



# Angeborene Immunsuppression durch SARS-CoV-2-mRNA-Impfungen: Die Rolle von G-Quadruplexen, Exosomen und MicroRNAs

Stephanie Seneff und <sup>Peter</sup> [A.](#) , McCullough , <sup>d</sup> Greg Nah <sup>geb</sup> , Anthony M. Kyriakopoulos <sup>c</sup> ,

**Zeig mehr**

Umriss | Teilen Zitieren

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113008>

Erhalten Sie Rechte und Inhalte

Unter einer Creative Commons [-Lizenz](#)

*Uneingeschränkter Zugang*

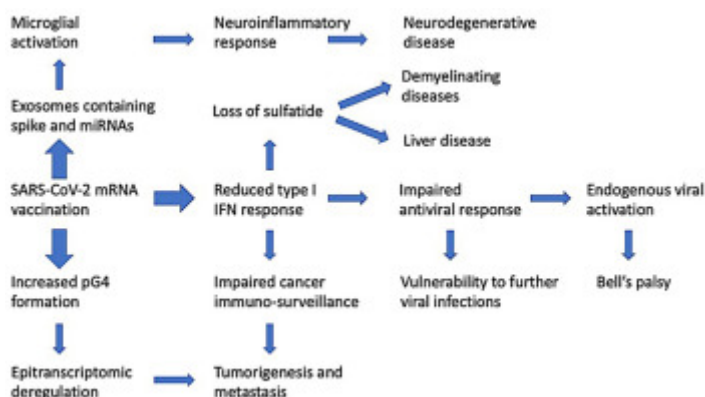
## Höhepunkte

- mRNA-Impfstoffe fördern die nachhaltige Synthese des SARS-CoV-2-Spike-Proteins.
- Das Spike-Protein ist neurotoxisch und beeinträchtigt DNA-Reparaturmechanismen.
- Die Unterdrückung von Interferonreaktionen vom Typ I führt zu einer Beeinträchtigung der angeborenen Immunität.
- Die mRNA-Impfstoffe verursachen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten und Krebs.
- Die Codon-Optimierung führt zu G-reicher mRNA, die unvorhersehbare komplexe Wirkungen hat.

## Abstrakt

Die mRNA SARS-CoV-2-Impfstoffe wurden als Reaktion auf die Krise der öffentlichen Gesundheit von Covid-19 auf den Markt gebracht. Die Verwendung von mRNA-Impfstoffen im Zusammenhang mit Infektionskrankheiten hat keinen Präzedenzfall. Die vielen Veränderungen in der Impfstoff-mRNA verbergen die mRNA vor der zellulären Abwehr und fördern eine längere biologische Halbwertszeit und eine hohe Produktion von Spike-Protein. Die Immunantwort auf den Impfstoff unterscheidet sich jedoch stark von der auf eine SARS-CoV-2-Infektion. In diesem Artikel legen wir Beweise dafür vor, dass eine Impfung eine tiefgreifende Beeinträchtigung der Typ-I-Interferon-Signalübertragung hervorruft, die verschiedene nachteilige Folgen für die menschliche Gesundheit hat. Immunzellen, die die Impfstoff-Nanopartikel aufgenommen haben, setzen eine große Anzahl von Exosomen in den Kreislauf frei, die Spike-Protein zusammen mit kritischen microRNAs enthalten, die eine Signalantwort in Empfängerzellen an entfernten Stellen induzieren. Wir identifizieren auch potenzielle tiefgreifende Störungen in der regulatorischen Kontrolle der Proteinsynthese und der Krebsüberwachung. Diese Störungen haben möglicherweise einen kausalen Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, Myokarditis, Immunthrombozytopenie, Bell-Lähmung, Lebererkrankung, beeinträchtigter adaptiver Immunität, beeinträchtigter DNA-Schadensreaktion und Tumorentstehung. Wir zeigen Beweise aus der VAERS-Datenbank, die unsere Hypothese stützen. Wir glauben, dass eine umfassende Risiko-Nutzen-Bewertung der mRNA-Impfstoffe sie als positiven Beitrag zur öffentlichen Gesundheit in Frage stellt. beeinträchtigte DNA-Schadensantwort und Tumorentstehung. Wir zeigen Beweise aus der VAERS-Datenbank, die unsere Hypothese stützen. Wir glauben, dass eine umfassende Risiko-Nutzen-Bewertung der mRNA-Impfstoffe sie als positiven Beitrag zur öffentlichen Gesundheit in Frage stellt. beeinträchtigte DNA-Schadensantwort und Tumorentstehung. Wir zeigen Beweise aus der VAERS-Datenbank, die unsere Hypothese stützen. Wir glauben, dass eine umfassende Risiko-Nutzen-Bewertung der mRNA-Impfstoffe sie als positiven Beitrag zur öffentlichen Gesundheit in Frage stellt.

## Grafische Zusammenfassung



[Herunterladen : Hochauflösendes Bild herunterladen \(157 KB\)](#)

[Herunterladen : Bild in voller Größe herunterladen](#)

## Schlüsselwörter

SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe; Typ-I-Interferon-Antwort; Exosomen; G-Quadruplexe; microRNAs; Krebs

---

### 1 . Einführung

Die Impfung ist ein Versuch, nicht-pathogenes Material zu verwenden, um die immunologische Reaktion einer natürlichen Infektion nachzuahmen, wodurch Immunität im Falle einer Pathogenexposition verliehen wird. Dieses Ziel wurde hauptsächlich durch die Verwendung von Impfstoffen sowohl mit ganzen Organismen als auch mit attenuierten Viren verfolgt. Die Verwendung von Virusfragmenten oder ihren Proteinprodukten, die als „Subunit-Impfstoffe“ bezeichnet werden, war technisch anspruchsvoller ( [Bhurani et al., 2018](#) ). In jedem Fall ist eine implizite Annahme hinter der Durchführung einer Impfkampagne, dass der Impfstoff die Wirkung einer „gutartigen Infektion“ verleiht, das Immunsystem gegen eine zukünftige Exposition aktiviert und gleichzeitig die gesundheitlichen Auswirkungen einer tatsächlichen Infektion vermeidet.

Ein Großteil der Literatur zu diesem Thema im Zusammenhang mit COVID-19 legt nahe, dass die Immunantwort auf eine mRNA-basierte Impfung einer natürlichen Infektion ähnelt. Eine Preprint-Studie ergab „eine hohe Immunogenität des BNT162b2-Impfstoffs im Vergleich zu einer natürlichen Infektion“. Die Autoren stellten fest, dass es trotz quantitativer Unterschiede viele qualitative Ähnlichkeiten gibt ( [Psichogiou et al., 2021a](#) ). [Jhaveri \(2021\)](#) schlägt vor, dass mRNA-Impfstoffe das tun, was eine Infektion mit dem Virus tut: „Das Protein wird genauso produziert und präsentiert wie eine natürliche Infektion“ ( [Jhaveri, 2021](#) ). Die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) argumentieren auf der Grundlage von Antikörpertitern, die durch eine vorherige Infektion im Vergleich zu einer Impfung zusätzlich zur Produktion von Gedächtnis-B-Zellen erzeugt wurden, um zu argumentieren, dass die Immunantwort auf eine Impfung der Reaktion auf eine natürliche entspricht Infektion ( [Centers for Disease Control and Prevention, 2021a](#) ). Es ist diese Ähnlichkeit in der humoralen Immunantwort auf eine Impfung gegenüber einer natürlichen Infektion, gepaart mit Studien- und Beobachtungsdaten, die ein verringertes Infektionsrisiko nach einer Impfung zeigen, die als Rechtfertigung für die Massenimpfkampagne steht.

Unser Artikel fasst die aktuelle Literatur zu mRNA und ihren Auswirkungen auf die Molekularbiologie in menschlichen Zellen zusammen. Wir erkennen an, dass es in dieser aufstrebenden Phase der mRNA-Technologie ein breites Spektrum an Meinungen gibt. Angesichts ihres weit verbreiteten Einsatzes vor der grundlegenden Arbeit an so vielen der hier diskutierten Mechanismen glauben wir, dass unsere Arbeit wichtig ist, um ein breites Verständnis gegenwärtiger und zukünftiger Übersichtsarbeiten zu vermitteln, die sich auf die aufkeimende präklinische molekulare Arbeit beziehen, die auf diesem Gebiet geleistet wird.

In diesem Artikel untersuchen wir die wissenschaftliche Literatur, die darauf hindeutet, dass die Impfung mit einem mRNA-Impfstoff eine Reihe biologischer Ereignisse auslöst, die sich nicht nur von denen unterscheiden, die durch eine Infektion induziert werden, sondern in mehrfacher Hinsicht nachweislich kontraproduktiv sowohl für die kurz- als auch für die langfristige Immunkompetenz sind normale Zellfunktion. Es wurde nun gezeigt, dass diese Impfungen kritische Wege im Zusammenhang mit der Krebsüberwachung, der Infektionskontrolle und der zellulären Homöostase herunterregulieren. Sie schleusen stark verändertes genetisches Material in den Körper ein. Ein Preprint hat einen bemerkenswerten Unterschied zwischen den Eigenschaften der Immunantwort auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 im Vergleich zur Immunantwort auf einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 offenbart ([Ivanova et al., 2021](#)). Die differenzielle Genexpressionsanalyse peripherer dendritischer Zellen ergab eine dramatische Hochregulierung von Typ-I- und Typ-II-Interferonen (IFNs) bei COVID-19-Patienten, nicht jedoch bei Impfungen. Eine bemerkenswerte Beobachtung, die sie machten, war, dass es bei COVID-19-Patienten zu einer Expansion zirkulierender hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSPCs) kam, diese Expansion jedoch nach der Impfung insbesondere ausblieb. Eine auffällige Zunahme zirkulierender Plasmablasten, die bei COVID-19-Patienten beobachtet wurde, wurde bei den Geimpften ebenfalls nicht beobachtet. Alle diese Beobachtungen stimmen mit der Idee überein, dass die Anti-COVID-19-Impfstoffe die Typ-I-IFN-Signalübertragung aktiv unterdrücken, wie wir weiter unten diskutieren werden. In diesem Dokument konzentrieren wir uns ausführlich, wenn auch nicht ausschließlich,

Da langfristige präklinische und Phase-I-Sicherheitsstudien mit Phase-II-Studien kombiniert wurden, wurden Phase-II- und -III-Studien kombiniert ([Kwok, 2021](#)); und da sogar diese vorzeitig beendet wurden und Placebo-Arme die Injektionen erhielten, suchen wir im Pharmakoüberwachungssystem und in veröffentlichten Berichten nach Sicherheitssignalen. Dabei stellen wir fest, dass diese Beweise nicht ermutigend sind. Die biologische Reaktion auf die mRNA-Vakzinierung, wie sie derzeit eingesetzt wird, ist nachweislich *nicht gegebenähnlich* einer natürlichen Infektion. In diesem Artikel werden wir diese Unterschiede veranschaulichen und die immunologischen und pathologischen Prozesse beschreiben, von denen wir erwarten, dass sie durch die mRNA-Impfung ausgelöst werden. Wir werden diese zugrunde liegenden physiologischen Wirkungen sowohl mit realisierten als auch noch zu beobachtenden Morbiditäten in Verbindung bringen. Wir gehen davon aus, dass die Einführung von Auffrischungsimpfungen in großem Maßstab all diese Probleme verstärken wird.

Die von Pfizer/BioNTech und Moderna hergestellten mRNA-Impfstoffe wurden als wesentlicher Aspekt unserer Bemühungen zur Eindämmung der Ausbreitung von COVID-19 angesehen. Länder auf der ganzen Welt haben aggressiv massive Impfprogramme gefördert, in der Hoffnung, dass solche Bemühungen die anhaltende Pandemie endlich eindämmen und die Normalität wiederherstellen könnten. Die Regierungen zögern, die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass diese Injektionen auf unerwartete Weise Schäden verursachen könnten, und insbesondere, dass solche Schäden sogar den Nutzen übertreffen könnten, der beim Schutz vor schweren Krankheiten erreicht wird. Es ist jetzt klar, dass die durch die Impfstoffe induzierten Antikörper bereits 3–10 Wochen nach der zweiten Dosis verblassen ([Shrotri et al., 2021](#)), so dass den Menschen empfohlen wird, sich in regelmäßigen Abständen

Auffrischungsimpfungen zu besorgen ([Centers for Disease Control and Prevention, 2021b](#)). Es hat sich auch gezeigt, dass schnell aufkommende Varianten wie der Delta- und jetzt der Omicron-Stamm durch Mutationen im Spike-Protein Resistenz gegen die durch die Impfstoffe induzierten Antikörper zeigen ([Yahi et al., 2021](#)). Darüber hinaus ist deutlich geworden, dass die Impfungen die Übertragung der Krankheit nicht verhindern, sondern lediglich eine Reduzierung der Symptomschwere behauptet werden kann ([Kampf, 2021a](#)). Eine Studie, die Anfang September 2021 die Impfraten mit den COVID-19-Infektionsraten in 68 Ländern und 2947 Bezirken in den Vereinigten Staaten verglich, fand keine Korrelation zwischen den beiden, was darauf hindeutet, dass diese Impfstoffe nicht vor der Ausbreitung der Krankheit schützen ([Subramanian und Kumar, 2021](#)). In Bezug auf die Symptomschwere wird selbst dieser Aspekt zunehmend zweifelhaft, wie ein Ausbruch in einem israelischen Krankenhaus zeigt, der zum Tod von fünf vollständig geimpften Krankenhauspatienten führte ([Shitrit et al., 2021](#)). In ähnlicher Weise haben [Brosh-Nissimov et al. \(2021\)](#) berichtet, dass 34/152 (22 %) der vollständig geimpften Patienten in 17 israelischen Krankenhäusern an COVID-19 starben ([Brosh-Nissimov et al., 2021](#)).

Die zunehmenden Beweise dafür, dass die Impfstoffe wenig dazu beitragen, die Ausbreitung von Krankheiten einzudämmen, und dass ihre Wirksamkeit mit der Zeit nachlässt, machen es noch wichtiger, das Ausmaß zu bewerten, in dem die Impfstoffe Schaden anrichten könnten. Dass SARS-CoV-2-modifizierte Spike-Protein-mRNA-Impfstoffe biologische Auswirkungen haben, steht außer Frage. Hier versuchen wir, diese Auswirkungen von natürlichen Infektionen zu unterscheiden und einen mechanistischen Rahmen zu schaffen, der diese einzigartigen biologischen Auswirkungen mit Pathologien verbindet, die jetzt mit Impfungen in Verbindung gebracht werden. Wir erkennen an, dass die kausalen Zusammenhänge zwischen den durch die mRNA-Impfung ausgelösten biologischen Wirkungen und den unerwünschten Folgen in der großen Mehrheit der Fälle nicht nachgewiesen wurden.

## 2 . Interferone: ein Überblick mit Blick auf die Krebsüberwachung

Das 1957 entdeckte Interferon (IFN) verdiente seinen Namen mit der Erkenntnis, dass Zellen, die durch abgeschwächtes Influenza-A-Virus herausgefordert wurden, eine Substanz erzeugten, die eine nachfolgende Infektion durch ein lebendes Virus „interferierte“ ([Lindenmann, 1982](#)). Es wird nun verstanden, dass IFN eine sehr große Familie von immunmodulierenden Proteinen darstellt, die in drei Typen unterteilt sind, die basierend auf den Rezeptoren, mit denen jedes IFN interagiert, als Typ I, II und III bezeichnet werden. IFN vom Typ I umfasst sowohl IFN- $\alpha$  als auch IFN- $\beta$ , und dieser Typ ist der vielfältigste und wird weiter in siebzehn Subtypen unterteilt. Allein für IFN- $\alpha$  gibt es derzeit dreizehn Subtypen, von denen jeder weiter in mehrere Kategorien unterteilt ist ([Wang et al., 2017a](#)). Typ-I-IFNs spielen eine starke Rolle bei der Immunantwort auf mehrere Stressoren. Tatsächlich genießen sie einen klinischen therapeutischen Wert als Behandlungsoption für eine Vielzahl von Krankheiten und Zuständen, darunter Virusinfektionen, solide Tumore, myeloproliferative Erkrankungen, hämatopoetische Neoplasmen und Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose ([Passequ und Ernst, 2009](#)).



Als Gruppe spielen IFNs äußerst komplizierte und pleiotrope Rollen, die durch die Aktivität der Familie der IFN-Regulationsfaktoren oder IRFs koordiniert und reguliert werden ( [Kaur und Fang, 2020](#) ). IRF9 ist am unmittelbarsten an der antiviralen sowie Antitumor-Immunität und genetischen Regulation beteiligt ( [Alsamman und El-Masry, 2018](#) ; [Huang et al., 2019](#) ; [Zitvogel et al., 2015](#) ).

Eng damit verwandt sind plasmazytoide dendritische Zellen (pDCs), eine seltene Art von Immunzellen, die im Blut zirkulieren, aber während einer Virusinfektion zu peripheren lymphatischen Organen wandern. Sie reagieren auf eine Virusinfektion, indem sie die Produktion von Typ-I-IFNs stark hochregulieren. Das in den Lymphknoten freigesetzte IFN- $\alpha$  veranlasst B-Zellen, sich zu Plasmablasten zu differenzieren. Anschließend induziert Interleukin-6 (Il-6) Plasmablasten, sich zu Antikörper-sekretierenden Plasmazellen zu entwickeln ( [Jego et al., 2003](#) ). Daher spielen IFNs eine entscheidende Rolle sowohl bei der Kontrolle der viralen Proliferation als auch bei der Induktion der Antikörperproduktion. IFN- $\alpha$  ist sowohl für die antivirale als auch für die Antikrebsimmunität von zentraler Bedeutung und wird von Makrophagen und Lymphozyten produziert, wenn sie entweder einer viralen oder bakteriellen Infektion ausgesetzt sind oder auf Tumorzellen treffen ( [De Andrea et al., 2002](#) ). Seine Rolle als potente antivirale Therapie wurde bei der Behandlung von Hepatitis-C-Komplikationen ( [Feng et al., 2012](#) ), Cytomegalovirus-Infektion ( [Delannoy et al., 1999](#) ) und chronisch aktiver Ebola-Virusinfektion ( [Sakai et al., 1998](#) ) anerkannt. B. entzündliche Darmerkrankung, die mit einer Herpesvirusinfektion assoziiert ist ( [Ruther et al., 1998](#) ), und andere.

Eine beeinträchtigte Typ-I-IFN-Signalübertragung ist mit vielen Krankheitsrisiken verbunden, insbesondere Krebs, da die Typ-I-IFN-Signalübertragung die Proliferation sowohl von Viren als auch von Krebszellen unterdrückt, indem sie den Zellzyklus anhält, teilweise durch Hochregulierung von p53, einem Tumorsuppressorgen, und verschiedenen Cyclinen - abhängige Kinase-Inhibitoren ( [Musella et al., 2017](#) ; [Matsuoka et al., 1998](#) ). IFN- $\alpha$  induziert auch eine Major Histocompatibility (MHC)-Klasse-1-Antigenpräsentation durch Tumorzellen, wodurch sie vom Krebsüberwachungssystem leichter erkannt werden ( [Heise et al., 2016](#) ; [Sundstedt et al., 2008](#) ). Die Bandbreite der durch IFN- $\alpha$ -Expression ausgelösten Antikrebswirkungen ist erstaunlich und tritt sowohl über direkte als auch indirekte Mechanismen auf. Zu den direkten Wirkungen gehören Zellzyklusstillstand, Induktion der Zelldifferenzierung, Einleitung der Apoptose, Aktivierung natürlicher Killer- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und andere ( [Schneider et al., 2014](#) ).

Die indirekten Antikrebswirkungen werden hauptsächlich durch die Gentranskriptionsaktivierung des Janus-Kinase-Signaltransducer- und Aktivator-der-Transkriptions-Wegs (JAK/STAT) bewirkt. Die IFN- $\alpha$ -Bindung an der Zelloberfläche initiiert JAK, eine Tyrosinkinase, um STAT1 und STAT2 zu phosphorylieren ( [Asmana Ningrum, 2014](#) ). Einmal phosphoryliert, bilden diese STATs einen Komplex mit IRF9, einem aus einer Familie von IRFs, die eine breite Palette von Rollen bei der Onkogenregulation und anderen Zellfunktionen spielen ( [Takaoka et al., 2008](#) ). Es ist dieser Komplex namens IFN-stimulierter Genfaktor 3 (ISGF3), der in den Zellkern wandert, um die Expression von mindestens 150

Genen zu verstärken ( [Schneider et al., 2014](#)). Es wurde vorgeschlagen, dass IRF9 das primäre Mitglied der IRF-Familie von Proteinen ist, die für die Aktivierung der antiproliferativen Wirkungen von IFN- $\alpha$  verantwortlich sind, und dies scheint durch seine Bindung an den Tumor-Nekrose-Faktor-bezogenen Apoptose-induzierenden Liganden (TRAIL)-Rezeptor 1 zu erfolgen und 2 (TRAIL-R1/2) ( [Tsunno et al., 2009](#) ). IRF7 ist ein weiteres wichtiges Mitglied der IRF-Familie von Proteinen, die früh an der Reaktion auf eine Virusinfektion beteiligt sind. Es wird normalerweise in geringen Mengen exprimiert, aber stark durch ISGF3 induziert. IRF7 wird außerdem einer Serin-Phosphorylierung und Kerntranslokation unterzogen, um die Immunantwort weiter zu aktivieren. IRF7 hat eine sehr kurze Halbwertszeit, daher ist sein Geninduktionsprozess vorübergehend, vielleicht um eine Überexpression von IFNs zu vermeiden ( [Honda et al., 2006](#) ).

Sobald TRAIL von IRF9 gebunden wird, ist es dann in der Lage, als Ligand für Todesrezeptor 4 (DR4) oder DR5 zu fungieren, eine Kaskade von Ereignissen einzuleiten, die die Produktion von Caspase 8 und Caspase 3 beinhalten, und schließlich Apoptose auszulösen ( [Sayers, 2011](#) ). Eine Dysregulation dieses Signalwegs durch Unterdrückung von entweder IFN- $\alpha$  oder IRF9 und das daraus resultierende Unvermögen, TRAIL-R zu binden, wurde mit mehreren hämatologischen Malignomen in Verbindung gebracht ( [Testa, 2010](#) ) und es wurde gezeigt, dass sie das Metastasierungspotenzial in Tiermodellen von erhöhten Melanom, Darmkrebs und Lymphom ( [Finnberg und El-Deiry, 2008](#) ).

IFN- $\alpha$  initiiert und orchestriert eine Vielzahl von krebsunterdrückenden Funktionen. [Dunn et al. \(2005\)](#) zeigten, dass IFN- $\alpha$  eine aktive Rolle bei der Immuneditierung von Krebs spielt, wobei sein Wirkort hämatopoetische Zellen sind, die über die IFN- $\alpha$ -Bindung für die Tumorüberwachung „programmiert“ werden ( [Dunn et al., 2005](#) ). Über die äußerst komplexen Wechselwirkungen zwischen Typ-I-IFNs und insbesondere IRF7 und IRF9 werden viele antiproliferative Wirkungen ausgeübt. Dies wird durch die große Anzahl von Studien belegt, die ein erhöhtes Tumorstadium und/oder Metastasen im Zusammenhang mit einer Vielzahl von Krebsarten zeigen.

[Bidwell et al. \(2012\)](#) fanden heraus, dass unter über 800 Brustkrebspatientinnen diejenigen mit einer hohen Expression von IRF7-regulierten Genen signifikant weniger Knochenmetastasen aufwiesen, und sie schlagen vor, diese IRF7-bezogenen Gensignaturen zu bewerten, um vorherzusagen, wer am stärksten gefährdet ist ( [Bidwell et al., 2012](#) ). Es wurde auch gezeigt, dass die Verwendung von microRNA zur gezielten IRF7-Expression die Proliferation und Invasion von Brustkrebszellen *in vitro* verstärkt ( [Li et al., 2015](#) ). [Zhao et al. \(2017\)](#) fanden eine ähnliche Rolle für IRF7 in Bezug auf Knochenmetastasen in einem Mausmodell von Prostatakrebs ( [Zhao et al., 2017](#) ). In Bezug auf den Antikrebsmechanismus hinter der IRF7-Expression haben [Solis et al. \(2006\)](#) gefunden heraus, dass IRF7 die Transkription mehrerer Gene und die Translation ihrer nachgeschalteten Proteinprodukte, einschließlich TRAIL, IL-15, ISG-56 und CD80, mit den erwähnten therapeutischen Implikationen induziert ( [Solis et al., 2006](#) ).

Auch IRF9 spielt eine zentrale Rolle in der Krebsüberwachung und -prävention. [Erb et al. \(2013\)](#) zeigten, dass IRF9 der Mediator ist, durch den IL-6 die Antiproliferationswirkung von IFN- $\alpha$

gegen Prostatakrebszellen verstärkt ( [Erb et al., 2013](#) ). [Tian et al. \(2018\)](#) stellten fest, dass IRF9 ein wichtiger negativer Regulator der Zellproliferation bei akuter myeloischer Leukämie und der Umgehung der Apoptose ist ( [Tian et al., 2018](#) ). Dies geschieht zumindest teilweise durch Acetylierung des Master-Regulatorproteins p53.

Sowohl IFN- $\alpha$  als auch IRF9 sind offenbar auch für die krebspräventiven Eigenschaften eines voll funktionsfähigen BRCA2-Gens notwendig. In einer Studie, die als Abstract auf der First AACR International Conference on Frontiers in Basic Cancer Research vorgestellt wurde, beschreiben [Mittal und Chaudhuri \(2009\)](#) eine Reihe von Experimenten, die zum ersten Mal zeigen, dass die BRCA2-Expression zu einer erhöhten IFN- $\alpha$ -Produktion führt und die Signaltransduktionsweg, der zur zuvor beschriebenen Komplexierung von IRF9, STAT1 und STAT2 führt ( [Mittal, 2009](#) ). Zwei Jahre zuvor hatten [Buckley et al. \(2007\)](#) festgestellt, dass BRCA1 in Kombination mit IFN- $\gamma$  Typ-I-IFNs und die nachfolgende Produktion von IRF7, STAT1 und STAT2 fördert ( [Buckley et al., 2007](#) ). Daher verlassen sich die überaus wichtigen krebsregulierenden Gene BRCA1 und BRCA2 auf IRF7 bzw. IRF9, um ihre schützenden Wirkungen auszuüben. [Rasmussen et al. \(2021\)](#) überprüften zwingende Beweise dafür, dass ein Mangel an entweder IRF7 oder IRF9 zu einem signifikant höheren Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung führt ( [Rasmussen et al., 2021](#) ). Wichtig ist, dass sie auch darauf hinweisen, dass IFNs vom Typ I eine außerordentlich wichtige Rolle bei der schützenden Immunität gegen die COVID-19-Krankheit spielen, eine Rolle, die von mehreren Zytokinen bei den meisten anderen Viruserkrankungen, einschließlich Influenza, geteilt wird.

Wie unten ausführlicher erörtert wird, modifiziert das SARS-CoV-2-Spike-Protein die Exosomenproduktion der Wirtszelle. Die Transfektion von Zellen mit dem Gen des Spike-Proteins und die anschließende Produktion von SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein führt dazu, dass diese Zellen Exosomen erzeugen, die microRNAs enthalten, die die IRF9-Produktion unterdrücken und gleichzeitig eine Reihe von entzündungsfördernden Gentranskripten aktivieren ( [Mishra und Banerjee, 2021](#) ). Da diese Impfstoffe speziell darauf ausgelegt sind, eine hohe und kontinuierliche Produktion von SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteinen zu induzieren, sind die Auswirkungen bedrohlich. Wie oben beschrieben, unterdrückt die Hemmung von IRF9 TRAIL und alle seine regulatorischen und nachgeschalteten Apoptose-induzierenden Wirkungen. Es ist auch zu erwarten, dass die IRF9-Suppression über exosomale Mikro-RNA die krebsschützenden Wirkungen der BRCA2-Genaktivität beeinträchtigt, deren Aktivität wie oben beschrieben von diesem Molekül abhängt. BRCA2-assoziierte Krebsarten umfassen Brust-, Eileiter- und Eierstockkrebs bei Frauen, Prostata- und Brustkrebs bei Männern, akute myeloische Leukämie bei Kindern und andere ( [National Cancer Institute, 2021](#) ).

