfällt. Das liegt daran, dass einzelsträngige RNA-Produkte im Gegensatz zu doppelsträngiger DNA, die sehr stabil ist, bei warmen Temperaturen beschädigt oder unwirksam werden können und extrem kalt gelagert werden müssen, um ihre potenzielle Wirksamkeit zu behalten (Pushparajah et al., 2021). Nach Angaben der Hersteller muss der Impfstoff von Pfizer bei -94 Grad Fahrenheit (-70 Grad Celsius) gelagert werden, was den Transport und die Kältelagerung in der Zwischenzeit bis zur endgültigen Verabreichung zu einer großen Herausforderung macht. Der Moderna-



Impfstoff kann 6 Monate lang bei -4 Grad Fahrenheit (-20 Grad Celsius) gelagert werden, und nach dem Auftauen kann er 30 Tage lang sicher im Kühlschrank aufbewahrt werden (Zimmer et al., 2021).

Zwei weitere Impfstoffe, die jetzt im Rahmen eines Notfalls verabreicht werden, sind der Impfstoff von Johnson & Johnson und der Impfstoff von AstraZeneca. Beide basieren auf einer Vektor-DNA-Technologie, die sich stark von der Technologie unterscheidet, die bei den mRNA-Impfstoffen verwendet wird. Diese Impfstoffe wurden ebenfalls überstürzt und ohne ausreichende Evaluierung auf den Markt gebracht, sie sind jedoch nicht Gegenstand dieses Artikels, so dass wir nur kurz beschreiben, wie sie entwickelt wurden. Diese Impfstoffe basieren auf einer defekten Version eines Adenovirus, einem doppelsträngigen DNA-Virus, der die Erkältung verursacht. Das Adenovirus wurde gentechnisch so verändert, dass es sich aufgrund kritischer fehlender Gene nicht replizieren kann, und sein Genom wurde um den DNA-Code für das SARS-CoV-2-Spike-Protein erweitert. Bei der Herstellung durch AstraZeneca wird eine immortalisierte menschliche Zelllinie namens Human Embryonic Kidney (HEK) 293 verwendet, die zusammen mit den defekten Viren in Kultur gezüchtet wird (Dicks et al., 2012). Die HEK-Zelllinie wurde bereits in den 1970er Jahren gentechnisch verändert, indem ihre DNA mit Segmenten aus einem Adenovirus ergänzt wurde, die die fehlenden Gene liefern, die für die Replikation des defekten Virus benötigt werden (Louis et al., 1997). Johnson & Johnson verwendet eine ähnliche Technik, die auf einer fötalen Netzhautzelle basiert. Da für die Herstellung dieser Impfstoffe gentechnisch veränderte humane Tumorzelllinien benötigt werden, besteht die Möglichkeit einer Kontamination mit menschlicher DNA sowie vieler anderer potenzieller Verunreinigungen.

Die Medien haben viel Aufregung über diese revolutionäre Technologie erzeugt, aber es gibt auch Bedenken, dass wir die Komplexität der potenziellen Reaktionen des Körpers auf fremde mRNA und andere Bestandteile dieser Impfstoffe nicht erkennen, die weit über das einfache Ziel hinausgehen, den Körper zur Produktion von Antikörpern gegen das Spike-Protein zu verleiten.

Im weiteren Verlauf dieses Artikels werden wir zunächst die Technologie hinter den mRNA-Impfstoffen genauer beschreiben. Wir widmen mehrere Abschnitte spezifischen Aspekten der mRNA-Impfstoffe, die uns hinsichtlich des Potenzials für sowohl vorhersehbare als auch unvorhersehbare negative Folgen Sorgen bereiten. Wir schließen mit einem **Appell an die Regierungen und die pharmazeutische Industrie, bei dem derzeitigen Vorhaben, so viele Menschen wie möglich gegen SARS-CoV-2 zu impfen, größere Vorsicht walten zu lassen.**

## **Technologie von mRNA-Impfstoffen**

In der frühen Phase der Entwicklung nukleotidbasierter Gentherapien wurde wesentlich mehr Aufwand in die Genverabreichung durch DNA-Plasmide investiert als in die mRNA-Technologie. Zwei Haupthindernisse für mRNA sind ihre Vergänglichkeit aufgrund ihrer Anfälligkeit für den Abbau durch RNAsen sowie ihre bekannte Fähigkeit, eine starke Immunantwort hervorzurufen, die ihre Transkription in Protein behindert. Es hat sich gezeigt, dass Plasmid-DNA bis zu sechs Monate im Muskel verbleibt, während mRNA mit ziemlicher Sicherheit viel früher verschwindet. Für Impfstoffanwendungen dachte man ursprünglich, dass die immunogene Natur der RNA von Vorteil sein könnte, da die mRNA als Adjuvans für den Impfstoff dienen könnte, wodurch die Argumente für einen toxischen Zusatzstoff wie Aluminium wegfallen würden. Die Immunantwort führt jedoch nicht nur zu einer Entzündungsreaktion, sondern auch zu einer schnellen Clearance der RNA und einer Unterdrückung der Transkription. Diese Idee hat sich also als wenig praktikabel erwiesen.

Es gab eine lange Zeit, in der verschiedene Ideen erforscht wurden, um zu verhindern, dass die mRNA abgebaut wird, bevor sie Protein produzieren kann. Ein großer Fortschritt war die Erkenntnis, dass die Ersetzung aller Uridin-Nukleotide durch Methyl-Pseudouridin die RNA gegen den Abbau stabilisieren würde, so dass sie lange genug überleben könnte, um ausreichende Mengen an Protein-Antigen zu produzieren die für die Immunogenese benötigt werden (Liu, 2019).

Diese Form der im Impfstoff gelieferten mRNA kommt in der Natur nicht vor und birgt daher das Potenzial für unbekannte Folgen.

Die mRNA-Impfstoffe von Pfizer-BioNTech und Moderna basieren auf sehr ähnlichen Technologien, bei denen ein Lipid-Nanopartikel eine RNA-Sequenz umschließt, die für das SARS-CoV-2-Spike-Protein in voller Länge codiert. Im Herstellungsprozess wird zunächst ein DNA-Molekül assembliert, das für das Spike-Protein kodiert. Dieser Prozess ist mittlerweile standardisiert, sodass es relativ einfach ist, ein DNA-Molekül aus einer Spezifikation der Nukleotidsequenz zu erhalten (Corbett et al., 2020). Nach einer zellfreien in vitro-Transkription aus der DNA, unter Verwendung einer enzymatischen Reaktion, die von der RNA-Polymerase katalysiert wird, wird die einzelsträngige RNA durch spezifische Nukleosidmodifikationen stabilisiert und hochgereinigt.

Die Firma Moderna in Cambridge, MA, ist einer der Entwickler der eingesetzten mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2. Die Führungskräfte von Moderna haben die große Vision, die Technologie für viele Anwendungen zu erweitern, bei denen der Körper dazu gebracht werden kann, therapeutische Proteine zu produzieren, nicht nur für die Antikörperproduktion, sondern auch zur Behandlung von genetischen Krankheiten und Krebs, unter anderem. Sie entwickeln eine generische Plattform, bei der die DNA das Speicherelement ist, die Boten-RNA ist die "Software" und die Proteine, für die die RNA kodiert, repräsentieren verschiedene Anwendungsbereiche. Die Vision ist grandios und die theoretischen Anwendungsmöglichkeiten sind enorm (Moderna, 2020). Die Technologie ist beeindruckend, aber die Manipulation des Codes des Lebens könnte zu völlig unerwarteten negativen Auswirkungen führen, möglicherweise langfristig oder sogar dauerhaft.

SARS-CoV-2 gehört zur Klasse der Positivstrang-RNA-Viren, was bedeutet, dass sie direkt für die Proteine kodieren, für die die RNA kodiert, anstatt eine Kopie zu einem Antisense-Strang vor der Übersetzung in Protein zu benötigen. Das Virus besteht hauptsächlich aus dem Einzelstrang-RNA-Molekül, das in eine Proteinhülle verpackt ist, die aus den Strukturproteinen des Virus besteht, insbesondere dem Spike-Protein, das sowohl die Bindung des Virus an einen Rezeptor (im Fall von SARS-CoV-2 ist dies der ACE2-Rezeptor) als auch die Fusion des Virus mit der Wirtszellmembran erleichtert. Das SARS-CoV-2-Spike-Protein ist das primäre Ziel für neutralisierende Antikörper. Es ist ein Fusionsglykoprotein der Klasse I und ist analog zum Hämagglutinin, das von Influenzaviren produziert wird, und dem Fusionsglykoprotein, das von Synzytialviren produziert wird, sowie dem gp160, das vom Humanen Immundefizienzvirus (HIV) produziert wird (Corbett et al., 2020).

Die mRNA-Impfstoffe sind der Höhepunkt jahrelanger Forschung, um die Möglichkeit zu erkunden, in einem Lipidpartikel verkapselte RNA als Botenstoff zu verwenden. Die bestehende biologische Maschinerie der Wirtszelle wird genutzt, um die natürliche Produktion von Proteinen aus der mRNA zu erleichtern. Das Feld hat sich unter anderem deshalb so gut entwickelt, weil spezifische Oligonukleotid-DNA-Sequenzen im Labor ohne direkte Beteiligung von lebenden Organismen synthetisiert werden können. Diese

Technologie ist mittlerweile ein Massenprodukt und kann in großem Maßstab und mit relativ geringen Kosten durchgeführt werden. Die enzymatische Umwandlung von DNA in RNA ist ebenfalls unkompliziert, und es ist möglich, im Wesentlichen reine Einzelstrang-RNA aus der Reaktionssuppe zu isolieren (Kosuri und Church, 2014).

## 1. Überlegungen zur mRNA-Auswahl und -Modifikation

Obwohl der Prozess im Prinzip einfach ist, stehen die Hersteller von mRNA-Impfstoffen vor einigen erheblichen technischen Herausforderungen. Die erste ist, wie wir bereits besprochen haben, dass extrazelluläre mRNA selbst eine Immunantwort auslösen kann, was zu ihrer schnellen Beseitigung führen würde, bevor sie überhaupt von den Zellen aufgenommen wird. Die mRNA muss also in einen Nanopartikel eingeschlossen werden, der sie vor dem Immunsystem verbirgt. Das zweite Problem ist, die Zellen dazu zu bringen, die Nanopartikel aufzunehmen. Dies kann zum Teil dadurch gelöst werden, dass Phospholipide in die Nanopartikel eingebaut werden, um die natürlichen Wege der Lipidpartikel-Endozytose zu nutzen. Das dritte Problem besteht darin, die Maschinerie zu aktivieren, die an der Übersetzung von RNA in Protein beteiligt ist. Im Fall von SARS-CoV-2 ist das Protein, das produziert wird, das Spike-Protein. Nach der Spike-Protein-Synthese müssen Antigen-präsentierende Zellen das Spike-Protein den T-Zellen präsentieren, die schließlich schützende Gedächtnis-Antikörper produzieren (Moderna, 2020). Dieser Schritt ist nicht besonders einfach, da die Nanopartikel meist von Muskelzellen aufgenommen werden, die, da sie immobil sind, nicht unbedingt in der Lage sind, eine Immunantwort zu starten. Wie wir sehen werden, ist das wahrscheinliche Szenario, dass das Spike-Protein von Muskelzellen synthetisiert und dann an Makrophagen übergeben wird, die als Antigen-präsentierende Zellen fungieren, die dann die standardmäßige B-Zell-basierte Antikörper-erzeugende Kaskadenreaktion einleiten.

Die mRNA, die in den Impfstoffen enthalten ist, durchläuft nach ihrer Synthese aus einer DNA-Vorlage mehrere Modifikationsschritte. Einige dieser Schritte bestehen darin, sie so vorzubereiten, dass sie genau wie eine menschliche mRNA-Sequenz aussieht, die entsprechend modifiziert ist, um die ribosomale Translation in Protein zu unterstützen. Andere Modifikationen haben das Ziel, sie vor dem Abbau zu schützen, damit genügend Protein produziert werden kann, um eine Antikörperreaktion hervorzurufen. Unmodifizierte mRNA induziert eine Immunantwort, die zu hohen Serumspiegeln von Interferon- $\alpha$  (IF- $\alpha$ ) führt, was als unerwünschte Reaktion angesehen wird. Forscher haben jedoch herausgefunden, dass das Ersetzen aller Uridine in der mRNA durch N-Methyl-Pseudouridin die Stabilität des Moleküls erhöht und gleichzeitig seine Immunogenität verringert (Karikó et al. 2008; Corbett et al., 2020). Dieser Schritt ist Teil der Vorbereitung der mRNA in den Impfstoffen, aber zusätzlich wird eine 7-Methylguanosin-"Kappe" an das 5'-Ende des Moleküls und ein Polyadenin-(Poly-A)-Schwanz, bestehend aus 100 oder mehr Adenin-Nukleotiden, an das 3'-Ende angefügt. Die Kappe und der Schwanz sind essentiell für die Aufrechterhaltung der Stabilität der mRNA im Zytoplasma und die Förderung der Translation in Protein (Schlake et al., 2012; Gallie, 1991).

Normalerweise kippt das Spike-Protein sehr leicht von einer Prä-Fusionskonfiguration in eine Post-Fusionskonfiguration. Das Spike-Protein, das in diesen Impfstoffen enthalten ist, wurde so verändert, dass es eine stabile Konfiguration im Präfusionszustand bevorzugt, da dieser

Zustand eine stärkere Immunantwort hervorruft (Jackson et al., 2020). Dies wurde durch eine "genetische Mutation" erreicht, indem ein kritisches Segment mit zwei Rückständen durch zwei Prolinreste an den Positionen 986 und 987, am oberen Ende der zentralen Helix der S2-Untereinheit, ersetzt wurde (Wrapp et al., 2020). Prolin ist eine sehr unflexible Aminosäure, so dass sie den Übergang in den Fusionszustand stört. Diese Modifikation bietet Antikörpern einen viel besseren Zugang zu der kritischen Stelle, die die Fusion und die anschließende zelluläre Aufnahme unterstützt. Aber könnte dies auch bedeuten, dass die genetisch veränderte Version des Spike-Proteins, die von der menschlichen Wirtszelle auf Anweisung der Impfstoff-mRNA produziert wird, aufgrund der beeinträchtigten Fusionsfähigkeit in der Plasmamembran gebunden an ACE2-Rezeptoren verweilt? Was könnte die Folge davon sein? Wir wissen es nicht.

Forscher aus China veröffentlichten im August 2020 einen Bericht in Nature, in dem sie Daten zu mehreren experimentellen mRNA-Impfstoffen vorstellten, bei denen die mRNA für verschiedene Fragmente und Proteine des SARS-CoV-2-Virus kodierte. Sie testeten drei verschiedene Impfstoffformulierungen auf ihre Fähigkeit, eine angemessene Immunantwort in Mäusen zu induzieren. Die drei Strukturproteine S (Spike), M und E sind Mindestvoraussetzungen für den Aufbau eines "virusähnlichen Partikels" (VLP). Ihre Hypothese war, dass die Bereitstellung von M und E sowie des S-Spike-Proteins im mRNA-Code die Assemblierung von VLPs ermöglichen würde, die eine bessere Immunantwort hervorrufen, weil sie dem natürlichen Virus ähnlicher sind als das S-Protein, das auf der Oberfläche von Zellen freiliegt, die nur die S-Protein-mRNA aus den Impfstoff-Nanopartikeln aufgenommen haben. Sie hofften auch, dass kritische Fragmente des Spike-Proteins ausreichen würden, um Immunität zu induzieren, anstatt des gesamten Spike-Proteins, wenn virenähnliche Partikel durch Vermehrung mit M und E hergestellt werden könnten (Lu et al., 2020).

Sie bestätigten experimentell, dass ein Impfstoff, der die kompletten Gene für alle drei Proteine enthielt, eine robuste Immunantwort auslöste, die nach der zweiten Dosis des Impfstoffs mindestens acht Wochen anhielt. Seine Leistung war der eines Impfstoffs, der nur das Spike-Protein enthielt, weit überlegen. Enttäuschend war, dass ein Impfstoff, der nur kritische Komponenten des Spike-Proteins enthielt und mit den beiden anderen Hüllproteinen angereichert war, praktisch keine Reaktion hervorrief.

Die Forscher von Moderna haben ähnliche Studien mit ähnlichen Ergebnissen durchgeführt. Sie kamen zu dem Schluss, dass das Spike-Protein allein einer Formulierung, die RNA enthält, die für alle drei Hüllproteine kodiert, deutlich unterlegen war, und sie stellten die Hypothese auf, dass dies auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass alle drei Proteine benötigt werden, damit die Zelle intakte virusähnliche Partikel freisetzen kann, und nicht nur das Spike-Protein in der Plasmamembran. Das Spike-Protein allein konnte in Tierversuchen keine T-Zell-Antwort auslösen, während die Formulierung mit allen drei Proteinen dies tat (Corbett et al., 2020).

Die beiden für den Notfall zugelassenen Impfstoffe enthalten nur den mRNA-Code für das Spike-Protein (ohne E oder M), und es muss einen guten Grund für diese Entscheidung gegeben haben, trotz der beobachteten schlechten Leistung. Es ist möglich, dass ein ausgeklügeltes Design des Lipid-Nanopartikels (siehe unten) dazu führte, dass die Lipide als Adjuvans (ähnlich wie Aluminium, das herkömmlichen Impfstoffen üblicherweise zugesetzt wird) dienen können und die RNA dennoch vor dem Abbau geschützt ist.



Eine weitere kuriose Modifikation im RNA-Code ist, dass die Entwickler die Sequenz mit Cytosinen und Guaninen (Cs und Gs) auf Kosten von Adeninen und Uracil (As und Us) angereichert haben. Sie haben darauf geachtet, nur die dritte Position im Codon auf diese Weise zu ersetzen, und auch nur dann, wenn dadurch die Aminosäurekarte nicht verändert wird (Hubert, 2020). Es wurde experimentell nachgewiesen, dass GC-reiche mRNA-Sequenzen bis zu 100-mal effizienter exprimiert (in Protein übersetzt) werden als GC-arme Sequenzen (Kudla et al., 2006). Dies scheint also eine weitere Modifikation zu sein, um die Synthese von reichlich vorhandenen Kopien des Spike-Proteins zu gewährleisten. Wir kennen die unbeabsichtigten Folgen dieses Manövers nicht. Intrazelluläre Pathogene, einschließlich Viren, neigen dazu, einen niedrigen GC-Gehalt im Vergleich zum Genom der Wirtszelle zu haben (Rocha und Danchin, 2020).

All diese verschiedenen Modifikationen an der RNA wurden entwickelt, um sie widerstandsfähiger gegen den Abbau zu machen, mehr wie eine menschliche Boten-RNA-Protein-kodierende Sequenz zu erscheinen und effizient in ein antigenes Protein zu übersetzen.