Es wurde auch gezeigt, dass die Impfung sowohl IRF7 als auch STAT2 unterdrückt ( [Liu et al., 2021](#) ). Es ist zu erwarten, dass dies die krebsschützenden Wirkungen von BRCA1 wie oben beschrieben stört. Zu den Krebsarten, die mit einer beeinträchtigten BRCA1-Aktivität in Verbindung gebracht werden, gehören Brust-, Gebärmutter- und Eierstockkrebs bei Frauen; Prostata- und Brustkrebs bei Männern; und ein bescheidener Anstieg von Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Männern und Frauen ( [Cancer risk and BRCA1 gene, 2021](#) ).



Eine reduzierte BRCA1-Expression ist sowohl mit Krebs als auch mit Neurodegeneration verbunden. BRCA1 ist ein bekanntes Brustkrebs-Anfälligkeitgen. BRCA1 hemmt die Proliferation von Brustkrebszellen durch die Aktivierung von SIRT1 und die anschließende Unterdrückung des Androgenrezeptors ( [Zhang et al., 2016](#) ). In einer Studie von [Suberbielle et al. \(2015\)](#) wurden reduzierte Spiegel von BRCA1 im Gehirn von Alzheimer-Patienten gefunden ( [Suberbielle et al., 2015](#) ). Darüber hinaus zeigten Experimente mit dem Ausschalten des neuronalen BRCA1 im Gyrus dentatus von Mäusen, dass DNA-Doppelstrangbrüche zusammen mit neuronaler Schrumpfung und Beeinträchtigungen der synaptischen Plastizität, des Lernens und des Gedächtnisses vermehrt auftraten.

Die Analyse, die in einer kürzlich durchgeführten Fallstudie zu einem Patienten durchgeführt wurde, bei dem eine seltene Form von Lymphom namens angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom diagnostiziert wurde, lieferte starke Hinweise auf ein unerwartet schnelles Fortschreiten lymphomatöser Läsionen nach Verabreichung der BNT162b2-mRNA-Auffrischimpfung ( [Goldman et al., 2021](#) ). Vergleiche detaillierter Messwerte für hypermetabolische Läsionen, die unmittelbar vor und 21 Tage nach der Auffrischimpfung durchgeführt wurden, zeigten einen fünffachen Anstieg nach der Auffrischimpfung, wobei der Post-Booster-Test ein zweifach höheres Aktivitätsniveau in der rechten Achselhöhle im Vergleich zur linken zeigte. Der Impfstoff war auf der rechten Seite injiziert worden. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass lymphoide Malignome mit der Unterdrückung von TRAIL R1 in Verbindung gebracht wurden ( [MacFarlane et al., 2005](#) ).

Angesichts der allgemein anerkannten Bedeutung eines optimal funktionierenden BRCA1/2 für die Krebsprävention und angesichts der zentralen Rolle des TRAIL-Signaltransduktionswegs für die zusätzliche Krebsüberwachung ist die Unterdrückung von IRF7 und IRF9 durch Impfung und anschließende Produktion von SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteinen extrem bezüglich der langfristigen Krebskontrolle in injizierten Populationen.

### 3 . Überlegungen zum Design von mRNA-Impfstoffen

In den letzten drei Jahrzehnten soll die mRNA-Technologieplattform, die darauf abzielt, wirksame und sichere therapeutische Instrumente für Nukleinsäuren zu entwickeln, ernsthafte Hindernisse in Bezug auf die Instabilität des codierten Produkts, die überwältigende angeborene Immunogenität und die Verabreichungsmethoden überwunden haben ( [Pardi et al., 2018](#) ). Eine der größten Erfolgsgeschichten der Verwendung von mRNA als genetisches Impfwerkzeug ist die Einführung einer robusten Immunität gegen Krebs ( [Van Lint et al., 2015](#) ). Darüber hinaus hat das Potenzial von mRNAs, verschiedene Arten von Proteinen bei seltenen genetischen Stoffwechselstörungen wie Morbus Fabry wiederherzustellen oder zu ersetzen, große potenzielle therapeutische Alternativen geboten, wo sich kein anderes Medikament als erfolgreich erwiesen hat ( [Martini und Guey, 2019](#) ). Im Fall der Verwendung von mRNA als genetische Vakzine gegen Infektionskrankheiten schienen die vorläufigen Sicherheitsuntersuchungen jedoch für einen weltweiten Einsatz in der Allgemeinbevölkerung verfrüht ( [Pardi et al., 2018](#) ; [Doulberis et al., 2021](#) ).

Obwohl es essentielle Epitope auf anderen SARS-CoV-2-Proteinen gibt, bei denen eine Antikörperantwort eine essentielle Immunogenität hätte bereitstellen können, die von SARS-CoV-1 bekannt ist ( [Gordon et al., 2020](#) ), war das primäre Ziel der Entwickler des SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffes bestand darin, einen Impfstoff zu entwickeln, der eine robuste Antikörperantwort ausschließlich gegen das Spike-Glykoprotein induzieren kann. Solche Antikörper, insbesondere IgA im Nasopharynx, sollen dazu führen, dass die eindringenden Viren schnell beseitigt werden, bevor sie in Wirtszellen eindringen können, und so den Krankheitsprozess frühzeitig stoppen. Wie [Kaczmarek et al. \(2021\)](#) ( [Kaczmarek et al., 2021](#) ): „Der Grundgedanke hinter der Impfung ist es, jeder geimpften Person einen Schutz gegen das SARS-CoV-2-Virus zu bieten. Dieser Schutz wird erreicht, indem das Immunsystem dazu angeregt wird, Antikörper gegen das Virus zu produzieren und Lymphozyten zu entwickeln, die das Gedächtnis und die Fähigkeit behalten, das Virus für lange Zeit abzuwehren.“ Da die Impfung jedoch parenteral verabreicht wird, ist IgG die wichtigste Antikörperklasse, die gegen das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein gezüchtet wird, nicht IgA ( [Wisnewski et al., 2021](#) ).

Impfstoffe hängen im Allgemeinen von Adjuvantien wie Aluminium und Squalen ab, um Immunzellen dazu zu bringen, unmittelbar nach der Impfung an die Injektionsstelle zu wandern. In der Geschichte der Entwicklung von mRNA-Impfstoffen hoffte man zunächst, dass die mRNA selbst als ihr eigenes Adjuvans dienen könnte. Dies liegt daran, dass menschliche Zellen virale RNA als fremd erkennen und dies zu einer Hochregulierung von Typ-I-IFNs führt, die über Toll-like-Rezeptoren wie TLR3, TLR7 und TLR8 vermittelt wird ( [Karik ó et al., 2005](#) ).

Mit der Zeit wurde jedoch klar, dass dieser Ansatz Probleme aufwies, sowohl weil die heftige Reaktion grippeähnliche Symptome hervorrufen könnte, als auch weil IFN- $\alpha$  eine Kaskadenantwort auslösen könnte, die zum Abbau der mRNA führen würde, bevor sie ausreichend produzieren könnte Mengen an SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein, um eine Immunantwort zu induzieren ( [de Beuckelaer et al., 2016](#) ). Ein Durchbruch gelang, als experimentell entdeckt wurde, dass die für das Spike-Protein kodierende mRNA auf spezifische Weise modifiziert werden kann, die die menschlichen Zellen im Wesentlichen dazu bringen würde, sie als harmlose menschliche RNA zu erkennen. Eine wegweisende Arbeit von [Karik ó et al. \(2005\)](#) durch eine Reihe von *in vitro nachgewiesen* Experimente, dass eine einfache Modifikation der mRNA, bei der alle Uridine durch Pseudouridin ersetzt wurden, die angeborene Immunaktivierung gegen exogene mRNA dramatisch reduzieren könnte ( [Karik ó et al., 2005](#) ). [Andries et al. \(2015\)](#) entdeckten später, dass 1-Methylpseudouridin als Ersatz für Uridin noch wirksamer als Pseudouridin war und die TLR-Antwort auf die mRNA im Wesentlichen aufheben konnte, wodurch die Aktivierung von aus dem Blut stammenden dendritischen Zellen verhindert wurde ( [Andries et al., 2015](#) ). Diese Modifikation wird in beiden mRNA-Impfstoffen auf dem Markt angewendet ( [Park et al., 2021](#) ).

Eher prophetisch hat der umfangreiche Review von [Forni G et al., 2021](#), ernsthafte Fragen zur Entwicklung der angeborenen Immunität durch die mRNA SARS-CoV-2 genetischen Impfungen aufgeworfen ( [Forni und Mantovani, 2021](#) ). Wie die Autoren erklärten: „Aufgrund der kurzen Entwicklungszeit und der Neuheit der verwendeten Technologien werden diese

Impfstoffe mit mehreren ungelösten Problemen eingesetzt, die nur im Laufe der Zeit geklärt werden können.“ Anschließend empfahlen die Autoren, bestimmte Moleküle wie das lange Pentraxin PTX3 als repräsentative humorale Immunitätsmarker aufzunehmen, um die frühe Aktivierung angeborener Immunmechanismen und die zugrunde liegende Reaktogenität im Rahmen der Protokolle des BIOVACSAFE-Konsortiums zu bewerten ( [Forni und Mantovani, 2021](#) ; [Weiner et al., 2019](#) ). Nach unserem besten Wissen wurden diese Sicherheitsprotokolle jedoch nicht in die Bewertung der induzierten angeborenen Immunität durch die genetischen SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe einbezogen ( [Mulligan et al., 2020](#) ).

In dieser Hinsicht entwickelten im Fall des SARS-CoV-2-BNT162b2-mRNA-Impfstoffs im Gegensatz zu der durch eine natürliche SARS-CoV-2-Infektion induzierten Immunantwort, bei der eine robuste Interferonantwort beobachtet wird, diejenigen, die mit BNT162b2-mRNA-Impfstoffen geimpft wurden, ein robustes adaptives Immunsystem Antwort, die nur auf Gedächtniszellen beschränkt war, d. h. ein alternativer Weg der Immunantwort, der die IFN-vermittelten Wege umging ( [Mulligan et al., 2020](#) ). Darüber hinaus kommt es aufgrund nachfolgender Mutationen im SARS-CoV-2-Spike-Protein zu einem erheblichen Verlust an neutralisierenden Antikörpern, die durch den BNT162b2-mRNA-Impfstoff induziert werden, im Vergleich zu denen, die durch die SARS-CoV-2-Mutanten allein übertragen werden ( [Collier et al., 2021](#) ). Wie Impfstoffentwickler in dieser Hinsicht zugeben: „Die RNA des Impfstoffs kann durch den Einbau von 1-Methylpseudouridin modifiziert werden, das die angeborene Immunwahrnehmung dämpft und die mRNA-Translation *in vivo* erhöht.“ ( [Mulligan et al., 2020](#) ; [Katalin Karikó et al., 2008](#) ). Unter Berücksichtigung der multiplen Mutationen, die SARS-CoV-2 entwickelt, wie zum Beispiel bei den Ausbrüchen in Brasilien ( [Timmers et al., 2021](#) ) beinhaltet eine wirksame Immunantwort, die die Ausbreitung von SARS-CoV2-Mutanten verhindert, notwendigerweise die Entwicklung einer robusten IFN-I-Antwort als Teil des angeborenen Immunsystems. Diese Antwort erfordert auch die Beteiligung einer funktionellen NF- $\kappa$ B-Antwort. Leider baut die Spike-Glykoprotein-Überexpression die Reaktionen des NF- $\kappa$ B-Signalwegs ab, und dieses molekulare Ereignis kann durch Spike-Protein-kodierende mRNAs verstärkt werden ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ; [Jiang und Mei, 2021](#) ).

Für ein erfolgreiches mRNA-Impfstoffdesign muss die mRNA in sorgfältig konstruierte Partikel eingekapselt werden, die die RNA vor dem Abbau durch RNA-Depolymerasen schützen können. Die mRNA-Impfstoffe sind als Lipid-Nanopartikel formuliert, die Cholesterin und Phospholipide enthalten, wobei die modifizierte mRNA mit einem stark modifizierten Polyethylenglycol (PEG)-Lipidrückgrat komplexiert ist, um ihre frühe Freisetzung aus dem Endosom zu fördern und sie weiter vor Abbau zu schützen ( [Hou et al., 2021](#) ). Die vorhandene biologische Maschinerie der Wirtszelle wird kooptiert, um die natürliche Produktion von Protein aus der mRNA durch endosomale Aufnahme eines Lipidpartikels zu erleichtern ( [Hou et al., 2021](#) ). Ein synthetisches kationisches Lipid wird ebenfalls hinzugefügt, da experimentell gezeigt wurde, dass es als Adjuvans wirkt, um Immunzellen an die Injektionsstelle zu ziehen und das Entweichen von Endosomen zu erleichtern. [de Beuckelaeret al. \(2016\)](#) beobachteten, dass „das Kondensieren von mRNA zu kationischen Lipoplexen die Potenz der durch den mRNA-Impfstoff hervorgerufenen T-Zell-Antwort um mehrere Größenordnungen erhöht“. ( [de Beuckelaer et al., 2016](#) ) Eine weitere wichtige Modifikation besteht darin, dass sie den Code für

zwei benachbarte Aminosäuren im Genom durch Codes für Prolin ersetzt haben, wodurch das Spike-Glykoprotein in einer vorfusionsstabilisierten Form bleibt ( [Wrapp et al., 2020](#) ).

Die SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein-mRNA wird weiter „humanisiert“, indem eine Guanin-methylierte Kappe, 3'- und 5'-untranslatierte Regionen (UTRs), die von denen menschlicher Proteine kopiert wurden, und schließlich ein langer Poly(A)-Schwanz hinzugefügt werden um die RNA weiter zu stabilisieren ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ). Insbesondere haben die Forscher die 3'UTR aus Globinen, die in großen Mengen von Erythrozyten produziert werden, geschickt ausgewählt, da sie die mRNA sehr effektiv vor Abbau schützt und die Proteinproduktion nachhaltig aufrechterhält ( [Orlandini von Niessen et al., 2019](#) ). Dies ist zu erwarten, da Erythrozyten keinen Zellkern haben und daher die zerstörten mRNAs nicht ersetzen können. Sowohl der Moderna- als auch der Pfizer-Impfstoff haben eine 3'UTR von Globinen übernommen, und der Pfizer-Impfstoff verwendet auch eine leicht modifizierte Globin-5'UTR ( [Xia, 2021](#) ). [de Beuckelaeret al. \(2016\)](#) fassten die Folgen solcher Modifikationen treffend wie folgt zusammen: „In den letzten Jahren wurden technische Verbesserungen in der Art und Weise, wie IVT [*in vitro* transkribierte] mRNAs hergestellt werden (5'-Cap-Modifikationen, optimierter GC-Gehalt, verbesserte PolyA-Schwänze, stabilisierende UTRs ) haben die Stabilität von IVT-mRNAs in einem solchen Ausmaß erhöht, dass die Proteinexpression nun tagelang nach direkter *In-vivo* - Verabreichung der mRNA erreicht werden kann.“ ( [de Beuckelaer et al., 2016](#) )

Die optimierte analoge Cap-Bildung synthetischer mRNAs zwingt die Empfängerzellen jedoch unweigerlich zu einer Cap-abhängigen verlängerten Translation, wobei die homöostatischen Anforderungen der Zellphysiologie ignoriert werden ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ). Die Cap-2'-O-Methylierung, die von der Cap-2'-O-Methyltransferase (CMTR1) durchgeführt wird, dient als Motiv, das die mRNA als „selbst“ markiert, um die Erkennung durch IFN-induzierte RNA-bindende Proteine zu verhindern ( [Williams et al., 2020](#) ). Somit entzieht sich die mRNA in den Impfstoffen, die mit dem Cap-2'-O-Methylierungsmotiv ausgestattet ist, dem Nachweis als Virusinvasion. Darüber hinaus ist der überwältigende Impuls für Zellen, einen einzigen und künstlichen Ansatz zur Translation gemäß dem robusten Capping und den synthetischen Methylierungen von mRNAs in Impfstoffen durchzuführen, grundsätzlich mit dem Fortschreiten der Krankheit aufgrund einer differentiellen statt einer normalen Signalübertragung von Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) verbunden ( [Leung und Amarasinghe, 2016](#) ).

Der regulatorische Prozess, der die mRNA-Translation steuert, ist äußerst komplex und wird im Zusammenhang mit mRNA-Impfstoffen stark gestört ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ; [Leung und Amarasinghe, 2016](#) ). Kurz gesagt besteht die Idee darin, dass mRNA-Impfstoffe das beabsichtigte Ziel (dh die Produktion des modifizierten Spike-Proteins) durch eine Stealth-Strategie erreichen, die die natürliche immunologische Reaktion auf eine Virusinfektion vom RNA-Typ umgeht. Injizierte Lipid-Nanopartikel, die mRNA enthalten, werden durch Endozytose in das Zellinnere gebracht. Die mRNA entweicht ihrem Lipidträger und wandert zum Ribosom, wo sie nach einem optimierten Programm zur Produktion großer Mengen eines spezifischen Proteins über einen längeren Zeitraum reichlich in ihr endgültiges



Proteinprodukt übersetzt wird. Diese modifizierten SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteine folgen dann einem von drei Hauptwegen. Einige werden proteolytisch abgebaut und Fragmente werden durch MHC-Klasse-I-Moleküle zur Oberflächenpräsentation an zytotoxische T-Zellen gebunden. Auf einem zweiten Weg binden dieselben Spike-Glykoproteinfragmente MHC-Klasse-II-Moleküle, bewegen sich an die Zelloberfläche und aktivieren T-Helferzellen. Ein letzter Weg hat lösliche Spike-Glykoproteine, die aus der Zelle in Exosomen extrudiert werden, wo sie von B-Zellen-aktivierten Spike-Glykoprotein-spezifischen Antikörpern erkannt werden können ([Chaudhary et al., 2021](#)).

Eine kürzlich durchgeführte Studie mit vorzeitiger Freisetzung hat ergeben, dass die mRNA in den COVID-19-Impfstoffen noch lange nach der Verabreichung des Impfstoffs in Keimzentren im sekundären Lymphgewebe vorhanden ist und dass sie bis mindestens 60 Tage nach der Impfung weiterhin Spike-Glykoprotein synthetisiert ([Röltgen et al., 2022](#)). Dies deutet darauf hin, dass Immunzellen, die die mRNA im Armmuskel aufnehmen, in das Lymphsystem zu den Lymphknoten wandern, vermutlich um B-Zellen und T-Zellen dem toxischen Antigen auszusetzen. Die Persistenz der mRNA in den Lymphknoten und ihre anhaltende Synthese von SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein spiegeln die clevere Technik wider, die mit der mRNA-Technologie verbunden ist, wie oben beschrieben.

Letztendlich wird die normale Immunantwort auf exogene RNA durch die Verwendung von Nanolipiden und ausgefeilter mRNA-Technologie umgangen, um eine starke Antikörperantwort gegen ein exogenes RNA-Virus zu erzeugen.

#### 4 . GC-Anreicherung und potenzielle G4 (pG4)-Strukturen in Impfstoff-mRNAs

Kürzlich untersuchten Mitglieder unseres Teams mögliche Veränderungen der Sekundärstruktur von mRNAs in SARS-CoV-2-Impfstoffen aufgrund der Codon-Optimierung synthetischer mRNA-Transkripte ([McKernan et al., 2021](#)). Diese Studie hat gezeigt, dass es eine signifikante Anreicherung des GC-Gehalts in mRNAs in Impfstoffen (53 % in BNT162b2 und 61 % in Moderna mRNA-1273) im Vergleich zur nativen SARS-CoV-2-mRNA (36 %) gibt. Der angereicherte GC-Gehalt von mRNAs ist das Ergebnis einer Codon-Optimierung, die während der Entwicklung der in SARS-CoV-2-Impfstoffen verwendeten mRNAs durchgeführt wurde, offenbar ohne die Wirkung auf Sekundärstrukturen, insbesondere die Guanin-Quadruplex (G-Quadruplex)-Bildung, zu bestimmen ([McKernan et al., 2021](#)).

Codon-Optimierung beschreibt die Herstellung von synthetischen, Codon-optimierten Polypeptiden und Proteinen, die in biotechnologischen Therapeutika verwendet werden (wie die synthetischen mRNAs, die für die SARS-CoV-2-Impfung verwendet werden). Die veränderten Codonzuweisungen innerhalb der mRNA-Matrize erhöhen die Menge der produzierten Polypeptide und/oder Proteine dramatisch ([Mauro und Chappell, 2014](#)). Ein synonyme Codon-Austausch führt auch zu einer Veränderung der multifunktionellen regulatorischen und strukturellen Rolle der resultierenden Proteine ([Shabalina et al., 2013](#)). Aus diesem Grund wurde vor der Codon-Optimierung gewarnt, da ihre daraus resultierenden



Änderungen eine Störung der sekundären Konformation von Proteinprodukten mit möglicherweise verheerenden Auswirkungen auf ihre resultierende Immunogenität, Wirksamkeit und Funktion verursachen (Zhou et al., 2013 ; Agashe et al., 2013 ). Insbesondere sind verschiedene menschliche Krankheiten das Ergebnis synonymmer Nukleotidpolymorphismen ( McCarthy et al., 2017 ).

In einem Experiment, in dem GC-reiche und GC-arme Versionen von mRNA-Transkripten für das Hitzeschockprotein 70 im Zusammenhang mit identischen Promotoren und UTR-Sequenzen konfiguriert wurden, wurde festgestellt, dass GC-reiche Gene mehrfach bis zu über hundertfach exprimiert wurden. falten sich effizienter als ihre GC-armen Gegenstücke ( Kudla et al., 2006 ). Dies liegt teilweise daran, dass alle bevorzugten Säugercodons G- oder C-Nukleotide in der dritten Position aufweisen. Es ist auch gut dokumentiert, dass AU-reiche Elemente in den 3'-UTRs mRNA destabilisieren können ( Otsuka et al., 2019 ). Besonders besorgniserregend kann die Tatsache sein, dass der GC-Anreicherungsgehalt in Impfstoff-mRNAs zu einer erhöhten Fähigkeit zur potenziellen Bildung von G-Quadruplex (pG4) in diesen Strukturen führt, und dies könnte den Beginn einer neurologischen Erkrankung verursachen (Wang et al., 2021 ). Bemerkenswerterweise enthält die genetische Sequenz des menschlichen Prionoproteins (PrP) mehrere G4-bildende Motive, und ihre Anwesenheit kann das fehlende Glied bei der anfänglichen Umwandlung von PrP in die fehlgefaltete Form PrP<sup>Sc</sup> bilden ( Olsthoom, 2014 ). Die Bindung von PrP an seine eigene mRNA kann der Keim sein, der eine Fehlfaltung des Proteins verursacht. Diese Beobachtung ist besonders besorgniserregend angesichts der Tatsache, dass das Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2 Prionen-ähnliche Eigenschaften aufweist ( Tetz und Tetz, 2022 ).

Einerseits spielt der GC-Gehalt eine Schlüsselrolle bei der Modulation der Translationseffizienz und Kontrolle der mRNA-Expression in Säugetieren ( Babendure et al., 2006 ). Insbesondere während der Translationsinitiation orchestriert der GC-Gehalt, der als cis-wirkendes mRNA-Element fungiert, die Anheftung des 43S-ribosomalen Präinitiationskomplexes und danach den Zusammenbau des eukaryontischen Translationsinitiationsfaktor-4EF (eIF4F)-Komplexes. Ein repräsentatives Beispiel dieses Systems in Aktion ist die Regulation der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globin-mRNA-Expression durch ihre 5'-untranslatierten Regionen (5'UTRs) ( Babendure et al., 2006 ).

Andererseits wird das Vorhandensein von pG4s in RNAs in der Krebsbiologie als Schlüsseldeterminanten für die Regulation von G4-RNA-bindenden Proteinen wie Helicase in Frage gestellt ( Herdy et al., 2018 ). Im Allgemeinen spielen die G-Quadruplexe in RNAs eine wesentliche Rolle bei a) der Regulation der Genexpression, b) der Lokalisierung von ribonukleären Proteinen, c) der mRNA-Lokalisation und d) der Regulation der Proto-Onkogen-Expression ( Fay et al., 2017 ).

In Bezug auf SARS-CoV-2 zeigen relevante Studien überwältigende Ähnlichkeiten zwischen SARS-CoV-2-pG4s, einschließlich der RNA, die für das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein kodiert, und denjenigen, die im menschlichen Transkriptom sequenziert wurden ( Zhang et al., 2020 ). Daraus kann gefolgert werden, dass synthetische mRNAs in Impfstoffen, die mehr

pG4-Strukturen in ihrer codierenden Sequenz für SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein enthalten, die potenzielle posttranskriptionelle Desorganisation aufgrund von G4-angereicherter RNA während des natürlichen SARS-CoV-2 amplifizieren und verschlimmern Infektion. Darüber hinaus ist das zelluläre Nukleinsäure-bindende Protein (CNBP), das das wichtigste zelluläre Protein ist, das in humaninfizierten Zellen an das SARS-CoV-2-RNA-Genom bindet ( [Schmidt et al., 2021](#) ), bindet an und fördert die Entfaltung von SARS-CoV-2 G4s, die sowohl von positiven als auch von negativen Sense-Matrizensträngen des SARS-CoV-2-RNA-Genoms gebildet werden. Eine ähnliche Modulation von CNBP auf Impfstoff-mRNA-G4s und die Förderung des G4-Gleichgewichts in Richtung ungefalteter Konformationen schaffen günstige Bedingungen für die miRNA-Bindung, und dies wird einen direkten Einfluss auf die miRNA-abhängige Regulation der Genexpression haben ( [Rouleau et al., 2017](#) ).

Die Negativ-Sense-RNAs sind Zwischenmoleküle, die vom Replikase-Transkriptase-Komplex (RTC) produziert werden, der von den Nichtstrukturproteinen von Coronaviren (einschließlich SARS-CoV-2) gebildet wird, um eine Effizienz bei der Replikation und Transkription bereitzustellen ( [Bezzi et al., 2021](#) ; [Sola et al., 2015](#) ). Dies führt jedoch zu einer weiteren potenziell schwerwiegenden Komplikation, die mit der Impfung verbunden ist. Co-Infektion mit anderen Negativ-Sense-RNA-Viren wie Hepatitis C ( [Jaubert et al., 2018](#) ) oder eine Infektion durch andere Coronaviren gleichzeitig mit Impfperioden würde die notwendige RTC-Maschinerie bereitstellen, um negative Sense-Zwischenprodukte aus synthetischen mRNAs zu reproduzieren und daher das Vorhandensein von pG4s durch negative Sense-Matrizen zu verstärken. Dies würde zu einer weiteren epitranskriptomischen Dysregulation führen ( [Spiegel et al., 2020](#) ).

Um das Thema an dieser Stelle zusammenzufassen, wird die Anreicherung des GC-Gehalts in der Impfstoff-mRNA unweigerlich zu einer Erhöhung des pG4-Gehalts der Impfstoffe führen. Dies wiederum wird zu einer Dysregulation des G4-RNA-Protein-Bindungssystems und einer Vielzahl potenzieller krankheitsassoziiertes zellulärer Pathologien führen, darunter die Unterdrückung der angeborenen Immunität, Neurodegeneration und maligne Transformation ( [Herdy et al., 2018](#) ).

In Bezug auf die posttranslationale Dysregulation aufgrund der Entstehung neuer G4-Strukturen, die durch Impfung eingeführt wurden, ergibt sich ein weiteres wichtiges Problem im Zusammenhang mit der miRNA-Regulierung und pG4s. In miRNA-Strukturen werden Hunderte von pG4-Sequenzen identifiziert ( [Rouleau et al., 2018](#) ). In ihrer ungefalteten Konformation, wie während der Bindung an ihre jeweiligen Ziele in 3'- bis 5'-Sequenzen von mRNAs, schalten miRNAs die Translation ihrer jeweiligen Ziel-mRNA aus. Alternativ wird in Gegenwart eines G4-Liganden die Translation ihrer Ziel-mRNAs gefördert ( [Chan et al., 2018](#) ). Darüber hinaus überlappt eine große Anzahl mutmaßlicher miRNA-Bindungsstellen mit G4s in 3'-UTRs von mRNAs, da es mindestens 521 spezifische miRNAs gibt, von denen vorhergesagt wird, dass sie an mindestens eines dieser G4s binden. Insgesamt wurden 44.294 potenzielle G4-miRNA-Bindungsstellen nachverfolgt, die mutmaßlich überlappende G4s beim Menschen besitzen ( [Rouleau et al., 2017](#) ).