## **2. Lipid-Nanopartikel-Aufbau**

Lipid-Nanopartikel (LNPs), auch Liposomen genannt, können RNA-Moleküle einkapseln und sie so vor dem enzymatischen Abbau durch Ribonukleasen schützen und bilden somit einen wesentlichen Bestandteil einer erfolgreichen Verabreichungsmethode (Wadhwa et al., 2020; Xu et al., 2020). Diese künstlichen Konstrukte ähneln stark den Exosomen. Exosomen sind extrazelluläre Vesikel, die von Zellen sezerniert und von ihren Nachbarn aufgenommen werden, wobei sie oft auch DNA oder RNA einbetten. So können diese Nanopartikel die natürlichen Endozytose-Prozesse ausnutzen, die normalerweise extrazelluläre Exosomen in Endosomen internalisieren. Wenn das Endosom zu einem Lysosom ansäuert, wird die mRNA in das Zytoplasma freigesetzt, und dort findet die Translation in Protein statt. Es hat sich gezeigt, dass Liposomen im Vergleich zu Fusionsproteinen, die virusbasierte Impfstoffe einkapseln, die Antigenpräsentation und die Reifung von dendritischen Zellen erfolgreicher unterstützen (Norling et al., 2019).

Die Lipid-Nanopartikel (LNPs) in diesen Impfstoffen bestehen aus ionisierbaren kationischen Lipiden, Phospholipiden, Cholesterin und Polyethylen-Glykol (PEG). Zusammen bildet diese Mischung eine stabile Lipid-Doppelschicht um das mRNA-Molekül. Die Phospholipide in diesen experimentellen Impfstoffen bestehen aus einer Phosphatidylcholin-Kopfgruppe, die über einen Glycerin-Linker mit zwei gesättigten Alkylschwänzen verbunden ist. Das in diesen Impfstoffen verwendete Lipid mit der Bezeichnung 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC) hat 18 sich wiederholende Kohlenstoffeinheiten. Die relativ lange Kette neigt dazu, eher eine Gelphase als eine flüssige Phase zu bilden. Moleküle mit kürzeren Ketten (z. B. eine 12-Kohlenstoff-Kette) neigen stattdessen dazu, in einer flüssigen Phase zu bleiben. Es hat sich gezeigt, dass Gelphasen-Liposomen mit DSPC die RNA besser vor dem Abbau schützen, da die längeren Alkylketten in ihren Bewegungen innerhalb der Lipiddomäne viel stärker eingeschränkt sind. Sie scheinen auch als Adjuvans effizienter zu sein, da sie die Freisetzung der Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin (IL)-6 und IL-1 $\beta$  aus exponierten Zellen erhöhen (Norling et al., 2019). Ihre Fähigkeit, eine Entzündungsreaktion auszulösen, könnte jedoch die Ursache für die vielen Symptome sein, unter denen die Menschen leiden, wie Schmerzen, Schwellungen, Fieber und Schläfrigkeit. Eine in bioRxiv veröffentlichte Studie hat experimentell nachgewiesen, dass diese

ionisierbaren kationischen Lipide in Lipid-Nanopartikeln eine starke Entzündungsreaktion bei Mäusen auslösen (Ndeupen et al., 2021).

Die aktuellen mRNA-Impfstoffe werden durch intramuskuläre Injektion verabreicht. Muskeln enthalten ein großes Netzwerk von Blutgefäßen, in denen Immunzellen an die Injektionsstelle rekrutiert werden können (Zeng et al., 2020).

Muskelzellen können im Allgemeinen eine Immunreaktion verstärken, sobald Immunzellen als Reaktion auf ein Adjuvans eindringen (Marino et al., 2011). Eine sorgfältige Analyse der Reaktion auf einen mRNA-Impfstoff, der Mäusen verabreicht wurde, ergab, dass das Antigen zunächst in Muskelzellen exprimiert und dann auf Antigen-präsentierende Zellen übertragen wird, was auf "Cross-Priming" als primären Weg zur Initiierung einer CD8-T-Zell-Antwort hindeutet (Lazzaro et al., 2015). Man kann spekulieren, dass sich Muskelzellen einer Immunantwort bedienen, die normalerweise für den Umgang mit fehlgefalteten menschlichen Proteinen verwendet wird. Solche Proteine induzieren eine Hochregulierung von Proteinen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse II, die dann an die fehlgefalteten Proteine binden und sie intakt zur Plasmamembran transportieren (Jiang et al., 2013).

Das MHC-gebundene Oberflächenprotein induziert dann eine Entzündungsreaktion und die anschließende Infiltration von Antigen-präsentierenden Zellen (z. B. dendritische Zellen und Makrophagen) in das Muskelgewebe, die dann die angezeigten Proteine aufnehmen und in das Lymphsystem transportieren, um sie T-Zellen zu präsentieren. Diese T-Zellen können dann schließlich die Kaskade in Gang setzen, die letztlich für das Protein spezifische Gedächtnis-Antikörper produziert. Muskelzellen exprimieren MHC-Klasse-II-Proteine (Cifuentes-Diaz et al., 1992). Im Gegensatz zur Klasse I sind die MHC-Proteine der Klasse II darauf spezialisiert, intakte Proteine an die Oberfläche zu transportieren, im Gegensatz zu kleinen Peptidsequenzen, die aus dem teilweisen Abbau der Proteine stammen (Jiang et al., 2013).

Eine In-vitro-Studie an nicht-menschlichen Primaten zeigte, dass radiomarkierte mRNA von der Injektionsstelle in den drainierenden Lymphknoten wanderte und dort für mindestens 28 Stunden verblieb. Antigen präsentierenden Zellen (APCs) sowohl im Muskelgewebe als auch in den drainierenden Lymphknoten wurde gezeigt, dass sie radioaktiv markierte mRNA enthalten (Lindsay et al., 2019). Zu den klassischen APCs gehören dendritische Zellen, Makrophagen, Langerhans-Zellen (in der Haut) und B-Zellen. Viele der mit diesen Impfstoffen verbundenen Nebenwirkungen beinhalten Schmerzen und Entzündungen an der Injektionsstelle, wie angesichts der schnellen Infiltration von Immunzellen zu erwarten wäre.

Lymphadenopathie ist ein entzündlicher Zustand im Lymphsystem, der mit geschwollenen Lymphknoten einhergeht. Geschwollene Lymphknoten in der Achselhöhle (axilläre Lymphadenopathie) ist ein Merkmal von metastasiertem Brustkrebs. Eine im Jahr 2021 veröffentlichte Arbeit beschrieb vier Fälle von Frauen, die nach einer SARS-CoV-2-Impfung eine axilläre Lymphadenopathie entwickelten (Mehta et al., 2021). Die Autoren mahnten zur Vorsicht bei der Fehlinterpretation dieses Zustands als Indikator, der eine Biopsie-Nachuntersuchung auf möglichen Brustkrebs erfordert. Dieses Symptom bestätigt Tracer-Studien, die zeigen, dass der mRNA-Impfstoff überwiegend von APCs aufgenommen wird, die dann vermutlich das Antigen (Spike-Protein) aus der mRNA synthetisieren und in das Lymphsystem wandern, wobei sie das Spike-Protein auf ihren Membranen aufweisen.

Eine Liste der häufigsten von der FDA gemeldeten unerwünschten Wirkungen, die während der klinischen Studien von Pfizer-BioNTech aufgetreten sind, umfasst "Schmerzen an der

Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Fieber, Schwellungen an der Injektionsstelle, Rötungen an der Injektionsstelle, Übelkeit, Unwohlsein und Lymphadenopathie." (US Food and Drug Administration, 2021).

Wir wenden uns nun den einzelnen molekularen und Organsystem-Bedenken zu, die bei diesen mRNA-Impfstoffen auftreten.

### **Adjuvantien, Polyethylenglykol und Anaphylaxie.**

Adjuvantien sind Impfstoffadditive, die dazu bestimmt sind, "unterschiedliche immunologische Profile in Bezug auf Richtung, Dauer und Stärke der Immunantworten" der Impfstoffe, denen sie zugesetzt werden, hervorzurufen (Liang et al., 2020). Alaun oder andere Aluminiumverbindungen werden am häufigsten in traditionellen Impfstoffen verwendet und lösen eine Vielzahl von systemischen Immunaktivierungswegen sowie eine Stromazellaktivierung an der Injektionsstelle aus (Lambrecht et al., 2009; Danielsson & Eriksson, 2021).

Ein Adjuvans auf Aluminiumbasis erwies sich als nicht optimal für einen Coronavirus-Impfstoff, weshalb nach anderen Lösungen gesucht wurde (Liang et al., 2020). Eine Lösung bot sich in Form des weit verbreiteten pharmazeutischen Inhaltsstoffs Polyethylenglykol (PEG) an. Ein limitierender Faktor bei der Verwendung von Nukleinsäure-basierten Impfstoffen ist die Tendenz, dass die Nukleinsäuren schnell durch Nuklease-Enzyme abgebaut werden (Ho et al., 2021). Was die RNase-Enzyme betrifft, die auf die injizierte mRNA abzielen, so sind diese Enzyme sowohl intrazellulär (hauptsächlich innerhalb der Lysosomen) (Fujiwara et al., 2017) als auch extrazellulär (Lu et al., 2018) weit verbreitet. Um diese Einschränkung zu überwinden, verwenden beide mRNA-Impfstoffe, die derzeit gegen COVID-19 eingesetzt werden, lipidbasierte Nanopartikel als Transportvehikel. Die mRNA-Fracht befindet sich in einer Hülle aus synthetischen Lipiden und Cholesterin sowie PEG, um das mRNA-Molekül gegen Abbau zu stabilisieren.

Bei dem von Pfizer/BioNTech hergestellten Impfstoff werden die Nanopartikel aus 2-[(Polyethylenglykol)-2000]-N,N-Ditetradecylacetamid oder ALC-0159 hergestellt, das üblicherweise einfach als PEG abgekürzt wird (World Health Organization, 2021, Januar 14). Der Moderna-Impfstoff enthält eine weitere PEG-Variante, SM-102, 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglykol2000 (World Health Organization, January 19). Der Einfachheit halber werden wir beide PEG-modifizierten Lipide mit PEG abkürzen und die Impfstoffe entsprechend der Standardnomenklatur als PEGyliert bezeichnen.

Die Lipidhülle spielt eine dreifache Rolle. Erstens schützt sie das genetische Material vor der zellulären Aufnahme vor Degradation. Zweitens erleichtert die Lipidhülle, die auch Cholesterin enthält, die zelluläre Aufnahme durch die Fusion mit der Lipidmembran der Zelle und die anschließende Endozytose des Lipidpartikels, indem sie natürlich vorhandene Prozesse aufruft. Und schließlich wirkt es als Adjuvans (Ho et al., 2021). Es ist diese letztere Rolle als Immunstimulans, die die meisten Bedenken hinsichtlich der weit verbreiteten Verwendung von PEG in einer Injektionstherapie hervorgerufen hat.

In einem im Mai 2019 veröffentlichten Artikel, noch vor den großen klinischen Studien mit diesen PEGylierten Impfstoffen, haben Mohamed et. al. (2019) eine Reihe von besorgniserregenden Befunden in Bezug auf PEG und die immunologische Aktivierung, die

es nachweislich hervorruft, einschließlich humoraler, zellvermittelter und komplementbasierter Aktivierung, beschrieben. Sie stellen fest, dass große Injektionsdosen von PEG paradoxerweise keine offensichtliche allergische Reaktion hervorrufen. Kleine Dosen können jedoch zu einer dramatischen pathologischen Immunaktivierung führen. Impfstoffe, die mit PEGylierung arbeiten, verwenden mikromolare Mengen dieser Lipide, die diese potentiell immunogene Niedrigdosis-Exposition darstellen.

In Tierstudien wurde gezeigt, dass die Komplementaktivierung sowohl für Anaphylaxie als auch für kardiovaskulären Kollaps verantwortlich ist, und auch beim Menschen aktiviert injiziertes PEG mehrere Komplementwege. Die Autoren einer Studie kommen zu dem Schluss, dass "diese Kaskade von sekundären Mediatoren die Effektor-Immunantworten erheblich verstärkt und bei empfindlichen Personen Anaphylaxie auslösen kann. In der Tat haben jüngste Studien an Schweinen gezeigt, dass eine systemische Komplementaktivierung (z. B. induziert nach intravenöser Injektion von PEGylierten Liposomen) einer kardialen Anaphylaxie zugrunde liegen kann, bei der C5a eine kausale Rolle spielte." (Hamad et al., 2008) Es ist auch wichtig zu beachten, dass der anaphylaktoide Schock bei Schweinen nicht nach der ersten Injektion, sondern nach der zweiten Injektion auftrat (Kozma et al., 2019).

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen PEG ist in der Bevölkerung weit verbreitet (Zhou et al., 2020). Yang und Lai (2015) fanden heraus, dass etwa 42 % der untersuchten Blutproben Anti-PEG-Antikörper enthielten, und sie warnen, dass dies wichtige Konsequenzen für alle eingeführten PEG-basierten Therapeutika haben könnte. Hong et al. (2020) fanden Anti-PEG-Antikörper mit einer Prävalenz von bis zu 72 % in Populationen ohne vorherige Exposition gegenüber einer PEG-basierten medizinischen Therapie. Lila et al. (2018) stellen fest, dass "das Vorhandensein solcher Anti-PEG-Antikörper eng mit einer Beeinträchtigung der therapeutischen Wirksamkeit in Verbindung mit der Entwicklung schwerer unerwünschter Wirkungen in mehreren klinischen Situationen, in denen PEGylierte-basierte Therapeutika eingesetzt wurden, korreliert wurde."

Anaphylaxie bei Impfstoffen wurde bisher als selten angenommen, basierend auf der Häufigkeit solcher Ereignisse, die an VAERS gemeldet wurden, eine Datenbank, die von den Centers for Disease Control and Prevention 1990 für die Meldung von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Impfstoffen eingerichtet wurde (Centers for Disease Control and Prevention, 1990; Su et al., 2019). Anaphylaxie ist zwar selten, kann aber lebensbedrohlich sein, so dass es wichtig ist, in der kurzen Zeit nach der Impfung auf diese Möglichkeit zu achten (McNeil et al., 2016).

Sellaturay et al. schreiben nach der Überprüfung von 5 Fällen von Anaphylaxie, die sie mit einer PEG-Exposition in Verbindung bringen, von denen einer fast tödlich verlief und einen Herzstillstand zur Folge hatte: "PEG ist ein 'verstecktes' Allergen mit hohem Risiko, das in der Regel unverdächtig ist und aufgrund einer versehentlichen erneuten Exposition häufige allergische Reaktionen verursachen kann. Eine Allergieuntersuchung birgt das Risiko von Anaphylaxie und sollte nur in spezialisierten Zentren für Arzneimittelallergien durchgeführt werden." (Sellaturay et al., 2020).

Tatsächlich wurde bereits nachgewiesen, dass vorbestehende Antikörper gegen PEG mit häufigeren und schwereren Reaktionen bei erneuter Exposition verbunden sind (Ganson et al., 2016).



Treten Anaphylaxien bei Exposition gegenüber PEG in einer für die öffentliche Gesundheit relevanten Häufigkeit auf? Zahlreiche Studien haben das Phänomen inzwischen dokumentiert (Lee et al., 2015; Povsic et al., 2016; Wylon et al., 2016). Anaphylaktische Reaktionen auf die mRNA-Impfstoffe werden in den Medien häufig berichtet (Kelso, 2021) und sind, wie oben erwähnt, auch in der VAERS-Datenbank häufig zu finden (690 Berichte über Anaphylaxie nach SARS-CoV-2-Impfungen bis zum 29. Januar 2021). Es gibt auch einige erste Fallstudien, die in der peer-reviewed Literatur veröffentlicht wurden (Garvey & Nasser, 2020; CDC COVID-19 Response Team, 2021, 15. Januar). Anaphylaxie-Reaktionen auf Impfstoffe vor diesen COVID-19-Impfstoffen wurden im Allgemeinen mit Raten von weniger als 2 Fällen pro Million Impfungen berichtet (McNeil et al., 2016), während die aktuelle Rate mit den COVID-19-Impfungen von der CDC mit mehr als 11 Fällen pro Million angegeben wurde (CDC COVID-19 Response Team, 2021, Januar 29). Eine veröffentlichte prospektive Studie an 64.900 medizinischen Mitarbeitern, bei der die Reaktionen auf die erste mRNA-Impfung sorgfältig überwacht wurden, ergab jedoch, dass 2,1 % der Probanden akute allergische Reaktionen zeigten. Eine extremere Reaktion mit Anaphylaxie trat mit einer Rate von 247 pro Million Impfungen auf (Blumenthal et al., 2021). Das sind mehr als 21 Mal so viele, wie ursprünglich von der CDC berichtet wurden. Die zweite Injektionsexposition wird wahrscheinlich eine noch größere Anzahl an anaphylaktischen Reaktionen verursachen.

### **mRNA-Impfstoffe, Spike-Proteine und Antikörper-abhängiges Enhancement (ADE)**

ADE ist ein immunologisches Phänomen, das erstmals 1964 beschrieben wurde (Hawkes et al., 1964). In dieser Publikation beschrieb Hawkes eine Reihe von Experimenten, in denen Kulturen von Flaviviren mit Vogeleren inkubiert wurden, die hohe Titer von Antikörpern gegen diese Viren enthielten. Das unerwartete Ergebnis war, dass mit immer höheren Verdünnungen der Antikörper-haltigen Seren die Infektiosität der Zellen gesteigert wurde. Das Fehlen einer Erklärung, wie dies geschehen konnte, ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass es fast 20 Jahre lang weitgehend ignoriert wurde (Morens et al., 1994).

Es wurden mehrere Wege vorgeschlagen, über die Antikörper sowohl direkt als auch indirekt an der Neutralisierung von Infektionen beteiligt sind (Lu et al., 2018b). ADE ist ein Spezialfall dessen, was passieren kann, wenn zum Zeitpunkt der Infektion niedrige, nicht-neutralisierende Spiegel von entweder spezifischen oder kreuzreaktiven Antikörpern gegen ein Virus vorhanden sind. Diese Antikörper können aufgrund einer früheren Exposition gegenüber dem Virus, einer Exposition gegenüber einem verwandten Virus oder aufgrund einer früheren Impfung gegen das Virus vorhanden sein. Bei einer erneuten Infektion binden Antikörper, die nicht in ausreichender Zahl vorhanden sind, um das Virus zu neutralisieren, dennoch an das Virus. (Wan et. al., 2020).

Es wird angenommen, dass ADE dem schwereren Dengue-Fieber zugrunde liegt, das häufig bei Personen mit früherer Exposition beobachtet wird (Beltramello et al., 2010), und könnte auch eine Rolle bei der schwereren Erkrankung bei Personen spielen, die zuvor gegen die Krankheit geimpft wurden (Shukla et al., 2020). Es wird auch angenommen, dass ADE eine Rolle bei Ebola (Takada et al., 2003), Zika-Virus-Infektionen (Bardina et al., 2017) und anderen Flavivirus-Infektionen (Campos et al., 2020) spielt.