Wie an anderer Stelle beschrieben, wird es während der zellulären Translation von Impfstoff-mRNAs zu einem erhöhten Zusammenbau einer Reihe von RNA-bindenden Proteinhelikasen kommen, wie z. B. eIF4A, das an eIF4G gebunden ist ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ). Das Vorhandensein von erhöhten pG4s in synthetischen mRNAs kann möglicherweise die Bindung von RNA-bindenden Proteinen und miRNAs verstärken. Diese Form der molekularen Anhäufung von Proteinkomponenten (Helikasen) mit großer Affinität zur G4-Bindung ( [Rouleau et al., 2017](#) ) verringert die Anzahl der RNA-bindenden Proteine, die G4s binden, die normalerweise für die miRNA-Regulierung verfügbar sind. Dieser Verlust an RNA-bindenden Proteinen sowie die miRNA-Verfügbarkeit für die Regulation durch Bindung an G4s kann die Translationsregulation von in Zellen vorhandenen miRNAs dramatisch verändern und dadurch die wesentliche Regulation der Onkogenexpression stören. Ein Beispiel ist die p16-abhängige Regulation des Tumorsuppressorproteins p53 ( [Rouleau et al., 2017](#) ; [Al-Khalaf und Aboussekhra, 2018](#) ).

Dieser Prozess ist äußerst kompliziert, kommt aber einer zellulären Homöostase gleich. Es verdient also noch einmal eine Zusammenfassung. Wenn pG4s akkumulieren, wie es bei einer erhöhten Menge an GC-Gehalt in der Impfstoff-mRNA zu erwarten wäre, würde dies die Auswirkung haben, dass die potenziellen G4-Strukturen, die während Translationsereignissen verfügbar sind, erhöht werden, und dies kann die posttranskriptionelle Regulierung der miRNA beeinträchtigen. Dies wiederum würde entweder eine stärkere Expression der Onkogene im Zusammenhang mit einer Reihe von Krebsarten begünstigen oder Zellen in Richtung Apoptose und Zelltod treiben ( [Weldon et al., 2018](#) ). Die weiter oben in diesem Artikel beschriebene Fallstudie stützt nachdrücklich die Hypothese, dass diese Injektionen eine beschleunigte Lymphomprogression in folliculären B-Zellen induzieren ( [Goldman et al., 2021](#) ).

miRNA-Bindungserkennungsmuster sind unvollkommen komplementär zu ihren Zielregionen und werden aus diesem Grund als „Hauptregulatoren“ bezeichnet, da eine miRNA eine Vielzahl verschiedener Ziele beeinflusst ( [Rouleau et al., 2018](#) ). Die Vielzahl von pG4s in der mRNA des Impfstoffs würde vorhersehbar als Köder wirken und miRNAs von ihrer normalen Funktion bei der Regulierung der menschlichen Proteinexpression ablenken. Die Zunahme der G4-Ziele aufgrund des Impfstoffs würde die Verfügbarkeit von miRNAs verringern, um auf vom Menschen exprimierte G4s zur Regulation der Genexpression abzielen. Dies kann zu einer Herunterregulierung der miRNA-Expression führen, die mit kardiovaskulärer Pathologie ( [Small und Olson, 2011](#) ), dem Beginn der Neurodegeneration ( [Abe und Bonini, 2013](#) ) und/oder dem Fortschreiten von Krebs ( [Farazi et al., 2013](#) ).

Innerhalb der epitranskriptomischen Maschinerie sind miRNAs in vielerlei Hinsicht an der Translationsrepression beteiligt. Ein Beispiel, das für die zelluläre normale Haushaltsführung von entscheidender Bedeutung ist, ist das Maus-Doppelminuten-2-Homolog (MDM2), ein physisch negatives regulatorisches Protein von p53. P53 selbst gilt als Hauptregulator des zellulären Tumorunterdrückungsnetzwerks von Genen. P16 kontrolliert die Expression vieler miRNAs und induziert über die Bindung von miR-141 und miR-146b-5p an MDM2-mRNA die negative Regulation von MDM2, wodurch die Ubiquitinierung von p53 und die Förderung

des Zellüberlebens bei DNA-Schäden ermöglicht werden ( [Al-Khalaf und Aboussekhra, 2018](#) ). Eine Dysregulation von miRNAs, die die MDM2-Unterdrückung von p53 kontrollieren, würde vorhersehbar zu einem erhöhten Risiko für eine Reihe von Krebsarten führen ( [Ozaki und Nakagawara, 2011](#) ).

## 5 . Typ I IFNs und COVID-19

Typ-I-IFNs spielen eine wesentliche Rolle bei der Bekämpfung von Virusinfektionen, und Mängel in der Typ-I-IFN-Signalübertragung wurden in mehreren Studien mit schlechten Ergebnissen von COVID-19 in Verbindung gebracht. Diese Fälle sind häufig mit Autoantikörpern gegen Typ-I-IFNs assoziiert. Wie unten besprochen, wurden Typ-I-IFNs mit einigem Erfolg bei der Behandlung von schwerem COVID-19 eingesetzt, insbesondere wenn sie sehr früh im Krankheitsverlauf verabreicht wurden. Wenn, wie oben argumentiert, die mRNA-Impfstoffe die Typ-I-Signalübertragung beeinträchtigen, könnte dies in den zwei Wochen nach der ersten Impfung zu einer erhöhten Anfälligkeit für COVID-19 führen, bevor eine Antikörperreaktion eingeleitet wurde.

Mit einem Virus infizierte Zellen erkennen das Vorhandensein einer Virusreplikation durch eine Reihe von Mustererkennungsrezeptoren (PRRs), die als Wächter dienen, die abweichende RNA-Strukturen erkennen, die sich häufig während der Virusreplikation bilden. Diese Rezeptoren reagieren durch Oligomerisierung und anschließende Induktion von Typ-I-IFNs, wodurch letztendlich eine große Anzahl von Proteinen hochreguliert wird, die an der Unterdrückung der viralen Proliferation beteiligt sind ( [Janeway und Medzhitov, 2002](#) ).

Eine Multi-Autoren-Studie von Forschern in Paris, Frankreich, an einer Kohorte von 50 COVID-19-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung ergab, dass Patienten mit schwerer Erkrankung durch eine stark beeinträchtigte Typ-I-IFN-Reaktion gekennzeichnet waren ( [Hadjadj et al., 2020](#) ). Diese Patienten hatten im Wesentlichen kein IFN- $\beta$  und eine niedrige IFN- $\gamma$ -Produktion und -Aktivität. Dies war mit einer anhaltenden Viruslast im Blut und einer verschlimmerten Entzündungsreaktion verbunden, die durch hohe Werte des Tumornekrosefaktors  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Il-6 gekennzeichnet war. Die Autoren schlugen eine Typ-I-IFN-Therapie als mögliche Behandlungsoption vor. Ein Artikel mehrerer Forscher in den Vereinigten Staaten identifizierte auch eine einzigartige und unangemessene Entzündungsreaktion bei schweren COVID-19-Patienten, die durch niedrige IFN-Spiegel sowohl vom Typ I als auch vom Typ III zusammen mit erhöhten Chemokinen und erhöhter Expression von Il-6 ( [Blanco- Melo et al., 2020](#) ).

IFNs vom Typ I wurden sogar als Behandlungsoption für schweres COVID-19 vorgeschlagen. In einem Hamstermodell setzten Forscher Hamster SARS-CoV-2 aus und induzierten eine Entzündungsreaktion in der Lunge und eine systemische Entzündung in distalen Geweben. Sie fanden heraus, dass die intranasale Verabreichung von rekombinantem IFN- $\alpha$  zu einer verringerten Viruslast und einer Linderung der Symptome führte ( [Hoagland et al., 2021](#) ). Eine retrospektive Kohortenstudie mit 446 COVID-19-Patienten ergab, dass eine frühe Verabreichung von IFN- $\alpha 2b$  mit einer verringerten Krankenhaussterblichkeit verbunden war.

Eine späte IFN-Therapie erhöhte jedoch die Sterblichkeit und verzögerte die Genesung, was zeigt, dass eine frühzeitige Verabreichung einer Interferontherapie für ein günstiges Ansprechen unerlässlich ist ( [Wang et al., 2020a](#) ).

Eine überraschende Anzahl von Menschen hat neutralisierende Autoantikörper gegen Typ-I-IFNs, obwohl die zugrunde liegende Ätiologie dieses Phänomens nicht verstanden wird. Eine Studie unter Verwendung von Längsprofilen von über 600.000 peripheren mononukleären Blutzellen und Transkriptomsequenzierung von 54 Patienten mit COVID-19 und 26 Kontrollen ergab einen bemerkenswerten Mangel an Typ-I-IFN-stimulierten Genantworten in myeloiden Zellen von Patienten mit kritischer Erkrankung ( [van der Wijst et a., 2021](#) ). Neutralisierende Autoantikörper gegen Typ-I-IFNs wurden bei 19 % der Patienten mit kritischer Erkrankung, 6 % der Patienten mit schwerer Erkrankung und 0 % der Patienten mit mittelschwerer Erkrankung gefunden. Eine andere in Madrid, Spanien, durchgeführte Studie ergab, dass 10 % der Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung Autoimmunantikörper gegen Typ-I-IFNs hatten ( [Troya et al., 2021](#) ). Eine in Frankreich durchgeführte Multi-Autoren-Studie ergab, dass die COVID-19-Mortalität bei Patienten mit neutralisierenden Autoantikörpern gegen Typ-I-Interferon signifikant häufiger war als bei Patienten ohne neutralisierende Antikörper (55 % vs. 23 %) ( [Chauvineau - Grenier et al., 2022](#) ). Schließlich stellen [Stertz und Hale \(2021\)](#) fest, dass Mängel in der Interferonproduktion mit bis zu 15 % aller lebensbedrohlichen COVID-19-Fälle verbunden sind, sei es aufgrund von Autoantikörpern oder vielleicht Funktionsverlustpolymorphismen im Zusammenhang mit Genen des Interferonsystems ( [Stertz und Hale, 2021](#) ).

## 6 . Werden die Methylierungsstrategien für die zelluläre Haushaltsführung von Impfstoff-mRNAs generell weggelassen?

Die Methylierung von mRNAs wurde evolutionär entwickelt, um die Translation von Transkripten und damit die Expression von Genen durch eine komplexe Kaskade von Methylator- (Schreiber), De-Methylator- (Löcher) und Leseprotein zu kontrollieren. Adenosin-Methylierung ist die häufigste epitranskriptomische mRNA-Modifikation und tritt an mehreren Stellen im mRNA-Molekül auf ( [Zackara et al., 2019](#) ). Eine Schlüssel-methylierung von Adenosin „N6-Methyladenosin (m6A)“ speziell in der 5'-UTR von mRNAs reguliert die normale Zellphysiologie, die Entzündungsreaktion und das Fortschreiten von Krebs. Die Rolle und Mechanismen von m6A bei Erkrankungen des Menschen sind umfangreich und werden in anderen umfassenden Übersichten hervorragend behandelt ( [Yang et al., 2020](#) ; [Knuckles und Bühler, 2018](#) ). Vor allem die molekulare Vakzinierung gegen SARS-CoV-2 induziert Zellstresszustände, wie sie durch die erhöhte NF-κB-Signalisierung nach der Vakzinierung beschrieben wird ( [Liu et al., 2021](#) ; [Koo et al., 2010](#) ).

Unter Bedingungen von zellulärem Stress, der durch eine Virusinfektion oder Krankheitszustände wie Krebs induziert werden kann, vermittelt m6A, dass mRNAs vorzugsweise auf eine Cap-unabhängige Weise translatiert werden ( [Meyer et al., 2015](#) ). Wie bereits erwähnt, steht dies im Gegensatz zu den Auswirkungen der mRNA-SARS-CoV-2-Impfung, die Zellen zu einer *Cap-abhängigen* Translation treibt. Darüber hinaus gibt es unter



verschiedenen Bedingungen von zellulärem Stress eine überwältigende Induktion der transkriptomweiten Zugabe von m6A, die dazu führt, dass eine erhöhte Anzahl von mRNAs 5'UTRs besitzt, die mit m6A angereichert sind ( [Meyer et al., 2015](#) ).

Der eukaryotische Translationsinitiationsfaktor 4E (eIF4E) ist das anfängliche mRNA-Cap-bindende Protein, das Ribosomen zur Cap-Struktur von mRNAs dirigiert, um die Translation in ein Protein zu initiieren. Die Abhängigkeit von der Cap-abhängigen Translation von Impfstoff-mRNAs wird einen Überschuss an eIF4E-Verfügbarkeit verbrauchen, der benötigt wird, um eine unnatürlich hohe Anzahl synthetischer mRNAs zu translatieren. Allerdings findet eine Cap-unabhängige Translation statt, ohne dass eIF4E an eIF4F gebunden werden muss. Die Konkurrenz um Ribosomen wird sich in Richtung der cap-unabhängigen Translation von Transkripten verschieben, da die cap-unabhängig translatierten mRNAs neben internen Ribosomeneintrittsstellen (IRES) mit speziellen Bindungsmotiven ausgestattet sind, die an Faktoren binden, die aktiv mRNAs an die rekrutieren Ribosomen-Cap-unabhängige Translations-Enhancer (CITEs) ( [Shatsky et al., 2018](#) ).

Darüber hinaus bedeutet dies auch, dass eIF4E, das ein starker Onkogenregulator und Zellproliferationsmodulator ist, seine Aktivitäten durch diese Konkurrenz über einen unnatürlich langen Zeitraum aufrechterhalten wird und versucht, die Konkurrenz zwischen robust gekappten mRNAs in Impfstoffen und IRES-enthaltenden RNAs auszugleichen mRNAs ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ; [Svitkin et al., 2005](#) ). Diese Art von Erkrankung führt zu einer Dysregulation von cotranskriptionellen m6A-mRNA-Modifikationen und ernsthaften Verbindungen zu molekularen Progressionen verschiedener Krebsarten ( [Han und Choe, 2020](#) ) sowie zur Schaffung prädisponierender Bedingungen für nachfolgende Virusinfektionen ( [Svitkin et al., 2005](#) ).

Als nächstes betrachten wir die Auswirkungen des aus der mRNA-Impfung stammenden SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins auf das zelluläre IFN-System durch massive Exosomenproduktion.

## 7 . Exosomen und MicroRNAs

Ein wichtiges Kommunikationsnetzwerk zwischen Zellen besteht aus extrazellulären Vesikeln (EVs), die ständig von einer Zelle freigesetzt und später von einer anderen Zelle aufgenommen werden, die sich in einem entfernten Organ befinden könnte. Kleine Vesikel, bekannt als Exosomen, die innerhalb von Endosomen gebildet werden, haben eine ähnliche Größe wie Viren und werden durch Exozytose in den extrazellulären Raum freigesetzt, um anschließend im ganzen Körper zu zirkulieren ( [Yoshikawa et al., 2019](#) ). Exosomen können eine vielfältige Sammlung biologisch aktiver Moleküle liefern, darunter mRNA, microRNAs, Proteine und Lipide ( [Ratajczak und Ratajczak, 2016](#) ). Während einer Virusinfektion scheiden infizierte Zellen große Mengen an Exosomen aus, die als Kommunikationsnetzwerk zwischen den Zellen fungieren, um die Reaktion auf die Infektion zu koordinieren ( [Chahar et al., 2015](#) ).

In einer gemeinsamen Anstrengung eines Forscherteams aus Arizona und Connecticut wurde festgestellt, dass Menschen, die mit den mRNA-Impfstoffen geimpft wurden, zirkulierende Exosomen mit dem SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein bis zum 14). Sie fanden auch heraus, dass

vierzehn Tage nach der ersten Impfung keine Antikörper gegen das Spike-Glykoprotein zirkulierten. Nach der zweiten Impfung stieg die Zahl der zirkulierenden Spike-Glykoprotein-haltigen Exosomen jedoch um bis zu Faktor 12 an. Darüber hinaus traten erstmals am 14. Tag Antikörper auf. Die Exosomen präsentierten Spike-Glykoprotein auf ihrer Oberfläche, was, so die Autoren, erleichtert die Antikörperproduktion. Wenn Mäuse Exosomen ausgesetzt wurden, die von geimpften Menschen stammten, entwickelten sie Antikörper gegen das Spike-Glykoprotein. Interessanterweise nahm nach der Spitzenexpression die Anzahl der zirkulierenden Spike-Glykoprotein-enthaltenden Exosomen im Laufe der Zeit ab, im Gleichschritt mit der Abnahme der Menge an Antikörpern gegen das Spike-Glykoprotein.

Exosomen existieren als Teil des mRNA-Zerfallsmechanismus in enger Verbindung unter Stressbedingungen mit Stressgranula (SGs) und P-Bodies (PBs) ( [Decker und Parker, 2012](#) ; [Kothandan et al., 2020](#) ). Unter den Bedingungen einer durch Impfstoff-mRNA induzierten Translation, die als „übermäßige Abhängigkeit von Cap-abhängiger Translation“ bezeichnet werden könnte, gibt es einen offensichtlichen Widerstand gegen die Förderung und den Zusammenbau des großen Decapping-Komplexes ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ) und daher einen Widerstand dagegen physiologische mRNA-Zerfallsprozesse ( [Decker und Parker, 2012](#) ). Dies würde bedeuten, dass das Schicksal bestimmter synthetischer mRNAs, das ansonsten durch die gemeinsame zelluläre Strategie für den mRNA-Turnover unter Einbeziehung von Boten-Ribonukleinproteinen (mRNPs) bestimmt würde, wegfällt ( [Borboldis und Syntichaki, 2015](#) ).

Darüber hinaus werden unter Bedingungen einer übermäßigen Abhängigkeit von der Cap-abhängigen Translation durch die synthetischen mRNAs in SARS-CoV-2-Impfstoffen ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ) viele native mRNAs, die beträchtliche IRES und spezifische Methylierungen (m6A) in ihrer Struktur enthalten, günstig ausgewählt Cap-unabhängige Translation, die stark mit Qualitätskontrollmechanismen des mRNA-Zerfalls verbunden ist ( [Han und Choe, 2020](#) ). In diesem Sinne sind beträchtliche deadenylierte mRNA-Produkte sowie Produkte, die aus dem mRNA-Metabolismus (Zerfall) stammen, direkt mit Exosom-Frachten verbunden ( [Borboldis und Syntichaki, 2015](#) ).

Ein Beispiel für die Abhängigkeit von Cap-abhängiger Translation ist bei akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) beschrieben. Aufgrund der Überfunktion des mechanistischen Ziels von Rapamycin C (mTORC)-1 in T-ALL werden die Zellen vollständig in Richtung der Cap-abhängigen Translation getrieben ( [Girardi und De Keersmaecker, 2015](#) ). Ein analoger Zustand wird von [Kyriakopoulos und McCullough \(2021\)](#) ( [Kyriakopoulos und McCullough, 2021](#) ) beschrieben. unabhängige Übersetzung ( [Girardi und De Keersmaecker, 2015](#) ). Ebenso eine Picornavirus-Infektion ( [Jang et al., 1990](#) ) treibt Zellen aufgrund der Hemmung von Komponenten des eIF4F-Komplexes und des Pluralismus von IRES in viraler RNA zu einer Cap-unabhängigen Translation.

Beim Menschen gibt es eine Fülle von meist asymptomatischen Picornavirus-Infektionen wie dem Safford-Virus mit einer Seroprävalenz von über 90 % bei Kleinkindern und Erwachsenen ( [Zoll et al., 2009](#) ). In jedem Fall, sei es ein apoptotisches Ereignis aufgrund eines

stressähnlichen Zustands ( [Rusk, 2008](#) ) oder ein mRNA-Cap-getriebener karzinomatöser Effekt ( [De Paolis et al., 2021](#) ), werden die miRNA-Spiegel aufgrund von erhöhter erhöhter epitranskriptomischer Funktion und verstärkter mRNA-Zerfall. Aufgrund der hohen Nachfrage nach Genexpression wird erwartet, dass große Mengen bestimmter miRNAs über P-Körperchen in Exosomen enthalten sind ( [Yu et al., 2016](#) ).

Außerdem wäre unter den Bedingungen einer überwältigenden Produktion von SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein aufgrund der molekularen SARS-CoV-2-Impfung natürlich zu erwarten, dass ein erheblicher Anteil der überreichlich vorhandenen intrazellulären Spike-Glykoproteine auch über Exosomen-Frachten exportiert würde ( [Wei et al., 2021](#) ).

[Mishra und Banerjea \(2021\)](#) untersuchten die Rolle von Exosomen bei der zellulären Antwort von SARS-CoV-2-Spike-transfizierten Zellen. Sie schrieben in der Zusammenfassung: „Wir schlagen vor, dass das SARS-CoV-2-Genprodukt Spike in der Lage ist, die exosomale Fracht des Wirts zu modifizieren, die zu entfernten, nicht infizierten Geweben und Organen transportiert wird, und eine katastrophale Immunkaskade im Zentralnervensystem (ZNS) auslösen kann.“

Ihre Experimente umfassten die Züchtung menschlicher HEK293T-Zellen in Kultur und deren Exposition gegenüber SARS-CoV-2-Spike-Genplasmiden, die die Synthese von Spike-Glykoprotein in den Zellen induzierten. Sie fanden experimentell heraus, dass diese Zellen reichlich Exosomen freisetzen, die Spike-Glykoprotein zusammen mit spezifischen microRNAs enthielten. Anschließend entnahmen sie die Exosomen und überführten sie in eine Zellkultur menschlicher Mikroglia (die im Gehirn ansässigen Immunzellen). Sie zeigten, dass die Mikroglia die Exosomen bereitwillig aufnahm und auf die microRNAs reagierte, indem sie eine akute Entzündungsreaktion auslöste. Die Rolle der Mikroglia bei der Verursachung von Neuroinflammation bei verschiedenen Viruserkrankungen wie dem Human Immunodeficiency Virus (HIV), dem Japanischen Enzephalitis-Virus (JEV) und Dengue ist gut bekannt.

In weiteren Untersuchungen identifizierten die Autoren zwei microRNAs, die in hohen Konzentrationen in den Exosomen vorhanden waren: miR-148a und miR-590. Sie schlugen einen spezifischen Mechanismus vor, durch den diese beiden microRNAs spezifisch die Typ-I-Interferon-Signalgebung durch Unterdrückung von zwei kritischen Proteinen stören würden, die den Signalweg kontrollieren: Ubiquitin-spezifische Peptidase 33 (USP33) und IRF9. Phosphorylierte STAT1- und STAT2-Heterodimere benötigen IRF9, um IFN-stimulierte Response-Elemente zu binden, und daher spielt IRF9 eine wesentliche Rolle bei der Signalantwort. Die Autoren zeigten experimentell, dass Mikroglia, die den aus der HEK293-Kultur extrahierten Exosomen ausgesetzt waren, eine 50-prozentige Abnahme der zellulären Expression von USP33 und eine 60-prozentige Abnahme von IRF9 aufwiesen. Sie fanden weiter heraus, dass miR-148a spezifisch USP33 blockiert und miR-590 spezifisch IRF9 blockiert. USP33 entfernt Ubiquitin aus IRF9 und schützt es so vor Abbau. Somit verschwören sich die beiden microRNAs zusammen, um IRF9 zu stören, wodurch die Rezeptorantwort auf Typ-I-Interferone blockiert wird.

Eine Studie von [de Gonzalo-Calvo et al. \(2021\)](#) untersuchten das microRNA-Profil im Blut von COVID-19-Patienten und ihre quantitative Varianz basierend auf der Schwere der Erkrankung ([de Gonzalo-Calvo et al., 2021](#)). Es wurde festgestellt, dass mehrere miRNAs hoch- und herunterreguliert sind. Darunter war miR-148a-3p, der Vorläufer des Führungsstrangs von miR-148a. MiR-148a selbst gehörte jedoch nicht zu den microRNAs, die in ihrer Studie als übermäßig oder mangelhaft katalogisiert wurden, ebenso wenig wie miR-590. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass miR148a und miR-590 und ihre entzündlichen Wirkungen einzigartig für die durch Impfung induzierte SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteinproduktion sind.

Tracer-Studien haben gezeigt, dass die mRNA in mRNA-Impfstoffen nach Injektion in den Armmuskel von Immunzellen in das Lymphsystem getragen wird und sich schließlich in hoher Konzentration in der Milz anreichert ([Bahl et al., 2017](#)). Andere Studien haben gezeigt, dass gestresste Immunzellen in Keimzentren in der Milz große Mengen an Exosomen freisetzen, die entlang des Vagusnervs zu den Hirnstammkernen wandern (wie in [Seneff und Nigh \(2021\)](#) besprochen ([Seneff und Nigh, 2021](#))). Der Vagusnerv ist der 10. Hirnnerv und tritt in der Nähe des Kehlkopfes in den Hirnstamm ein. Die oberen und wiederkehrenden Kehlkopferven sind Äste des Vagus, die Strukturen innervieren, die am Schlucken und Sprechen beteiligt sind. Läsionen in diesen Nerven verursachen eine Stimmbandlähmung in Verbindung mit Schluckbeschwerden (Dysphagie), Sprechschwierigkeiten (Dysphonie) und/oder Kurzatmigkeit (Dyspnoe) ([Gould et al., 2019](#); [Erman et al., 2009](#)). Wir werden auf diese spezifischen Pathologien in unserer Überprüfung der VAERS-Daten unten zurückkommen.

HEK293-Zellen wurden ursprünglich aus Kulturen gewonnen, die vor mehreren Jahrzehnten aus der Niere eines menschlichen Fötus entnommen und durch Infektion mit Adenovirus-DNA unsterblich gemacht wurden. Obwohl sie aus der Niere extrahiert wurden, zeigen die Zellen durch ihr Proteinexpressionsprofil, dass sie wahrscheinlich neuronalen Ursprungs sind ([Shaw et al., 2002](#)). Dies deutet darauf hin, dass Neuronen im Vagusnerv ähnlich auf das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein reagieren würden. Daher deuten die verfügbaren Beweise stark darauf hin, dass endogen produziertes SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein ein anderes Mikro-RNA-Profil erzeugt als eine natürliche Infektion mit SARS-CoV-2, und diese Unterschiede zu einer potenziell breiten Palette schädlicher Wirkungen führen.

Ein zentraler Punkt unserer nachstehenden Analyse ist die wichtige Unterscheidung zwischen der Auswirkung einer Impfung gegenüber einer natürlichen Infektion auf Typ-I-IFN. Während die Impfung seine Produktion aktiv unterdrückt, fördert die natürliche Infektion die Typ-I-IFN-Produktion sehr früh im Krankheitszyklus. Personen mit Vorerkrankungen weisen häufig eine beeinträchtigte IFN-Signalübertragung vom Typ I auf, was zu schwererem, kritischerem und sogar tödlichem COVID-19 führt. Wenn die durch den Impfstoff induzierte Beeinträchtigung aufrechterhalten wird, während die Antikörperspiegel im Laufe der Zeit abnehmen, könnte dies zu einer Situation führen, in der der Impfstoff eine schwerere Krankheitsausprägung verursacht, als dies ohne den Impfstoff der Fall gewesen wäre.

Eine weitere erwartete Folge der Unterdrückung von Typ-I-IFN wäre die Reaktivierung vorbestehender, chronischer Virusinfektionen, wie im nächsten Abschnitt beschrieben.

## 8 . Beeinträchtigte DNA-Reparatur und adaptive Immunität

Das Immunsystem und das DNA-Reparatursystem sind die beiden Hauptsysteme, auf die sich höhere Organismen zur Abwehr verschiedener Bedrohungen verlassen, und sie haben gemeinsame Elemente. Der Funktionsverlust wichtiger DNA-Reparaturproteine führt zu Reparaturdefekten, die die Produktion funktionsfähiger B- und T-Zellen hemmen, was zu einer Immunschwäche führt. Die nicht-homologe Endverbindungsreparatur (NHEJ) spielt eine entscheidende Rolle bei der lymphozytenspezifischen V(D)J-Rekombination, die für die Produktion des äußerst vielfältigen Repertoires von B-Zell-Antikörpern als Reaktion auf Antigenexposition unerlässlich ist ( [Jiang und Mei, 2021](#) ) . . Eine beeinträchtigte DNA-Reparatur ist auch ein direkter Weg zu Krebs.