In einer erweiterten Korrespondenz, die in Nature Biotechnology veröffentlicht wurde, bieten Eroshenko et. al. einen umfassenden Überblick über die Beweise, die darauf hindeuten, dass ADE bei allen Impfungen, die gegen SARS-CoV-2 eingesetzt werden, manifest werden könnten. Wichtig ist, dass sie darauf hinweisen, dass ADE mit Coronavirus-Impfstoffen

beobachtet wurde, die sowohl in vitro als auch in vivomodellen getestet wurden (Eroshenko et al., 2020). Andere haben vor der gleichen Möglichkeit mit SARS-CoV-2-Impfstoffen gewarnt. Eine Theorie, wie ADE im Falle eines SARS-CoV-2-Impfstoffs auftreten könnte, legt nahe, dass nicht-neutralisierende Antikörper Immunkomplexe mit viralen Antigenen bilden, um eine übermäßige Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen und im Extremfall einen Zytokinsturm zu provozieren, der weitreichende lokale Gewebeschäden verursacht (Lee et al., 2020). In einer umfangreichen Übersichtsarbeit über ADE, die möglicherweise mit SARS-CoV-2-Impfstoffen in Verbindung gebracht werden, wurde festgestellt: "Derzeit gibt es keine bekannten klinischen Befunde, immunologischen Tests oder Biomarker, die eine schwere Virusinfektion von einer immunverstärkten Erkrankung unterscheiden können, sei es durch Messung von Antikörpern, T-Zellen oder intrinsischen Wirtsreaktionen" (Arvin et al. 2020; Liu et al., 2019). Auf diesen Punkt werden wir weiter unten noch einmal zurückkommen.

Vorbestehende Immunglobulin G (IgG)-Antikörper, die durch eine vorherige Impfung induziert wurden, tragen zu schweren pulmonalen Schäden durch SARS-CoV bei Makaken bei (Liu et al., 2019). Peron und Nakaya (2020) liefern Hinweise darauf, dass die viel vielfältigere frühere Exposition gegenüber Coronaviren, die ältere Menschen erfahren haben, sie für ADE bei Exposition gegenüber SARS-CoV-2 prädisponieren könnte. In einem besorgniserregenden Pre-Print-Artikel wurde berichtet, dass Plasma von 76 % der Patienten, die sich von einer schweren COVID-19-Erkrankung erholt hatten, bei Zugabe zu Kulturen von SARS-CoV-2 und empfänglichen Zellen eine erhöhte Fähigkeit zur SARS-CoV-2-Virusinfektion von Raji-Zellen zeigte (Wu et al., 2020). Die Autoren stellen fest, dass "die Antikörpertiter [gegen das Spike-Protein] bei älteren Patienten mit COVID-19 höher waren und eine stärkere Antikörperreaktion mit einer verzögerten viralen Clearance und einer erhöhten Krankheitsschwere bei den Patienten verbunden war. Daher liegt die Vermutung nahe, dass S-Protein-spezifische Antikörper zur Krankheitsschwere während einer SARS-CoV-2-Infektion beitragen können." (Wu et al., 2020)

Es wurde berichtet, dass alle drei US-amerikanischen Impfstoffhersteller - Moderna, Pfizer und Johnson & Johnson - an der Entwicklung von Auffrischungsimpfungen arbeiten (Zaman 2021). Mit zig Millionen junger Erwachsener und sogar Kindern, die jetzt impfstoffinduzierte Coronavirus-Spike-Protein-Antikörper haben, besteht die Möglichkeit, dass ADE entweder im Zusammenhang mit einer zukünftigen SARS-CoV-2-Infektion oder einer Auffrischungsimpfung unter dieser jüngeren Bevölkerung ausgelöst werden. Die Zeit wird es zeigen.

Die mRNA-Impfstoffe liefern letztlich das hochantigene Spike-Protein an Antigen-präsentierende Zellen. Als solches sind monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein das erwartete Ergebnis der derzeit eingesetzten mRNA-Impfstoffe. Es wurde festgestellt, dass menschliche monoklonale Spike-Protein-Antikörper hohe Mengen an kreuzreaktiven Antikörpern gegen endogene menschliche Proteine produzieren (Vojdani et. al., 2021; ausführlicher unten). In Anbetracht der hier nur teilweise geprüften Nachweise gibt es genügend Grund zu der Vermutung, dass Antikörper gegen das Spike-Protein zu ADE beitragen, die durch eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion oder Impfung ausgelöst werden und sich entweder als akute oder chronische Autoimmun- und Entzündungszustände manifestieren können. Wir haben oben festgestellt, dass es nicht möglich ist, eine ADE-Manifestation der Krankheit von einer echten, nicht-ADE-Virusinfektion zu unterscheiden. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig zu erkennen, dass, wenn Krankheiten und Todesfälle kurz nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff auftreten, selbst bei einer vollständigen

Untersuchung nie endgültig festgestellt werden kann, dass die Impfreaktion keine naheliegende Ursache war.

### **Pathogenic Priming, Multisystem Inflammatory Disease and Autoimmunity**

Pathogenes Priming ist ein Konzept, das im Ergebnis ähnlich ist wie ADE, sich aber im zugrunde liegenden Mechanismus unterscheidet. Wir diskutieren es hier als einen einzigartigen Mechanismus, durch den die mRNA-Impfstoffe assoziierte Pathologien provozieren könnten.

Im April 2020 wurde eine wichtige Arbeit veröffentlicht, die sich mit dem Potenzial für die Bildung selbstreaktiver Antikörper nach Exposition gegenüber dem Spike-Protein und anderen antigenen Epitopen, die über die Länge von SARS-CoV-2 verteilt sind, befasst. Lyons-Weiler (2020) prägte den Begriff "Pathogen Priming", weil er der Meinung war, dass der häufig verwendete Begriff "Immun Enhancement" die Schwere der Erkrankung und ihrer Folgen nicht erfasst.

In seiner In-silico-Analyse verglich Lyons-Weiler alle antigenen SARS-CoV-2-Protein epitope, die in der SVMTriP-Datenbank (<http://sysbio.unl.edu/SVMTriP/>) markiert waren, und durchsuchte die p-BLAST-Datenbank (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) nach Homologie zwischen diesen Epitopen und endogenen menschlichen Proteinen. Von den 37 analysierten SARS-CoV-2-Proteinen wiesen 29 antigene Regionen auf. Alle bis auf eines dieser 29 wiesen eine Homologie mit menschlichen Proteinen auf (putative Selbstantigene) und wurden als autoreaktogen vorhergesagt. Die größte Anzahl von Homologien wurde mit dem Spike (S)-Protein und dem NS3-Protein assoziiert, die beide 6 homologe menschliche Proteine aufwiesen.

Eine funktionelle Analyse der endogenen menschlichen Proteine, die mit viralen Proteinen homolog sind, ergab, dass mehr als 1/3 von ihnen mit dem adaptiven Immunsystem assoziiert sind. Der Autor spekuliert, dass eine frühere Virusexposition oder eine frühere Impfung, die beide die Produktion von Antikörpern auslösen könnten, die sich gegen diese endogenen Proteine richten, eine Rolle bei der Entwicklung einer schwereren Erkrankung vor allem bei älteren Menschen spielen könnten. In diesem Fall unterdrücken die bereits vorhandenen Antikörper das adaptive Immunsystem und führen zu einer schwereren Erkrankung.

Eine andere Gruppe (Ehrenfeld et. al., 2020) untersuchte in einer Arbeit, die sich vor allem mit dem breiten Spektrum an Autoimmunerkrankungen befasst, die in Verbindung mit einer früheren SARS-CoV-2-Infektion gefunden wurden, wie das Spike-Protein ein solches Spektrum an Erkrankungen auslösen könnte. Sie berichten in Tabelle 1 dieser Referenz über Reihen von Heptapeptiden innerhalb des menschlichen Proteoms, die sich mit dem von SARS-CoV-2 erzeugten Spike-Protein überschneiden. Sie identifizierten 26 Heptapeptide, die beim Menschen und im Spike-Protein vorkommen. Interessant ist, dass 2 der 26 überlappenden Heptapeptide sequenziell gefunden wurden, eine auffallend lange Kette von identischen Peptiden, die zwischen endogenen menschlichen Proteinen und dem Spike-Protein zu finden ist. Zu den überlappenden Peptiden, die sie entdeckt hatten, und dem Potenzial, dass dies viele Arten von Autoimmunität gleichzeitig auslösen kann, kommentieren sie: "Das klinische Szenario, das sich daraus ergibt, ist erschütternd." In der Tat, das ist es.

Im Mai 2020 wurde eine weitere wichtige Arbeit in dieser Hinsicht von Vojdani und Kharrazian (2020) veröffentlicht. Die Autoren verwendeten sowohl Maus- als auch Kaninchen-monoklonale Antikörper gegen das SARS-Spike-Protein aus dem Jahr 2003, um

die Reaktivität nicht nur gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2, sondern auch gegen mehrere endogene menschliche Proteine zu testen. Sie entdeckten, dass es ein hohes Maß an Bindung nicht nur mit dem SARS-CoV-2-Spike-Protein, sondern gegen eine Vielzahl endogener Proteine gab. "Wir fanden, dass die stärksten Reaktionen mit Transglutaminase 3 (tTG3), Transglutaminase 2 (tTG2), ENA, Myelin basic protein (MBP), Mitochondrien, nukleärem Antigen (NA),  $\alpha$ -Myosin, Schilddrüsenperoxidase (TPO), Kollagen, Claudin 5+6 und S100B auftraten." (Vojdani und Kharrazian, 2020).

Diese wichtigen Erkenntnisse müssen hervorgehoben werden. Antikörper mit einer hohen Bindungsaffinität zu SARS-CoV-2-Spike und anderen Proteinen haben auch eine hohe Bindungsaffinität zu tTG (assoziiert mit Zöliakie), TPO (Hashimoto-Thyreoiditis), Myelin-Basisprotein (Multiple Sklerose) und mehreren endogenen Proteinen. Im Gegensatz zum Autoimmunprozess, der mit dem Pathogenpriming verbunden ist, dauert es bei diesen Autoimmunerkrankungen typischerweise Jahre, bis sich die Symptome manifestieren.

Die von Lyons-Weiler (2020) vorhergesagten und oben beschriebenen Autoantikörper, die durch das Spike-Protein generiert werden, wurden in einer kürzlich veröffentlichten in vitro Studie bestätigt. In dieser Folgearbeit untersuchten Vojdani et. al. (2021) erneut die Frage der Kreuzreaktivität von Antikörpern, diesmal unter Verwendung humaner monoklonaler Antikörper (mAbs) gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein anstelle von Maus- und Kaninchen-mAbs. Ihre Ergebnisse bestätigten und erweiterten ihre früheren Erkenntnisse. "Bei einem Cutoff von 0,32 OD [optische Dichte] reagierte der SARS-CoV-2-Membranprotein-Antikörper mit 18 der 55 getesteten Antigene." Diese 18 endogenen Antigene umfassen die Reaktivität auf Gewebe in der Leber, den Mitochondrien, dem Nerven- und Verdauungssystem, der Bauchspeicheldrüse und an anderen Stellen im Körper.

In einem Bericht über das Multisystem-Inflammationssyndrom bei Kindern (MIS-C) untersuchten Carter et. al. (2020) 23 Fälle untersucht. Siebzehn von 23 (68 %) Patienten hatten serologische Hinweise auf eine vorherige SARS-CoV-2-Infektion. Von den drei in der Patientenpopulation untersuchten Antikörpern (Nukleokapsid, RBD und Spike) war die optische Dichte der IgG-Spike-Protein-Antikörper (die die Antikörperkonzentrationen gegen eine standardisierte Kurve quantifiziert (Wikipedia, 2021)) am höchsten (siehe Abbildung 1d in Carter et al., 2020).

MIS-C wird nun allgemein als Beispiel für ein Immunpriming durch eine vorherige Exposition gegenüber SARS-CoV-2 oder anderen Coronaviren spekuliert. Buonsenso et. al. (2020) untersuchten mehrere immunologische Ähnlichkeiten zwischen MIS-C und einer Erkrankung im Zusammenhang mit einer vorherigen  $\beta$ -hämolytischen Streptokokken-Infektion der Gruppe A (GAS). Die Autoren schreiben: "Wir können spekulieren, dass die mehrfache Exposition von Kindern gegenüber SARS-CoV-2 bei Eltern mit COVID-19 wie ein Priming des Immunsystems wirken kann, wie es bei einer GAS-Infektion geschieht und bei genetisch prädisponierten Kindern zur Entwicklung von [MIS-C] führt. Eine weitere Hypothese ist, dass frühere Infektionen mit anderen Coronaviren, die in der pädiatrischen Bevölkerung viel häufiger vorkommen, das kindliche Immunsystem auf das SARS-CoV-2-Virus geprimt haben könnten. "

Im Juni 2019 untersuchten Galeotti und Bayry (2020) das Auftreten von Autoimmun- und Entzündungserkrankungen bei Patienten mit COVID-19. Sie fokussieren ihre Analyse auf MIS-C. Nach der Überprüfung mehrerer zuvor veröffentlichter Berichte über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen COVID-19 und dem Auftreten von MIS-C und der Beschreibung



einer Reihe möglicher mechanistischer Verbindungen zwischen den beiden, stellen die Autoren fest, dass kein kausaler Zusammenhang hergestellt wurde. In einer etwas vorausschauenden Empfehlung schrieben sie: "Eine Feinanalyse der Homologie zwischen verschiedenen Antigenen von SARS-CoV-2 und Selbst-Antigenen, unter Verwendung von in silico Ansätzen und Validierung in experimentellen Modellen, sollte in Betracht gezogen werden, um diese Hypothese zu bestätigen." Es ist genau diese Art von in silico-Analyse, die von Lyons-Weiler (2020) und von Ehrenfeld et. al. (2020), die in den einleitenden Absätzen dieses Abschnitts beschrieben wurden, die die enge Homologie zwischen viralen Antigenen und Selbstantigenen gefunden haben. Auch wenn dies die von Galeotti und Bayry angenommene kausale Verbindung nicht definitiv bestätigt, so ist es doch ein starker unterstützender Beweis.

Autoimmunität wird immer mehr als Folge von COVID-19 erkannt. Es gibt mehrere Berichte über zuvor gesunde Personen, die Krankheiten wie idiopathische thrombozytopenische Purpura, Guillain-Barré-Syndrom und autoimmune hämolytische Anämie entwickelten (Galeotti und Bayry, 2020). Es gibt drei unabhängige Fallberichte über systemischen Lupus erythematosus (SLE) mit kutanen Manifestationen nach symptomatischer COVID-19. In einem Fall trat der SLE bei einem 39-jährigen Mann zwei Monate nach einer ambulanten Behandlung von COVID-19 auf (Zamani et.al., 2021). Ein weiterer auffälliger Fall von schnell fortschreitendem und tödlichem SLE mit kutanen Manifestationen wird von Slimani et.al. (2021) beschrieben.

Autoantikörper werden bei COVID-19-Patienten sehr häufig gefunden, darunter auch Antikörper im Blut (Vlachoyiannopoulos et. al., 2020) und im Liquor (Franke et. al., 2021). Obwohl SARS-CoV-2 nicht im Liquor gefunden wird, wird vermutet, dass die Autoantikörper, die als Reaktion auf die SARS-CoV-2-Exposition gebildet werden, zumindest einen Teil der neurologischen Komplikationen, die bei COVID-19 -Patienten dokumentiert wurden, verursachen könnten. Ein wichtiger Letter to the Editor in der Zeitschrift Arthritis & Rheumatology von Bertin et. al. (2020) wies auf die hohe Prävalenz und starke Assoziation ( $p=0,009$ ) von Autoantikörpern gegen Cardiolipin bei COVID-19 -Patienten mit schwerer Erkrankung hin.

Zuo et. al. (2020) fanden Anti-Phospholipid-Autoantikörper bei 52% der hospitalisierten COVID-19-Patienten und spekulierten, dass diese Antikörper zu der hohen Inzidenz von Koagulopathien bei diesen Patienten beitragen. Schiaffino et. al. (2020) berichteten, dass das Serum eines hohen Prozentsatzes von hospitalisierten COVID-19-Patienten Autoantikörper enthielt, die auf die Plasmamembran von Hepatozyten und Magenzellen reagierten. Bei einem Patienten mit Guillain-Barre-Syndrom wurde eine Antikörperreaktivität im Liquor gefunden, was die Autoren zu der Vermutung veranlasste, dass eine Kreuzreaktivität mit Proteinen im Liquor zu den neurologischen Komplikationen führen könnte, die bei einigen COVID-19-Patienten beobachtet wurden. In einer neueren Übersichtsarbeit stellten Gao et. al. (2021) hohe Werte von Autoantikörpern bei COVID-19-Patienten über mehrere Studien hinweg. Sie schlussfolgern: "Eine der potenziellen Nebenwirkungen der Verabreichung eines Massenimpfstoffs könnte eine Verschmelzung [sic] von Autoimmunkrankheiten sein, insbesondere bei Personen, die genetisch zu Autoimmunität neigen."

Eine aktuelle Publikation stellt eine Vielzahl von Belegen dafür zusammen, dass Autoantikörper gegen eine breite Palette von Rezeptoren und Geweben bei Personen gefunden werden können, die zuvor eine SARS-CoV-2-Infektion hatten. "Alle 31 ehemaligen COVID-19-Patienten hatten zwischen 2 und 7 verschiedene GPCR-fAABs [G-Protein-

gekoppelte Rezeptor-funktionelle Autoantikörper], die als Rezeptor-Agonisten fungierten."(Wallukat et. al. 2021)

Die Vielfalt der identifizierten GPCR-fAABs, die sowohl Agonisten als auch Antagonisten an den Zielrezeptoren umfassen, korrelierte stark mit einer Reihe von Post-COVID-19-Symptomen, einschließlich Tachykardie, Bradykardie, Alopezie, Aufmerksamkeitsdefizit, PoTS, Neuropathien und anderen.

Dieselbe Studie, die sich auf die oben erwähnten, von Lyons-Weiler (2020) vorhergesagten Autoantikörper bezieht, stellt mit offensichtlich großer Sorge fest: "Das Sars-CoV-2-Spike-Protein ist ein potenzielles epitopisches Ziel für biomimikry-induzierte autoimmunologische Prozesse [25]. Daher halten wir es für äußerst wichtig, zu untersuchen, ob GPCR-fAABs auch nach einer Immunisierung durch eine Impfung gegen das Virus nachweisbar sind. "

Wir haben hier die Beweise überprüft, dass das Spike-Protein von SARS-CoV-2 eine weitreichende Sequenzhomologie mit mehreren endogenen menschlichen Proteinen aufweist und das Immunsystem auf die Entwicklung von sowohl autoinflammatorischen als auch autoimmunen Erkrankungen vorbereiten könnte. Dies ist besonders besorgniserregend, wenn man bedenkt, dass das Protein mit zwei zusätzlichen Prolin-Resten umgestaltet wurde, um möglicherweise seine Clearance aus dem Kreislauf durch Membranfusion zu behindern. Diese Krankheiten könnten akut auftreten und über relativ kurze Zeiträume wie bei MIS-C auftreten oder sich möglicherweise erst Monate oder Jahre nach der Exposition gegenüber dem Spike-Protein manifestieren, sei es durch eine natürliche Infektion oder durch eine Impfung.

Viele, die positiv auf COVID-19 getestet werden, zeigen keine Symptome. Die Anzahl der asymptomatischen, PCR-positiven Fälle variiert stark zwischen den Studien, von einem niedrigen Wert von 1,6% bis zu einem hohen Wert von 56,5% (Gao et. al., 2020). Diejenigen, die unempfindlich gegenüber COVID-19 sind, haben wahrscheinlich ein sehr starkes angeborenes Immunsystem. Die Neutrophilen und Makrophagen der gesunden Schleimhautbarriere beseitigen die Viren schnell, oft ohne dass das adaptive System Antikörper bilden muss. Der Impfstoff umgeht jedoch absichtlich das Schleimhaut-Immunsystem vollständig, sowohl durch seine Injektion an der natürlichen Schleimhautbarriere vorbei als auch durch seine künstliche Konfiguration als RNA-haltiges Nanopartikel. Wie Carsetti (2020) anmerkt, verläuft bei Menschen mit einer starken angeborenen Immunantwort die Infektion fast immer asymptomatisch oder die COVID-19-Erkrankung nur leicht. Nichtsdestotrotz kann es bei ihnen zu einer chronischen Autoimmunerkrankung kommen, wie zuvor beschrieben, als Folge einer übermäßigen Antikörperproduktion als Reaktion auf den Impfstoff, die gar nicht nötig gewesen wäre.

### **Die Milz, die Blutplättchen und die Thrombozytopenie**

Dr. Gregory Michael, ein Geburtshelfer in Miami Beach, starb 16 Tage nach Erhalt der ersten Dosis des COVID-19-Impfstoffs von Pfizer/BioNTech an einer Hirnblutung. Innerhalb von drei Tagen nach der Impfung entwickelte er eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), eine Autoimmunerkrankung, bei der die Immunzellen die Blutplättchen angreifen und zerstören. Seine Thrombozytenzahl sank sprunghaft ab, was zu einer Unfähigkeit führte, innere Blutungen zu stoppen, was zu dem Schlaganfall führte, wie in einem Artikel der New York Times beschrieben (Grady und Mazzei, 2021). Die New York Times folgte mit einem zweiten Artikel, in dem mehrere andere Fälle von ITP nach einer SARS-CoV-2-Impfung

beschrieben wurden (Grady, 2021), und mehrere andere Fälle von plötzlichem Abfall der Blutplättchen und Thrombozytopenie nach einer SARS-CoV-2-Impfung wurden im Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) gemeldet.

### **Biodistribution von mRNA-Impfstoffen**

Mehrere Studien zu mRNA-basierten Impfstoffen haben unabhängig voneinander bestätigt, dass die Milz ein wichtiges Aktivitätszentrum für die Immunantwort ist. Eine Studie zu einem mRNA-basierten Influenzavirus-Impfstoff ist für die Beantwortung der Frage nach der Biodistribution der mRNA im Impfstoff äußerst relevant. Dieser Impfstoff wurde, wie die SARS-CoV-2-Impfstoffe, als Lipid-Nanopartikel mit modifizierter RNA, die für Hämagglutinin kodiert (das äquivalente Oberflächen-Fusionsprotein zum Spike-Protein in Coronaviren), entwickelt und durch Muskelinjektion verabreicht. Die Konzentration der mRNA wurde über die Zeit in verschiedenen Gewebeproben verfolgt, und die maximale Konzentration, die an jeder Stelle beobachtet wurde, wurde aufgezeichnet. Es überrascht nicht, dass die Konzentration im Muskel an der Injektionsstelle am höchsten war (5.680 ng/mL). Dieser Wert nahm im Laufe der Zeit langsam ab und erreichte 18,8 Stunden nach der Injektion die Hälfte des ursprünglichen Wertes. Der nächsthöhere Wert wurde im proximalen Lymphknoten beobachtet, der einen Spitzenwert von 2.120 ng/ml erreichte und erst 25,4 Stunden später auf die Hälfte dieses Wertes abfiel. Unter den Organen wurden die mit Abstand höchsten Werte in der Milz (86,69 ng/mL) und der Leber (47,2 ng/mL) gefunden. Andernorts im Körper lagen die Konzentrationen um das 100- bis 1.000-fache niedriger. Insbesondere die distalen Lymphknoten hatten nur eine Spitzenkonzentration von 8 ng/mL. Sie schlossen daraus, dass sich die mRNA von der Injektionsstelle über das Lymphsystem in Leber und Milz verteilt und schließlich den allgemeinen Kreislauf erreicht. Dies geschieht wahrscheinlich durch den Transport in Makrophagen und anderen Immunzellen, die sie an der muskulären Injektionsstelle aufnehmen.

Beunruhigenderweise gelangt es auch in das Gehirn, wenn auch in viel geringeren Mengen (Bahl et al., 2017). Der Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittelagentur für den Moderna-Impfstoff stellte ebenfalls fest, dass mRNA im Gehirn nach intramuskulärer Verabreichung in etwa 2 % der im Plasma gefundenen Menge nachgewiesen werden konnte (European Medicines Agency, 2021).

In einem anderen Experiment, das durchgeführt wurde, um den Biodistributionsweg von RNA-Impfstoffen zu verfolgen, wurde Ratten ein Tollwut-RNA-Impfstoff in einer Einzeldosis intramuskulär verabreicht. Der Impfstoff enthielt sowohl den Code für ein immunogenes Tollwutprotein als auch den Code für die RNA-Polymerase und war als Öl-in-Wasser-Nanoemulsion formuliert. Daher ist er nicht ganz repräsentativ für die SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoffe. Dennoch bedeutet seine intramuskuläre Verabreichung und seine Abhängigkeit von der RNA-Aufnahme durch Immunzellen wahrscheinlich, dass er auf einem ähnlichen Weg durch das Gewebe wandern würde wie der SARS-CoV-2-Impfstoff. Die Autoren beobachteten eine Vergrößerung der drainierenden Lymphknoten, und Gewebestudien zeigten, dass die Tollwut-RNA zunächst an der Injektionsstelle und in den drainierenden Lymphknoten innerhalb eines Tages auftrat und auch im Blut, in der Lunge, der Milz und der Leber gefunden wurde (Stokes et al., 2020). Diese Ergebnisse stimmen mit der oben erwähnten Studie über Influenza-mRNA-Impfstoffe überein.

Schließlich ergab eine Studie, in der luziferaseexprimierende mRNA-Nanopartikel mit luziferaseexprimierenden mRNA-dendritischen Zellen als alternativer Ansatz für die Impfung verglichen wurden, dass das Luziferasesignal mit dem Liefermechanismus der Nanopartikel ein breiteres Spektrum an lymphoiden Stellen erreichte. Noch wichtiger ist, dass das

Luciferase-Signal bei den Nanopartikeln in der Milz konzentriert war, während es bei den dendritischen Zellen in der Lunge dominierte (Firdessa-Fite und Creuso, 2020).

### **Immunthrombozytopenie**

Die Immunthrombozytopenie (ITP) hat sich als eine wichtige Komplikation von COVID-19 herausgestellt (Bhattacharjee und Banerjee, 2020). In vielen Fällen tritt sie nach vollständiger Genesung von der Krankheit auf, d. h. nachdem das Virus beseitigt wurde, was darauf hindeutet, dass es sich um ein Autoimmunphänomen handelt. Ein wahrscheinlicher Weg, über den ITP nach einer Impfung auftreten könnte, ist die Wanderung von Immunzellen, die eine Ladung von mRNA-Nanopartikeln über das Lymphsystem in die Milz tragen. Diese Immunzellen würden Spike-Protein entsprechend dem Code in den Nanopartikeln produzieren, und das Spike-Protein würde die B-Zellen zur Bildung von IgG-Antikörpern dagegen veranlassen.

ITP zeigt sich zunächst als Petechien oder Purpura auf der Haut und/oder Blutungen von Schleimhautoberflächen. Sie hat ein hohes Sterberisiko durch Hämorrhagie und Schlaganfall. Die ITP ist sowohl durch eine erhöhte Thrombozytenzerstörung als auch durch eine verminderte Thrombozytenproduktion gekennzeichnet, wobei Autoantikörper eine zentrale Rolle spielen (Sun und Shan, 2019). Thrombozyten werden durch Anti-Thrombozyten-Antikörper und Immunkomplexe beschichtet, was ihre Clearance durch Phagozyten induziert. Insbesondere unter Bedingungen einer gestörten Autophagie kann die resultierende Signalkaskade auch zu einer Unterdrückung der Produktion von Megakaryozyten im Knochenmark führen, die die Vorläuferzellen für die Thrombozytenproduktion sind (Sun und Shan, 2019). Aufschlussreich ist das Fallbeispiel eines Patienten, bei dem COVID-19 diagnostiziert wurde, weil er einige Tage nach seiner Entlassung aus dem Krankenhaus aufgrund eines negativen COVID-19-Nukleinsäuretests eine plötzlich einsetzende Thrombozytopenie entwickelte. Daraufhin wurde festgestellt, dass der Patient eine reduzierte Anzahl von Thrombozyten-produzierenden Megakaryozyten hatte, während Autoimmun-Antikörper negativ waren, was eher auf ein Problem mit der Thrombozytenproduktion als mit der Thrombozytenzerstörung hindeutet (Chen et al., 2020).

Autophagie ist essentiell für die Beseitigung von beschädigten Proteinen, Organellen und bakteriellen und viralen Pathogenen. Veränderungen in den Autophagie-Signalwegen erweisen sich als ein Kennzeichen der Pathogenese vieler respiratorischer Viren, einschließlich Influenzavirus, MERS-CoV, SARS-CoV und, besonders wichtig, SARS-CoV-2 (Limanaqi et al., 2020). Die Autophagie ist sicherlich entscheidend für die Beseitigung von Spike-Proteinen, die von Immunzellen produziert werden, die darauf programmiert sind, sie durch die mRNA-Impfstoffe zu produzieren.

Man kann spekulieren, dass eine gestörte Autophagie die Clearance des von Makrophagen produzierten Spike-Proteins aus der Impfstoff-mRNA verhindert. Wie wir später zeigen werden, besitzen Thrombozyten autophagische Proteine und nutzen die Autophagie zur Beseitigung von Viren. Beeinträchtigte Autophagie ist ein charakteristisches Merkmal der ITP und könnte der Schlüssel zum Autoimmunangriff auf die Thrombozyten sein (Wang et al., 2019).

### **Eine kritische Rolle für die Milz**



Die Milz ist das größte sekundäre lymphoide Organ des Menschen und enthält bis zu 1/3 des Thrombozytenvorrats des Körpers. Die Milz ist der primäre Ort der Thrombozytenzerstörung während der ITP, da sie die Antikörperreaktion gegen Thrombozyten kontrolliert. Die beiden wichtigsten Autoantikörper, die mit ITP assoziiert sind, richten sich gegen Immunglobulin G (IgG) und den Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Komplex auf Thrombozyten (Aslam et al., 2016).

Die Milz spielt eine zentrale Rolle bei der Clearance von Fremdanitigenen und der Synthese von IgG durch B-Zellen. Nach der Exposition gegenüber einem Antigen, wie z. B. dem Spike-Protein, erwerben Neutrophile in der Marginalzone der Milz die Fähigkeit, mit B-Zellen zu interagieren und so die Antikörperproduktion zu induzieren (Puga et al., 2011). Dies ist wahrscheinlich entscheidend für den Erfolg der Impfung. Die Pseudouridin-Modifikation der mRNA ist wichtig, um sicherzustellen, dass die RNA lange genug überlebt, um die Milz zu erreichen. In einem Experiment zur Injektion von mRNA-Nanopartikeln in Mäuse konnten sowohl die gelieferte mRNA als auch das kodierte Protein 1, 4 und 24 Stunden nach der Injektion in der Milz nachgewiesen werden, und zwar in signifikant höheren Konzentrationen als bei Verwendung von nicht modifizierter RNA (Karikó et al., 2008).

Ein ausgeklügelter Mechanismus der plättchen-neutrophilen Kreuzkommunikation in der Milz kann zu Thrombozytopenie führen, die durch eine pathologische Reaktion namens NETosis vermittelt wird. Der Thrombozyten-TLR7 (Toll-like-Rezeptor 7) erkennt Influenzapartikel in der Zirkulation und führt zu deren Engulfment und Endozytose durch die Thrombozyten. Nach dem Verschlucken der Viren stimulieren die Thrombozyten die Neutrophilen, ihre DNA in den neutrophilen extrazellulären Fallen (NETs) freizusetzen (Koupenova et al., 2019), und die DNA setzt in übermäßigen Mengen eine prothrombotische Kaskade in Gang. iv Reiner

### **Lektionen aus der Influenza**

| 61 Formen von RNA, die in den kommerziell hergestellten Produkten gefunden wurden, als in den Produkten, die in klinischen Studien verwendet wurden. Pfizer behauptet, dass die RNA-Fragmente "wahrscheinlich ... nicht zu exprimierten Proteinen führen werden", da sie vermutlich schnell in der Zelle abgebaut werden. Es wurden jedoch keine Daten vorgelegt, die eine Proteinexpression ausschließen, was die Gutachter zu folgendem Kommentar veranlasste: "These [fragmented RNA] forms are poorly characterised, and the limited data provided for protein expression do not fully address the uncertainties relating to the risk of translating proteins/peptides other than the intended spike protein" (EMA 2020). Während wir nicht behaupten, dass Nicht-Spike-Proteine, die aus fragmentierter RNA erzeugt werden, fehlgefaltet oder anderweitig pathologisch wären, glauben wir, dass sie zumindest zu dem zellulären Stress beitragen würden, der Prion-assoziierte Konformationsänderungen des vorhandenen Spike-Proteins fördert.

### **Lehren aus der Parkinson-Krankheit**

Die Parkinson-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die mit Lewy-Körper-Ablagerungen im Gehirn verbunden ist, und das Hauptprotein, das in diesen Lewy-Körpern gefunden wird, ist  $\alpha$ -Synuclein. Dieses Protein,  $\alpha$ -Synuclein, ist sicherlich insofern prionenähnlich, als es unter bestimmten Bedingungen zu toxischen löslichen Oligomeren und Fibrillen aggregiert (Lema Tomé et al., 2013). Forschungen haben gezeigt, dass sich fehlgefaltetes  $\alpha$ -Synuclein zunächst im Darm bilden kann und dann von dort entlang des Vagusnervs ins Gehirn gelangt, wahrscheinlich in Form von Exosomen, die von sterbenden Zellen freigesetzt werden, aus denen das fehlgefaltete Protein stammt (Kakarla et al., 2020;

Steiner et al., 2011). Zu den zellulären Bedingungen, die die Fehlfaltung begünstigen, gehören sowohl ein saurer pH-Wert als auch eine hohe Expression von inflammatorischen Zytokinen. Es ist klar, dass der Vagusnerv für die Weiterleitung von fehlgefalteten Proteinen zum Gehirn entscheidend ist, denn die Durchtrennung des Vagusnervs schützt vor Parkinson. Die Atrophie des Vagusnervs in Verbindung mit der Parkinson-Krankheit liefert einen weiteren Beweis für die Beteiligung des Vagusnervs am Transport von fehlgefalteten  $\alpha$ -Synuclein-Oligomeren vom Darm zum Gehirn (Walter et al., 2018). Ein weiterer Transportweg führt über den Geruchsnerv, und der Verlust des Geruchssinns ist ein frühes Anzeichen der Parkinson-Krankheit. Ominöserweise ist die Verminderung oder der Verlust des Geruchssinns auch ein häufiges Symptom einer SARS-CoV-2-Infektion. Es gibt viele Parallelen zwischen  $\alpha$ -Synuclein und dem Spike-Protein, was die Möglichkeit einer prionähnlichen Erkrankung nach einer Impfung nahelegt. Wir haben bereits gezeigt, dass die mRNA im Impfstoff in hohen Konzentrationen in Leber und Milz landet, zwei Organen, die gut mit dem Vagusnerv verbunden sind. Die kationischen Lipide im Impfstoff erzeugen einen sauren pH-Wert, der die Fehlfaltung begünstigt, und sie induzieren außerdem eine starke Entzündungsreaktion, eine weitere prädisponierende Bedingung. Keimzentren sind Strukturen in der Milz und anderen sekundären lymphatischen Organen, in denen follikuläre dendritische Zellen den B-Zellen Antigene präsentieren, die wiederum ihre Antikörperantwort perfektionieren. Forscher haben gezeigt, dass mRNA-Impfstoffe im Gegensatz zu rekombinanten Proteinimpfstoffen eine robuste Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern an diesen Keimzentren in der Milz hervorrufen (Lederer et al., 2020). Das bedeutet aber auch, dass mRNA-Impfstoffe eine ideale Situation für die Prionenbildung aus dem Spike-Protein und dessen Transport über Exosomen entlang des Vagusnervs zum Gehirn induzieren. Studien haben gezeigt, dass die Ausbreitung von Prionen von einem Tier zum anderen zuerst in den lymphoiden Geweben, insbesondere in der Milz, stattfindet. Differenzierte follikuläre dendritische Zellen spielen bei diesem Prozess eine zentrale Rolle, da sie fehlgefaltete Prionproteine akkumulieren (Al-Dybiat et al., 2019). Eine entzündliche Reaktion upreguliert die Synthese von  $\alpha$ -Synuclein in diesen dendritischen Zellen, was das Risiko der Prionenbildung erhöht. Prionen, die sich im Zytoplasma ansammeln, werden in Lipidkörper verpackt, die als Exosomen freigesetzt werden (Liu et al., 2017). Diese Exosomen wandern schließlich zum Gehirn und verursachen dort Krankheiten.