Eine 2021 von Liu et al. veröffentlichte Arbeit überwachte mehrere Parameter im Zusammenhang mit der Immunfunktion in einer Kohorte von Patienten, indem eine Einzelzell-mRNA-Sequenzierung von peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) durchgeführt wurde, die den Patienten vor und 28 Tage nach der ersten Injektion entnommen wurden eines COVID-19-Impfstoffs, der auf einer abgeschwächten Version des Virus basiert ( [Liu et al., 2021](#) ). Obwohl sich diese Impfstoffe von den mRNA-Impfstoffen unterscheiden, wirken sie auch, indem sie den Inhalt des Impfstoffs in den Deltamuskel injizieren und dabei die Schleimhaut- und Gefäßbarrieren umgehen. Die Autoren fanden eine konsistente Veränderung der Genexpression nach der Impfung in vielen verschiedenen Immunzelltypen. Beobachtete Zunahmen der NF-κB-Signalgebung und reduzierte Typ-I-IFN-Antworten wurden durch biologische Assays weiter bestätigt. In Übereinstimmung mit anderen Studien fanden sie heraus, dass STAT2 und IRF7 28 Tage nach der Impfung signifikant herunterreguliert waren, was auf eine beeinträchtigte IFN-Reaktion vom Typ I hinweist. Sie schrieben: „Zusammen deuten diese Daten darauf hin, dass nach der Impfung, zumindest bis zum 28. Tag, das Immunsystem der Menschen, abgesehen von der Bildung neutralisierender Antikörper, vielleicht in einem anfälligeren Zustand war, einschließlich der Lymphozyten und Monozyten.“ ( [Liu et al., 2021](#) ).

Diese Autoren identifizierten auch störende Veränderungen in der Genexpression, die auf eine beeinträchtigte Fähigkeit zur DNA-Reparatur hindeuten würden. Bis zu 60 % der gesamten Transkriptionsaktivität in wachsenden Zellen umfasst die Transkription von ribosomaler DNA (rDNA), um ribosomale RNA (rRNA) zu produzieren. Das Enzym, das ribosomale DNA in RNA umschreibt, ist die RNA-Polymerase I (Pol I). Pol I überwacht auch die rDNA-Integrität und beeinflusst das Zellüberleben ( [Kakaroukas et al., 2013](#) ). Während der Transkription scannen RNA-Polymerasen (RNAPs) aktiv die DNA, um sperrige Läsionen (Doppelstrangbrüche) zu finden und ihre Reparatur auszulösen. In wachsenden eukaryotischen Zellen beinhaltet die meiste Transkription die Synthese von ribosomaler RNA durch Pol I. Somit fördert Pol I das Überleben nach einer DNA-Schädigung ( [Kakaroukas et al., 2013](#) ). Viele der herunterregulierten Gene wurden identifiziert durch [Liu et al. \(2021\)](#) wurden mit dem Zellzyklus,



der Telomererhaltung und sowohl der Promotoröffnung als auch der Transkription von POL I in Verbindung gebracht, was auf beeinträchtigte DNA-Reparaturprozesse hinweist ( [Liu et al., 2021](#) )

Einer der unterdrückten Gegensätze war auf die „Ablagerung von neuem CENPA [centromere protein A] enthaltenden Nukleosomen am Zentromer“ zurückzuführen. Neu synthetisiertes CENPA wird während der späten Telophase/frühen G1-Phase des Zellzyklus in Nukleosomen am Zentromer abgelagert. Dies deutet auf einen Stillstand des Zellzyklus in der G1-Phase als charakteristisches Merkmal der Reaktion auf den inaktivierten SARS-CoV-2-Impfstoff hin. Der Stillstand pluripotenter embryonaler Stammzellen in der G1-Phase (vor Beginn der Replikation) würde zu einer beeinträchtigten Selbsterneuerung und Aufrechterhaltung der Pluripotenz führen ( [Choi et al., 2013](#) ).

Zwei Checkpoint-Proteine, die entscheidend an der DNA-Reparatur und der adaptiven Immunität beteiligt sind, sind BRCA1 und 53BP1, die sowohl die homologe Rekombination (HR) als auch NHEJ, die beiden primären Reparaturprozesse, erleichtern ( [Zhang und Powell, 2005](#) ; [Panier und Boulton, 2014](#) ). In einem *In-vitro* -Experiment an menschlichen Zellen wurde spezifisch gezeigt, dass das SARS-CoV-2 Spike-Glykoprotein in voller Länge in den Zellkern eindringt und die Rekrutierung dieser beiden Reparaturproteine an der Stelle eines Doppelstrangbruchs behindert ( [Jiang und Mei, 2021](#) ). Die Autoren fassten ihre Ergebnisse wie folgt zusammen: „Mechanistisch gesehen haben wir festgestellt, dass sich das Spike-Protein im Zellkern ansammelt und die Reparatur von DNA-Schäden hemmt, indem es die Rekrutierung der Schlüssel-DNA-Reparaturproteine BRCA1 und 53BP1 an der Schadensstelle behindert.“

Ein weiterer Mechanismus, durch den die mRNA-Impfstoffe die DNA-Reparatur stören könnten, ist miR-148. Es wurde gezeigt, dass diese microRNA die HR in der G1-Phase des Zellzyklus herunterreguliert ( [Choi et al., 2014](#) ). Wie bereits in diesem Artikel erwähnt, war dies eine der beiden microRNAs, die in Exosomen gefunden wurden, die von menschlichen Zellen nach der SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteinsynthese in den Experimenten von [Mishra und Banerjea \(2021\)](#) freigesetzt wurden ( [Mishra and Banerjea, 2021](#) ).

## 9 . Reaktivierung von Varicella-Zoster

Die Typ-I-IFN-Rezeptorsignalisierung in CD8<sup>+</sup> -T-Zellen ist entscheidend für die Bildung von Effektor- und Gedächtniszellen als Reaktion auf eine Virusinfektion ( [Kolumam et al., 2005](#) ). CD8<sup>+</sup> T-Zellen können die Reaktivierung einer latenten Herpesinfektion in sensorischen Neuronen blockieren ( [Liu et al., 2000](#) ). Wenn die Typ-I-IFN-Signalübertragung beeinträchtigt ist, wie dies nach einer Impfung, aber nicht nach einer natürlichen Infektion mit SARS-CoV-2 der Fall ist, wäre auch die Fähigkeit der CD8<sup>+</sup> -T-Zellen, Herpes in Schach zu halten, beeinträchtigt. Könnte dies der Mechanismus sein, der als Reaktion auf die Impfstoffe wirkt?

Gürtelrose ist eine immer häufiger auftretende Erkrankung, die durch die Reaktivierung von latenten Herpes-Zoster-Viren (HZV) verursacht wird, die auch Windpocken im Kindesalter verursachen. In einem systematischen Review haben [Katsikas et al. \(2021\)](#) identifizierten 91 Fälle von Herpes zoster, die durchschnittlich 5,8 Tage nach der mRNA-Impfung auftraten (

([Katsikas Triantafyllidis et al., 2021](#)). Obwohl anerkannt wird, dass die Kausalität noch nicht bestätigt ist, „ist Herpes zoster möglicherweise eine Erkrankung, die Ärzte und andere Angehörige der Gesundheitsberufe bei Patienten erwarten können, die COVID-19-Impfstoffe erhalten“ ([Katsikas Triantafyllidis et al., 2021](#)). In einem am 20. September 2021 veröffentlichten Leserbrief schlagen Fathy et al. (2021) berichteten über 672 Fälle von Hautreaktionen, die vermutlich impfbedingt waren, darunter 40 Fälle von Herpes zoster und/oder Herpes-simplex-Reaktivierung ([Fathy et al., 2022](#)). Diese Fälle waren dem COVID-19-Dermatologieregister der American Academy of Dermatology und der International League of Dermatologic Societies gemeldet worden, das speziell zur Verfolgung dermatologischer Folgen der Impfstoffe eingerichtet wurde. In der Literatur gibt es mehrere zusätzliche Fallberichte über eine Herpes-Zoster-Reaktivierung nach einer COVID-19-Impfung ([Psychogiou et al., 2021b](#); [Iwanaga et al., 2021](#)). Lladó et al. (2021) stellten fest, dass 51 von 52 Berichten über reaktivierte Herpes-Zoster-Infektionen nach einer mRNA-Impfung auftraten ([Lladó et al., 2021](#)). Herpes zoster selbst stört auch die IFN- $\alpha$ -Signalübertragung in infizierten Zellen, sowohl durch Störung der STAT2-Phosphorylierung als auch durch Erleichterung des IRF9-Abbaus ([Verweij et al., 2015](#)).

Bemerkenswert ist auch ein weiterer Fall einer viralen Reaktivierung. Es handelte sich um eine 82-jährige Frau, die sich 2007 eine Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) zugezogen hatte. Einige Tage nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNTech trat ein starker Anstieg der HCV-Last auf, zusammen mit dem Auftreten von Gelbsucht. Sie starb drei Wochen nach der Impfung an Leberversagen ([Lensen et al., 2021](#)).

## 10. Immunthrombozytopenie

Immunthrombozytopenie ist eine Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem zirkulierende Blutplättchen angreift. Immunthrombozytopenische Purpura (ITP) wurde mit mehreren Impfungen in Verbindung gebracht, darunter Masern, Mumps, Röteln (MMR), Hepatitis A, Windpocken, Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten (DPT), oraler Polio und Influenza ([Perricone et al., 2014](#)). Während ein breites Bewusstsein dafür besteht, dass die auf Adenovirus-DNA basierenden Impfstoffe eine impfstoffinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) verursachen können ([Kelton et al., 2021](#)), sind die mRNA-Impfstoffe nicht ohne Risiko für VITT, da Fallstudien veröffentlicht wurden, die dies dokumentieren Vorkommnisse, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher zerebraler venöser Sinusthrombose ([Lee et al., 2021](#); [Akiyama et al., 2021](#); [Atoui et al., 2022](#); [Zakaria et al., 2021](#)). Es wird angenommen, dass der Mechanismus VITT-Antikörper umfasst, die an den Blutplättchenfaktor 4 (PF4) binden und Immunkomplexe bilden, die die Blutplättchenaktivierung induzieren. Nachfolgende Gerinnungskaskaden verursachen die Bildung diffuser Mikrogerinnsel in Gehirn, Lunge, Leber, Beinen und anderswo, verbunden mit einem dramatischen Abfall der Blutplättchenzahl ([Kelton et al., 2021](#)). Die Reaktion auf den Impfstoff wurde als der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) sehr ähnlich beschrieben, außer dass die Heparinverabreichung insbesondere nicht beteiligt ist ([Cines und Bussel, 2021](#)).

Es wurde gezeigt, dass die mRNA-Impfstoffe in erster Linie eine Immunglobulin G (IgG)-Immunantwort hervorrufen, wobei geringere Mengen an IgA induziert werden ( [Wisnewski et al., 2021](#) ) und noch weniger IgM-Produktion ( [Danese et al., 2021](#) ). Die Menge an produzierten IgG-Antikörpern ist vergleichbar mit der Reaktion, die bei schweren Fällen von COVID-19 beobachtet wird. Es sind IgG-Antikörper im Komplex mit Heparin, die HIT induzieren. Man kann die Hypothese aufstellen, dass IgG im Komplex mit dem SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein und PF4 der Komplex ist, der VITT als Reaktion auf mRNA-Impfstoffe induziert. Tatsächlich wurde experimentell gezeigt, dass die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des Spike-Proteins an PF4 bindet ( [Passariello et al., 2021](#) ).

Der zugrunde liegende Mechanismus hinter HIT wurde gut untersucht, auch durch die Verwendung von humanisierten Mausmodellen. Interessanterweise exprimieren menschliche Thrombozyten, aber nicht Maus-Thrombozyten, den FcγRIIA-Rezeptor, der auf PF4/Heparin/IgG-Komplexe über eine Tyrosin-Phosphorylierungskaskade reagiert, um eine Thrombozytenaktivierung zu induzieren. Bei der Aktivierung setzen Blutplättchen Körnchen frei und erzeugen prokoagulierende Mikropartikel. Sie nehmen auch Calcium auf, aktivieren die Proteinkinase C, verklumpen zu Mikrothromben und starten über die Calpain-Aktivierung eine Zelltodkaskade. Diese aktivierten Blutplättchen setzen PF4 in den extrazellulären Raum frei, was einen Teufelskreis unterstützt, da dieses zusätzliche PF4 auch an Heparin und IgG-Antikörper bindet, um die Blutplättchenaktivierung weiter zu fördern. Somit ist FcγRIIA zentral für den Krankheitsprozess ( [Nezvorova et al., 2019](#) ).

Studien an Mäusen, die gentechnisch verändert wurden, um den humanen FcγRIIA-Rezeptor zu exprimieren, haben gezeigt, dass diese transgenen Mäuse weitaus anfälliger für Thrombozytopenie sind als ihre Gegenstücke vom Wildtyp ( [McKenzie et al., 1999](#) ). Es wurde vorgeschlagen, dass Blutplättchen eine wichtige Rolle bei der Beseitigung von Antikörper-Antigen-Komplexen spielen können, indem sie das Antigen in Thromben einfangen und/oder sie zur Entfernung durch Immunzellen in die Milz tragen. Offensichtlich werden dabei Blutplättchen schnell verbraucht, was dann zu niedrigen Blutplättchenzahlen (Thrombozytopenie) führt.

Blutplättchen zirkulieren normalerweise mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von nur fünf bis neun Tagen, sodass sie ständig im Knochenmark synthetisiert und in der Milz abgebaut werden. Antikörpergebundene Blutplättchen wandern nach der Blutplättchenaktivierung über Fcγ-Rezeptoren in die Milz, wo sie eingefangen und durch Phagozytose durch Makrophagen entfernt werden ( [Crow und Lazarus, 2003](#) ). Vollständig ein Drittel der gesamten Blutplättchen des Körpers befinden sich in der Milz. Da die mRNA-Impfstoffe von Immunzellen in die Milz transportiert werden, die ursprünglich von der Injektionsstelle im Arm muskel angezogen wurden, besteht eine enorme Chance für die Freisetzung von Spike-Glykoprotein-enthaltenden Exosomen durch dendritische Zellen in der Milz, die Spike-Protein synthetisieren. Man kann spekulieren, dass die Thrombozytenaktivierung nach der Bildung eines PF4/IgG/Spike-Protein-Komplexes in der Milz Teil des Mechanismus ist, der versucht, das toxische Spike-Glykoprotein zu beseitigen.

Wir haben bereits erwähnt, dass eine der beiden microRNAs, die in Exosomen stark exprimiert werden, die von menschlichen Zellen freigesetzt werden, die dem SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein ausgesetzt sind, miR-148a war. Es wurde experimentell gezeigt, dass miR-148a die Expression eines Proteins unterdrückt, das eine zentrale Rolle bei der Regulierung der FcγRIIA-Expression auf Blutplättchen spielt. Dieses Protein, T-Zell-Ubiquitin-Ligand-2 (TULA-2) genannt, hemmt spezifisch die Aktivität des Blutplättchen-Fcγ-Rezeptors. miR-148a zielt auf TULA-2-mRNA ab und reguliert ihre Expression herunter. Somit wirkt miR-148a, das in Exosomen vorhanden ist, die von Makrophagen freigesetzt werden, die durch den Impfstoff gezwungen werden, SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein zu synthetisieren, als Reaktion auf Immunkomplexe, die aus Spike-Glykoprotein-Antigen und gegen produzierten IgG-Antikörpern gebildet werden, das Risiko einer Thrombozytopenie zu erhöhen das Spike-Glykoprotein.

## 11 . PPAR-α, Sulfatid und Lebererkrankung

Wie wir bereits festgestellt haben, hat ein Experiment von [Mishra und Banerjea \(2021\)](#) gezeigt, dass das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein die Freisetzung von Exosomen induziert, die microRNAs enthalten, die spezifisch die IRF9-Synthese stören ( [Mishra und Banerjea, 2021](#) ). In diesem Abschnitt werden wir zeigen, dass eine der Folgen der Unterdrückung von IRF9 eine verringerte Sulfatidsynthese in der Leber wäre, vermittelt durch den Kernrezeptor Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor α (PPAR-α).

Sulfatide sind wichtige Serum-Sphingoglycolipide von Säugetieren, die hauptsächlich von der Leber synthetisiert und ausgeschieden werden ( [Lu et al., 2019](#) ). Sie sind die einzigen sulfonierten Sphingolipide im Körper. Sulfatide werden durch ein zweistufiges Verfahren gebildet, das die Umwandlung von Ceramid in Galactocerebrosid und seine anschließende Sulfatierung umfasst. Sulfatid wird auf der Oberfläche von Blutplättchen, Erythrozyten und Lymphozyten exprimiert. Serumsulfatide üben sowohl gerinnungshemmende als auch thrombozytenaktivierende Funktionen aus. Es wurde festgestellt, dass das Enzym in der Leber, das Sulfatid synthetisiert, Cerebrosid-Sulfotransferase, spezifisch durch die Aktivierung von PPAR-α in Mäusen induziert wird ( [Kimura et al., 2012](#) ). Daher führt eine reduzierte Expression von PPAR-α zu einem Sulfatidmangel.

PPAR-α-Liganden zeigen entzündungshemmende und antifibrotische Wirkungen, während ein PPAR-α-Mangel zu hepatischer Steatose, Steatohepatitis, Steatofibrose und Leberkrebs führt ( [Wang et al., 2020b](#) ). 2019 wurde von einem Forscherteam in Japan ein Experiment an Mäusen mit einem defekten Gen für PPAR-α durchgeführt ( [Lu et al., 2019](#) ). Wenn diese Mäuse mit einer cholesterinreichen Diät gefüttert wurden, waren sie anfällig für eine übermäßige Anhäufung von Triglyceriden und verschlimmerten Entzündungen und oxidativen Stress in der Leber, zusammen mit erhöhten Spiegeln von Gerinnungsfaktoren. Die Mäuse manifestierten sich auch mit verringerten Sulfatidspiegeln sowohl in der Leber als auch im Serum. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine Cholesterinüberladung ihre toxischen Wirkungen zum Teil durch eine Verstärkung der Thrombose nach einem anormalen hepatischen Lipidstoffwechsel und oxidativem Stress ausübt. Sie zeigten, dass PPAR-α diese

toxischen Wirkungen durch transkriptionelle Regulierung von Gerinnungsfaktoren und Hochregulierung der Sulfatidsynthese zusätzlich zu seinen Wirkungen bei der Linderung von Lebererkrankungen abschwächen kann. Sie schlugen vor, dass Therapien wie Fibrate, die auf die Aktivierung von PPAR- $\alpha$  abzielen, durch eine cholesterinreiche Ernährung verursachte Herz-Kreislauf-Erkrankungen verhindern könnten.

Tracer-Studien haben gezeigt, dass die mRNA aus mRNA-Impfstoffen bevorzugt in Leber und Milz wandert und dort eine höhere Konzentration erreicht als in allen anderen Organen ( [Bahl et al., 2017](#) ). Somit besteht die Möglichkeit einer Suppression von IRF9 in der Leber durch den Impfstoff. IRF9 wird in Hepatozyten stark exprimiert, wo es mit PPAR- $\alpha$  interagiert und PPAR- $\alpha$ -Zielgene aktiviert. Eine Studie an IRF9-Knockout-Mäusen zeigte, dass diese Mäuse eine Steatose und eine hepatische Insulinresistenz entwickelten, wenn sie einer fettreichen Ernährung ausgesetzt wurden. Im Gegensatz dazu verbesserte die Adenovirus-vermittelte hepatische IRF9-Überexpression bei fettleibigen Mäusen die Insulinsensitivität und linderte Steatose und Entzündung ( [Wang et al., 2013](#) ).

Mehrere Fallberichte in der Forschungsliteratur beschreiben Leberschäden nach mRNA-Impfstoffen ( [Zin Tun et al., 2021](#) ; [Dumortiera, 2022](#) ; [Mann et al., 2021](#) ). Ein plausibler Faktor, der zu diesen Ergebnissen führt, ist die Unterdrückung von PPAR- $\alpha$  durch Herunterregulierung von IRF9 und die anschließend verringerte Sulfatidsynthese in der Leber.

## 12 . Guillain-Barré-Syndrom und neurologische Verletzungssyndrome

GBS ist eine akute entzündliche demyelinisierende Neuropathie, die mit lang anhaltender Morbidität und einem erheblichen Mortalitätsrisiko verbunden ist ( [Créange, 2000](#) ). Die Krankheit beinhaltet einen Autoimmunangriff auf die Nerven, der mit der Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen verbunden ist.

GBS ist oft mit Autoantikörpern gegen Sulfatid und andere Sphingolipide assoziiert ( [Ilyas et al., 1991](#) ). Aktivierte T-Zellen produzieren Zytokine als Reaktion auf die Antigenpräsentation durch Makrophagen, und diese Zytokine können die Produktion von Autoantikörpern durch Epitopspreizung induzieren ( [Vanderlugt und Miller, 2002](#) ). Die Antikörper wiederum induzieren eine Komplementaktivierung, die eine Demyelinisierung und axonale Schäden verursacht, was zu einer schweren Schädigung peripherer Neuronen führt ( [Kuwahara und Kusunoki, 2018](#) ). Es wurde gezeigt, dass das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein an Heparansulfat bindet, das ein sulfatierter Aminosäurekomplex ist, der der sulfatierten Galactose in Sulfatid ähnelt ( [Kalra und Kandimalla, 2021](#) ). So ist es denkbar, dass das Spike-Glykoprotein auch an Sulfatid bindet, was eine Immunreaktion auf den Spike-Glykoprotein-Sulfatid-Komplex auslösen könnte.

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, führt eine beeinträchtigte Sulfatidsynthese in der Leber aufgrund der Unterdrückung von IRF9 im Laufe der Zeit zu einem systemischen Sulfatidmangel. Sulfatidmangel kann große Auswirkungen auf das Gehirn und das Nervensystem haben. Zwanzig Prozent der in der Myelinscheide gefundenen Galactolipide sind Sulfatide. Sulfatid ist ein Hauptbestandteil des Nervensystems und findet sich in



besonders hohen Konzentrationen in der Myelinscheide sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem. Ein Mangel an Sulfatid kann zu Muskelschwäche, Zittern und Ataxie führen ( [Honke, 2013](#) ), die häufige Symptome von GBS sind. Chronische Neuroinflammation, die durch Mikroglia und Astrozyten im Gehirn vermittelt wird, führt zu dramatischen Verlusten an Sulfatid im Gehirn, und ein Mangel an Sulfatid im Gehirn ist ein Hauptmerkmal der Alzheimer-Krankheit ( [Qiu et al., 2021](#) ). Mäuse mit einem Defekt in der Fähigkeit, Sulfatid aus Ceramid zu synthetisieren, zeigen mit zunehmendem Alter eine beeinträchtigte Fähigkeit, die Gesundheit von Axonen aufrechtzuerhalten. Im Laufe der Zeit entwickeln sie redundante, unverdichtete und degenerierende Myelinscheiden sowie eine sich verschlechternde Struktur an den Ranvier-Knoten in den Axonen, was zum Verlust einer funktionell kompetenten Axoglia-Verbindung führt ( [Marcus et al., 2006](#) ).

Angiotensin II (Ang II) spielt neben seinen tiefgreifenden Wirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch eine Rolle bei Entzündungen im Gehirn, die zu neurodegenerativen Erkrankungen führen ( [Lanz. et al., 2010](#) ). Das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein enthält eine einzigartige Furin-Spaltstelle, die bei SARS-CoV nicht vorkommt, die es dem extrazellulären Enzym Furin ermöglicht, das S1-Segment des Spike-Glykoproteins abzulösen und in den Kreislauf freizusetzen ( [Letarov et al., 2021](#) ). Es wurde gezeigt, dass S1 bei Mäusen die Blut-Hirn-Schranke überwindet ( [Rhea et al., 2021](#) ). S1 enthält die Rezeptorbindungsdomäne, die an ACE2-Rezeptoren bindet und diese deaktiviert. Wenn die ACE2-Rezeptorsignalisierung reduziert ist, wird die Ang II-Synthese erhöht. Neuronen im Gehirn besitzen ACE2-Rezeptoren, die anfällig für Störungen durch S1 wären, das von Spike-Glykoprotein-enthaltenden Exosomen oder Spike-Glykoprotein-produzierenden Zellen freigesetzt wird, die die Nanopartikel in den Impfstoffen aufgenommen haben. Ang II verstärkt die TLR4-vermittelte Signalübertragung in Mikroglia, induziert die Mikroglia-Aktivierung und erhöht die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, die zu Gewebeschäden im paraventriculären Kern im Gehirn führen ( [Rodriguez-Perez et al., 2015](#) ).

Erhöhte Ang II-Spiegel sind ein kausaler Faktor bei der Neurodegeneration des Sehnervs, was zu einer Optikusneuritis führt, die zu einem schweren irreversiblen Sehverlust führen kann ( [Guo et al., 2017](#) ). Mehrere Fallberichte haben Fälle von Optikusneuropathie beschrieben, die kurz nach der mRNA-Impfung gegen COVID-19 auftraten ( [Maleki, 2021](#) ; [Barone et al., 2021](#) ). Kurz nach der Impfung treten auch andere schwächende neurologische Erkrankungen auf, bei denen ein kausaler Zusammenhang vermutet wird. Eine in Europa durchgeführte Fallstudie zur Verfolgung neurologischer Symptome nach der COVID-19-Impfung identifizierte 21 Fälle, die sich innerhalb von durchschnittlich 11 Tagen nach der Impfung entwickelten. Die Fälle hatten unterschiedliche Diagnosen, darunter zerebrale venöse Sinusthrombose, demyelinisierende Erkrankungen des Nervensystems, entzündliche periphere Neuropathien, Myositis, Myasthenie, limbische Enzephalitis und Riesenzellerarteriitis ( [Kaulen et al., 2021](#) ). [Khayat-Khoei et al. \(2021\)](#) beschreiben eine Fallserie von 7 Patienten im Alter von 24 bis 64 Jahren, die innerhalb von 21 Tagen nach einer ersten oder zweiten mRNA-Impfung eine demyelinisierende Erkrankung aufwiesen ( [Khayat-Khoei et al., 2021](#) ). Vier hatten eine Vorgeschichte von (kontrollierter) MS, während drei zuvor gesund waren.

Hörverlust und Tinnitus sind ebenfalls bekannte Nebenwirkungen von COVID-19. Eine Fallstudie umfasste eine Reihe von zehn COVID-19-Patienten, die an audiovestibulären Symptomen wie Hörverlust, vestibulärer Dysfunktion und Tinnitus litten ( [Jeong et al., 2021](#) ). Die Autoren zeigten, dass menschliches Innenohrgewebe ACE2, Furin und die Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2) exprimiert, die den Viruseintritt erleichtert. Sie zeigten auch, dass SARS-CoV-2 bestimmte Zelltypen des menschlichen Innenohrs infizieren kann.

Eine andere Studie, die das Infektionspotenzial des SARS-CoV-2-Virus für das Ohr untersuchte, untersuchte speziell die Expression des Rezeptors ACE2 und der Enzyme Furin und TM-PRSS2 verschiedener Zelltypen im Mittel- und Innenohr von Mäusen. Sie fanden heraus, dass ACE2 und Furin „diffus in der Eustachischen Röhre, im Mittelohr und in der Cochlea vorhanden waren, was darauf hindeutet, dass diese Gewebe anfällig für eine SARS-CoV-2-Infektion sind“. ( [Uranaka et al., 2021](#) ). Tinnitus ist positiv mit Bluthochdruck assoziiert, der durch erhöhte Ang II-Spiegel induziert wird ( [Rodrigues Figueiredo et al., 2016](#) ).

Kopfschmerzen sind eine sehr häufige Nebenwirkung der COVID-19-mRNA-Impfstoffe, insbesondere bei Menschen, die bereits anfällig für Kopfschmerzen sind. In einer auf einem Fragebogen basierenden Studie mit 171 Teilnehmern wurde festgestellt, dass die Inzidenz von Kopfschmerzen nach der ersten Impfung bei 20,5 % lag und nach der zweiten Impfung auf 45,6 % stieg ( [Sekiguchi et al., 2021](#) ). Eine Fallstudie beschrieb eine 37-jährige Frau, die nach dem zweiten mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNtech an einer schwächenden Migräneattacke litt, die 11 Tage anhielt ( [Consoli et al., 2021](#) ).