### **Impfstoff shedding (Ausscheidung)**

Im Internet wird viel über die Möglichkeit diskutiert, dass geimpfte Menschen in unmittelbarer Nähe zu ungeimpften Menschen Krankheiten auslösen können. Obwohl dies schwer zu glauben scheint, gibt es einen plausiblen Prozess, durch den dies geschehen könnte, und zwar durch die Freisetzung von Exosomen aus dendritischen Zellen in der Milz, die fehlgefaltete Spike-Proteine im Komplex mit anderen, von Prionen rekonstituierten Proteinen enthalten. Diese Exosomen können zu weit entfernten Orten reisen. Es ist nicht unmöglich, sich vorzustellen, dass sie aus der Lunge freigesetzt werden und von einer Person in der Nähe eingeatmet werden. Extrazelluläre Vesikel, einschließlich Exosomen, wurden in Sputum, Schleim, Epithelschleimhautflüssigkeit und bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit in Verbindung mit Atemwegserkrankungen nachgewiesen (Lucchetti et al., 2021). Eine von BioNTech durchgeführte Phase 1/2/3-Studie mit dem mRNA-Impfstoff von Pfizer implizierte in ihrem Studienprotokoll, dass sie die Möglichkeit einer sekundären Exposition gegenüber dem Impfstoff vorhersahen (BioNTech, 2020). Das Protokoll enthielt die Anforderung, dass "Exposition während der Schwangerschaft" von den Studienteilnehmern berichtet werden sollte. Sie gaben dann Beispiele für "Umweltexposition während der Schwangerschaft", die die Exposition "gegenüber der Studienintervention durch Einatmen

oder Hautkontakt" einschloss. Sie schlugen sogar zwei Stufen der indirekten Exposition vor: "Ein männliches Familienmitglied oder ein Gesundheitsdienstleister, der der Studienintervention durch Inhalation oder Hautkontakt ausgesetzt war, exponiert dann seine weibliche Partnerin vor oder um den Zeitpunkt der Empfängnis. "

### **Entstehung neuer Varianten von SARS-CoV-2**

Eine interessante Hypothese wurde in einer in Nature veröffentlichten Arbeit vorgeschlagen, die einen Fall von schwerer COVID-19-Erkrankung bei einem Krebspatienten beschrieb, der immunsupprimierende Krebs-Chemotherapeutika einnahm (Kemp et al., 2021). Der Patient überlebte nach der Einlieferung ins Krankenhaus 101 Tage, bis er schließlich im Kampf gegen das Virus erlag. Da der Patient während der gesamten 101 Tage ständig Viren ausschied, wurde er in ein Isolierzimmer für Infektionskrankheiten mit Unterdruck und hohem Luftaustausch verlegt, um eine Ansteckung zu verhindern. Während des Krankenhausaufenthalts wurde der Patient mit Remdesivir und anschließend mit zwei Runden antikörperhaltigem Plasma von Personen behandelt, die sich von COVID-19 erholt hatten (Genesungsplasma). Erst nach den Plasmabehandlungen begann das Virus rasch zu mutieren, und es entstand schließlich ein dominanter neuer Stamm, der anhand von Proben aus der Nase und dem Rachen des Patienten nachgewiesen wurde. Ein immungeschwächter Patient bietet wenig Unterstützung durch zytotoxische T-Zellen, um das Virus zu beseitigen. Ein In-vitro-Experiment zeigte, dass dieser mutierte Stamm eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber mehreren Einheiten Rekonvaleszenzplasma aufwies, die von mehreren genesenen Patienten entnommen wurden. Die Autoren schlugen vor, dass die verabreichten Antikörper die Mutationsrate im Virus tatsächlich beschleunigt hatten, weil der Patient aufgrund seiner schwachen Immunantwort nicht in der Lage war, das Virus vollständig zu beseitigen. Dadurch setzte ein "Survival of the fittest"-Programm ein, das den Körper des Patienten schließlich mit einem neuen, gegen Antikörper resistenten Stamm bevölkerte. Die anhaltende Virusreplikation bei diesem Patienten führte zu einem "viralen Immun-Escape", und ähnliche resistente Stämme könnten sich möglicherweise sehr schnell innerhalb einer exponierten Population ausbreiten (Kemp et al., 2021). In der Tat ist es plausibel, dass ein ähnlicher Prozess am Werk ist, um die hochansteckenden neuen Stämme zu produzieren, die jetzt in Großbritannien, Südafrika und Brasilien auftauchen. Es gibt mindestens zwei Bedenken, die wir in Bezug auf dieses Experiment haben, und zwar in Bezug auf die mRNA-Impfstoffe. Die erste ist, dass durch die fortgesetzte Infektion von immungeschwächten Patienten mit dem Auftreten weiterer neuer Stämme zu rechnen ist, die gegen die durch den Impfstoff induzierten Antikörper resistent sind, so dass der Impfstoff schnell veraltet sein könnte und die Bevölkerung möglicherweise zu einer weiteren Massenimpfung gezwungen wird. Eine bereits veröffentlichte Studie von Forschern der Firma Pfizer hat gezeigt, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs für viele dieser Variantenstämme reduziert ist. Der Impfstoff war gegen den südafrikanischen Stamm nur noch 2/3 so wirksam wie gegen den ursprünglichen Stamm (Liu et al., 2021). Die zweite, bedrohlichere Überlegung ist die, was mit einem immungeschwächten Patienten nach der Impfung passiert. Es ist denkbar, dass sie auf den Impfstoff mit der Bildung von Antikörpern reagieren, diese Antikörper aber nicht in der Lage sind, die Krankheit nach der Exposition gegenüber COVID-19 einzudämmen, weil die Funktion der zytotoxischen T-Zellen beeinträchtigt ist. Dieses Szenario unterscheidet sich nicht wesentlich von der Verabreichung von Rekonvaleszenzplasma an immungeschwächte Patienten und könnte daher die Entwicklung von Antikörper-resistenten Stämmen auf die gleiche Weise hervorrufen, nur in einem viel größeren Ausmaß. Diese Möglichkeit wird sicherlich als Argument für wiederholte Impfstoffrunden alle paar Monate genutzt werden, wobei immer mehr virale Varianten in die Impfstoffe kodiert werden. Dies ist ein Wettrennen, das wir wahrscheinlich verlieren werden.

## **Potenzieller dauerhafter Einbau des Spike-Protein-Gens in die menschliche DNA**

Es wurde behauptet, dass mRNA-basierte Impfstoffe sicherer sind als DNA-vermittelte Impfstoffe, die durch den Einbau des genetischen Codes für das antigene Zielprotein in ein DNA-Virus funktionieren, weil die RNA nicht versehentlich in das menschliche Genom eingebaut werden kann. Es ist jedoch keineswegs klar, dass dies der Fall ist. Das klassische Modell von DNA → RNA → Protein ist inzwischen als falsch bekannt. Es ist inzwischen unbestritten, dass es eine große Klasse von Viren gibt, die Retroviren genannt werden und Gene tragen, die RNA revers in komplementäre DNA (cDNA) zurücktranskribieren. 1975 teilten sich Howard Temin, Renato Dulbecco und David Baltimore den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für ihre Entdeckung der reversen Transkriptase und deren Synthese durch Retroviren (wie das humane Immundefizienz-Virus (HIV)), um DNA aus RNA abzuleiten (Temin und Mizutani, 1970, Baltimore, 1970). Viel später wurde entdeckt, dass die reverse Transkriptase nicht nur bei Retroviren vorkommt. Mehr als ein Drittel des menschlichen Genoms ist geheimnisvollen mobilen DNA-Elementen gewidmet, die SINEs und LINEs genannt werden (short bzw. long interspersed nuclear elements). LINEs bieten reverse Transkriptase-Fähigkeiten, um RNA in DNA umzuwandeln, und SINEs bieten Unterstützung für die Integration der DNA in das Genom. Somit stellen diese Elemente die Werkzeuge zur Verfügung, die benötigt werden, um RNA in DNA umzuwandeln und in das Genom einzubauen, um das neue Gen über zukünftige Generationen zu erhalten (Weiner, 2002). SINEs und LINEs sind Mitglieder einer größeren Klasse von genetischen Elementen, die Retrotransposons genannt werden. Retrotransposons können ihre DNA über eine RNA kopieren und an einer neuen Stelle im Genom einfügen, intermediär kopieren und dabei möglicherweise genetische Veränderungen einführen (Pray, 2008). Retrotransposons, auch bekannt als "springende Gene", wurden erstmals vor über 50 Jahren von der Genetikerin Barbara McClintock vom ColdSpring Harbor Laboratory in New York identifiziert (McClintock, 1965). Viel später, im Jahr 1983, wurde sie für diese Arbeit mit einem Nobelpreis ausgezeichnet. Bemerkenswert ist, dass Retrotransposons in der Lage zu sein scheinen, ihre Domäne von Generation zu Generation zu erweitern. LINEs und SINEs arbeiten zusammen, um in neue genomische Bereiche einzudringen, indem sie ihre DNA in RNA und zurück in eine frische Kopie der DNA übersetzen, die dann an einer AT-reichen Region des Genoms eingefügt wird. Diese LINEs und SINEs wurden lange Zeit als "Junk"-DNA betrachtet, eine absurde Vorstellung, die jetzt ausgeräumt wurde, da das Bewusstsein für ihre kritischen Funktionen gewachsen ist. Insbesondere ist jetzt klar geworden, dass sie auch RNA aus einer exogenen Quelle in die DNA eines Säugetierwirts importieren können. Es wurde gezeigt, dass retroviral-ähnliche Repeat-Elemente im Mausgenom, sogenannte Intracisternal A-Partikel (IAPs), in der Lage sind, virale RNA in das Mausgenom einzubauen. Die Rekombination zwischen einem exogenen nicht-retroviralen RNA-Virus und einem IAP-Retrotransposon führte zu einer reversen Transkription der viralen RNA und zur Integration in das Genom des Wirts (Geuking et al., 2009). Wie wir später sehen werden, könnte die mRNA in den neuen SARS-CoV-2-Impfstoffen auch von Generation zu Generation weitergegeben werden, und zwar mit Hilfe von LINEs, die in Spermien exprimiert werden, und von in Plasmiden eingekapselter viraler cDNA. Die Implikationen dieses vorhersehbaren Phänomens sind unklar, aber potenziell weitreichend.

## **Exogene und endogene Retroviren**

Es besteht auch die Sorge, dass die RNA in den mRNA-Impfstoffen mit Hilfe von Retroviren in das menschliche Genom übertragen werden könnte. Retroviren sind eine Klasse von Viren,



die ihre genomische Information in Form von RNA beibehalten, aber die Enzyme besitzen, die benötigt werden, um ihre RNA revers in DNA zu transkribieren und sie in ein Wirtsgenom einzufügen. Sie verlassen sich dann auf vorhandene natürliche Werkzeuge des Wirts, um Kopien des Virus durch Übersetzung der DNA zurück in RNA zu produzieren und die Proteine, für die die virale RNA kodiert, zu produzieren und zu einem frischen Viruspartikel zusammenzusetzen (Lesbats et al., 2016). Humane endogene Retroviren (HERVs) sind gutartige Abschnitte in der DNA des Menschen, die Retroviren sehr ähnlich sind und von denen angenommen wird, dass sie durch einen Integrationsprozess von einem ursprünglich exogenen Retrovirus zu permanenten Sequenzen im menschlichen Genom geworden sind. Endogene Retroviren sind in allen Kieferwirbeltieren reichlich vorhanden und nehmen schätzungsweise 5-8 % des menschlichen Genoms ein. Ein gutes Beispiel für ein endogenes retrovirales Protein ist das Protein Syncytin, das für die Verschmelzung der Plazenta mit der Gebärmutterwand und für den Verschmelzungsschritt zwischen Spermium und Eizelle bei der Befruchtung essentiell geworden ist. Syncytin ist das Hüllgen eines kürzlich identifizierten humanen endogenen defekten Retrovirus, HERV-W (Mi et al., 2000). Während der Trächtigkeit exprimiert der Fötus hohe Mengen eines anderen endogenen Retrovirus, HERV-R, und es scheint den Fötus vor dem Immunangriff der Mutter zu schützen (Luganini und Gribaudo, 2020). Endogene retrovirale Elemente ähneln Retrotransposons sehr. Ihre reverse Transkriptase hat, wenn sie exprimiert wird, die theoretische Fähigkeit, die Spike-Protein-RNA der mRNA-Impfstoffe in DNA umzuwandeln.

### **Permanente DNA-Integration von exogenen Retrovirusgenen**

Der Mensch ist von einer großen Sammlung exogener Retroviren besiedelt, die in vielen Fällen dem Wirt keinen Schaden zufügen und sogar symbiotisch sein können (Luganini und Gribaudo, 2020). Exogene Viren können im Labor in endogene Viren umgewandelt werden (dauerhaft in die Wirts-DNA eingebaut), wie Rudolf Jaenisch (Jaenisch, 1976) demonstrierte, der Präimplantations-Mausembryonen mit dem Moloney-Mausleukämie-Virus (M-MuLV) infizierte. Die aus diesen infizierten Embryonen erzeugten Mäuse entwickelten Leukämie, und die virale DNA wurde in ihre Keimbahn integriert und an ihre Nachkommen weitergegeben. Neben dem Einbau viraler DNA in das Wirtsgenom wurde bereits 1980 gezeigt, dass DNA-Plasmide in die Zellkerne von Mausembryonen mikroinjiziert werden können, um transgene Mäuse zu erzeugen, die sich fortpflanzen (Gordon et al., 1980). Die Plasmid-DNA wurde durch bestehende natürliche Prozesse in das Kerngenom der Mäuse eingebaut, wodurch die neu erworbene genetische Information im Genom der Nachkommen erhalten blieb. Diese Entdeckung war die Grundlage für viele gentechnische Experimente mit transgenen Mäusen, die so manipuliert wurden, dass sie neu erworbene menschliche Gene exprimieren (Bouabe und Okkenhaug, 2013).

### **LINE-1 ist weit verbreitet**

Allein die LINEs machen über 20% des menschlichen Genoms aus. Die häufigste LINE ist LINE-1, die für eine reverse Transkriptase kodiert, die grundlegende biologische Prozesse reguliert. LINE-1 wird in vielen Zelltypen exprimiert, aber in besonders hoher Konzentration in Spermien. Spermazellen können als Vektoren sowohl für exogene DNA- als auch für exogene RNA-Moleküle durch spermienvermittelte Gentransfer-Assays verwendet werden. Spermien können exogene RNA direkt in cDNA revers transkribieren und können Plasmide, die diese cDNA verpacken, an die befruchtete Eizelle abgeben. Diese Plasmide sind in der Lage, sich im sich entwickelnden Embryo zu vermehren und viele Gewebe im Fötus zu besiedeln. Sie überleben sogar bis ins Erwachsenenalter als extrachromosomale Strukturen

und können an die Nachkommenschaft weitergegeben werden. Diese Plasmide sind transkriptionskompetent, d.h. sie können zur Synthese von Proteinen verwendet werden, die von der in ihnen enthaltenen DNA kodiert werden (Pittoggi et al., 2006). Neben den Spermien exprimieren auch Embryonen vor der Implantation die reverse Transkriptase, deren Hemmung einen Entwicklungsstillstand bewirkt. LINE-1 wird auch von Krebszellen exprimiert, und RNA-Interferenz-vermittelte Silencing von humanem LINE-1 induziert die Differenzierung in vielen Krebszelllinien. Die Reverse-Transkriptase-Maschinerie ist an der Entstehung neuer genetischer Information beteiligt, sowohl in Krebszellen als auch in Keimzellen. Es wurde festgestellt, dass viele Tumorgewebe hohe Mengen an LINE-1 exprimieren und viele extrachromosomale Plasmide in ihrem Zellkern enthalten. Bösartige Gliome sind die primären Tumoren des zentralen Nervensystems. Es wurde experimentell gezeigt, dass diese Tumoren Exosomen freisetzen, die DNA, RNA und Proteine enthalten und in die allgemeine Zirkulation gelangen (Vaidya und Sugaya, 2020). LINE-1 wird auch in Immunzellen bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes, Sjögrens und Psoriasis hoch exprimiert (Zhang et al., 2020).

### **Integration des Spike-Protein-Gens in das menschliche Genom**

Bemerkenswerterweise wurde nachgewiesen, dass Neuronen aus dem Gehirn von Alzheimer-Patienten mehrere Varianten des Gens für das Amyloid-Vorläuferprotein APP beherbergen, die in das Genom eingebaut sind und durch einen Prozess namens somatische Genrekombination (SGR) entstehen (Kaeser et al., 2020). SGR erfordert Gentranskription, DNA-Strangbrüche und Reverse-Transkriptase-Aktivität, die alle durch bekannte Alzheimer-Risikofaktoren gefördert werden können. Die DNA, die für APP kodiert, wird revers in RNA transkribiert und anschließend wieder in DNA transkribiert und an einer Strangbruchstelle in das Genom eingebaut. Da RNA anfälliger für Mutationen ist, enthält die DNA in diesen Mosaikkopien viele mutierte Varianten des Gens, so dass die Zelle zu einem Mosaik wird, das mehrere Varianten von APP produzieren kann. Neuronen von Alzheimer-Patienten enthielten bis zu 500 Millionen Basenpaare an überschüssiger DNA in ihren Chromosomen (Bushman et al., 2015). Forscher vom MIT und Harvard veröffentlichten 2021 eine beunruhigende Arbeit, in der sie starke Beweise dafür lieferten, dass die SARS-CoV-2-RNA in die DNA revers transkribiert und in die menschliche DNA integriert werden kann (Zhang et al., 2021). Sie wurden dazu veranlasst, diese Idee zu untersuchen, nachdem sie beobachtet hatten, dass viele Patienten weiterhin positiv auf COVID-19 getestet wurden, nachdem das Virus bereits aus ihrem Körper entfernt worden war.

Die Autoren fanden bei Patienten, die sich von COVID-19 erholt hatten, chimäre Transkripte, die virale DNA-Sequenzen enthielten, die mit zellulären DNA-Sequenzen fusioniert waren. Da COVID-19 in schweren Fällen oft einen Zytokinsturm auslöst, bestätigten sie die Möglichkeit einer erhöhten Reversen Transkriptase-Aktivität durch eine in vitro-Studie mit zytokinhaltigen konditionierten Medien in Zellkulturen. Sie fanden eine 2-3-fache Hochregulierung der endogenen LINE-1-Expression als Reaktion auf Zytokine. Die exogene RNA des Virus, die in die menschliche DNA inkorporiert wurde, könnte Fragmente viraler Proteine auf unbestimmte Zeit produzieren, nachdem die Infektion abgeklungen ist, was zu einem falsch-positiven Ergebnis bei einem PCR-Test führt.