Steroide werden häufig als Zusatztherapie zur Behandlung von Migräne eingesetzt ( [Huang et al., 2013](#) ). Dexamethason und andere Steroide stimulieren PPAR- $\alpha$ -Rezeptoren in der Leber durch den Steroidrezeptor, wodurch die Wirkungen der IRF9-Unterdrückung aufgehoben werden ( [Lemberger et al., 1994](#) ). Eine Theorie für die Ursprünge von Migräne beinhaltet eine veränderte Verarbeitung sensorischer Eingaben im Hirnstamm, hauptsächlich Trigemulusneuronen ( [Dodick und Silberstein, 2006](#) ). Der Trigemulusnerv befindet sich in unmittelbarer Nähe des Vagusnervs im Hirnstamm, sodass Spike-Glykoprotein-tragende Exosomen ihn leicht über den Vagusweg erreichen könnten. Die Magnetresonanztomographie hat gezeigt, dass strukturelle Veränderungen im Trigemulusnerv, die eine anormale Mikrostruktur und Demyelinisierung widerspiegeln, ein charakteristisches Merkmal von Menschen sind, die unter häufigen Migränekopfschmerzen leiden ( [Mungoven et al., 2020](#) ). Ein potenzieller Faktor, der entweder mit einer SARS-CoV-2-Infektion oder einer mRNA-Impfung in Verbindung gebracht wird, ist ein übermäßiger Ang II-Spiegel im Hirnstamm aufgrund der SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein-Hemmung von ACE2-Rezeptoren. ACE-Hemmer und Ang-II-Rezeptor-Antagonisten sind zu beliebten Arzneimitteln zur Off-Label-Behandlung von Migränekopfschmerzen geworden ( [Tronvik et al., 2003](#) ; [Nandha und Singh, 2012](#) ). Migränekopfschmerzen könnten daher sowohl durch die Störung der ACE2-Rezeptoren durch das Spike-Glykoprotein als auch durch die Zerstörung der Myelinscheide, die kritische Gesichtsnerven bedeckt, durch eine mikrogliale Entzündungsreaktion und den Verlust von

Sulfatid entstehen. Die Quelle dieses Spike-Glykoproteins könnte entweder exogen oder endogen sein.

### 13 . Bells Lähmung

Die Bell-Lähmung ist eine häufige kraniale Neuropathie, die eine einseitige Gesichtslähmung verursacht. Selbst in den klinischen Phase-III-Studien stach die Bell-Lähmung hervor, wobei sieben Fälle im Behandlungsarm auftraten, verglichen mit nur einem Fall in der Placebogruppe ( [FDA, 2021a](#) ; [FDA, 2021b](#) ). Eine in der Literatur beschriebene Fallstudie betraf einen 36-jährigen Mann, der einen Tag nach der Impfung eine Schwäche im linken Arm entwickelte, die sich in den nächsten Tagen zu Taubheit und Kribbeln im Arm und nachfolgenden Symptomen einer Bell-Lähmung entwickelte. Eine häufige Ursache der Bell-Lähmung ist die Reaktivierung einer Herpes-simplex-Virusinfektion, die um das Ganglion geniculatum herum zentriert ist ( [Eviston et al., 2015](#) ). Dies wiederum kann durch eine Störung der Typ-I-IFN-Signalübertragung verursacht werden.

### 14 . Myokarditis

Der Tatsache, dass COVID-19-Impfstoffe Myokarditis und Perikarditis verursachen, mit einem erhöhten Risiko insbesondere für Männer unter 50 Jahren wurde in den Medien viel Aufmerksamkeit geschenkt ( [Simone et al., 2021](#) ; [Jain et al., 2021](#) ). Es wurde gezeigt, dass das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein Herzperizyten schädigt, die die Kapillaren und die Kardiomyozyten unterstützen ( [Avolio et al., 2020](#) ). Myokarditis ist mit Blutplättchenaktivierung verbunden, daher könnte dies ein Faktor sein, der bei der Reaktion auf die Impfstoffe eine Rolle spielt ( [Weikert. et al., 2002](#) ). Ein weiterer Faktor könnte jedoch mit Exosomen zusammenhängen, die von Makrophagen freigesetzt werden, die die mRNA-Nanopartikel aufgenommen haben, und mit den spezifischen microRNAs, die in diesen Exosomen gefunden werden.

Eine Studie mit Patienten, die an einer schweren COVID-19-Erkrankung litten, untersuchte speziell die Expression zirkulierender microRNAs im Vergleich zu Patienten mit Influenza und gesunden Kontrollpersonen. Eine microRNA, die im Zusammenhang mit COVID-19 ständig hochreguliert wurde, war miR-155, und die Autoren schlugen vor, dass sie ein Prädiktor für chronische Myokardschäden und Entzündungen sein könnte. Im Gegensatz dazu war eine Influenza-Infektion nicht mit einer erhöhten miR-155-Expression verbunden. Sie kamen zu dem Schluss: „Unsere Studie identifizierte signifikant veränderte Spiegel von kardiovaskulären miRs [microRNAs] bei COVID-19-Patienten, was auf eine starke Assoziation von COVID-19 mit kardiovaskulären Erkrankungen und entsprechenden Biomarkern hinweist“ ( [Garg et al., 2021](#) ).

Eine Studie, in der 300 Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden, zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg der zirkulierenden miR-155-Spiegel bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen.

Darüber hinaus hatten diejenigen mit stärker verengten Arterien (gemäß einem Gensini-Score) höhere Werte als diejenigen mit geringerer Erkrankung ( [Qiu und Ma, 2018](#) ).

Wichtig ist, dass Exosomen eine Rolle bei Entzündungen im Zusammenhang mit Herzerkrankungen spielen. Während eines Myokardinfarkts wird miR-155 in Makrophagen im Herzmuskel stark hochreguliert und innerhalb von Exosomen in das extrazelluläre Milieu freigesetzt. Diese Exosomen werden an Fibroblasten abgegeben, und miR-155 reguliert Proteine in den Fibroblasten herunter, die vor Entzündungen schützen und die Proliferation von Fibroblasten fördern. Die daraus resultierende Beeinträchtigung führt zur Herzruptur ( [Wang et al., 2017b](#) ).

Wir haben bereits diskutiert, wie das S1-Segment des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins durch Furin gespalten und in den Kreislauf freigesetzt werden kann. Es bindet über seine Rezeptorbindungsdomäne (RBD) an ACE2-Rezeptoren, was deren Funktion hemmt. Da ACE2 Ang II abbaut, führt die Deaktivierung von ACE2 direkt zu einer Überexpression von Ang II, was das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiter erhöht. Die AngII-induzierte Vasokonstriktion ist ein unabhängiger Mechanismus, um eine dauerhafte myokardiale Schädigung zu induzieren, selbst wenn keine koronare Obstruktion vorliegt. Wiederholte Episoden einer plötzlichen Verengung einer Herzarterie aufgrund von Ang II können schließlich zu Herzversagen oder plötzlichem Tod führen ( [Gavras und Gavras, 2002](#) ). Tödliche Fälle einer COVID-19-Impfung wurden von Choi et al. und Verma et al. ( [Choi et al., 2021](#) ; [Verma et al., 2021](#) ).

Die ACE2-Unterdrückung war bereits in Studien zum ursprünglichen SARS-CoV-Virus beobachtet worden. Eine Autopsiestudie an Patienten, die an SARS-CoV erkrankt waren, zeigte eine wichtige Rolle der ACE2-Hemmung bei der Förderung von Herzschäden. Virus-RNA von SARS-CoV wurde in 35 % von 20 autopsierten menschlichen Herzproben nachgewiesen, die verstorbenen Patienten entnommen wurden. Bei den Patienten, deren Herzen mit SARS-CoV infiziert waren, gab es einen deutlichen Anstieg der Makrophageninfiltration im Zusammenhang mit Myokardschäden. Wichtig ist, dass das Vorhandensein von SARS-CoV im Herzen mit einer deutlichen Verringerung der ACE2-Proteinexpression verbunden war ( [Oudit et al., 2009](#) ).

## 15 . Überlegungen zum Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

Das Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) der Food and Drug Administration ist eine unvollkommene, aber wertvolle Ressource zur Identifizierung potenzieller Nebenwirkungen von Impfstoffen. VAERS wurde durch die Zusammenarbeit zwischen der CDC und der FDA eingerichtet und ist „ein nationales Frühwarnsystem zur Erkennung möglicher Sicherheitsprobleme bei in den USA zugelassenen Impfstoffen“. Laut CDC ist es „besonders nützlich, um ungewöhnliche oder unerwartete Muster der Meldung unerwünschter Ereignisse zu erkennen, die auf ein mögliches Sicherheitsproblem mit einem Impfstoff hinweisen könnten“. ( <https://vaers.hhs.gov/about.html> ) Sogar die CDC erkennt an, dass unerwünschte Ereignisse, die VAERS gemeldet werden, „nur einen kleinen Bruchteil der

tatsächlichen unerwünschten Ereignisse“ darstellen ( [Vaers Home, 2021](#)). Ein viel zitierter Bericht stellt fest, dass weniger als 1 % aller impfstoffbedingten unerwünschten Ereignisse an VAERS gemeldet werden ( [Lazarus et al., 2010](#) ). Diese Behauptung hat jedoch kein Zitat, so dass die Grundlage für die Behauptung unklar ist. [Rose \(2021\)](#) veröffentlichte eine viel differenziertere Analyse von VAERS-Daten, um eine Schätzung der Untererfassung um den Faktor 31 anzubieten ( [Rose, 2021](#) ). Obwohl es unmöglich ist, Underreporting genau zu bestimmen, liegen die verfügbaren Beweise dafür vor, dass Underreporting die VAERS-Daten sehr stark charakterisiert. Die nachstehenden Informationen sind in diesem Licht zu verstehen.

Beim Durchsuchen von VAERS nach „Signalen“, die auf unerwünschte Reaktionen (AEs) auf mRNA-Impfungen hinweisen könnten, erkennen wir an, dass kein Bericht an VAERS einen kausalen Zusammenhang mit der Impfung herstellt. Allerdings wird die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs sowohl durch die in diesem Artikel beschriebenen kausalen Wege als auch durch die starke zeitliche Assoziation zwischen Injektionen und gemeldeten UE verstärkt. Fast 60 % aller mRNA-Injektions-assoziierten UE traten innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion auf ( <https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php?TABLE=ON&GROUP1=ONS&EVENTS=ON&VAX=COVID19&VAXTYPES=COVID-19&STATE=NOTFR> ).

Zwei wichtige Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Analyse von VAERS-Daten sollten beachtet werden. Der erste ist, dass VAERS neben der Einreichung von Berichten durch Angehörige der Gesundheitsberufe auch für öffentliche Einreichungen offen ist. Mitgliedern der Öffentlichkeit fehlen möglicherweise die notwendigen Fähigkeiten, um ein Symptom angemessen zu bewerten, um festzustellen, ob es einen VAERS-Eintrag verdient. Eine zweite Warnung ist, dass der öffentliche Zugang Impfgegnern auch die Möglichkeit gibt, VAERS mit falschen Berichten zu füllen, um den Anschein eines AE-Risikos zu übertreiben.

Eine zuvor zitierte Zwischenanalyse der Todesfälle ergab, dass Mitarbeiter des Gesundheitswesens die VAERS-Melder in 67 % der analysierten Berichte waren ( [Nandha und Singh, 2012](#) ), was darauf hindeutet, dass ein großer Teil der VAERS-Meldungen von medizinischem Fachpersonal und nicht von der Öffentlichkeit eingereicht wird. Dieser Befund widerlegt auch die Vorstellung, dass Aktivisten gegen Impfungen eine übermäßige Anzahl ungeheurer Berichte über Impfverletzungen einreichen.

Alle in diesem Abschnitt gemeldeten Daten wurden durch Abfragen der Online-Ressource <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> erhalten . In der 31-jährigen Geschichte von VAERS wurden bis zum 3. Februar 2022 insgesamt 10.321 Todesfälle als „Symptom“ im Zusammenhang mit einem Impfstoff gemeldet, und 8.241 (80 %) dieser Todesfälle standen in Verbindung mit COVID-19 Impfungen. Wichtig ist, dass bei nur 14 % der bis Juni 2021 gemeldeten Todesfälle durch COVID-19 VAERS eine Impfung als Ursache ausgeschlossen werden konnte ( [McLachlan et al., 2021](#) ). Dies deutet stark darauf hin, dass diese beispiellosen Impfstoffe ungewöhnliche Toxizitätsmechanismen aufweisen, die weit über das hinausgehen, was bei traditionelleren Impfstoffen beobachtet wird.



Wir entschieden, dass eine vernünftige Methode zur Charakterisierung der Bedeutung unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen darin besteht, sich auf Ereignisse zu konzentrieren, die im Jahr 2021 aufgetreten sind, und die Anzahl im Feld „SYMPTOM“ für die Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen zu vergleichen zu den Gesamtzahlen für dasselbe Symptom für alle Impfstoffe im selben Jahr. Insgesamt wurden im Jahr 2021 in VAERS 737.689 Ereignisse für COVID-19-Impfstoffe gemeldet, was schockierenden 93 % aller Fälle entspricht, die im selben Jahr für einen Impfstoff gemeldet wurden. Obwohl wir anerkennen, dass einige der COVID-19-Impfstoffe eher auf DNA-Vektortechnologie als auf mRNA-Technologie basieren, macht diese Klasse (dh der Johnson & Johnson-Impfstoff) weniger als 9 % der COVID-19-Berichte aus, und ihr Reaktionsprofil ist sicherlich viel ähnlicher zu dem der mRNA-Impfstoffe als zu dem aller anderen Impfstoffe.

Die Gesamtzahl der Berichte über unerwünschte Ereignisse für COVID-19-Injektionen ist weitaus größer als die kumulierte Anzahl der jährlichen Berichte über unerwünschte Ereignisse im Impfstoff zusammengenommen in allen Vorjahren, wie von [Rose \(2021\)](#) gezeigt. Der Influenza-Impfstoff ist ein guter Vergleich. Angesichts der Tatsache, dass das Protokoll für die mRNA-Impfstoffe zwei Dosen erfordert und viele davon überzeugt wurden, auch eine Auffrischimpfung zu erhalten, ist klar, dass die schiere Anzahl der verabreichten COVID-19-Impfstoffe im Vergleich zu anderen Impfstoffen groß ist. Wir können tatsächlich abschätzen, wie viel Prozent der Nebenwirkungen im Jahr 2021 voraussichtlich mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht werden würden, wenn die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung ähnlich der des Grippeimpfstoffs wäre. Die CDC teilt uns mit, dass 52 % der US-Bevölkerung im Jahr 2021 eine Grippeimpfung erhalten haben. Die Website USAFacts stellt die Prozentsätze der US-Bevölkerung, die eine, zwei oder drei Dosen von COVID-19-Impfstoffen erhalten haben, als Funktion der Zeit bereit (siehe: <https://usafacts.org/visualizations/covid-vaccine-tracker-states/>). Die Zahlen, die sie für den 30. Dezember 2021 melden, sind 73 % Einzeldosis, 62 % vollständig geimpft und 21 % geboostert. Dies entspricht bis zu 156 % der Bevölkerung als Gesamtzahl der verabreichten COVID-19-Impfstoffe. Das sind genau dreimal so viele COVID-Impfstoffe wie Gripeschutzimpfungen.

Aus VAERS kann man leicht die Gesamtzahl der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen, die Gesamtzahl im Zusammenhang mit Grippeimpfstoffen und die Gesamtzahl im Zusammenhang mit allen Impfstoffen für die US-beschränkten VAERS-Daten aus dem Jahr 2021 erhalten. Diese kommen heraus wie: COVID-19: 737.587, GRIPPE: 9.124 und ALLE: 792.935. Erstens können wir feststellen, dass 93 % aller gemeldeten Ereignisse mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung standen. Wenn wir die Zählungen für COVID-19 entfernen und sie durch die dreifachen Zählungen für Grippe ersetzen (da COVID-19-Impfstoffe dreimal so oft verabreicht wurden), stellen wir fest, dass COVID-19 32,6 % aller Ereignisse hätte ausmachen müssen, was mit dem tatsächlichen Ergebnis verglichen werden kann, das 93 % beträgt. Wir können auch den Schluss ziehen, dass jedes Ereignis, das bei COVID-19-Impfstoffen zu mehr als 93 % so häufig auftritt wie bei allen anderen Impfstoffen, als potenzielle toxische Wirkung dieser Impfstoffe von besonderer Bedeutung ist. Schließlich stellen wir fest, dass es 27-mal so viele Berichte zu COVID-19-Impfstoffen gibt, wie zu erwarten wäre, wenn die Nebenwirkungen mit denen des Grippeimpfstoffs vergleichbar wären.

## 15.1 . VAERS-Daten weisen auf eine Nervenschädigung und eine Beteiligung des Vagusnervs hin

**Tabelle 1** listet eine Reihe von Symptomen bei VAERS auf, die mit Entzündungen oder Schäden an verschiedenen Hauptnerven des Körpers, insbesondere denen im Kopf, in Verbindung gebracht werden können. Bemerkenswerterweise machten 96 bis 98 % der Meldungen im Jahr 2021 COVID-19-Impfstoffe aus, die sich auf jede dieser schwächenden Erkrankungen bezogen. Es gab fast 100.000 Fälle von Übelkeit oder Erbrechen, die häufige Symptome einer Vagusnervstimulation oder -schädigung sind ( [Babic und Browning, 2014](#) ). 14.701 Fälle von Synkopen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen stellten 96,3 % aller Fälle von Synkopen dar, ein bekanntes Merkmal der Vagusnervenfunktionsstörung ( [Fenton et al., 2000](#) ). Es gab 3.657 Fälle von Anosmie (Geruchsverlust), was eindeutig zeigte, dass das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein aus der Injektion in den Arm den Riechnerv erreichte. Dyspnoe (Kurzatmigkeit) steht im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung des Vagusnervs in der Lunge, und im Jahr 2021 gab es 39.551 Fälle von Dyspnoe im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen.

Tabelle 1 . Anzahl der in VAERS gemeldeten Symptome, beschränkt auf die US-Bevölkerung, für das Jahr 2021 für verschiedene unerwünschte Wirkungen, die durch Entzündungen in verbundenen Hauptnerven verursacht werden könnten, mit Gesamtzahlen für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe.

Symptom	Entzündete Nerven	Covid-19 Impfungen	Alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Anosmie	Geruchsnerv	3.657	3.677	99,5
Tinnitus	Vestibulo-Cochlea-Nerv	13.275	13.522	98,2
Taubheit	Schnecke	2.895	3.033	95,5
Bell-Lähmung/Gesichtslähmung	Gesichtsnerv	5.881	6.129	96,0
Schwindel	Vestibularnerv	7.638	7.819	97,7
Migräne	Trigeminus	8.872	9.059	97,9
Dysphonie	Nervus glossopharyngeus	1.692	1.751	96,6
Dysphagie	mehrere untere Hirnnerven	4.711	4.835	97,4
Brechreiz	Vagusnerv	69.121	71.275	97,0
Erbrechen	Vagusnerv	27.885	28.955	96,3

Symptom	Entzündete Nerven	Covid-19 Impfungen	Alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Dyspnoe	Vagusnerv	39.551	40.387	97.9
Synkope	Vagusnerv	14.701	15.268	96.3
Bradykardie	Vagusnerv	673	699	96.3
<b>GESAMT</b>	--	<b>200.552</b>	<b>206.409</b>	<b>97.2</b>

Insgesamt summieren sich diese Veranstaltungen auf über 200.000 Veranstaltungen, was 97,2 % aller Einträge im Zusammenhang mit einem Impfstoff im Jahr 2021 entspricht. Dies sind auch beträchtliche 27,2 % aller für 2021 aufgeführten Veranstaltungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen.

## 15.2 . VAERS-Daten zu Herz und Leber

In diesem Artikel haben wir sowohl das Herz als auch die Leber als Organe identifiziert, von denen erwartet werden kann, dass sie von den mRNA-Impfstoffen betroffen sind. Die VAERS-Datenbank zeigt ein starkes Signal für beide Organe. [Tabelle 2](#) zeigt die Statistiken für 2021 zu schweren Herzerkrankungen, einschließlich Myokarditis, Herzstillstand (Herz-, kardiorespiratorischer und Sinusstillstand), Arrhythmie (einschließlich supraventrikulärer, nodaler, Sinus-, Tachyarrhythmie und ventrikulärer Arrhythmie), Myokardinfarkt (einschließlich akuter und stiller), und Herzinsuffizienz (einschließlich akut, chronisch und kongestiv). Insgesamt gab es im Jahr 2021 insgesamt 8.090 COVID-19-Ereignisse im Zusammenhang mit diesen Herzerkrankungen, was fast 98 % aller Ereignisse für alle Impfstoffe gegen diese Symptome entspricht.

Tabelle 2 . Anzahl der in VAERS gemeldeten Symptome, beschränkt auf die US-Bevölkerung, für das Jahr 2021, für verschiedene Erkrankungen des Herzens, die die Gesamtzahl für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe zeigt.

Symptom	Covid-19 Impfungen	Alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Myokarditis	2.322	2.361	98.3
Festnahme	1.319	1.371	96.2
Arrhythmie	1.069	1.087	98.3
Herzinfarkt	2.224	2.272	97.9
Herzversagen	1.156	1.190	97.1
<b>GESAMT</b>	<b>8.090</b>	<b>8.281</b>	<b>97.7</b>

Es ist schwierig, alle Symptome im Zusammenhang mit Leberschäden bei VAERS zu finden, aber wir haben eine Zahl ausgewählt, deren Anzahl hoch genug war, um von Interesse zu sein, und die eindeutig schwerwiegende Leberprobleme darstellt. Insgesamt gab es 731 Ereignisse in diesen Kategorien für COVID-19-Impfstoffe, wie in [Tabelle 3](#) gezeigt, was über 97 % aller Fälle entspricht, die diese Erkrankungen mit einem Impfstoff im Jahr 2021 in Verbindung brachten.

Tabelle 3 . Anzahl der in VAERS gemeldeten Symptome, beschränkt auf die US-Bevölkerung, für das Jahr 2021 für verschiedene Indikatoren für Lebererkrankungen, wobei die Gesamtzahl für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe angegeben ist.

Symptom	Covid-19 Impfungen	Alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Lebererkrankung	83	87	95.4
[Drogeninduzierte] Leberschädigung	65	65	100
[Akutes] Leberversagen	86	88	97.7
Leberkrebs [metastasiert]	12	12	100
Leberzirrhose	67	69	97.1
Leberzyste	33	34	97,0
Leberfunktionstest erhöht	238	245	97.1
Leberfunktionstest anormal	90	94	95.7
Leberfunktion anormal	34	34	100
Hämangiom der Leber	10	10	100
Leberabszess	7	7	100
Leber-Transplantation	6	6	100
<b>GESAMT</b>	<b>731</b>	<b>751</b>	<b>97.3</b>

### 15.3 . VAERS-Daten im Zusammenhang mit Thrombose

Es gab 78 eindeutige Symptome bei VAERS mit Thrombose, die verschiedene Arterien und Venen spezifizierten. [Tabelle 4](#) zeigt neun Symptome mit den höchsten Zählungen, insgesamt 7.356 Ereignisse. Wir haben das Zeitintervall für die drei dominanten (Thrombose, tiefe Venenthrombose und Lungenthrombose) untersucht und festgestellt, dass diese alle einen scharfen Höhepunkt im Bereich von 15 bis 30 Tagen für das Beginnintervall (Zeit nach der Impfung) aufweisen. Dies fällt zusammen mit einem scharfen Höhepunkt der Lungenembolie, einem lebensbedrohlichen Zustand, ebenfalls im Zeitintervall von 15 bis 30 Tagen. Insgesamt

würde für diese neun thrombotischen Symptome eine Stichprobe aus dem Jahr 2021 in 98,7 % der Fälle einen COVID-Impfstoff im Gegensatz zu jedem anderen Impfstoff ergeben.

Lungenembolie, eine lebensbedrohliche Erkrankung, die durch ein Blutgerinnsel verursacht werden kann, das in die Lunge wandert, hat eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit von 98,8 %, wobei 3.100 Fälle für COVID-19 aufgeführt sind.

Tabelle 4 . Anzahl der in VAERS gemeldeten Symptome, beschränkt auf die US-Bevölkerung, für das Jahr 2021, für verschiedene spezifische Arten von Thrombosen, die die Gesamtzahl für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe zeigt. Lungenembolie, ein eng verwandtes Symptom, wird ebenfalls gezeigt.

Symptom	Covid-19 Impfungen	Alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Thrombose	3.899	3.951	98,7
Tiefe Venenthrombose	2.275	2.297	99,0
Lungenthrombose	631	646	97,7
Zerebrale Thrombose	211	215	98,1
Pfortaderthrombose	89	90	98,9
Oberflächliche Venenthrombose	81	81	100
Thrombose der peripheren Arterie	74	74	100
Mesenterialvenenthrombose	55	56	98,2
Venöse Thrombose	41	41	100
<b>GESAMT</b>	<b>7.356</b>	<b>7.451</b>	<b>98,7</b>
<b>Lungenembolie</b>	<b>3.100</b>	<b>3.137</b>	<b>98,8</b>

#### 15.4 . VAERS-Daten im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen

Tabelle 5 listet Ergebnisse für mehrere Erkrankungen auf, die mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung stehen. Eine verminderte Mobilität kann durch die Parkinson-Krankheit verursacht werden, und es wurden bemerkenswerte 8.975 Fälle für 2021- und COVID-19-Impfstoffe aufgelistet. Alzheimer und Parkinson sind Krankheiten, die normalerweise Jahrzehnte brauchen, um sich zu entwickeln, und normalerweise würde man annehmen, dass ein Impfstoff nichts damit zu tun hat. Obwohl die Zahlen gering sind, waren die meisten Fälle in VAERS mit COVID-19-Impfstoffen verbunden. Anosmie, die auch in der Tabelle zum Vagusnerv enthalten ist, ist besonders interessant, da sie ein bekanntes frühes Anzeichen der Parkinson-Krankheit und auch ein gut identifiziertes Merkmal einer SARS-CoV-2-Infektion ist. 99,5 % der Fälle mit Anosmie als Symptom waren mit COVID-19-Impfstoffen



verbunden. Insgesamt waren die Symptome in dieser Tabelle in fast 95 % der Fälle mit COVID-19-Impfstoffen verbunden.

Tabelle 5 . Anzahl der in VAERS gemeldeten Symptome, beschränkt auf die US-Bevölkerung, für das Jahr 2021 für verschiedene Erkrankungen im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, die die Gesamtzahl für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe zeigt.

Symptom	Covid-19 Impfungen	Alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Alzheimer Demenz	37	39	94.9
Parkinsonsche Symptome	83	89	93.3
Gedächtnisschwäche	1.681	1.720	97.7
Anosmie	3.657	3.677	99,5
Die Mobilität nahm ab	8.975	9.743	92.1
Kognitive Störung	779	815	92.1
<b>GESAMT</b>	<b>15.212</b>	<b>16.083</b>	<b>94.6</b>

## 15.5 . VAERS-Signal für Krebs

Krebs ist eine Krankheit, von der allgemein angenommen wird, dass sie Monate oder häufiger Jahre braucht, um von einer anfänglichen malignen Transformation in einer Zelle bis zur Entwicklung eines klinisch anerkannten Zustands fortzuschreiten. Da VAERS-Berichte über unerwünschte Ereignisse hauptsächlich im ersten Monat oder sogar in den ersten Tagen nach der Impfung auftreten ( [Rose, 2021](#)), scheint es wahrscheinlich, dass die Beschleunigung der Krebsprogression nach Impfungen ein schwer zu erkennendes Signal wäre. Darüber hinaus erwarten die meisten Menschen nicht, dass Krebs ein unerwünschtes Ereignis ist, das durch einen Impfstoff verursacht werden könnte, und geben daher keinen Bericht ein, wenn sich Krebs kurz nach der Impfung entwickelt. Wenn die mRNA-Impfungen jedoch zu einer weit verbreiteten Dysregulation der Onkogenkontrolle, der Zellzyklusregulation und der Apoptose führen, sollten die VAERS-Berichte, wie wir in unserem Artikel dargelegt haben, im Vergleich zu den anderen Impfstoffen eine Zunahme der Krebsberichte widerspiegeln, selbst wenn die Zahlen sind klein. Das Experiment, das in einer Studie die Beeinträchtigung der DNA-Reparaturmechanismen durch SARS-CoV-2-Spike-Protein demonstriert *In-vitro -Verfahren demonstriert* Studie liefert überzeugende Beweise dafür, dass die Impfstoffe die Rate von DNA-Mutationen beschleunigen und das Krebsrisiko erhöhen könnten ( [Jiang und Mei, 2021](#) ).

Für unsere Analyse der Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko bei VAERS konzentrierten wir uns auf zwei etwas unterschiedliche Ansätze. Eine, dargestellt durch die Ergebnisse in [Tabelle 6](#) , bestand darin, die Zählungen für alle Begriffe zu sammeln, die Schlüsselwörter enthielten, die

eindeutig mit Krebs in Verbindung gebracht wurden, nämlich „Krebs“, „Lymphom“, „Leukämie“, „Metastase“, „Karzinom“ und „Neubildung.“ Insgesamt fanden wir 1.474 Einträge, die diese Begriffe mit COVID-19-Impfstoffen verknüpften, was 96 % aller Einträge für einen dieser Begriffe für einen beliebigen Impfstoff in diesem Jahr darstellt.

Tabelle 6 . Anzahl der in VAERS gemeldeten Symptome, beschränkt auf die US-Bevölkerung, für das Jahr 2021, für verschiedene krebsbezogene Begriffe, die die Gesamtzahl für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe zeigt.

Symptom	Zählt COVID-19-Impfstoffe	Zählt alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Krebs	396	403	98.3
Lymphom	144	153	94.1
Leukämie	155	161	96.3
Metastasen/Metastasen	175	179	97.8
Karzinom	176	187	94.1
Neubildung	428	452	94.7
<b>GESAMT</b>	<b>1.474</b>	<b>1.535</b>	<b>96,0</b>

Der komplementäre Ansatz bestand darin, Begriffe zu finden, die Krebs in bestimmten Organen betreffen, nämlich Brüste, Prostata, Blase, Dickdarm, Gehirn, Lunge, Bauchspeicheldrüse und Eierstöcke, wie in [Tabelle 7](#) gezeigt . Obwohl alle Zahlen klein sind, war die mit Abstand höchste Zahl für Brustkrebs (246 Fälle) mit fast viermal so vielen Treffern wie für Lungenkrebs, die zweithäufigste Form. Alle Fälle von Bauchspeicheldrüsen-, Eierstock- und Blasenkrebs wurden mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht, mit null Fällen für andere Impfstoffe. Insgesamt haben wir 534 Fälle von Krebs bestimmter Organe im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen tabelliert, was 97,3 % aller Fälle für einen Impfstoff im Jahr 2021 entspricht.

Tabelle 7 . Anzahl der in VAERS gemeldeten Symptome, beschränkt auf die US-Bevölkerung, für das Jahr 2021, für Krebs bestimmter Organe, mit Angabe der Gesamtzahl für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe.

Symptom	Zählt COVID-19-Impfstoffe	Zählt alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Brustkrebs	246	254	96.8

Symptom	Zählt COVID-19-Impfstoffe	Zählt alle Impfstoffe	Prozent COVID-19
Prostatakrebs	50	52	96.2
Blasenkrebs	30	30	100
Darmkrebs	40	41	97.6
Neoplasma des Gehirns	53	55	96.4
Lungenkrebs	64	66	97,0
Bauchspeicheldrüsenkrebs	24	24	100
Ovarialkarzinom	27	27	100
<b>Gesamt</b>	<b>534</b>	<b>549</b>	<b>97.3</b>

## 16 . Schlussfolgerungen

Es gab eine unerschütterliche Botschaft über die Sicherheit und Wirksamkeit von mRNA-Impfungen gegen SARS-CoV-2 vom öffentlichen Gesundheitsapparat in den USA und auf der ganzen Welt. Die Wirksamkeit wird zunehmend angezweifelt, wie ein aktueller Brief an das Lancet Regional Health von Günter [Kampf \(2021b\)](#) zeigt . Kampf lieferte Daten, die zeigten, dass die Geimpften jetzt ebenso wahrscheinlich wie die Ungeimpften Krankheiten verbreiten. Er schloss: „Es erscheint grob fahrlässig, die geimpfte Bevölkerung als mögliche und relevante Übertragungsquelle bei der Entscheidung über Kontrollmaßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu ignorieren.“ Darüber hinaus kann die Unzulänglichkeit von Studien der Phasen I, II und III zur Bewertung mittelfristiger und langfristiger Nebenwirkungen von genetischen mRNA-Impfstoffen hinsichtlich ihrer unterdrückenden Wirkung auf die angeborene Immunität der Geimpften irreführend gewesen sein.

In diesem Papier lenken wir die Aufmerksamkeit auf drei sehr wichtige Aspekte des Sicherheitsprofils dieser Impfungen. Der erste ist die umfassend dokumentierte Subversion der angeborenen Immunität, hauptsächlich durch Unterdrückung von IFN- $\alpha$  und der damit verbundenen Signalkaskade. Diese Unterdrückung wird vielfältige Folgen haben, zu denen nicht zuletzt die Reaktivierung latenter Virusinfektionen und die verringerte Fähigkeit, zukünftige Infektionen wirksam zu bekämpfen, gehören. Zweitens ist die Dysregulation des Systems sowohl zur Verhinderung als auch zum Nachweis genetisch bedingter bösartiger Transformationen in Zellen und das daraus resultierende Potenzial für Impfungen zur Förderung dieser Transformationen. Drittens unterbricht die mRNA-Impfung möglicherweise die intrazelluläre Kommunikation, die von Exosomen durchgeführt wird, und induziert Zellen, die Spike-Glykoprotein-mRNA aufnehmen, um große Mengen an Spike-Glykoprotein-tragenden Exosomen zu produzieren, mit potenziell schwerwiegenden entzündlichen Folgen. Sollte eines dieser Potenziale voll ausgeschöpft werden, könnten die Auswirkungen auf Milliarden von Menschen auf der ganzen Welt enorm sein und sowohl zur kurz- als auch zur langfristigen Krankheitsbelastung unseres Gesundheitssystems beitragen.

Angesichts des derzeit schnell wachsenden Bewusstseins für die vielfältigen Rollen von G4s bei der Regulation der mRNA-Translation und -Clearance durch Stressgranula hat die Zunahme von pG4s aufgrund der Anreicherung des GC-Gehalts als Folge der Codon-Optimierung unbekannt, aber wahrscheinlich weitreichende Konsequenzen. Eine spezifische analytische Bewertung der Sicherheit dieser Konstrukte in Impfstoffen ist dringend erforderlich, einschließlich Massenspektrometrie zur Identifizierung kryptischer Expression und Immunpräzipitationsstudien, um das Potenzial für eine Störung oder Störung der wesentlichen Aktivitäten von RNA- und DNA-Bindungsproteinen zu bewerten.

Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass weitere Studien durchgeführt werden, um das Ausmaß der potenziellen pathologischen Folgen zu bestimmen, die in diesem Papier skizziert werden. Es ist nicht praktikabel, diese Impfungen als Teil einer öffentlichen Gesundheitskampagne zu betrachten, ohne eine detaillierte Analyse der Auswirkungen des potenziellen Kollateralschadens auf den Menschen durchzuführen. VAERS und andere Überwachungssysteme sollten optimiert werden, um Signale zu erkennen, die sich auf die von uns skizzierten gesundheitlichen Folgen der mRNA-Impfung beziehen. Wir glauben, dass das aktualisierte VAERS-Überwachungssystem, das in der Studie von Harvard Pilgrim Health Care, Inc. beschrieben, aber leider nicht von der CDC unterstützt wird, in dieser Hinsicht ein wertvoller Anfang wäre ([Lazarus et al., 2010](#)).

Angesichts der großen Anzahl von Personen, denen SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe injiziert wurden, und des breiten Spektrums an unerwünschten Folgen, die wir beschrieben haben, sind letztendlich Milliarden von Menschenleben potenziell gefährdet. Wir fordern die öffentlichen Gesundheitseinrichtungen auf, mit Beweisen darzulegen, warum die in diesem Papier diskutierten Themen für die öffentliche Gesundheit nicht relevant sind, oder anzuerkennen, dass dies der Fall ist, und entsprechend zu handeln. Darüber hinaus ermutigen wir alle Personen, ihre eigenen Gesundheitsentscheidungen zu treffen, wobei diese Informationen als beitragender Faktor bei diesen Entscheidungen berücksichtigt werden.

## Autorenbeiträge

SS, GN und AK haben alle wesentlich zum Schreiben des ursprünglichen Entwurfs beigetragen. PM war am Prozess der redaktionellen Überarbeitung beteiligt.

## Finanzierung

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

## Erklärung konkurrierender Interessen

Die Autoren erklären, dass ihnen keine konkurrierenden finanziellen Interessen oder persönlichen Beziehungen bekannt sind, die die in diesem Dokument beschriebene Arbeit beeinflusst haben könnten.

## Verweise

[Abe und Bonini, 2013](#) M. Abe , NM Bonini

**MicroRNAs und Neurodegeneration: Rolle und Auswirkung**

Trends Zellbiol. , 23 ( 1 ) ( 2013 ) , S. 30 - 36 , [10.1016/j.tcb.2012.08.013](#)

[Artikel](#)  [PDF Herunterladen](#) [Datensatz in Scopus anzeigen](#) [Google Scholar](#)

[Agashe et al., 2013](#) D. Agashe , NC Martinez-Gomez , DA Drummond , CJ Marx

**Gute Codons, schlechtes Transkript: Starke Reduktionen der Genexpression und -fitness, die sich aus synonymen Mutationen in einem Schlüsselenzym ergeben**

Mol. biol. Entwicklung , 30 ( 2013 ) , S. 549–560 , [10.1093/molbev / mss273](#)

 [View PDF](#) [Datensatz in Scopus anzeigen](#) [Google Scholar](#)

[Akiyama et al., 2021](#) H. Akiyama , S. Kakiuchi , J. Rikitake , H. Matsuba , D. Sekinada , Y.

Kozuki , N. Iwata

**Immunthrombozytopenie im Zusammenhang mit dem BNT162b2-mRNA-COVID-19-Impfstoff von Pfizer-BioNTech**

IDCases , 25 ( 2021 ) , Artikel e01245 , [10.1016/j.idcr.2021.e01245](#)

[Artikel](#)  [PDF Herunterladen](#) [Datensatz in Scopus anzeigen](#) [Google Scholar](#)

[Al-Khalaf und Aboussekhra, 2018](#) HH Al-Khalaf , A. Aboussekhra

**p16 kontrolliert die p53-Proteinexpression durch miR-abhängige Destabilisierung von MDM2**

Mol. Krebsres. , 16 ( 8 ) ( 2018 ) , S. 1299–1308 , [10.1158/1541-7786.MCR-18-0017](#)

 [View PDF](#) [Datensatz in Scopus anzeigen](#) [Google Scholar](#)

[Alsamman und El-Masry, 2018](#) K. Alsamman , OS El-Masry

**Inaktivierung des regulatorischen Faktors 1 von Interferon bei menschlichem Krebs**

Biosci. Rep. , 38 ( 3 ) ( 2018 ) , Artikel BSR20171672 , [10.1042/BSR20171672](#)

2018

[Datensatz in Scopus anzeigen](#) [Google Scholar](#)

[Andries et al., 2015](#) O. Andries , S. Mc Cafferty , SC De Smedt , R. Weiss , NN Sanders , T.

Kitada

**N1-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice**

J. Contr. Release, 217 (2015), pp. 337-344, [10.1016/j.jconrel.2015.08.051](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Asmana Ningrum, 2014](#) R. Asmana Ningrum

**Human interferon  $\alpha$ -2b: a therapeutic protein for cancer treatment**



Sci. Tech. Rep. (2014), Article 970315, [10.1155/2014/970315](https://doi.org/10.1155/2014/970315)

2014

[Google Scholar](#)

[Atoui et al., 2022](#) A. Atoui, K. Jarrah, L. Al Mahmasani, R. Bou-Fakhredin, A.T. Taher  
**Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after COVID-19 mRNA vaccination**

Ann. Hematol. (2022), pp. 1-3, [10.1007/s00277-021-04743-1](https://doi.org/10.1007/s00277-021-04743-1)

[Epub ahead of print]

[Google Scholar](#)

[Avolio et al., 2020](#) E. Avolio, M. Gamez, K. Gupta, R. Foster, I. Berger, M. Caputo, A. Davidson,  
B. Hill, P. Madeddu

**The SARS-CoV-2 spike protein disrupts the cooperative function of human cardiac pericytes - endothelial cells through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease**

bioRxiv preprint (2020), [10.1101/2020.12.21.423721](https://doi.org/10.1101/2020.12.21.423721)

December 21

[Google Scholar](#)

[Babendure et al., 2006](#) J.R. Babendure, J.L. Babendure, J.H. Ding, R.Y. Tsien

**Control of mammalian translation by mRNA structure near caps**

RNA, 12 (5) (2006), pp. 851-861, [10.1261/rna.2309906](https://doi.org/10.1261/rna.2309906)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Babic and Browning, 2014](#) T. Babic, K.N. Browning

**The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting**

Eur. J. Pharmacol., 722 (2014), pp. 38-47, [10.1016/j.ejphar.2013.08.047](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.047)

Article  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Bahl et al., 2017](#) K. Bahl, J.J. Senn, O. Yuzhakov, A. Bulychev, L.A. Brito, K.J. Hassett, M.E. Laska, M. Smith, Ö. Almarsson, J. Thompson, *et al.*

**Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses**

Mol. Ther., 25 (6) (2017), pp. 1316-1327, [10.1016/j.ymthe.2017.03.035](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035)

Article  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Bansal et al., 2021](#) S. Bansal, S. Perincheri, T. Fleming, C. Poulson, B. Tiffany, R.M. Bremner, T. Mohanakumar

**Cutting edge: circulating exosomes with COVID spike protein are induced by BNT162b2 (PfizerBioN-Tech) vaccination prior to development of antibodies: a novel mechanism for immune activation by mRNA vaccines**

J. Immunol., 207 (10) (2021), pp. 2405-2410, [10.4049/jimmunol.2100637](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Barone et al., 2021](#) V. Barone, F. Camilli, M. Crisci, C. Scandellari, P. Barboni, A. Lugaesia

**Inflammatory optic neuropathy following SARS-CoV-2 mRNA vaccine: description of two cases**

J. Neurol. Sci., 429 (2021), p. 118186, [10.1016/j.jns.2021.118186](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118186)

[Article](#)  [Download PDF](#) [Google Scholar](#)

[Bezzi et al., 2021](#) G. Bezzi, E.J. Piga, A. Binolfi, P. Armas

**CNBP binds and unfolds in vitro G-quadruplexes formed in the SARS-CoV-2 positive and negative genome strands**

Int. J. Mol. Sci., 22 (5) (2021), p. 2614, [10.3390/ijms22052614](https://doi.org/10.3390/ijms22052614)

[Google Scholar](#)

[Bhurani et al., 2018](#) V. Bhurani, A. Mohankrishnan, A. Morrot, S.K. Dalai

**Developing effective vaccines: cues from natural infection**

Int. Rev. Immunol., 37 (5) (2018), pp. 249-265, [10.1080/08830185.2018.1471479](https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1471479)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Bidwell et al., 2012](#) B.N. Bidwell, C.Y. Slaney, N.P. Withana, S. Forster, Y. Cao, S. Loi, D. Andrews, T. Mikeska, N.E. Mangan, S.A. Samarajiwa, *et al.*

**Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape**

Nat. Med., 18 (8) (2012), pp. 1224-1231, [10.1038/nm.2830](https://doi.org/10.1038/nm.2830)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Blanco-Melo et al., 2020](#) D. Blanco-Melo, B.E. Nilsson-Payant, W.C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Møller, T.X. Jordan, K. Oishi, M. Panis, D. Sachs, *et al.*

**Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19**

Cell, 181 (5) (2020), pp. 1036-1045 e9

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Borbolis and Syntichaki, 2015](#) F. Borbolis, P. Syntichaki

**Cytoplasmic mRNA turnover and ageing**

Mech. Ageing Dev., 152 (2015), pp. 32-42, [10.1016/j.mad.2015.09.006](https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.09.006)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Brosh-Nissimov et al., 2021](#) T. Brosh-Nissimov, E. Orenbuch-Harroch, M. Chowers, M. Elbaz, L. Neshet, M. Stein, Y. Maor, R. Cohen, K. Hussein, M. Weinberger, *et al.*

**BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel**

Clin. Microbiol. Infect., 27 (11) (2021), pp. 1652-1657, [10.1016/j.cmi.2021.06.036](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Buckley et al., 2007](#) N.E. Buckley, A.M. Hosey, J.J. Gorski, J.W. Purcell, J.M. Mulligan, D.P. Harkin, P.B. Mullan

**BRCA1 regulates IFN- $\gamma$  signaling through a mechanism involving the type I IFNs**

Mol. Cancer Res., 5 (3) (2007), pp. 261-270, [10.1158/1541-7786.MCR-06-0250](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0250)

[Cancer risk and BRCA1 gene, 2021](#) **Cancer risk and BRCA1 gene mutations**

Available at:

<https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/brca1/cancer-risk> (2021), Accessed 27th Nov 2021  
[Google Scholar](#)

[Centers for Disease Control and Prevention, 2021a](#) Centers for Disease Control and Prevention

**Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**

(2021)

[online] Available at:

[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html#anchor\\_1635540449320](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html#anchor_1635540449320), Accessed 28th Nov 2021  
[Google Scholar](#)

[Centers for Disease Control and Prevention, 2021b](#) Centers for Disease Control and Prevention

**COVID-19 Booster Shot**

(2021)

[online] Available at:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>, Accessed 28th Nov 2021  
[Google Scholar](#)

[Chahar et al., 2015](#) H.S. Chahar, X. Bao, A. Casola

**Exosomes and their role in the life cycle and pathogenesis of RNA viruses**

Viruses, 7 (2015), pp. 3204-3225, [10.3390/v7062770](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Chan et al., 2018](#) K.L. Chan, B. Peng, M.I. Umar, C.Y. Chan, A.B. Sahakyan, M.T.N. Le, C.K. Kwok

**Structural analysis reveals the formation and role of RNA G-quadruplex structures in human mature microRNAs**

Chem. Commun., 54 (77) (2018), pp. 10878-10881, [10.1039/c8cc04635b](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Chaudhary et al., 2021](#) N. Chaudhary, D. Weissman, K.A. Whitehead

**mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation**

Nat. Rev. Drug Discov., 20 (2021), pp. 817-838, [10.1038/s41573-021-00283-5](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Chauvineau - Grenier et al., 2022](#) A. Chauvineau-Grenier, P. Bastard, A. Servajean, A. Gervais, J. Rosain, E. Jouanguy, A. Cobat, J.-L. Casanova, B. Rossi

**Autoantibodies neutralizing type I interferons in 20% of COVID-19 deaths in a French hospital**

January

J. Clin. Immunol., 27 (2022), [10.1007/s10875-021-01203-3](https://doi.org/10.1007/s10875-021-01203-3)

[Epub ahead of print]

[Google Scholar](#)

[Choi et al., 2013](#) H.S. Choi, H.M. Lee, Y.-J. Jang, C.-H. Kim, C.J. Ryua

**Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 regulates the self-renewal and pluripotency of human embryonic stem cells via the control of the G1/S transition**

Stem Cell., 31 (2013), pp. 2647-2658, [10.1002/stem.1366](https://doi.org/10.1002/stem.1366)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Choi et al., 2014](#) Y.E. Choi, Y. Pan, E. Park, P. Konstantinopoulos, S. De, A. D'Andrea, D. Chowdhury

**MicroRNAs downregulate homologous recombination in the G1 phase of cycling cells to maintain genomic stability**

Elife, 3 (2014), Article e02445, [10.7554/eLife.02445](https://doi.org/10.7554/eLife.02445)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Choi et al., 2021](#) S. Choi, S. Lee, J.-W. Seo, M.-J. Kim, Y.H. Jeon, J.H. Park, J.K. Lee, N.S. Yeo

**Myocarditis-induced sudden death after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in korea: case report focusing on histopathological findings**

J. Kor. Med. Sci., 36 (40) (2021), p. e286, [10.3346/jkms.2021.36.e286](https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e286)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Cines and Bussel, 2021](#) D.B. Cines, J.B. Bussel

**SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia**

N. Engl. J. Med., 384 (2021), pp. 2254-2256, [10.1056/NEJMe2106315](https://doi.org/10.1056/NEJMe2106315)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Collier et al., 2021](#) D.A. Collier, A. De Marco, I.A.T.M. Ferreira, B. Meng, R.P. Datir, A.C. Walls, *et al.*

**Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies**

Nature, 593 (2021), pp. 136-141, [10.1038/s41586-021-03412-7](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03412-7)

[Google Scholar](#)

[Consoli et al., 2021](#) S. Consoli, F. Dono, G. Evangelista, M. D'Apolito, D. Travaglini, M. Onofrij, L. Bonanni

**Status migrainosus: a potential adverse reaction to Comirnaty (BNT162b2, BioNtech/Pfizer) COVID-19 vaccine case report**

[Epub ahead of print]

Neurol. Sci., 22 (2021), pp. 1-4, [10.1007/s10072-021-05741-x](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05741-x)

Nov

[Google Scholar](#)

[Cr é ange, 2000](#) A. Créange

**A role for interferon-beta in Guillain-Barré Syndrome?**

BioDrugs, 14 (1) (2000), pp. 1-11, [10.2165/00063030-200014010-00001](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Crow and Lazarus, 2003](#) A.R. Crow, A.H. Lazarus

**Role of Fcγ receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura**

J. Pediatr. Hematol. Oncol., 25 (Suppl. 1) (2003), p. S14S18, [10.1097/00043426-200312001-00004](#)

[Google Scholar](#)

[Danese et al., 2021](#) E. Danese, M. Montagnana, G.L. Salvagno, D. Peserico, L. Pighi, S. De Nitto, B.M. Henry, S. Porru, G. Lippi

**Comprehensive assessment of humoral response after Pfizer BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination: a three-case series**

Clin. Chem. Lab. Med., 59 (9) (2021), pp. 1585-1591, [10.1515/cclm-2021-0339](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[De Andrea et al., 2002](#) M. De Andrea, R. Ravera, D. Gioia, M. Gariglio, S. Landolfo

**The interferon system: an overview**

Eur. J. Paediatr. Neurol., 6 (2002), pp. A41-A46, [10.1053/ejpn.2002.0573](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[de Beuckelaer et al., 2016](#) A. de Beuckelaer, C. Pollard, S. Van Lint, K. Roose, L.V. Van Hoecke, T. Naessens, V.K. Udhayakumar, M. Smet, N. Sanders, S. Lienenklaus, *et al.*

**Type I interferons interfere with the capacity of mRNA lipoplex vaccines to elicit cytolytic T cell responses**

Mol. Ther., 24 (11) (2016), pp. 2012-2020, [10.1038/mt.2016.161](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[de Gonzalo-Calvo et al., 2021](#) D. de Gonzalo-Calvo, I.D. Benítez, L. Pinilla, A. Carratalá, A.

Moncusí-Moix, C. Gort-Paniello, M. Molinero, J. González, G. Torres, M. Bernal, *et al.*

**Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients**

Transl. Res., 236 (2021), pp. 147-159, [10.1016/j.trsl.2021.05.004](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [Google Scholar](#)

[De Paolis et al., 2021](#) V. De Paolis, E. Loreface, E. Orecchini, C. Carissimi, I. Laudadio, V. Fulci

**Epitranscriptomics: a new layer of microRNA regulation in cancer**

Cancers, 13 (13) (2021), p. 3372, [10.3390/cancers13133372](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Decker and Parker, 2012](#) C.J. Decker, R. Parker



**P-bodies and stress granules: possible roles in the control of translation and mRNA degradation**

Cold Spring Harbor Perspect. Biol., 4 (9) (2012), p. a012286, [10.1101/cshperspect.a012286](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012286)

[Google Scholar](#)

[Delannoy et al., 1999](#) A.S. Delannoy, D. Hober, A. Bouzidi, P. Wattre

**Role of interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) in the control of the infection of monocyte-like cells with Human Cytomegalovirus (HCMV)**

Microbiol. Immunol., 43 (12) (1999), pp. 1087-1096

[CrossRef](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Dodick and Silberstein, 2006](#) D. Dodick, S. Silberstein

**Central sensitization theory of migraine: clinical implications**

Headache, 46 (Suppl. 4) (2006), p. S18291, [10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x)

[Google Scholar](#)

[Doulberis et al., 2021](#) M. Doulberis, A. Papaefthymiou, G. Kotronis, D. Gialamprinou, E.S. Soteriades, A. Kyriakopoulos, *et al.*

**Does COVID-19 vaccination warrant the classical principle "ofelein i mi vlaptin**

Medicina (Kaunas), 57 (3) (2021), p. 253, [10.3390/medicina57030253](https://doi.org/10.3390/medicina57030253)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Dumortiera, 2022](#) J. Dumortiera

**Liver injury after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination in a liver transplant recipient**

Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol., 46 (2022), Article 101743,

[10.1016/j.clinre.2021.101743](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101743)

[Google Scholar](#)

[Dunn et al., 2005](#) G.P. Dunn, A.T. Bruce, K.C.F. Sheehan, V. Shankaran, R. Uppaluri, J.D. Bui, M.S. Diamond, C.M. Koebel, C. Arthur, J.M. White, *et al.*

**A critical function for type I interferons in cancer immunoediting**

Nat. Immunol., 6 (7) (2005), pp. 722-729, [10.1038/ni1213](https://doi.org/10.1038/ni1213)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Erb et al., 2013](#) H.H. Erb, R.V. Langlechner, P.L. Moser, F. Handle, T. Casneuf, K. Verstraeten, B. Schlick, G. Schäfer, B. Hall, K. Sasser, Z. Culig, F.R. Santer, *et al.*

**IL6 sensitizes prostate cancer to the antiproliferative effect of IFN $\alpha$ 2 through IRF9**

Endocr. Relat. Cancer, 20 (5) (2013), p. 677, [10.1530/ERC-13-0222](https://doi.org/10.1530/ERC-13-0222)

[Google Scholar](#)

[Erman et al., 2009](#) A.B. Erman, A.E. Kejner, B.S. Norman, D. Hogikyan, E.L. Feldman

**Disorders of cranial nerves IX and X**

Semin. Neurol., 29 (1) (2009), p. 8592, [10.1055/s-0028-1124027](https://doi.org/10.1055/s-0028-1124027)

[Google Scholar](#)

[Eviston et al., 2015](#) T. Eviston, G.R. Crosson, P.G.E. Kennedy, T. Hadlock, A.V. Krishnan

**Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care**

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 86 (2015), Article 13561361, [10.1136/jnnp-2014-309563](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309563)

[Google Scholar](#)

Farazi et al., 2013 T.A. Farazi, J.I. Hoell, P. Morozov, T. Tuschl

**MicroRNAs in human cancer**

Adv. Exp. Med. Biol., 774 (2013), pp. 1-20, [10.1007/978-94-007-5590-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-94-007-5590-1_1)

[Google Scholar](#)

Fathy et al., 2022 R.A. Fathy, D.E. McMahon, C. Lee, G.C. Chamberlin, M. Rosenbach, J.B. Lipoff, A. Tyagi, S.R. Desai, L.E. French, H.W. Lim, *et al.*

**Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry**

JEADV, 36 (1) (2022), pp. e6-e9, [10.1111/jdv.17646](https://doi.org/10.1111/jdv.17646)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

Fay et al., 2017 M.M. Fay, S.M. Lyons, P. Ivanov

**RNA G-quadruplexes in biology: principles and molecular mechanisms**

J. Mol. Biol., 429 (14) (2017), pp. 2127-2147, [10.1016/j.jmb.2017.05.017](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.05.017)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

FDA, 2021a FDA

Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Announcement (2021)

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-10-2020-meeting-announcement>, Accessed 29th Mar 2021

[Google Scholar](#)

FDA, 2021b FDA

Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Announcement (2021)

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-17-2020-meeting-announcement>, Accessed 29th Mar 2021

[Google Scholar](#)

Feng et al., 2012 B. Feng, G. Eknayan, Z.S. Guo, M. Jadoul, H.Y. Rao, W. Zhang, L. Wei

**Effect of interferon- alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis**

Nephrol. Dial. Transplant., 27 (2) (2012), pp. 640-646

[CrossRef](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

Fenton et al., 2000 A.M. Fenton, S.C. Hammill, R.F. Rea, P.A. Low, W.-K. Shen

**Vasovagal syncope**

Ann. Intern. Med., 133 (9) (2000), pp. 714-725, [10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00014](https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00014)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Finnberg and El-Deiry, 2008](#) N.K. Finnberg, W.S. El-Deiry