### **Bovine virale Diarrhöe:**

Ein beunruhigendes Modell Bovine Virusdiarrhoe (BVD) ist eine ansteckende Viruserkrankung, die Rinder auf der ganzen Welt betrifft. Sie gehört zur Klasse der Pestiviren, die kleine, kugelförmige, einzelsträngige, umhüllte RNA-Viren sind. Die Krankheit wird mit gastrointestinalen, respiratorischen und reproduktiven Erkrankungen in

Verbindung gebracht. Ein einzigartiges Merkmal von BVD ist, dass das Virus die Plazenta eines infizierten trächtigen Muttertiers passieren kann. Dies kann zur Geburt eines Kalbes führen, das intrazelluläre Viruspartikel in sich trägt, die es fälschlicherweise für "sich selbst" hält. Sein Immunsystem weigert sich, das Virus als fremde Invasion zu erkennen, und infolgedessen scheidet das Kalb das Virus im Laufe seines Lebens in großen Mengen aus und infiziert möglicherweise die gesamte Herde. Es ist zu einer weit verbreiteten Praxis geworden, solche Trägerkälber zu identifizieren und sie aus der Herde zu entfernen, um die Infektion einzudämmen (Khodakaram-Tafti & Farjanikish, 2017). Es scheint plausibel, dass in der Zukunft eine gefährliche Situation entstehen könnte, in der eine Frau einen mRNA-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 erhält und dann kurz darauf ein Kind empfängt. Die Spermien könnten RNA-umhüllte Liposomen aus dem Impfstoff aufnehmen und sie mit Hilfe von LINE-1 in DNA umwandeln. Sie würden dann Plasmide produzieren, die den Code für das Spike-Protein enthalten, das durch den oben beschriebenen Prozess von der befruchteten Eizelle aufgenommen wird. Der Säugling, der geboren wird, ist dann möglicherweise nicht in der Lage, Antikörper gegen das Spike-Protein zu bilden, weil sein Immunsystem es als "selbst" betrachtet. Sollte der Säugling zu irgendeinem Zeitpunkt seines Lebens mit SARS-CoV-2 infiziert werden, würde sein Immunsystem keine Abwehr gegen das Virus aufbauen, und das Virus könnte sich vermutlich ungehindert im Körper des Säuglings vermehren. Der Säugling würde in einer solchen Situation logischerweise zu einem Super-Spreader werden. Zugegeben, das ist derzeit noch Spekulation, aber das, was wir über Retrotransposons, Spermien, Befruchtung, das Immunsystem und Viren wissen, deutet darauf hin, dass ein solches Szenario nicht auszuschließen ist. In Mausexperimenten wurde bereits gezeigt, dass die genetischen Elemente in DNA-Vektor-Impfstoffen, die im Wesentlichen Plasmide sind, in das Wirtsgenom integrieren können (Wang et al., 2004).

Tatsächlich wurde ein solcher Prozess als Grundlage für die lamarcksche Evolution vorgeschlagen, die als Vererbung erworbener Merkmale definiert ist (Steele, 1980). Die Erkenntnis, dass das, was früher als "Junk-DNA" bezeichnet wurde, kein Junk ist, ist nur eines der Ergebnisse des neuen philosophischen Paradigmas in der menschlichen Sprache, Biologie und Genetik, das auf der fraktalen Genomik basiert (Pellionisz, 2012) - ein Paradigma, das Pellionisz mit der Beteiligung "wahrer narrativer Repräsentationen" (TNRs; Oller, 2010) in Verbindung gebracht hat, die als "Iterationen einer fraktalen Vorlage" in den hochgradig repetitiven Prozessen der normalen Entwicklung der vielen verzweigten Strukturen des menschlichen Körpers realisiert werden. Diese Prozesse finden sich zahlreich in der Lunge, den Nieren, den Venen und Arterien und vor allem im Gehirn. Die mRNA-Vakzine sind eine experimentelle Gentherapie mit dem Potenzial, den Code für das SARS-CoV-2-Spike-Protein in die menschliche DNA einzubauen. Dieser DNA-Code könnte die Synthese einer großen Anzahl von Kopien der proteinartigen infektiösen Partikel anweisen, und dies hat das Potenzial, mehrere falsche Signale in die sich entfaltende Geschichte einzufügen, was zu unvorhersehbaren Ergebnissen führt.

## **Schlussfolgerung**

**Experimentelle mRNA-Impfstoffe wurden als potenziell sehr vorteilhaft angepriesen, aber sie bergen auch die Möglichkeit von potenziell tragischen und sogar katastrophalen unvorhergesehenen Folgen. Die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 wurden mit großem Tamtam eingeführt, aber es gibt viele Aspekte ihrer weit verbreiteten Anwendung, die Anlass zur Sorge geben. Wir haben hier einige, aber nicht alle dieser Bedenken aufgegriffen und möchten betonen, dass diese Bedenken potenziell schwerwiegend sind und sich möglicherweise erst nach Jahren oder sogar**

**generationenübergreifend zeigen werden. Um die in diesem Artikel beschriebenen unerwünschten Wirkungen adäquat auszuschließen, empfehlen wir zumindest folgende Forschungs- und Überwachungsmaßnahmen:**

1. Eine nationale Anstrengung zur Sammlung detaillierter Daten über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit den mRNA-Impfstoffen, die mit reichlich finanziellen Mitteln ausgestattet ist und weit über die ersten paar Wochen nach der Impfung hinaus verfolgt wird.
2. Wiederholte Autoantikörper-Tests der Impfstoff-Empfänger-Population. Die getesteten Autoantikörper könnten standardisiert werden und sollten auf zuvor dokumentierten Antikörpern und Autoantikörpern basieren, die möglicherweise durch das Spike-Protein ausgelöst werden. Dazu gehören Autoantikörper gegen Phospholipide, Kollagen, Aktin, Thyroperoxidase (TPO), basisches Myelinprotein, Gewebetransglutaminase und möglicherweise andere.
3. Studien zum Vergleich von Populationen, die mit den mRNA-Impfstoffen geimpft wurden, und solchen, die nicht geimpft wurden, um die erwartete verringerte Infektionsrate und mildere Symptome der geimpften Gruppe zu bestätigen, während gleichzeitig die Raten verschiedener Autoimmunerkrankungen und Prionenerkrankungen in denselben beiden Populationen verglichen werden sollten.
4. Studien, um festzustellen, ob es für eine ungeimpfte Person möglich ist, die impfspezifischen Formen der Spike-Proteine von einer geimpften Person in unmittelbarer Nähe zu erwerben.
5. In vitro-Studien, um festzustellen, ob die mRNA-Nanopartikel von Spermien aufgenommen und in cDNA-Plasmide umgewandelt werden können.
6. Tierstudien, um festzustellen, ob eine Impfung kurz vor der Empfängnis dazu führen kann, dass die Nachkommen Spike-Protein-kodierende Plasmide in ihrem Gewebe tragen, die möglicherweise in ihr Genom integriert sind.
7. In-vitro-Studien, die darauf abzielen, die Toxizität des Spike-Proteins für das Gehirn, das Herz, die Hoden usw. besser zu verstehen.

Die öffentliche Politik in Bezug auf Massenimpfungen ist im Allgemeinen von der Annahme ausgegangen, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis für die neuartigen mRNA-Impfstoffe ein "Slam Dunk" ist. Mit der massiven Impfkampagne, die als Reaktion auf den erklärten internationalen Notfall von COVID-19 in vollem Gange ist, haben wir uns in Impfstoffexperimente auf weltweiter Ebene gestürzt. Zumindest sollten wir die Daten, die aus diesen Experimenten zur Verfügung stehen, nutzen, um mehr über diese neue und bisher nicht getestete Technologie zu erfahren.

Schließlich, und das ist ein naheliegender, aber tragischerweise ignoriertes Vorschlag, sollte die Regierung die Bevölkerung ermutigen, sichere und erschwingliche Maßnahmen zu ergreifen, um ihr Immunsystem auf natürliche Weise zu stärken, wie z. B. sich im Sonnenlicht aufzuhalten, um den Vitamin-D-Spiegel zu erhöhen (Ali, 2020), und hauptsächlich biologische Vollwertkost zu essen, anstatt chemisch belastete verarbeitete Lebensmittel (Rico-Campà et al., 2019). Auch der Verzehr von Lebensmitteln, die gute Quellen für Vitamin A, Vitamin C und Vitamin K2 sind, sollte gefördert werden, da ein Mangel an diesen Vitaminen mit schlechten Ergebnissen von COVID-19 in Verbindung gebracht wird (Goddek, 2020; Sarohan, 2020).

## **Danksagung**



Diese Forschung wurde teilweise von Quanta Computers, Inc., Taiwan, unter der Schirmherrschaft des Qmulus-Projekts finanziert. Konkurrerierende Interessen

Die Autoren haben keine konkurrierenden Interessen oder Konflikte zu deklarieren.

## Referenzen

- Achua, J. K., Chu, K. Y., Ibrahim, E., Khodamoradi, K., Delma, K. S., Ramsamy, R. ... Arora, H. (2021). Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. *The World Journal of Men's Health* 39(1): 65-74. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200170>.
- Al-Dybiat, I., Moudjou, M., Martin, D., Reine, F., Herzog, L., Truchet, S., ... Sibille, P. (2019) Prion Strain-dependent Tropism is Maintained between Spleen and Granuloma and Relies on Lymphofollicular Structures. *Scientific Reports* 9: 14656. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51084-1>.
- Ali, N. (2020). Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity. *Journal of Infection and Public Health* 13(10): 1373-1380. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>.
- Ansari, B. Rosen, L. B., Lisco, A., Gilden, D., Holland, S. M., Zerbe, C. S., ... Cohen, J. I. (2020). Primary and Acquired Immunodeficiencies Associated with Severe Varicella-Zoster Virus Infections. *Clinical Infectious Diseases* August 28 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1274>.
- Arvin, A. M., Fink, K. Schmid, M. A., Cathcart, A., Spreafico, R., Havenar-Daughton, C. ... Virgin, H. W. (2020). A Perspective on Potential Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV-2. *Nature* 584(7821): 353-363. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8>.
- Aslam, R., Kapur, R., egel, G. B., Guo, L., Zufferey, A., Ni, H. & Semple, J. W. (2016). The Spleen Dictates Platelet Destruction, Anti-platelet Antibody Production, and Lymphocyte Distribution Patterns in a Murine Model of Immune Thrombocytopenia. *Experimental Hematology* 44(10): 924-930. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.07.004>.
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R. ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine* 384: 403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- Bahl, K., Senn, J. J., Yuzhakov, O., Bulychiev, A., Brito, L. A., Hassett, K. J. ... Ciaramella, G. (2017). Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Molecular Therapy* 25(6): 1316-1327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035>.
- Baker, A. N., Richards, S.-J., Guy, C. S., Congdon, T. R., Hasan, M., Zwetsloot, A. J., ... Gibson, M. I. (2020). The SARS-CoV-2 Spike Protein Binds Sialic Acids and Enables Rapid Detection in a Lateral Flow Point of Care Diagnostic Device. *ACS Central Science* 6(11): 2046-2052. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00855>.
- Baltimore, D. (1970). Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in viruses of RNA Tumor Viruses. *Nature* 226(5252): 1209-1211. <https://doi.org/10.1038/2261209a0>.
- Bardina, S. V., Bunduc, P., Tripathi, S., Duehr, J., Frere, J. J., Brown, J. A. ... Lim, J. K. (2017). Enhancement of Zika Virus Pathogenesis by Preexisting Antiflavivirus Immunity. *Science* 356(6334): 175-180. <https://doi.org/10.1126/science.aal4365>.
- Beltramello, M., Williams, K. L., Simmons, C. P., Macagno, A., Simonelli, L., Ha Quyen, N. T. ... Sallusto, F. (2010). The Human Immune Response to Dengue Virus is Dominated by Highly Cross-Reactive Antibodies Endowed with Neutralizing and Enhancing Activity. *Cell Host Microbe* 8(3): 271-83. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.08.007>.
- Bertin, D., Brodovitch, A., Beziane, A., Hug, S., Bouamri, A., Mege, J. L. ... Bardin, N. (2020). Anticardiolipin IgG Autoantibody Level Is an Independent Risk Factor for COVID-19 Severity. *Arthritis & Rheumatology*, 72(11), 1953-1955. <https://doi.org/10.1002/art.41409>.
- Bhattacharjee, S. & Banerjee, M. (2020). Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2: 2048-2058. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8>.
- BioNTech (2020). A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of Sars-CoV-2 RNA Vaccine Candidates against COVID-19 in Healthy Individuals. PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines) Protocol C4591001. November. [https://media.tghn.org/medialibrary/2020/11/C4591001\\_Clinical\\_Protocol\\_Nov2020\\_Pfizer\\_BioNTech.pdf](https://media.tghn.org/medialibrary/2020/11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020_Pfizer_BioNTech.pdf).
- Blumenthal, K. G., Robinson, L. B., Camargo, C. Jr., Shenoy, E. S., Banerji, A., Landman, A. B., Wickner, P. (2021) Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *Journal of the American Medical Association* 325(15):1562-1565. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3976>.
- Bonsell, D. (2021, January 10). Largest Multi-Site Distribution Complex in Defense Department Delivers for Operation Warp. Defense Logistics Agency. Retrieved January 27, 2021, from <https://www.dla.mil/AboutDLA/News/NewsArticleView/Article/2467282/largest-warehouse-in-defensedepartment-delivers-for-operation-warp-speed/>
- Bouabe, H. & Okkenhaug, K. (2013). Gene Targeting in Mice: a Review. *Methods in Molecular Biology* 2013; 1064: 315-336. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-601-6\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-601-6_23).
- Brown, R. B. (2021) Outcome Reporting Bias in COVID-19 mRNA Vaccine Clinical Trials. *Medicina (Kaunas)* 57(3): 199. <https://www.doi.org/10.3390/medicina57030199>.
- Buonsenso, D., Riitano, F., & Valentini, P. (2020). Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Related *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2(1), May 10, 2021



with SARS-CoV-2: Immunological Similarities with Acute Rheumatic Fever and Toxic Shock Syndrome. *Frontiers in Pediatrics* 8: 574. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00574>.

Bushman, D. M., Kaeser, G. E., Siddoway, B., Westra, J. W., Rivera, R. R., Rehen, S. K. ... Chun, J. (2015). Genomic Mosaicism with Increased Amyloid Precursor Protein (APP) Gene Copy Number in Single Neurons from Sporadic Alzheimers Disease Brains. *eLife* 4: e05116. <https://doi.org/10.7554/eLife.05116>.

Buzhdygana, T. P., DeOrec, B. J., Baldwin-Leclair, A., Bullock, T. A., McGary, H. M. ... Ramirez, S. H. (2020). The *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2(1), May 10, 2021 Page | 70 SARS-CoV-2 Spike Protein Alters Barrier Function in 2D Static and 3D Microfluidic in-Vitro Models of the Human Blood-Brain Barrier. *Neurobiology of Disease* 146: 105131. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131>.

CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration (2021, January 15). Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine—United States, December 14–23, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70(2): 46. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>.

CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration (2021, January 29). Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine—United States, December 21, 2020 -- January 10, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 70(4): 125-129. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>.

Campos, J. Slon, L., Mongkolsapaya, J., & Screaton, G. R. (2018). The Immune Response Against Flaviviruses. *Nature immunology* 19(11): 1189-1198. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0210-3>.

Carsetti, R., Zaffina, S., Piano Mortari, E., Terreri, S., Corrente, F., Capponi, C., ... & Locatelli, F. (2020). Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Frontiers in immunology*, 11, 3365. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.610300/full>

Carter, M. J., Fish, M., Jennings, A., Doores, K. J., Wellman, P., Seow, J., ... Shankar-Hari, M. (2020). Peripheral Immunophenotypes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Nature Medicine*, 26(11), 1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>.

Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. <https://covid.cdc.gov/covid-datatracker/#vaccinations>. Accessed 2/6/21.

Centers for Disease Control and Prevention, Prion Diseases. October 9, 2018. <https://www.cdc.gov/prions/index.html>.

Centers for Disease Control and Prevention (1990). Vaccine Adverse Events Reporting System [database]. Retrieved February 11, 2021 from <https://vaers.hhs.gov/about.html>

Chen, W., Yang, B., Li, Z., Wang, P., Chen, Y. & Zhou, H. (2020). Sudden Severe Thrombocytopenia in a Patient in the Recovery Stage of COVID-19. *Lancet Haematology* 7(8): e624. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30175-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30175-7).

Cifuentes-Diaz, C., Delaporte, C., Dautréaux, B., Charron, D. & Fardeau, M. (1992) Class II MHC Antigens in Normal Human Skeletal Muscle. *Muscle Nerve* 15(3): 295-302. <https://doi.org/10.1002/mus.880150307>.

Classen, J. B. (2021). Review of COVID-19 Vaccines and the Risk of Chronic Adverse Events Including Neurological Degeneration. *Journal of Medical-Clinical Research and Reviews* 5(4): 1-7. <https://foundationforhealthresearch.org/review-of-covid-19-vaccines-and-the-risk-of-chronic-adverse-events/>.

Corbett, K. S., Edwards, D.K., Leist, S. R., Abiona, O. M., Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, R. A. ... Graham, B. S. (2020) SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Design Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. *Nature* 586(7830): 567-571. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>.

Danielsson, R. & Eriksson, H. (2021, January 7). Aluminium Adjuvants in Vaccines -- A Way to Modulate the Immune Response. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. (Epub ahead of print) <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.008>.

Decock, M., Stanga, S., Octave, J.-N., Dewachter, I., Smith, S. O., Constantinescu, S. N., and Kienlen-Campard, P. (2016). Glycines from the APP GXXXG/GXXXA Trans- membrane Motifs Promote Formation of Pathogenic A Oligomers in Cells. *Frontiers in Aging Neuroscience* 8: 107. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00107>.

Dicks, M. D. J., Spencer, A. J., Edwards, N. J., Wadell, G., Bojang, %K., Gilbert, S.C., ... Cottingham, M. G. (2012). A Novel Chimpanzee Adenovirus Vector with Low Human Seroprevalence: Improved Systems for Vector Derivation and Comparative Immunogenicity. *PLoS ONE* 7(7): e40385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040385>.

Doshi, P. (2020). Will COVID-19 Vaccines Save Lives? Current Trials Aren't Designed to Tell Us. *BMJ* 371: m4037. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037>.

Doshi, P. (2021a). Peter Doshi: Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines—we need more details and the raw data. *BMJ blog*. Accessed 02/20/2021. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>

*International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2(1), May 10, 2021 Page | 71

Doshi, P. (2021b). Clarification: Pfizer and Moderna's "95% effective" Vaccines -- We Need More Details and the Raw Data. *BMJ blog*. Accessed 02/20/21. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/02/05/clarification-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>

Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., Cattalini, M., Greenbaum, A., Kanduc, D. ... Shoenfeld, Y. (2020). COVID-19 and Autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 19(8): 102597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289100/>

EMA Public Assessment Report on Pfizer-BioNTech Vaccine. (2020). Accessed 5/2/21. <https://www.documentcloud.org/documents/20516010-ema-assessment-report-12-21-2020#document/p35/a2023027>

Eroshenko, N., Gill, T., Keaveney, M. K., Church, G. M., Trevejo, J. M. & Rajaniemi, H. (2020). Implications of Antibody-dependent Enhancement of Infection for SARS-CoV-2 Countermeasures. *Nature Biotechnology* 38(7):

789-791. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0577-1>.