**TRAIL death receptors as tumor suppressors and drug targets**

Cell Cycle, 7 (11) (2008), pp. 1525-1528, [10.4161/cc.7.11.5975](https://doi.org/10.4161/cc.7.11.5975)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Forni and Mantovani, 2021](#) G. Forni, A. Mantovani

**COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead**

Cell Death Differ., 28 (2) (2021), pp. 626-639, [10.1038/s41418-020-00720-9](https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9)

[Google Scholar](#)

[Garg et al., 2021](#) A. Garg, B. Seeliger, A.A. Derda, K. Xiao, A. Gietz, K. Scherf, K. Sonnenschein, I. Pink, M.M. Hoeper, T. Welte, *et al.*

**Circulating cardiovascular microRNAs in critically ill COVID-19 patients**

Eur. J. Heart Fail., 23 (3) (2021), pp. 468-475, [10.1002/ejhf.2096](https://doi.org/10.1002/ejhf.2096)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Gavras and Gavras, 2002](#) I. Gavras, H. Gavras

**Angiotensin II as a cardiovascular risk factor**

J. Hum. Hypertens., 16 (Suppl. 2) (2002), pp. S2-S6, [10.1038/sj.jhh.1001392](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001392)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Girardi and De Keersmaecker, 2015](#) T. Girardi, K. De Keersmaecker

**T-ALL: ALL a matter of translation?**

Haematologica, 100 (3) (2015), pp. 293-295, [10.3324/haematol.2014.118562](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.118562)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Goldman et al., 2021](#) S. Goldman, D. Bron, T. Tousseyn, I. Vierasu, L. Dewispelaere, P. Heimann, E. Cogan, M. Goldman

**Rapid progression of angioimmunoblastic T cell lymphoma following BNT162b2 mRNA vaccine booster shot: a case report**

Front. Med., 8 (2021), Article 798095, [10.3389/fmed.2021.798095](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798095)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Gordon et al., 2020](#) D.E. Gordon, J. Hiatt, M. Bouhaddou, V.V. Rezelj, S. Ulferts, H. Braberg, *et al.*

**Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms**

Science, 370 (6521) (2020), Article eabe9403, [10.1126/science.abe9403](https://doi.org/10.1126/science.abe9403)

[Google Scholar](#)

[Gould et al., 2019](#) F.D.H. Gould, A.R. Lammers, C.J. Mayer, R.Z. German

**Specific vagus nerve lesion have distinctive physiologic mechanisms of dysphagia**

Front. Neurol., 10 (2019), p. 1301, [10.3389/fneur.2019.01301](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01301)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Guo et al., 2017](#) X. Guo, K. Namekata, A. Kimura, C. Harada, T. Harada

**The renin-angiotensin system regulates neurodegeneration in a mouse model of optic neuritis**

Am. J. Pathol., 187 (12) (2017), pp. 2876-2885, [10.1016/j.ajpath.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.08.012)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Hadjadj et al., 2020](#) J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau, J. Boussier, N. Smith, H. Péré, B. Charbit, V. Bondet, C. Chenevier-Gobeaux, *et al.*

**Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients**

Science, 369 (6504) (2020), pp. 718-724, [10.1016/j.cell.2020.04.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026)

[Google Scholar](#)

[Han and Choe, 2020](#) S.H. Han, J. Choe

**Diverse molecular functions of m6A mRNA modification in cancer**

Exp. Mol. Med., 52 (5) (2020), pp. 738-749, [10.1038/s12276-020-0432-y](https://doi.org/10.1038/s12276-020-0432-y)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Heise et al., 2016](#) R. Heise, P.M. Amann, S. Ensslen, Y. Marquardt, K. Czaja, S. Jousen, D. Beer, R. Abele, G. Plewnia, R. Tampé, *et al.*

**Interferon alpha signaling and its relevance for the upregulatory effect of transporter proteins associated with antigen processing (TAP) in patients with malignant melanoma**

PLoS One, 11 (1) (2016), Article e0146325, [10.1371/journal.pone.0146325](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146325)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Herdy et al., 2018](#) B. Herdy, C. Mayer, D. Varshney, G. Marsico, P. Murat, C. Taylor, C. D'Santos, D. Tannahill, S. Balasubramanian

**Analysis of NRAS RNA G-quadruplex binding proteins reveals DDX3X as a novel interactor of cellular G-quadruplex containing transcripts**

Nucleic Acids Res., 46 (21) (2018), pp. 11592-11604, [10.1093/nar/gky861](https://doi.org/10.1093/nar/gky861)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Hoagland et al., 2021](#) D.A. Hoagland, R. Møller, S.A. Uhl, K. Oishi, J. Frere, T. Golyner, S. Horiuchi, M. Panis, D. Blanco-Melo, D. Sachs, *et al.*

**Leveraging the antiviral type I interferon system as a first line of defense against SARS-CoV-2 pathogenicity**

Immunity, 54 (2021), Article 557570, [10.1016/j.immuni.2021.01.017](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.017)

[Google Scholar](#)

[Honda et al., 2006](#) K. Honda, A. Takaoka, T. Taniguchi

**Type I interferon [corrected] gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors**

Immunity, 25 (3) (2006), pp. 349-360, [10.1016/j.immuni.2006.08.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.009)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Honke, 2013](#) K. Honke

**Biosynthesis and biological function of sulfoglycolipids**

Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci., 89 (4) (2013), Article 129138, [10.2183/pjab.89.129](https://doi.org/10.2183/pjab.89.129)

[Google Scholar](#)

[Hou et al., 2021](#) X. Hou, T. Zaks, R. Langer, Y. Dong

**Lipid nanoparticles for mRNA delivery**

Nat. Rev. Mater., 6 (2021), pp. 1078-1094, [10.1038/s41578-021-00358-0](https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Huang et al., 2013](#) Y. Huang, X. Cai, X. Song, H. Tang, Y. Huang, S. Xie, Y. Hu

**Steroids for preventing recurrence of acute severe migraine headaches: a meta-analysis**

Eur. J. Neurol., 20 (8) (2013), pp. 1184-1190, [10.1111/ene.12155](https://doi.org/10.1111/ene.12155)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Huang et al., 2019](#) F.T. Huang, J. Sun, L. Zhang, X. He, Y.H. Zhu, H.J. Dong, H.-Y. Wang, L. Zhu, J.W. Zou Huang, *et al.*

**Role of SIRT1 in hematologic malignancies**

J. Zhejiang Univ. - Sci. B, 20 (5) (2019), pp. 391-398, [10.1631/jzus.B1900148](https://doi.org/10.1631/jzus.B1900148)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Ilyas et al., 1991](#) A.A. Ilyas, F.A. Mithen, M.C. Dalakas, M. Wargo, Z.W. Chen, L. Bielory, S.D. Cook

**Antibodies to sulfated glycolipids in Guillain-Barr syndrome**

J. Neurol. Sci., 105 (1) (1991), pp. 108-117, [10.1016/0022-510x\(91\)90126-r](https://doi.org/10.1016/0022-510x(91)90126-r)

[Google Scholar](#)

[Ivanova et al., 2021](#) E.N. Ivanova, J.C. Devlin, T.B. Buus, A. Koide, A. Cornelius, M.I.

Samanovic, A. Herrera, C. Zhang, L. Desvignes, N. Odum, R. Ulrich, M.J. Mulligan, S. Koide, K.V. Ruggles, R.S. Herati, S.B. Koralov

**Discrete immune response signature to SARS-CoV-2 mRNA vaccination versus infection**

medRxiv preprint (2021), [10.1101/2021.04.20.21255677](https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255677)

April 21

[Google Scholar](#)

[Iwanaga et al., 2021](#) J. Iwanaga, H. Fukuoka, N. Fukuoka, H. Yutori, S. Ibaragi, R.S. Tubbs

**A narrative review and clinical anatomy of Herpes zoster infection following COVID-19 vaccination**

Clin. Anat., 35 (1) (2021), pp. 45-51, [10.1002/ca.23790](https://doi.org/10.1002/ca.23790)



Jain et al., 2021 S.S. Jain, J.M. Steele, B. Fonseca, S. Huang, S. Shah, S.A. Maskatia, S. Buddhe, N. Misra, P. Ramachandran, L. Gaur, *et al.*

**COVID-19 vaccination–associated myocarditis in adolescents**

Pediatrics, 148 (5) (2021), Article e2021053427, [10.1542/peds.2021-053427](https://doi.org/10.1542/peds.2021-053427)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

Janeway and Medzhitov, 2002 C.A. Janeway Jr., R. Medzhitov

**Innate immune recognition**

Annu. Rev. Immunol., 20 (2002), pp. 197-216,

[10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359)

[Google Scholar](#)

Jang et al., 1990 S.K. Jang, T.V. Pestova, C.U.T. Hellen, G.W. Witherell, E. Wimmer

**Cap-independent translation of picornavirus RNAs: structure and function of the internal ribosomal entry site**

Enzyme, 44 (1990), pp. 292-309, [10.1159/000468766](https://doi.org/10.1159/000468766)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

Jaubert et al., 2018 C. Jaubert, A. Bedrat, L. Bartolucci, C. Di Primo, M. Ventura, J.-L. Mergny, S. Amrane, M.-L. Andreola

**RNA synthesis is modulated by G-quadruplex formation in Hepatitis C virus negative RNA strand**

Sci. Rep., 8 (2018), p. 8120, [10.1038/s41598-018-26582-3](https://doi.org/10.1038/s41598-018-26582-3)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

Jego et al., 2003 G.A. Jego, K. Palucka, J.-P. Blanck, C. Chalouni, V. Pascual, J. Banchereau

**Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6**

Immunity, 19 (2003), Article 225234, [10.1016/s1074-7613\(03\)00208-5](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00208-5)

[Google Scholar](#)

Jeong et al., 2021 M. Jeong, K.E. Ocwieja, D. Han, P.A. Wackym, Y. Zhang, A. Brown, C. Moncada, A. Vambutas, T. Kanne, R. Crain, *et al.*

**Direct SARS-CoV-2 infection of the human inner ear may underlie COVID-19-associated audiovestibular dysfunction**

Commun. Med., 1 (2021), p. 44, [10.1038/s43856-021-00044-w](https://doi.org/10.1038/s43856-021-00044-w)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

Jhaveri, 2021 R. Jhaveri

**The COVID-19 mRNA vaccines and the pandemic: do they represent the beginning of the end or the end of the beginning?**

Clin. Therapeut., 43 (3) (2021), pp. 549-556, [10.1016/j.clinthera.2021.01.014](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.014)

Article  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Jiang and Mei, 2021](#) H. Jiang, Y.-F. Mei

**SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V(D)J recombination in vitro**

Viruses, 13 (2056) (2021), [10.3390/v13102056](#)

[Google Scholar](#)

[Kaczmarek et al., 2021](#) R. Kaczmarek, M. El Ekiaby, D.P. Hart, C. Hermans, M. Makris, D. Noone, B. O'Mahony, D. Page, F. Peyvandi, S.W. Pipe, *et al.*

**Vaccination against COVID-19: rationale, modalities and precautions for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders**

Haemophilia, 27 (4) (2021), pp. 515-518, [10.1111/hae.14271](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kakarougkas et al., 2013](#) A. Kakarougkas, A. Ismail, K. Klement, A.A. Goodarzi, S. Conrad, R. Freire, A. Shibata, M. Lobrich, P.A. Jeggo

**Opposing roles for 53BP1 during homologous recombination**

Nucleic Acids Res., 41 (21) (2013), pp. 9719-9731, [10.1093/nar/gkt729](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kalra and Kandimalla, 2021](#) R.S. Kalra, R. Kandimalla

**Engaging the spikes: heparan sulfate facilitates SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 and potentiates viral infection**

Signal Transduct. Targeted Ther., 6 (2021), p. 39, [10.1038/s41392-021-00470-1](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kampf, 2021a](#) G. Kampf

**The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing**

Lancet. Reg. Health – Europ., 11 (2021), Article 100272, [10.1016/j.lanepe.2021.100272](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kampf, 2021b](#) G. Kampf

**The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing**

Lancet Reg. Health - Europ., 11 (2021), Article 100272, [10.1016/j.lanepe.2021.100272](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Karik ó et al., 2005](#) K. Karikó, M. Buckstein, H. Ni, D. Weissman

**Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA**

Immunity, 23 (2005), Article 165175, [10.1016/j.immuni.2005.06.008](#)

[Google Scholar](#)

[Katalin Karik ó et al., 2008](#) K. Katalin Karikó, H. Muramatsu, F.A. Welsh, J. Ludwig, H. Kato, S. Akira, D. Weissman

**Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability**

Mol. Ther., 16 (2008), pp. 1833-1840, [10.1038/mt.2008.200](https://doi.org/10.1038/mt.2008.200)

[Google Scholar](#)

[Katsikas Triantafyllidis et al., 2021](#) K. Katsikas Triantafyllidis, P. Giannos, I.T. Mian, G. Kyrtsionis, K.S. Kechagias

**Varicella zoster virus reactivation following COVID-19 vaccination: a systematic review of case reports**

Vaccines, 9 (9) (2021), p. 1013, [10.3390/vaccines9091013](https://doi.org/10.3390/vaccines9091013)

[Google Scholar](#)

[Kaulen et al., 2021](#) L.D. Kaulen, S. Doubrovinskaia, C. Mooshage, B. Jordan, J. Purrrucker, C. Haubner, C. Seliger, H.-M. Lorenz, S. Nagel, B. Wildemann, M. Bendszus, W. Wick, S. Schenberger

**Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series**

Eur. J. Neurol. (2021), pp. 1-9, [10.1111/ene.15147](https://doi.org/10.1111/ene.15147)

[Epub ahead of print]

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kaur and Fang, 2020](#) A. Kaur, C.M. Fang

**An overview of the human immune system and the role of interferon regulatory factors (IRFs)**

Prog. Microb. Mol. Biol., 3 (1) (2020), [10.36877/pmmb.a0000129](https://doi.org/10.36877/pmmb.a0000129)

2020

[Google Scholar](#)

[Kelton et al., 2021](#) J.G. Kelton, D.M. Arnold, I. Nazy

**Lessons from vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia**

Nat. Rev. Immunol., 21 (12) (2021), pp. 753-755, [10.1038/s41577-021-00642-8](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00642-8)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Khayat-Khoei et al., 2021](#) M. Khayat-Khoei, S. Bhattacharyya, J. Katz, D. Harrison, S. Tauhid, P. Bruso, M.K. Houtchens, K.R. Edwards, R. Bakshi

**COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series**

J. Neurol. (2021 Sep 4), pp. 1-14, [10.1007/s00415-021-10780-7](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10780-7)

[Epub ahead of print]

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kimura et al., 2012](#) T. Kimura, T. Nakajima, Y. Kamijo, N. Tanaka, L. Wang, A. Hara, E. Sugiyama, E. Tanaka, F.J. Gonzalez, T. Aoyama

**Hepatic cerebroside sulfotransferase is induced by PPAR activation in mice**

PPAR Res. (2012), Article 174932, [10.1155/2012/174932](https://doi.org/10.1155/2012/174932)

2012

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Knuckles and Bühler, 2018](#) P. Knuckles, M. Bühler

**Adenosine methylation as a molecular imprint defining the fate of RNA**

FEBS Lett., 592 (17) (2018), pp. 2845-2859, [10.1002/1873-3468.13107](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kolumam et al., 2005](#) G.A. Kolumam, S. Thomas, L.J. Thompson, J. Sprent, K. Murali-Krishna

**Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection**

J. Exp. Med., 202 (5) (2005), Article 637650, [10.1084/jem.20050821](#)

[Google Scholar](#)

[Koo et al., 2010](#) J.W. Koo, S.J. Russo, D. Ferguson, E.J. Nestler, R.S. Duman

**Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior**

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 107 (6) (2010), pp. 2669-2674, [10.1073/pnas.0910658107](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kothandan et al., 2020](#) V.K. Kothandan, S. Kothandan, D.H. Kim, Y. Byun, Y.-K. Lee, I.-K. Park, S.R. Hwang

**Crosstalk between stress granules, exosomes, tumour antigens, and immune cells: significance for cancer immunity**

Vaccines, 8 (2) (2020), p. 172, [10.3390/vaccines8020172](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kudla et al., 2006](#) G. Kudla, L. Lipinski, F. Caffin, A. Helwak, M. Zyllicz

**High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells**

PLoS Biol., 4 (6) (2006), Article e180, [10.1371/journal.pbio.0040180](#)

[Google Scholar](#)

[Kuwahara and Kusunoki, 2018](#) M. Kuwahara, S. Kusunoki

**Mechanism and spectrum of anti-glycolipid antibody-mediated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy**

Clin. Exper. Neuroimmunol., 9 (1) (2018), pp. 65-74, [10.1111/cen3.12452](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kwok, 2021](#) H.F. Kwok

**Review of COVID-19 vaccine clinical trials -- A puzzle with missing pieces**

Int. J. Biol. Sci., 7 (6) (2021), p. 1461

[CrossRef](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Kyriakopoulos and McCullough, 2021](#) A.M. Kyriakopoulos, P.A. McCullough

**Synthetic mRNAs; their analogue caps and contribution to disease**

Diseases, 9 (3) (2021), p. 57, [10.3390/diseases9030057](#)

[Google Scholar](#)

[Lanz . et al., 2010](#)

T.V. Lanz, Z. Ding, P.P. Ho, J. Luo, A.N. Agrawal, H. Srinagesh, R. Axtell, H. Zhang, M. Platten, T. Wyss-Coray, L. Steinman

**Angiotensin II sustains brain inflammation in mice via TGF-beta**

J. Clin. Invest., 120 (8) (2010), pp. 2782-2794, [10.1172/JCI41709](https://doi.org/10.1172/JCI41709)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Lazarus et al., 2010](#) R. Lazarus, M. Klompas, S. Bernstein

**Electronic Support for Public Health–Vaccine Adverse Event Reporting System (ESP: VAERS). Grant. Final Report, Grant ID: R18 HS**

(2010), p. 17045

[Google Scholar](#)

[Lee et al., 2021](#) E.-J. Lee, D.B. Cines, T. Gernsheimer, C. Kessler, M. Michel, M.D. Tarantino, J.W. Semple, D.M. Arnold, B. Godeau, M.P. Lambert, J.B. Bussell

**Thrombocytopenia following pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination**

Am. J. Hematol., 96 (5) (2021), pp. 534-537, [10.1002/ajh.26132](https://doi.org/10.1002/ajh.26132)

[Google Scholar](#)

[Lemberger et al., 1994](#) T. Lemberger, B. Staels, R. Saladin, B. Desvergne, J. Auwerx, W. Wahli

**Regulation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene by glucocorticoids**

J. Biol. Chem., 269 (40) (1994), pp. 24527-24530, [10.1093/toxsci/kfn260](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn260)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Lensen et al., 2021](#) R. Lensen, M.G. Netea, F.R. Rosendaal

**Hepatitis C virus reactivation following COVID-19 vaccination -- A case report**

Int. Med. Case Rep. J., 14 (2021), pp. 573-575, [10.2147/IMCRJ.S328482](https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S328482)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Letarov et al., 2021](#) A.V. Letarov, V.V. Babenko, E.E. Kulikov

**Free SARS-CoV-2 spike protein S1 particles may play a role in the pathogenesis of COVID-19 infection**

Biochemistry (Mosc.), 86 (3) (2021), pp. 257-261, [10.1134/S0006297921030032](https://doi.org/10.1134/S0006297921030032)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Leung and Amarasinghe, 2016](#) D.W. Leung, G.K. Amarasinghe

**When your cap matters: structural insights into self vs non-self recognition of 5' RNA by immunomodulatory host proteins**

Curr. Opin. Struct. Biol., 36 (2016), pp. 133-141, [10.1016/j.sbi.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.sbi.2016.02.001)

[Article](#)  [Download PDF](#) [Google Scholar](#)

[Li et al., 2015](#) Y. Li, R. Huang, L. Wang, J. Hao, Q. Zhang, R. Ling, J. Yun

**Micro RNA-762 promotes breast cancer cell proliferation and invasion by targeting IRF7 expression**

Cell Prolif, 48 (6) (2015), pp. 643-649, [10.1111/cpr.12223](https://doi.org/10.1111/cpr.12223)



[Lindenmann, 1982](#) J. Lindenmann

**From interference to interferon: a brief historical introduction**

Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci., 299 (1094) (1982), pp. 3-6

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Liu et al., 2000](#) T. Liu, K.M. Khanna, X. Chen, D.J. Fink, R.L. Hendricks

**CD8(+) T cells can block herpes simplex virus type 1 (HSV-1) reactivation from latency in sensory neurons**

J. Exp. Med., 191 (9) (2000), pp. 1459-1466, [10.1084/jem.191.9.1459](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Liu et al., 2021](#) J. Liu, J. Wang, J. Xu, H. Xia, Y. Wang, C. Zhang, W. Chen, H. Zhang, Q. Liu, R. Zhu, *et al.*

**Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines**

Cell Discov., 7 (1) (2021), p. 99, [10.1038/s41421-021-00329-3](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [Google Scholar](#)

[Lladó et al., 2021](#) I. Lladó, A. Fernández-Bernáldez, P. Rodríguez-Jiménez

**Varicella zoster virus reactivation and mRNA vaccines as a trigger. JAAD**

Case Rep., 15 (2021), pp. 62-63, [10.1016/j.jdcr.2021.07.011](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Lu et al., 2019](#) Y. Lu, M. Harada, Y. Kamijo, T. Nakajima, N. Tanaka, E. Sugiyama, M. Kyogashima, F.J. Gonzalez, T. Aoyama

**Peroxisome proliferator-activated receptor attenuates high-cholesterol diet-induced toxicity and pro-thrombotic effects in mice**

Arch. Toxicol., 93 (1) (2019), Article 149161, [10.1007/s00204-018-2335-4](#)

[Google Scholar](#)

[MacFarlane et al., 2005](#) M. MacFarlane, S.L. Kohlhaas, M.J. Sutcliffe, M.J. Dyer, G.M. Cohen

**TRAIL receptor-selective mutants signal to apoptosis via TRAIL-R1 in primary lymphoid malignancies**

Cancer Res., 65 (24) (2005), pp. 11265-11270, [10.1158/0008-5472.CAN-05-2801](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Maleki, 2021](#) A. Maleki

**COVID-19 recombinant mRNA vaccines and serious ocular inflammatory side effects: real or coincidence?**

J. Ophthalmic Vis. Res., 16 (3) (2021), Article 490501, [10.18502/jovr.v16i3.9443](#)

[Google Scholar](#)

[Mann et al., 2021](#) R. Mann, S. Sekhon, S. Sekhon

**Drug-induced liver injury after COVID-19 vaccine**

Cureus, 13 (7) (2021), Article e16491, [10.7759/cureus.16491](https://doi.org/10.7759/cureus.16491)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Marcus et al., 2006](#) J. Marcus, S. Honigbaum, S. Shroff, K. Honke, J. Rosenbluth, J.L. Dupree

**Sulfatide is essential for the maintenance of CNS myelin and axon structure**

Glia, 53 (4) (2006), pp. 372-381, [10.1002/glia.20292](https://doi.org/10.1002/glia.20292)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Martini and Guey, 2019](#) P.G.V. Martini, L.T. Guey

**A new era for rare genetic diseases: messenger RNA therapy**

Hum. Gene Ther., 30 (10) (2019), pp. 1180-1189, [10.1089/hum.2019.090](https://doi.org/10.1089/hum.2019.090)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Matsuoka et al., 1998](#) M. Matsuoka, K. Tani, S. Asano

**Interferon-alpha-induced G1 phase arrest through upregulated expression of CDK inhibitors, p19Ink4D and p21Cip1 in mouse macrophages**

Oncogene, 16 (1998), pp. 2075-2086, [10.1038/sj.onc.1201745](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201745)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Mauro and Chappell, 2014](#) V.P. Mauro, S.A. Chappell

**A critical analysis of codon optimization in human therapeutics**

Trends Mol. Med., 20 (11) (2014), pp. 604-613, [10.1016/j.molmed.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.09.003)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[McCarthy et al., 2017](#) C. McCarthy, A. Carrea, L. Diambra

**Bicodon bias can determine the role of synonymous SNPs in human diseases**

BMC Genom., 18 (1) (2017), p. 227, [10.1186/s12864-017-3609-6](https://doi.org/10.1186/s12864-017-3609-6)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[McKenzie et al., 1999](#) S.E. McKenzie, S.M. Taylor, P. Malladi, H. Yuhan, D.L. Cassel, P. Chien, E. Schwartz, A.D. Schreiber, S. Surrey, M.P. Reilly

**The role of the human Fc receptor FcRIIA in the immune clearance of platelets: a transgenic mouse model**

J. Immunol., 162 (1999), pp. 4311-4318

<http://www.jimmunol.org/content/162/7/4311>

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[McKernan et al., 2021](#) K. McKernan, A.M. Kyriakopoulos, P.A. McCullough

**Differences in vaccine and SARS-CoV-2 replication derived mRNA: implications for cell biology and future disease**

OSF Prepr. (2021), [10.31219/osf.io/bcsa6](https://doi.org/10.31219/osf.io/bcsa6)

November 26

[Google Scholar](#)

[McLachlan et al., 2021](#) S. McLachlan, M. Osman, K. Dube, P. Chiketero, Y. Choi, N. Fenton

**Analysis of COVID-19 vaccine death reports from the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database**

Preprint (2021), [10.13140/RG.2.2.26987.26402](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26987.26402)

[Google Scholar](#)

[Meyer et al., 2015](#) K.D. Meyer, D.P. Patil, J. Zhou, A. Zinoviev, M.A. Skabkin, O. Elemento, T.V. Pestova, S.-B. Qian, S.R. Jaffrey

**5' UTR m(6)A promotes cap-independent translation**

Cell, 163 (4) (2015), pp. 999-1010, [10.1016/j.cell.2015.10.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.012)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Mishra and Banerjea, 2021](#) R. Mishra, A.C. Banerjea

**SARS-CoV-2 Spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia**

Front. Immunol., 12 (2021), Article 656700, [10.3389/fimmu.2021.656700](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Mittal, 2009](#) M.K. Mittal

Chaudhuri, G. Abstracts: First AACR International Conference on Frontiers in Basic Cancer Research--Oct 8–11, 2009. Boston, MA (2009), [10.1158/0008-5472.FBCR09-A16](https://doi.org/10.1158/0008-5472.FBCR09-A16)  
[https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/23\\_Supplement/A16.short](https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/23_Supplement/A16.short)

[Google Scholar](#)

[Mulligan et al., 2020](#) M.J. Mulligan, K.E. Lyke, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, K. Neuzil, V. Raabe, R. Bailey, K.A. Swanson, P. Li, K. Koury, W. Kalina, D. Cooper, C. Fontes-Garfias, P.-Y. Shi, Ö. Türeci, K.R. Tompkins, E.E. Walsh, R. Frenck, A.R. Falsey, P.R. Dormitzer, W.C. Gruber, U. Şahin, K.U. Jansen

**Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults**

Nature, 586 (7830) (2020), pp. 589-593, [10.1038/s41586-020-2639-4](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4)

[Google Scholar](#)

[Mungoven et al., 2020](#) T.J. Mungoven, N. Meylakh, K.K. Marciszewski, V.G. Macefield, P.M. Macey, L.A. Henderson

**Microstructural changes in the trigeminal nerve of patients with episodic migraine assessed using magnetic resonance imaging**

J. Headache Pain, 21 (2020), p. 59, [10.1186/s10194-020-01126-1](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01126-1)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Musella et al., 2017](#) M. Musella, G. Manic, R. de Maria, I. Vitale, A. Sistigue

**Type-I-interferons in infection and cancer: unanticipated dynamics with therapeutic implications**

OncoImmunology, 6 (5) (2017), Article e1314424, [10.1080/2162402X.2017.1314424](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1314424)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Nandha and Singh, 2012](#) R. Nandha, H. Singh

**Renin angiotensin system: a novel target for migraine prophylaxis**

Indian J. Pharmacol., 44 (2) (2012), Article 157160, [10.4103/0253-7613.93840](https://doi.org/10.4103/0253-7613.93840)

[Google Scholar](#)