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. COVID-19 Vaccine Moderna. Common name: COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside-modified) Procedure. No. EMEA/H/C/005791/0000. March 11 2021. p. 47. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Firdessa-Fite, R. & Creusot, R. J. (2020). Nanoparticles versus Dendritic Cells as Vehicles to Deliver mRNA Encoding Multiple Epitopes for Immunotherapy. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development* 16: 50-62. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.10.015>.

Franke, C., Ferse, C., Kreye, J., Reincke, S. M., Sanchez-Sendin, E., Rocco, A., ... & Pruess, H. (2021). High Frequency of Cerebrospinal Fluid Autoantibodies in COVID-19 Patients with Neurological Symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 93: 415-419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>.

Fujiwara, Y., Wada, K. & Kabuta, T. (2017). Lysosomal Degradation of Intracellular Nucleic Acids -- Multiple Autophagic Pathways. *The Journal of Biochemistry* 161(2): 145-154. <https://doi.org/10.1093/jb/mvw085>.

Furer, V., Zisman, D., Kibari, A., Rimar, D., Paran, Y., & Elkayam, O. (2021). Herpes zoster Following BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases: a Case Series. *Rheumatology* keab345. April 12 [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab345>.

Galeotti, C., & Bayry, J. (2020). Autoimmune and Inflammatory Diseases Following COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(8), 413-414. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>.

Gallie, D. R., (1991) The Cap and Poly(A) Tail Function Synergistically to Regulate mRNA Translational Efficiency. *Genes & Development* 5: 2108-2116. <https://doi.org/10.1101/gad.5.11.2108>.

Ganson, N. J., Povsic, T. J., Sullenger, B. A., Alexander, J. H., Zelenkofske, S. L., ... Hershfield, M. S. (2016). Pre-existing Anti-Polyethylene Glycol Antibody Linked to First-Exposure Allergic Reactions to Pegnivacogin, A PEGylated RNA Aptamer. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137(5): 1610-1613. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.034>.

Garvey, L. H., & Nasser, S. (2020, December 17) Allergic Reactions to the First COVID-19 Vaccine: is Polyethylene Glycol (PEG) the Culprit? *British Journal of Anaesthesia*. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.020>.

Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S., & Ma, K. (2020). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 54(1): 12-16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301134>.

Gao, Z. W., Zhang, H. Z., Liu, C., & Dong, K. (2021). Autoantibodies in COVID-19: Frequency and Function. *Autoimmune Reviews* 20(3): 102754. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102754>.

Geuking, M. B., Weber, J., Dewannieux, M., Gorelik, E., Heidmann, T., Hengartner, H., ... Hangartner, L. (2009). Recombination of Retrotransposon and Exogenous RNA Virus Results in Nonretroviral cDNA Integration. *Science* 323(5912): 393-6. <https://doi.org/10.1126/science.1167375>.

Goddek, S. (2020). Vitamin D3 and K2 and Their Potential Contribution to Reducing the COVID-19 Mortality Rate. *International Journal of Infectious Diseases* 99: 286-290. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.080>.

[International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research](#) 2(1), May 10, 2021 Page | 72

Gordon, J. W., Scangos, G. A., Plotkin, D. J., Barbosa, J. A. & Ruddle, F.H. (1980). Genetic Transformation of Mouse Embryos by Microinjection of Purified DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 77: 7380-84. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7380>.

Grady, D. & Mazzei, P. (2021). Doctor's [Death](#) After COVID Vaccine Is Being Investigated. *New York Times* Jan. 12. <https://www.nytimes.com/2021/01/12/health/covid-vaccine-death.html>.

Grady, D. (2021). A Few Covid Vaccine Recipients Developed a Rare Blood Disorder. *New York Times* Feb. 8. <https://www.nytimes.com/2021/02/08/health/immune-thrombocytopenia-covid-vaccine-blood.html>.

Haidere, M. F., Ratan, Z. A., Nowroz, S., Zaman, S. B., Jung, Y. J., Hosseinzadeh, H., & Cho, J. Y. (2021). COVID-19 Vaccine: Critical Questions with Complicated Answers. *Biomolecules & therapeutics*, 29(1), 1. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.178>.

Hamad, I., Hunter, A. C., Szebeni, J. & Moghimi, S. M. (2008). Poly (Ethylene Glycol)s Generate Complement Activation Products in Human Serum through Increased Alternative Pathway Turnover and a MASP-2-Dependent Process. *Molecular immunology* 46(2): 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.08.276>.

Hawkes, R. A. (1964). Enhancement of the Infectivity of Arboviruses by Specific Antisera Produced in Domestic Fowls. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 42(4): 465-482. <https://doi.org/10.1038/icb.1964.44>.

Ho, W., Gao, M., Li, F., Li, J., Zhang, X.-Q. & Xu, X. (2021, January 18). Next-\_\_\_\_\_ Generation Vaccines: Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery. *Advanced Healthcare Materials* 10(8): e2001812. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001812>.

Hong, L., Wang, Z., Wei, X., Shi, J. & Li, C. (2020). Antibodies Against Polyethylene Glycol in Human Blood: A Literature Review. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 102: 106678. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106678>.

Hubert, B. Reverse Engineering the source code of the BioNTech/Pfizer SARS-CoV-2 Vaccine. Dec. 25, 2020. <https://berthub.eu/articles/posts/reverse-engineering-source-code-of-the-biontech-pfizer-vaccine/>

Idrees D, Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to Neurodegeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021; 554: 94-98. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.100>.

Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N. ... Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine* 383: 1920-31.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>.

Jacobs, J. & Armstrong, D. (2020, April 29) Trump's 'Operation Warp Speed' Aims to Rush Coronavirus Vaccine Bloomberg. Retrieved February 11 from <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-29/trump-soperation-warp-speed-aims-to-rush-coronavirus-vaccine>.

Jaenisch R. (1976). Germ Line Integration and Mendelian Transmission of the Exogenous Moloney Leukemia Virus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 73: 1260-1264.

<https://doi.org/10.1073/pnas.73.4.1260>.

Jansen, A. J. G., Spaan, T., Low, H. Z., Di Iorio D., van den Brand, J., Malte Tieke, M., ... van der Vries, E. (2020). Influenza-Induced Thrombocytopenia is Dependent on the Subtype and Sialoglycan Receptor and Increases with Virus Pathogenicity. Blood Advances 4(13): 2967-2978. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>.

Jiang, Y., Arase, N., Kohyama, M., Hirayasu, K., Suenaga, T., Jin, H., ... Hisashi Arase, H. (2013) Transport of Misfolded Endoplasmic Reticulum Proteins to the Cell Surface by MHC Class II Molecules. International Immunology 25(4): 235-246. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxs155>

Kaesler, G. E. & Chun, J. (2020). Mosaic Somatic Gene Recombination as a Potentially Unifying Hypothesis for Alzheimer's Disease. Frontiers in Genetics 11: 390. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00390>.

Kakarla, R., Hur, J., Kim, Y. J., Kim, J., and Chwa, Y.-J. (2020). Apoptotic Cell- derived Exosomes: Messages from Dying Cells. Experimental & Molecular Medicine 52: 16 <https://www.doi.org/10.1038/s12276-019-0362-8>.

Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, F. A., Ludwig, J., Kato, H., Akira, S. & Weissman, D. (2008). Incorporation of Pseudouridine Into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector With Increased Translational Capacity and

**International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research** 2(1), May 10, 2021 Page | 73

Biological Stability. Molecular Therapy 16(11): 1833-1840. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>.

Kelso, J. M. (2021) Anaphylactic Reactions to Novel mRNA SARS-CoV-2/COVID-19 Vaccines. Vaccine 39(6): 865–867. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.084>.

Kemp, S. A., Collier, D. A. Datir, R. P., Ferreira, I. A. T. M. Gayed, S., Jahun, A. ... Gupta, R. K. (2021) SARS-CoV-2 Evolution during Treatment of Chronic Infection. Nature 2021 Apr;592(7853):277-282.

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y>.

Khodakaram-Tafti, A. & Farjanikish, G. H. (2017) Persistent Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) Infection in Cattle Herds. Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University 18(3): 154-163.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674437/>.

Kosuri, S. & Church, G. M., Large-Scale de Novo DNA Synthesis: Technologies and Applications. Nature Methods 2014; 11 (5): 499–507. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2918>.

Koupenova, M., Corkrey, H. A., Vitseva, O., Manni, G., Pang, C. J., Clancy, L. ... Freedman, J. E. (2019). The Role of Platelets in Mediating a Response to Human Influenza Infection. Nature Communications 2019;10: 1780.

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x>.

Kozma, G. T., Mészáros, T., Vashegyi, I., Fülöp, T., Örfi, E., Dézsi, L., ... Szebeni, J. (2019). Pseudo-anaphylaxis to Polyethylene Glycol (PEG)-Coated Liposomes: Roles of Anti-PEG IgM and Complement Activation in a Porcine Model of Human Infusion Reactions. ACS Nano 13(8): 9315-9324. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b03942>.

Ku, C.-C., Chang, Y.-H., Chien, Y., & Lee, T.-L. (2016). Type I Interferon Inhibits Varicella-zoster Virus Replication by Interfering with the Dynamic Interaction between Mediator and IE62 within Replication Compartments. Cell & Bioscience 6: 21. <https://doi.org/10.1186/s13578-016-0086-6>.

Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B. ... Penninger, J. M. (2005). A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. Natural Medicine 11: 875-879.

<https://doi.org/10.1038/nm1267>.

Kudla, G., Lipinski, L., Caffin, F., Helwak, A., Zylicz, M. (2006) High Guanine and Cytosine Content Increases mRNA Levels in Mammalian Cells. PLOS Biology 4(6): e180. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040180>.

Kullaya, V., de Jonge, M. E., Langereis, J. D., van der Gaast-de Jongh, C. E., Büll, C., Adema, G. J. ... van der Ven, A. J. (2018). Desialylation of Platelets by Pneumococcal Neuraminidase A Induces ADP-Dependent Platelet Hyperreactivity. Infection and Immunity 86(10): e00213-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00213-18>.

Lambrecht, B. N., Kool, M., Willart, M. A. M. & Hammad, H. (2009). Mechanism of Action of Clinically Approved Adjuvants. Current opinion in immunology 21.1 (2009): 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.01.004>.

Lazzaro, S., Giovani, C., Mangiavacchi, S., Magini, D., Maione, D., Baudner, B., ... Buonsanti, C. (2015). CD8 T-cell Priming upon mRNA Vaccination is Restricted to Bone-marrow-derived Antigen-presenting Cells and May Involve Antigen Transfer from Myocytes. Immunology 146: 312-326. <https://doi.org/10.1111/imm.12505>.

Michael Klompas, Steve Bernstein, and Harvard Pilgrim Health Care, Inc. 2010. "Electronic Support for Public Health– Vaccine Adverse Event Reporting System (ESP-VAERS)." Rockville, MD: Harvard Pilgrim Health Care, Inc.

<https://healthit.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf>.

Lederer, K., Castaño, D., Gómez Atria, D., Oguin T. H., III, Wang, S., Manzoni, T. B., ... (2020). SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Foster Potent Antigen-Specific Germinal Center Responses Associated with Neutralizing Antibody Generation. Immunity 53: 1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.009>.

Lee, S. H., Cha, J. M., Lee, J. I., Joo, K. R., Shin, H. P., Baek, I. H. ... Cho, J. L. (2015). Anaphylactic Shock Caused by Ingestion of Polyethylene Glycol. Intestinal research 13(1): 90-94. <https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.90>.

Lee, W. S., Wheatley, A. K., Kent, S. J. & DeKosky, B. J. (2020). Antibody-Dependent Enhancement and SARS-CoV-2 Vaccines and Therapies. Nature Microbiology 5(10): 1185-1191. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>.

Lema Tomé, C. M., Tyson, T., Rey, N. L., Grathwohl, S., Britschgi, M. and Brundin, P. (2013). Inflammation and  $\alpha$ -Synuclein Prion-like Behavior in Parkinson's Disease – Is There a Link? Molecular Neurobiology 47: 561-574.

<https://www.doi.org/10.1007/s12035-012-8267-8>.

Lesbats, P., Engelman, A. N. & Cherepanov, P. (2016). Retroviral DNA Integration. Chemical Reviews 2016 116(20):



International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research 2(1), May 10, 2021 Page | 74  
12730012757. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00125>.

Liang, J., Zhu, H., Wang, X., Jing, B., Li, Z., Xia, X. ... Sun, B. (2020). Adjuvants for Coronavirus Vaccines. *Frontiers in Immunology* 11: 2896. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589833>.

Lila, A. S., Shimizu, A. T. & Ishida, T. (2018). PEGylation and Anti-PEG Antibodies. *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems*. Woodhead Publishing 51-68. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101750-0.00003-9>.

Limanaqi, F., Letizia Busceti, C., Biagioni, F., Lazzeri, G., Forte, M., Schiavon, S. ... Fornai, F. (2020). Cell Clearing Systems as Targets of Polyphenols in Viral Infections: Potential Implications for COVID-19 Pathogenesis.

*Antioxidants* 9: 1105. <https://doi.org/10.3390/antiox9111105>.

Lindsay, K. E., Bhosle, S. M., Zurla, C., Beyersdorf, J., Rogers, K. A., Vanover D. & Xiao, P. (2019). Visualization of Early Events in mRNA Vaccine Delivery in Non-Human Primates via PET-CT and Near-Infrared Imaging.

*Nature Biomedical Engineering* 3: 371-380. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0378-3>.

Lipp, E., von Felten, A., Sax, H., Mller, D. & Berchtold, P. (1998). Antibodies Against Platelet Glycoproteins and Antiphospholipid Antibodies in Autoimmune Thrombocytopenia. *European Journal of Haematology* 60(5): 283-8.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1998.tb01041.x>.

Liu, L., Wei, Q., Lin, Q., Fang, J., Wang, H., Kwok, H., ... Chen, Z. (2019). Anti-spike IgG Causes Severe Acute Lung Injury by Skewing Macrophage Responses During Acute SARS-CoV Infection. *JCI Insight* 4(4): e123158.

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>.

Liu, M. A. (2019). A Comparison of Plasmid DNA and mRNA as Vaccine Technologies. *Vaccines (Basel)* 7(2): 37.

<https://doi.org/10.3390/vaccines7020037>.

Liu, S., Hossinger, A., Gbbels, S., and Ina M. Vorberga, I. M. (2017). Prions on the Run: How Extracellular Vesicles Serve as Delivery Vehicles for Self-templating Protein Aggregates. *Prion* 11(2): 98-112.

<https://www.doi.org/10.1080/19336896.2017.1306162>.

Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Zhang, X., Fontes-Garfias, C. R., Swanson, K. A. ... Shi, P.-Y. (2021). Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med* 384: 1466-1468. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017>.

Louis, N., Eveleigh, C., Graham, F. L. (1997) Cloning and Sequencing of the Cellular-Viral Junctions from the Human Adenovirus Type 5 Transformed 293 Cell Line. *Virology* 233: 423-429. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8597>.

Lu, J., Lu, G., Tan, S., Xia, J., Xiong, H., Yu, X. ... Lin, J. (2020). A COVID-19 mRNA Vaccine Encoding SARS-CoV-2 Virus-like Particles Induces a Strong Antiviral-like Immune Response in Mice. *Cell Research* 30: 936-939.

<https://doi.org/10.1038/s41422-020-00392-7>.

Lu, L., Li, J., Moussaoui, M. & Boix, E. (2018). Immune Modulation by Human Secreted RNases at the Extracellular Space. *Frontiers in Immunology* 9: 1012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01012>.

Lu, L. L., Suscovich, T. J., Fortune, S. M. & Alter G. (2018b). Beyond Binding: Antibody Effector Functions in Infectious Diseases. *Nature Reviews Immunology* 18(1): 46-61. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.106>.

Lucchetti, D., Santini, G., Perelli, L., Ricciardi-Tenore, C., Colella, F., Mores, N., ... Montuschi, P. (2021). Detection and Characterization of Extracellular Vesicles in Exhaled Breath Condensate and Sputum of COPD and Severe Asthma Patients. *European Respiratory Journal* Apr 1; 2003024. [Epub ahead of print].

<https://www.doi.org/10.1183/13993003.03024-2020>.

Luganini, A. & Griboaud, G. (2020). Retroviruses of the Human Virobiota: The Recycling of Viral Genes and the Resulting Advantages for Human Hosts During Evolution. *Frontiers in Microbiology* 11: 1140.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01140>.

Lyons-Weiler, J. (2020). Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-19 via Autoimmunity. *Journal of Translational Autoimmunity* 3: 100051.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909020300186>.

Mahose, E. (2021) Covid-19: Booster Dose will be Needed in Autumn to Avoid Winter Surge, Says Government Adviser. *BMJ* 372: n664. <https://doi.org/10.1136/bmj.n664>.

Marino, M., Scuderi, F., Provenzano, C. & Bartocioni, E. (2011) Skeletal Muscle Cells: from Local Inflammatory Response to Active Immunity. *Gene Therapy* 18: 109-116. <https://doi.org/10.1038/gt.2010.124>.

International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research 2(1), May 10, 2021 Page | 75

Matsuno, H., Yudoh, K., Katayama, R., Nakazawa, F., Uzuki, M., Sawai, T., ... Kimura, T. (2002). The Role of TNF- $\alpha$  in the Pathogenesis of Inflammation and Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis (RA): a Study Using a Human RA/SCID Mouse Chimera. *Rheumatology (Oxford)* 41(3): 329-37.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.3.329>.

McClintock, B. (1965). Components of Action of the Regulators Spm and Ac. Carnegie Institution of Washington Year Book 64: 527-536. <http://repository.cshl.edu/id/eprint/34634/>.

McNeil, M. M., Weintraub, E. S., Duffy, J., Sukumaran, L., Jacobsen, S. J., Klein, N. P. ... DeStefano, F. (2016). Risk of Anaphylaxis after Vaccination in Children and Adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137(3): 868-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>.

Mehta, N., Sales, R. M., Babagbemi, K., Levy, A. D., McGrath, A. L., Drotman, M. & Dodelzon, K. (2021). Unilateral axillary Adenopathy in the setting of COVID-19 vaccine. *Clinical Imaging* 75: 12-15.

<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.01.016>.

Mi, S., Lee, X., Li, X., Veldman, G. M., Finnerty, H., Racie, L. ... McCoy, J. M. (2000). Syncytin is a Captive Retroviral Envelope Protein Involved in Human Placental Morphogenesis. *Nature* 403(6771): 785-9.

<https://doi.org/10.1038/35001608>.

Moderna. mRNA Platform: Enabling Drug Discovery & Development. 2020. <https://www.modernatx.com/mrnatechnology/mrna-platform-enabling-drug-discovery-development>

Mohamed, M., Lila, A. S., Shimizu, T., Alaaeldin, E., Hussein, A., Sarhan, H. A., Szebeni, J. & Ishida, T.



- (2019). PEGylated Liposomes: Immunological Responses. *Science and Technology of Advanced Materials* 20(1): 710-724. <https://doi.org/10.1080/14686996.2019.1627174>.
- Morens, D. M. (1994). Antibody-dependent Enhancement of Infection and the Pathogenesis of Viral Disease. *Clinical Infectious Diseases* 19(3): 500-512. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.3.500>.
- Mueller, B. K., Subramaniam, S., and Senes, A. (2014). A Frequent, GxxxG-mediated, Transmembrane Association Motif is Optimized for the Formation of Interhelical  $\alpha$ -H Hydrogen Bonds. *PNAS* E888-E895. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319944111>.
- National Institutes of Health (December 11, 2020). NIH-Moderna COVID-19 Vaccine Shows Promising Interim Results. NIH Record Vol. LXXII, No. 25. Retrieved January 27, 2021 from <https://nihrecord.nih.gov/2020/12/11/nih-moderna-covid-19-vaccine-shows-promising-interim-results>
- Navarra, A., Albani, E., Castellano, S., Arruzzolo L., & Levi-Setti P. E. (2020). Coronavirus Disease-19 Infection: Implications on Male Fertility and Reproduction. *Frontiers in Physiology* 11: 574761. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2020.574761>.
- Ndeupen, S., Qin, Z., Jacobsen, S., Estanbouli, H., Bouteau, A., & Igyártó, B.Z. (2021) The mRNA-LNP Platform's Lipid Nanoparticle Component Used in Preclinical Vaccine Studies is Highly Inflammatory. *bioRxiv* 2021.03.04.430128. <https://doi.org/10.1101/2021.03.04.430128>.
- Norling, K., Bernasconi, V., Hernández, V. A., Parveen, N., Edwards, K., Lycke, N. Y. ... Bally, M. (2019). Gel Phase 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine-Based Liposomes Are Superior to Fluid Phase Liposomes at Augmenting Both Antigen Presentation on Major Histocompatibility Complex Class II and Costimulatory Molecule Display by Dendritic Cells in Vitro. *ACS Infectious Diseases* 5(11): 1867-1878. <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.9b00189>.
- Oller, J. W., Jr. (2010). The Antithesis of Entropy: Biosemiotic Communication from Genetics to Human Language with Special Emphasis on the Immune Systems. *Entropy* 12: 631-705. <https://www.doi.org/10.3390/e12040631>.
- Palucka, A. K., Blanck, J. P., Bennett, L., Pascual, V., Banchereau, J. (2005) Cross-regulation of TNF and IFN- $\alpha$  in Autoimmune Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 102: 3372-3377. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408506102>.
- Pellionisz, A. J. (2012). The Decade of Fractogene: From Discovery to Utility - Proofs of Concept Open Genome-Based Clinical Applications. *International Journal of Systemics, Cybernetics and Informatics* 12-02: 17-28. [http://www.junkdna.com/pellionisz\\_decade\\_of\\_fractogene.pdf](http://www.junkdna.com/pellionisz_decade_of_fractogene.pdf).
- Peron, J. P. S. & Nakaya, H. (2020). Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). *Clinics (Sao Paulo)* 75: e1912. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1912>.
- International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research** 2(1), May 10, 2021 Page | 76
- Pittoggi, C., Beraldi, R., Sciamanna, I., Barberi, L., Giordano, R., Magnano, A. R. & Spadafora C (2006). Generation of Biologically Active Retro-genes upon Interaction of Mouse Spermatozoa with Exogenous DNA. *Molecular Reproduction and Development* 73(10): 1239-46. <https://doi.org/10.1002/mrd.20550>.
- Povsic, T. J., Lawrence, M. G., Lincoff, A. M., Mehran, R., Rusconi, C. P. ... REGULATE-PCI Investigators. (2016). Pre-existing Anti-PEG Antibodies are Associated with Severe Immediate Allergic Reactions to Pegnivacogin, a PEGylated Aptamer. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138(6): 1712-1715. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.058>.
- Pray, L. (2008) Transposons, or Jumping Genes: Not Junk DNA? *Nature Education* 1(1): 32. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/transposons-or-jumping-genes-not-junk-dna-1211/>.
- Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie *Science* 216(4542): 136-44. <https://www.doi.org/10.1126/science.6801762>.
- Puga, I., Cols, M., Barra, C. M., He, B., Cassis, L., Gentile, M. ... Cerutti, A. (2011). B Cell-helper Neutrophils Stimulate the Diversification and Production of Immunoglobulin in the Marginal Zone of the Spleen. *Natural Immunology* 13(2): 170-80. <https://doi.org/10.1038/ni.2194>.
- Pushparajah, D., Jimenez, S., Wong, S., Alattas, H., Nafissi, N. & Slavcev, R. A. (2021) Advances in Gene-Based Vaccine Platforms to Address the COVID-19 Pandemic. *Advanced Drug Delivery Reviews* 170: 113-141. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.003>.
- Rico-Campà, A., Martínez-González, M. A., Alvarez-Alvarez, I., de Deus Mendonça, R., de la Fuente-Arrillaga, C., Gómez-Donoso, C. & Bes-Rastrollo, M. (2019). Association Between Consumption of Ultra-Processed Foods and All Cause Mortality: SUN Prospective Cohort Study. *Journal of Infection and Public Health* 13(10): 1373-1380. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>.
- Rocha, E. P. C. & Danchin, A (2002) Base Composition Bias Might Result from Competition for Metabolic Sarohan, A. R. (2020). COVID-19: Endogenous Retinoic Acid Theory and Retinoic Acid Depletion Syndrome. *Medical Hypotheses* 144: 110250. <https://www.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110250>.
- Schiaffino, M. T., Di Natale, M., García-Martínez, E., Navarro, J., Muñoz-Blanco, J. L., Demelo-Rodríguez, P., & Sánchez-Mateos, P. (2020). Immunoserologic Detection and Diagnostic Relevance of Cross-reactive Autoantibodies in Coronavirus Disease 2019 Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 222(9), 1439-1443. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa485>.
- Schlake, T., Thess, A., Fotin-Mleczek, M. & Kallen, K.-J. (2012). Developing mRNA-vaccine technologies, *RNA Biology* 9: 1319-1330. <https://doi.org/10.4161/rna.22269>.
- Sellaturay, P., Nasser, S., & Ewan, P. (2020). Polyethylene Glycol (PEG)-Induced Anaphylactic Reaction During Bowel Preparation. *ACG Case Reports Journal* 2(4) 216-217. <https://doi.org/10.14309/crj.2015.63>.
- Sellaturay, P., Nasser, S., & Ewan, P. (2020). Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 9(2): 670-675.

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.029>.

Shaw, C.A. (2021). The Age of COVID-19: Fear, Loathing, and the New Normal. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 1: 98-142. <https://ijvtp.com/index.php/IJVTPr/article/view/11>.

Shukla, R., Ramasamy, V., Shanmugam, R. K., Ahuja, R. & Khanna, N. (2020). Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10: 572681.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572681>.

Slimani, Y., Abbassi, R., El Fatoiki, F. Z., Barrou, L., & Chiheb, S. (2021). Systemic Lupus Erythematosus and Varicella-Like Rash Following COVID-19 in a Previously Healthy Patient. *Journal of Medical Virology* 93(2): 1184-1187.

<https://doi.org/10.1002/jmv.26513>.

Steele, E. J., Gorczynski, R. M., Lindley, R. A., Liu, Y., Temple, R., Tokoro, G., ... Wickramasinghe, N. C. (2019).

Lamarck and Panspermia - On the Efficient Spread of Living Systems Throughout the Cosmos. *Progress in*

*Biophysics and Molecular Biology* 149: 10-32. <https://doi.org/10.1016/j.phiomolbio.2019.08.010>.

*International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2(1), May 10, 2021 Page | 77

Steiner, J. A., Angot, E., and Brundin, P. (2011). A Deadly Spread: Cellular Mechanisms of  $\alpha$ -Synuclein Transfer. *Cell Death and Differentiation* 18: 1425-1433. <https://www.doi.org/10.1038/cdd.2011.53>.

Stokes, A., Pion, J., Binazon, O., Laffont, B., Bigras, M., Dubois, G. ... Rodriguez L.-A. (2020). Nonclinical Safety Assessment of Repeated Administration and Biodistribution of a Novel Rabies Self-amplifying mRNA Vaccine in Rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 113: 104648. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104648>.

Su, J. R., Moro, P. L., Ng, C. S., Lewis, P. W., Said, M. A., & Cano, M.V. (2019). Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143(4): 1465-1473. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1003>.

Sun, R.-J. & Shan, N.-N. (2019). Megakaryocytic Dysfunction in Immune Thrombocytopenia is Linked to Autophagy. *Cancer Cell International* 19: 59. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0779-0>.

Suzuki, Y. J. & Gychka, S. G. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. *Vaccines* 9: 36.

<https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>.

Suzuki, Y. J. (2020). The Viral Protein Fragment Theory of COVID-19 Pathogenesis. *Medical Hypotheses* 144: 110267.

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110267>.

Suzuki, Y. J., Nikolaenko, S. I., Dibrova, V. A., Dibrova, Y. V., Vasylyk, V. M., Novikov, M. Y. ... Gychka, S. G. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein-Mediated Cell Signaling in Lung Vascular Cells. *Vascular Pharmacology* 137: 106823.

<https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>.

Suzuki, Y.J., Nikolaenko, S.I., Dibrova, V.A., Dibrova, Y.V., Vasylyk, V.M., Novikov, M.Y. ... Gychka, S.G. (2020). SARS-CoV-2 Spike Protein-Mediated Cell Signaling in Lung Vascular Cells. *Vascular Pharmacology* 137: 106823.

<https://www.doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>.

Takada, A., Feldmann, H., Ksiazek, T. G. & Kawaoka, Y. (2003). Antibody-Dependent Enhancement of Ebola Virus Infection. *Virology* 77(13): 7539-7544. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.13.7539-7544.2003>.

Temin, H. M. and Mizutani, S. (1970). RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous Sarcoma Virus. *Nature* 226: 1211-3. <https://www.doi.org/10.1038/2261211a0>.

Tetz, G. and Tetz, V. (2020). SARS-CoV-2 Prion-Like Domains in Spike Proteins Enable Higher Affinity to ACE2. *Preprints* 2020030422. <https://www.doi.org/10.20944/preprints202003.0422.v1>.

Tetz, G. and Tetz, V. (2018). Prion-like Domains in Eukaryotic Viruses. *Scientific Reports* 8: 8931.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-27256-w>.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. (2020, June) Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry.

Retrieved February 11, 2021 from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>.

US Food and Drug Administration (2021). Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers). <https://www.fda.gov/media/144413>

Verma, S., Saksena, S. & Sadri-Ardekani, H. (2020). ACE2 Receptor Expression in Testes: Implications in Coronavirus Disease 2019 Pathogenesis. *Biology of Reproduction* 103(3): 449-451. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa080>.

Vlachoyiannopoulos, P. G., Magira, E., Alexopoulos, H., Jahaj, E., Theophilopoulou, K., Kotanidou, A., & Tzioufas, A. G. (2020). Autoantibodies Related to Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases in Severely Ill Patients with COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(12): 1661-1663. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>.

Vaidya, M. and Sugaya, K. (2020). DNA Associated with Circulating Exosomes as a Biomarker for Glioma. *Genes* 11: 1276. <https://www.doi.org/10.3390/genes11111276>.

Vojdani, A., & Kharrazian, D. (2020). Potential Antigenic Cross-Reactivity Between SARS-CoV-2 and Human Tissue with a Possible Link to an Increase in Autoimmune Diseases. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* 217: 108480.

<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.

Vojdani, A., Vojdani, E., & Kharrazian, D. (2021). Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins with Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology* 11: 3679. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>.

Wadhwa, A., Aljabbari, A., Lokras, A., Foged, C. & Thakur, A. (2020). Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-based Vaccines. *Pharmaceutics* 12(2): 102. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020102>.

Wallukat, G., Hohberger, B., Wenzel, K., Fürst, J., Schulze-Rothe, S., Wallukat, A. ... Müller, J. (2021). Functional Autoantibodies against G-protein Coupled Receptors in Patients with Persistent Post-COVID-19 Symptoms.

- Journal of Translational Autoimmunity 4: 100100. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>.
- Walter, U., Tsiberidou, P., Kersten, M., Storch, A., and Lohle, M. (2018). Atrophy of the Vagus Nerve in Parkinsons Disease Revealed by High-resolution Ultrasonography. *Frontiers in Neurology* 9:805. <https://www.doi.org/10.3389/fneur.2018.00805>.
- Wan, Y., Shang, J., Sun, S., Tai, W., Chen, J., Geng, Q., ... & Li, F. (2020). Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *Journal of virology*, 94(5). <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>.
- Wang, C.-Y., Ma, S., Bi, S.-J., Su, L., Huang, S.-Y. ... Peng, J. (2019). Enhancing Autophagy Protects Platelets in Immune Thrombocytopenia Patients. *Ann Transl Med* 7(7): 134. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.04>.
- Wang, Z., Troilo, P. J., Wang, X., Griffiths, T.G. II, Pacchione, S. J., Barnum, A. B., ... Ledwith, B. J. (2004). Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Therapy* 11: 711-721. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302213>.
- Wang, Z. & Xu, X. (2020). ScRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, a Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 9: 920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>.
- Weickenmeier, J., Jucker, M., Goriely, A., and Kuhl, E. (2019). A Physics-based Model Explains the Prion-like Features of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 124: 264-281. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2018.10.013>.
- Weiner, A. M. (2002). SINEs and LINEs: the Art of Biting the Hand that Feeds You. *Current Opinions in Cell Biology* 14(3): 343-50. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(02\)00338-1](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(02)00338-1).
- Wikipedia contributors. (2021, February 13). ELISA. Retrieved February 16, 2021, from Wikipedia, The Free Encyclopedia. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=ELISA&oldid=1006455262>.
- World Health Organization (2021, January 19). mRNA-1273 Vaccine (Moderna) Against COVID-19 Background Document: Draft Prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 vaccines. No. WHO/2019-nCoV/vaccines/mRNA-1273/2021.1. <https://policycommons.net/artifacts/1424630/mrna-1273-vaccine-moderna-against-covid-19-backgrounddocument/>
- World Health Organization. (2021, January 14). Background document on mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338671>.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O. ... Graham, B. S. (2020). Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science* 2020; 367: 1260-3. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
- Wu, F., Yan, R., Liu, M., Liu, Z., Wang, Y., Luan, D., ... Huang, J. (2020). Antibody-Dependent Enhancement (ADE) of SARS-CoV-2 Infection in Recovered COVID-19 Patients: Studies Based on Cellular and Structural Biology Analysis. medRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.10.08.20209114>.
- Wylon, K. Sabine Dölle, S., & Margitta Worm, M. (2016). Polyethylene Glycol as a Cause of Anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 12(1): 1-3. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0172-7>.
- Xu, S., Yang, K., Li, R. & Zhang, L. (2020) mRNA Vaccine Era -- Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *International Journal of Molecular Science* 21(18): 6582. <https://doi.org/10.3390/ijms21186582>.
- Yang, Q. & Lai, S. K. (2015). Anti-PEG Immunity: Emergence, Characteristics, and Unaddressed Questions. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* 7(5): 655-677.
- International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research** 2(1), May 10, 2021 Page | 79  
<https://doi.org/10.1002/wnan.1339>.
- Young, R., Bekele, T., Gunn, A., Chapman, N., Chowdhary, V., Corrigan, K., ... Yamey, G. (2018). Developing New Health Technologies for Neglected Diseases: A Pipeline Portfolio Review and Cost Model. *Gates Open Res* 2:23. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.12817.2>.
- Zaman, M. (2021). COVID Vaccine Booster Shots Are Coming — Here's What to Know. <https://www.msn.com/enus/health/medical/covid-vaccine-booster-shots-are-coming-here-s-what-to-know/ar-BB1foY4s>. Accessed 5/1/2021.
- Zamani, B., Moeini Taba, S.-M. & Shayestehpour, M. (2021). Systemic Lupus Erythematosus Manifestation Following COVID-19: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports* 15(1): 1-4. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02582-8>.
- Zeng, C., Zhang, C., Walker, P. G. & Dong, Y. (2020). Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology* June 2. [Epub ahead of print]. [https://doi.org/10.1007/82\\_2020\\_217](https://doi.org/10.1007/82_2020_217).
- Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M. I., Hughes, S. H., Young, R. A. & Jaenisch, R. (2021). Reverse-transcribed SARSCoV-2 RNA can Integrate into the Genome of Cultured Human Cells and can be Expressed in Patient-derived Tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118(21): e2105968118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>.
- Zhang, X. W. & Yap, Y. L. (2004). The 3D Structure Analysis of SARS-CoV S1 Protein Reveals a Link to Influenza Virus Neuraminidase and Implications for Drug and Antibody Discovery. *Theochemistry* 681(1): 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.04.065>.
- Zhou, Z.-H., Stone, C. A., Jr., Jakubovic, B., Phillips, E. J., Sussman, G., Park, J.-M. ... Kozlowski, S. (2020). Anti-PEG IgE in Anaphylaxis Associated with Polyethylene Glycol. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice* ;9(4): 1731-1733.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.011>.
- Zimmer, C., Corum, J., Wee, S.-L. Coronavirus Vaccine Tracker. *New York Times*. Updated Jan. 28, 2021. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.

*Übersetzung aus dem Englischen (ohne jede Gewähr) Dr. Wolfgang Wodarg*  
*Im Zweifel kann [hier der Originaltext](#) geladen werden.*

Zuo, Y., Estes, S. K., Ali, R. A., Gandhi, A. A., Yalavarthi, S., Shi, H., ... & Knight, J. S. (2020). Prothrombotic Autoantibodies in Serum from Patients Hospitalized with COVID-19. *Science Translational Medicine*, 12(570): eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>.

## Legal Disclaimer

The information on the website and in the IJVTPr is not intended as a diagnosis, recommended treatment, prevention, or cure for any human condition or medical procedure that may be referred to in any way. Users and readers who may be parents, guardians, caregivers, clinicians, or relatives of persons impacted by any of the morbid conditions, procedures, or protocols that may be referred to, must use their own judgment concerning specific applications. The contributing authors, editors, and persons associated in any capacity with the website and/or with the journal disclaim any liability or responsibility to any person or entity for any harm, financial loss, physical injury, or other penalty that may stem from any use or application in any context of information, conclusions, research findings, opinions, errors, or any statements found on the website or in the IJVTPr. The material presented is freely offered to all users who may take an interest in examining it, but how they may choose to apply any part of it, is the sole responsibility of the viewer/user. If material is quoted or reprinted, users are asked to give credit to the source/author and to conform to the non-commercial, no derivatives, requirements of the [Creative Commons License 4.0 NC ND](#).

Erschienen in.

[\*International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research\*2\(1\), May 10, 2021,](#)  
*Seiten 38 bis 79*