[National Cancer Institute, 2021](#) National Cancer Institute

**BRCA gene mutations: cancer risk and genetic testing fact sheet**

[online] Available at:

<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-other-cancers-are-linked-to-harmful-variants-in-brca1-and-brca2> (2021), Accessed 27th Nov 2021

[Google Scholar](#)

[Nevzorova et al., 2019](#) T.A. Nevzorova, E.R. Mordakhanova, A.G. Daminova, A.A. Ponomareva, I.A. Andrianova, G.L. Minh, L. Rauova, R.L. Litvinov, J.W. Weisel

**Platelet factor 4-containing immune complexes induce platelet activation followed by calpain-dependent platelet death**

Cell Death Dis., 5 (2019), p. 106, [10.1038/s41420-019-0188-0](https://doi.org/10.1038/s41420-019-0188-0)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Olsthoorn, 2014](#) R.C. Olsthoorn

**G-quadruplexes within prion mRNA: the missing link in prion disease?**

Nucleic Acids Res., 42 (2014), pp. 9327-9333, [10.1093/nar/gku559](https://doi.org/10.1093/nar/gku559)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Orlandini von Niessen et al., 2019](#) A.G. Orlandini von Niessen, M.A. Poleganov, C. Rechner, A. Plaschke, L.M. Kranz, S. Fesser, M. Diken, M. Löwer, B. Vallazza, T. Beissert, *et al.*

**Improving mRNA-based therapeutic gene delivery by expression-augmenting 3' UTRs identified by cellular library screening**

Mol. Ther., 27 (4) (2019), pp. 824-836, [10.1016/j.ymthe.2018.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.011)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Otsuka et al., 2019](#) H. Otsuka, A. Fukao, Y. Funakami, K.E. Duncan, T. Fujiwara

**Emerging evidence of translational control by AU-rich element-binding proteins**

Front. Genet., 10 (2019), p. 332, [10.3389/fgene.2019.00332.g](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00332.g)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Oudit et al., 2009](#) G.Y. Oudit, Z. Kassiri, C. Jiang, P.P. Liu, S.M. Poutanen, J.M. Penninger, J. Butany

**SARS coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS**

Eur. J. Clin. Invest., 39 (7) (2009), Article 618625, [10.1111/j.1365-2362.2009.02153](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153)

[Google Scholar](#)

[Ozaki and Nakagawara, 2011](#) T. Ozaki, A. Nakagawara

**Role of p53 in cell death and human cancers**

Cancers, 3 (1) (2011), pp. 994-1013, [10.3390/cancers3010994](https://doi.org/10.3390/cancers3010994)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Panier and Boulton, 2014](#) S. Panier, S.J. Boulton

**Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus**

Nat. Rev., 15 (2014), p. 9, [10.1038/nrm3719](https://doi.org/10.1038/nrm3719)

[Google Scholar](#)

[Pardi et al., 2018](#) N. Pardi, M.J. Hogan, F.W. Porter, D. Weissman

**mRNA vaccines - a new era in vaccinology**

Nat. Rev. Drug Discov., 17 (4) (2018), pp. 261-279, [10.1038/nrd.2017.243](https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Park et al., 2021](#) J.W. Park, P. Lagniton, Y. Liu, R.H. Xu

**mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how**

Int. J. Biol. Sci., 17 (6) (2021), pp. 1446-1460, [10.7150/ijbs.59233](https://doi.org/10.7150/ijbs.59233)

2021

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Passariello et al., 2021](#) M. Passariello, C. Vetrei, F. Amato, C. De Lorenzo

**Interactions of spike-RBD of SARS-CoV-2 and platelet factor 4: new insights in the etiopathogenesis of thrombosis**

Int. J. Mol. Sci., 22 (2021), p. 8562, [10.3390/ijms22168562](https://doi.org/10.3390/ijms22168562)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Passegu and Ernst, 2009](#) E. Passegu, P.A. Ernst

**IFN-alpha wakes up sleeping hematopoietic stem cells**

Nat. Med., 15 (6) (2009), Article 612613, [10.1038/nm0609-612](https://doi.org/10.1038/nm0609-612)

[Google Scholar](#)

[Perricone et al., 2014](#) C. Perricone, F. Ceccarelli, G. Neshet, E. Borella, Q. Odeh, F. Conti, Y. Shoenfeld, G. Valesini

**Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases**

Immunol. Res., 60 (2014), pp. 226-235, [10.1007/s12026-014-8597-x](https://doi.org/10.1007/s12026-014-8597-x)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Psichogiou et al., 2021a](#) M. Psichogiou, A. Karabinis, G. Poulakou, A. Antoniadou, A. Kotanidou, D. Degiannis, I.D. Pavlopoulou, A. Chaidaroglou, S. Roussos, E. Mastrogianni, *et al.*

**Comparative immunogenicity of BNT162b2 mRNA vaccine with natural COVID-19 infection**

Vaccines (Basel), 9 (9) (2021), p. 1017, [10.3390/vaccines9091017](https://doi.org/10.3390/vaccines9091017)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Psichogiou et al., 2021b](#) M. Psichogiou, M. Samarkos, N. Mikos, A. Hatzakis



**Reactivation of Varicella zoster virus after vaccination for SARS-CoV-2**

Vaccines, 9 (2021), p. 572, [10.3390/vaccines9060572](https://doi.org/10.3390/vaccines9060572)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Qiu and Ma, 2018](#) X.-K. Qiu, J. Ma

**Alteration in microRNA-155 level correspond to severity of coronary heart disease**

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 78 (3) (2018), pp. 219-223, [10.1080/00365513.2018.1435904](https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1435904)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Qiu et al., 2021](#) S. Qiu, J.P. Palavicini, J. Wang, N.S. Gonzalez, S. He, E. Dustin, C. Zou, L. Ding, A. Bhattacharjee, C.E. Van Skike, *et al.*

**Adult-onset CNS myelin sulfatide deficiency is sufficient to cause Alzheimer's disease-like neuroinflammation and cognitive impairment**

Mol. Neurodegener., 16 (2021), p. 64, [10.1186/s13024-021-00488-7](https://doi.org/10.1186/s13024-021-00488-7)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[R ö ltgen et al., 2022](#) K. Röltgen, S.C.A. Nielsen, O. Silva, S.F. Younes, M. Zaslavsky, C. Costales, F. Yang, O.F. Wirz, D. Solis, R.A. Hoh

**Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination**

Cell (2022), [10.1016/j.cell.2022.01.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018)

Jan 25; S0092-8674(22)00076-9. [Epub ahead of print]

[Google Scholar](#)

[Rasmussen et al., 2021](#) S.A. Rasmussen, N.S. Abul-Husn, J.L. Casanova, M.J. Daly, H.L. Rehm, M.F. Murray

**The intersection of genetics and COVID-19 in 2021: preview of the 2021 Rodney Howell Symposium**

Genet. Med., 23 (6) (2021), pp. 1001-1003, [10.1038/s41436-021-01113-0](https://doi.org/10.1038/s41436-021-01113-0)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Ratajczak and Ratajczak, 2016](#) M.Z. Ratajczak, J. Ratajczak

**Horizontal transfer of RNA and proteins between cells by extracellular microvesicles: 14 years later**

Clin. Transl. Med., 5 (2016), p. 7, [10.1186/s40169-016-0087-4](https://doi.org/10.1186/s40169-016-0087-4)

[Google Scholar](#)

[Rhea et al., 2021](#) E.M. Rhea, A.F. Logsdon, K.M. Hanse, L.M. Williams, M.J. Reed, K.K. Baumann, S.J. Holden, J. Raber, W.A. Banks, M.A. Erickson

**The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice**

Nat. Neurosci., 24 (2021), pp. 368-378, [10.1038/s41593-020-00771-8](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Rodrigues Figueiredo et al., 2016](#) R. Rodrigues Figueiredo, A. Aparecida Azevedo, N. De Oliveira Penido

**Positive association between tinnitus and arterial hypertension**

Front. Neurol., 7 (2016), p. 171, [10.3389/fneur.2016.00171](https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00171)

[Google Scholar](#)

[Rodriguez-Perez et al., 2015](#) A.I. Rodriguez-Perez, A. Borrajo, J. Rodriguez-Pallares, M.J. Guerra, J.L. Labandeira-Garcia

**Interaction between NADPH-oxidase and Rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation**

Glia, 63 (2015), p. 466e482, [10.1002/glia.22765](https://doi.org/10.1002/glia.22765)

[Google Scholar](#)

[Rose, 2021](#) J. Rose

**Critical appraisal of VAERS pharmacovigilance: is the U.S. vaccine adverse events reporting system (VAERS) a Functioning pharmacovigilance system?**

Sci. Publ. Health Pol. the Law, 3 (2021), pp. 100-129

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Rouleau et al., 2017](#) S. Rouleau, J.S. Glouzon, A. Brumwell, M. Bisailon, J.P. Perreault

**3' UTR G-quadruplexes regulate miRNA binding**

RNA, 23 (8) (2017), pp. 1172-1179, [10.1261/rna.060962.117](https://doi.org/10.1261/rna.060962.117)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Rouleau et al., 2018](#) S.G. Rouleau, J.-M. Garant, F. Balduc, M. Bisailon, J.-P. Perreault

**G-Quadruplexes influence pri-microRNA processing**

RNA Biol., 15 (2) (2018), pp. 198-206, [10.1080/15476286.2017.1405211](https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1405211)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Rusk, 2008](#) N. Rusk

**When microRNAs activate translation**

Nat. Methods, 5 (2008), pp. 122-123, [10.1038/nmeth0208-122a](https://doi.org/10.1038/nmeth0208-122a)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Ruther et al., 1998](#) U. Ruther, C. Nunnensiek, H.A. Muller, H. Bader, U. May, P. Jipp

**Interferon alpha (IFN alpha 2a) therapy for herpes virus-associated inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease)**

Hepato-Gastroenterology, 45 (21) (1998), pp. 691-699, [10.1111/j.1348-0421.1999.tb03365.x](https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1999.tb03365.x)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Sakai et al., 1998](#) Y. Sakai, S. Ohga, Y. Tonegawa, H. Takada, F. Nakao, H. Nakayama, T. Aoki, S. Yamamori, T. Hara

**Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection: potential effect on the development of T- lymphoproliferative disease**

J. Pediatr. Hematol. Oncol., 20 (4) (1998), pp. 342-346

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Sayers, 2011](#) T.J. Sayers

**Targeting the extrinsic apoptosis signaling pathway for cancer therapy**

Cancer Immunol. Immunother., 60 (8) (2011), pp. 1173-1180, [10.1007/s00262-011-1008-4](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Schmidt et al., 2021](#) N. Schmidt, C.A. Lareau, H. Keshishian, S. Ganskih, C. Schneider, T. Hennig, R. Melanson, S. Werner, Y. Wei, M. Zimmer, *et al.*

**The SARS-CoV-2 RNA-protein interactome in infected human cells**

Nat. Microbiol., 6 (3) (2021), pp. 339-353, [10.1038/s41564-020-00846-z](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Schneider et al., 2014](#) W.M. Schneider, M.D. Chevillotte, C.M. Rice

**Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses**

Anni. Rev. Immunol., 32 (2014), pp. 513-545

[CrossRef](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Sekiguchi et al., 2021](#) K. Sekiguchi, N. Watanabe, N. Miyazaki, K. Ishizuchi, C. Iba, Y. Tagashira, S. Uno, M. Shibata, N. Hasegawa, R. Takemura, *et al.*

**Incidence of headache after COVID-19 vaccination in patients with history of headache: a cross-sectional study**

Cephalalgia (2021), Article 3331024211038654, [10.1177/03331024211038654](#)

[Epub ahead of print

[Google Scholar](#)

[Seneff and Nigh, 2021](#) S. Seneff, G. Nigh

**Worse than the disease? Reviewing some possible unintended consequences of the mRNA vaccines against COVID-19**

IJVTPR, 2 (1) (2021), pp. 38-79

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Shabalina et al., 2013](#) S.A. Shabalina, N.A. Spiridonov, A. Kashina

**Sounds of silence: synonymous nucleotides as a key to biological regulation and complexity**

Nucleic Acids Res., 41 (4) (2013), pp. 2073-2094, [10.1093/nar/gks1205](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Shatsky et al., 2018](#) I.N. Shatsky, I.M. Terenin, V.V. Smirnova, D.E. Andreev

**Cap-independent translation: what's in a name?**

Trends Biochem. Sci., 43 (11) (2018), pp. 882-895, [10.1016/j.tibs.2018.04.011](#)


[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Shaw et al., 2002](#) G. Shaw, S. Morse, M. Ararat, F.L. Graham

**Preferential transformation of human neuronal cells by human adenoviruses and the origin of HEK 293 cells**

Faseb. J., 16 (8) (2002), pp. 869-871, [10.1096/fj.01-0995fje](#)


[Shitrit et al., 2021](#) P. Shitrit, N.S. Zuckerman, O. Mor, B.-S. Gottesman, M. Chowers  
**Nosocomial outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant in a highly vaccinated population, Israel, July 2021**  
Euro Surveill., 26 (39) (2021), Article 2100822, [10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100822](#)  
[Google Scholar](#)


[Shrotri et al., 2021](#) M. Shrotri, A.M. Navaratnam, V. Nguyen, T. Byrne, C. Geismar, E. Fragaszy, S. Beale, W.L.E. Fong, P. Patel, J. Kovar, *et al.*  
**Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1**  
Lancet, 398 (10298) (2021), pp. 385-387  
[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)


[Simone et al., 2021](#) A. Simone, J. Herald, A. Chen  
**Acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination in adults aged 18 years or older**  
JAMA Intern. Med., 181 (12) (2021), pp. 1668-1670, [10.1001/jamainternmed.2021.5511](#)  
[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Small and Olson, 2011](#) E.M. Small, E.N. Olson  
**Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology**  
Nature, 469 (7330) (2011), pp. 336-342, [10.1038/nature09783](#)  
[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Sola et al., 2015](#) I. Sola, F. Almazán, S. Zúñiga, L. Enjuanes  
**Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses**  
Ann. Rev. Virol., 2 (1) (2015), pp. 265-288, [10.1146/annurev-virology-100114-055218](#)  
[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Solis et al., 2006](#) M. Solis, D. Goubau, R. Romieu-Mourez, P. Genin, A. Civas, J. Hiscott  
**Distinct functions of IRF-3 and IRF-7 in IFN-alpha gene regulation and control of anti-tumor activity in primary macrophages**  
Biochem. Pharmacol., 72 (11) (2006), pp. 1469-1476, [10.1016/j.bcp.2006.06.002](#)  
[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Spiegel et al., 2020](#) J. Spiegel, S. Adhikari, S. Balasubramanian  
**The structure and function of DNA G-quadruplexes**  
Trend. Chem., 2 (2) (2020), pp. 123-136, [10.1016/j.trechm.2019.07.002](#)  
[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Stertz and Hale, 2021](#) S. Stertz, B.G. Hale  
**Interferon system deficiencies exacerbating severe pandemic virus infections**  
Trends Microbiol., 29 (11) (2021), pp. 973-982, [10.1016/j.tim.2021.03.001](#)  
[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Suberbielle et al., 2015](#) E. Suberbielle, B. Djukic, M. Evans, D.H. Kim, P. Taneja, X. Wang, M. Finucane, J. Knox, K. Ho, N. Devidze, *et al.*

**DNA repair factor BRCA1 depletion occurs in Alzheimer brains and impairs cognitive function in mice**

Nat. Commun., 6 (2015), p. 8897, [10.1038/ncomms9897](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Subramanian and Kumar, 2021](#) Subramanian, S.V.; Kumar, A. Increases in COVID-19 are unrelated to levels of vaccination across 68 countries and 2947 counties in the United States. Eur. J. Epidemiol. 2021, 1-4. doi: 10.1007/s10654-021-00808-7.

[Google Scholar](#)

[Sundstedt et al., 2008](#) A. Sundstedt, M. Celander, G. Hedlund

**Combining tumor-targeted superantigens with interferon-alpha results in synergistic anti-tumor effects**

Int. Immunopharm., 8 (3) (2008), pp. 442-452, [10.1016/j.intimp.2007.11.006](#)  
2008

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Svitkin et al., 2005](#) U.V. Svitkin, B. Herdy, M. Costa-Mattioli, A.-C. Gingras, B. Raught, N. Sonenberg

**Eukaryotic translation initiation factor 4E availability controls the switch between cap-dependent and internal ribosomal entry site-mediated translation**

Mol. Cell Biol., 25 (23) (2005), pp. 10556-10565, [10.1128/MCB.25.23.10556-10565.2005](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Takaoka et al., 2008](#) A. Takaoka, T. Tamura, T. Taniguchi

**Interferon regulatory factor family of transcription factors and regulation of oncogenesis**

Cancer Sci., 99 (3) (2008), pp. 467-478, [10.1111/j.1349-7006.2007.00720](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Testa, 2010](#) U. Testa

**TRAIL/TRAIL-R in hematologic malignancies**

J. Cell. Biochem., 110 (1) (2010), pp. 21-34, [10.1002/jcb.22549](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Tetz and Tetz, 2022](#) G. Tetz, V. Tetz

**Prion-like domains in spike protein of SARS-CoV-2 differ across its variants and enable changes in affinity to ACE2**

Microorganisms, 10 (2022), p. 280, [10.3390/microorganisms10020280](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Tian et al., 2018](#) W.-L. Tian, R. Guo, F. Wang, Z.-X. Jiang, P. Tang, Y.-M. Huang, L. Sun

**The IRF9-SIRT1-P53 axis is involved in the growth of human acute myeloid leukemia**

Exp. Cell Res., 365 (2018), pp. 185-193, [10.1016/j.yexcr.2018.02.036](#)



[Timmers et al., 2021](#) L.F.S.M. Timmers, J.V. Peixoto, R.G. Ducati, J.F.R. Bachega, L. de Mattos Pereira, R.A. Caceres, F. Majolo, G.L. da Silva, D.B. Anton, O.A. Dellagostin, J.A.P. Henriques, L.L. Xavier, M.I. Goettert, S. Laufer

**SARS-CoV-2 mutations in Brazil: from genomics to putative clinical conditions**

Sci. Rep., 11 (2021), p. 11998, [10.1038/s41598-021-91585-6](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Tronvik et al., 2003](#) E. Tronvik, L.J. Stovner, G. Helde, T. Sand, G. Bovim

**Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor-blocker: a randomized controlled trial**

JAMA, 289 (1) (2003), pp. 65-69, [10.1001/jama.289.1.65](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Troya et al., 2021](#) J. Troya, P. Bastard, L. Planas-Serra, P. Ryan, M. Ruiz, M. de Carranza, J. Torres, A. Martinez, L. Abel, J.-L. Casanova, A. Pujol

**Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in >10% of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain**

J. Clin. Immunol., 41 (2021), Article 914922, [10.1007/s10875-021-01036-0](#)

[Google Scholar](#)

[Tsunoo et al., 2009](#) T. Tsunoo, J. Mejido, T. Zhao, A. Morrow, K.C. Zoon

**IRF9 is a key factor for eliciting the antiproliferative activity of IFN- $\alpha$**

J. Immunother., 32 (8) (2009), p. 803, [10.1097/CJI.0b013e3181ad4092](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Uranaka et al., 2021](#) T. Uranaka, A. Kashio, R. Ueha, T. Sato, H. Bing, G. Ying, M. Kinoshita, K. Kondo, T. Yamasoba

**Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue, and the implications for SARS-CoV-2 infection**

Laryngoscope, 131 (6) (2021), pp. E2013-E2017, [10.1002/lary.29324](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Vaers Home, 2021](#) Vaers Home

**VAERS**

n.d.). Retrieved December 5, 2021, from

<https://vaers.hhs.gov/data/dataguide.html>

[Google Scholar](#)

[van der Wijst et al., 2021](#) M.G.P. van der Wijst, S.E. Vazquez, G.C. Hartoularos, P. Bastard, T. Grant, R. > Bueno, D.S. Lee, J.R. Greenland, Y. Sun, R. Perez, *et al.*

**Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19**

Sci. Transl. Med., 13 (612) (2021), Article eabh2624, [10.1126/scitranslmed.abh2624](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Van Lint et al., 2015](#) S. Van Lint, D. Renmans, K. Broos, H. Dewitte, I. Lentacker, C. Heirman, K. Breckpot, K. Thielemans

**The ReNAissanCe of mRNA-based cancer therapy**

Expert Rev. Vaccines, 14 (2) (2015), pp. 235-251, [10.1586/14760584.2015.957685](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Vanderlugt and Miller, 2002](#) C.L. Vanderlugt, S.D. Miller

**Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy**

Nat. Rev. Immunol., 2 (2002), pp. 85-95, [10.1038/nri724](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Verma et al., 2021](#) A.K. Verma, K.J. Lavine, C.-Y. Lin

**Myocarditis after covid-19 mRNA vaccination**

NEJM, 385 (2021), pp. 1332-1334, [10.1056/NEJMc2109975](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Verweij et al., 2015](#) M.C. Verweij, M. Wellish, T. Whitmer, D. Malouli, M. Lapel, S. Jonjić, J.G. Haas, V.R. DeFilippis, R. Mahalingam, K. Früh

**Varicella viruses inhibit interferon-stimulated JAK-STAT signaling through multiple mechanisms**

PLoS Pathog., 11 (5) (2015), Article e1004901, [10.1371/journal.ppat.1004901](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Wang et al., 2013](#) X.-A. Wang, R. Zhang, D. Jiang, W. Deng, S. Zhang, S. Deng, J. Zhong, T. Wang, L.-H. Zhu, L. Yang, *et al.*

**Interferon regulatory factor 9 protects against hepatic insulin resistance and steatosis in male mice**

Hepatology, 58 (2) (2013), pp. 603-616, [10.1002/hep.26368](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Wang et al., 2017a](#) H. Wang, H. Hu, K. Zhang

**Overview of interferon: characteristics, signaling and anti-cancer effect**

Arch. Biotechnol. Biomed., 1 (2017), pp. 1-16

[Google Scholar](#)

[Wang et al., 2017b](#) C. Wang, C. Zhang, L. Liu, X. A, B. Chen, Y. Li, J. Du

**Macrophage-derived mir-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury**

Mol. Ther., 25 (1) (2017), pp. 192-204, [10.1016/j.ymthe.2016.09.001](#)

[Article](#)  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Wang et al., 2020a](#) N. Wang, Y. Zhan, L. Zhu, Z. Hou, F. Liu, P. Song, F. Qiu, X. Wang, X. Zou, D. Wan, *et al.*

**Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients**

Cell Host Microbe, 28 (3) (2020), pp. 455-464, [10.1016/j.chom.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005)

e2

[Google Scholar](#)

[Wang et al., 2020b](#) Y. Wang, T. Nakajima, F.J. Gonzalez, N. Tanaka

**PPARs as metabolic regulators in the liver: lessons from liver-specific PPAR-null mice**

Int. J. Mol. Sci., 21 (2020), p. 2061, [10.3390/ijms21062061](https://doi.org/10.3390/ijms21062061)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Wang et al., 2021](#) E. Wang, R. Thombre, Y. Shah, R. Latanich, J. Wang

**G-Quadruplexes as pathogenic drivers in neurodegenerative disorders**

Nucleic Acids Res., 49 (9) (2021), pp. 4816-4830, [10.1093/nar/gkab164](https://doi.org/10.1093/nar/gkab164)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Wei et al., 2021](#) H. Wei, Q. Chen, L. Lin, C. Sha, T. Li, Y. Liu, X. Yin, Y. Xu, L. Chen, W. Gao, Y. Li, X. Zhu

**Regulation of exosome production and cargo sorting**

Int. J. Biol. Sci., 17 (1) (2021), pp. 163-177, [10.7150/ijbs.53671](https://doi.org/10.7150/ijbs.53671)

[Google Scholar](#)

[Weikert . et al., 2002](#) U. Weikert, U. Kühn, H.-P. Schultheiss, U. Rauch

**Platelet activation is increased in patients with cardiomyopathy: myocardial inflammation and platelet reactivity**

Platelets, 13 (8) (2002), pp. 487-491, [10.1080/0953710021000057857](https://doi.org/10.1080/0953710021000057857)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Weiner et al., 2019](#) J. Weiner, D. Lewis, J. Maertzdorf, H. Mollenkopf, C. Bodinham, K.

Pizzoferro, C. Linley, A. Greenwood, A. Mantovani, B. Bottazzi, P. Denoel, G. Leroux-Roels, K. Kester, I. Jónsdóttir, R.A. van den Berg, S. Kaufmann, G. Del Giudice

**Characterization of potential biomarkers of reactogenicity of licensed antiviral vaccines: randomized controlled clinical trials conducted by the BIOVACSAFE consortium**

Sci. Rep., 9 (1) (2019), p. 20362, [10.1038/s41598-019-56994-8](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56994-8)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Weldon et al., 2018](#) C. Weldon, J.G. Dacanay, V. Gokhale, P.V.L. Boddupally, I. Behm-Ansmant, G.A. Burley, C. Branlant, L.M. Hurley, C. Dominguez, I.C. Eperon

**Specific G-quadruplex ligands modulate the alternative splicing of Bcl-X**

Nucleic Acids Res., 46 (2) (2018), pp. 886-896, [10.1093/nar/gkx1122](https://doi.org/10.1093/nar/gkx1122)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Williams et al., 2020](#) G.D. Williams, N.S. Gokhale, D.L. Snider, S.M. Horner

**The mRNA cap 2'-O-methyltransferase CMTR1 regulates the expression of certain interferon-stimulated genes**


mSphere, 5 (3) (2020), [10.1128/mSphere.00202-20](https://doi.org/10.1128/mSphere.00202-20)  
e00202-e00220

[Google Scholar](#)

[Wisnewski et al., 2021](#) A.V. Wisnewski, J. Campillo Luna, C.A. Redlich  
**Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines**  
PLoS One, 16 (6) (2021), Article e0249499, [10.1371/journal.pone.0249499](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249499)  
[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Wrapp et al., 2020](#) D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett, J.A. Goldsmith, C.L. Hsieh, O. Abiona,  
B.S. Graham, J.S. McLellan  
**Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation**  
Science, 367 (6483) (2020), pp. 1260-1263, [10.1126/science.abb2507](https://doi.org/10.1126/science.abb2507)  
[Google Scholar](#)

[Xia, 2021](#) X. Xia  
**Detailed dissection and critical evaluation of the Pfizer/BioNTech and Moderna mRNA vaccines**  
Vaccines, 9 (2021), p. 734, [10.3390/vaccines9070734](https://doi.org/10.3390/vaccines9070734)  
[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Yahi et al., 2021](#) N. Yahi, H. Chahinian, J. Fantini  
**Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination?**  
J. Infect., 83 (5) (2021), pp. 607-635, [10.1016/j.jinf.2021.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.010)  
Article  [Download PDF](#) [View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Yang et al., 2020](#) C. Yang, Y. Hu, B. Zhou, Y. Bao, Z. Li, C. Gong, H. Yang, S. Wang, Y. Xiao  
**The role of m6A modification in physiology and disease**  
Cell Death Dis., 11 (2020), p. 960, [10.1038/s41419-020-03143-z](https://doi.org/10.1038/s41419-020-03143-z)  
[Google Scholar](#)

[Yoshikawa et al., 2019](#) F.S. Yoshikawa, F.M. Teixeira, M.N. Sato, L.M. Oliveira  
**Delivery of microRNAs by extracellular vesicles in viral infections: could the news be packaged?**  
Cells, 8 (6) (2019), p. 611, [10.3390/cells8060611](https://doi.org/10.3390/cells8060611)  
[Google Scholar](#)

[Yu et al., 2016](#) X. Yu, M. Odenthal, J.W.U. Fries  
**Exosomes as miRNA carriers: formation–function–future**  
Int. J. Mol. Sci., 17 (2016), p. 2028, [10.3390/ijms17122028](https://doi.org/10.3390/ijms17122028)  
[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Zaccara et al., 2019](#) S. Zaccara, R.J. Ries, S.R. Jaffrey  
**Reading, writing and erasing mRNA methylation**  
Nat. Rev., 20 (2019), pp. 608-624, [10.1038/s41580-019-0168-5](https://doi.org/10.1038/s41580-019-0168-5)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Zakaria et al., 2021](#) Z. Zakaria, N.A. Sapiai, A.R. Izaini Ghani

**Cerebral venous sinus thrombosis 2 weeks after the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine**

Acta Neurochir., 163 (8) (2021), pp. 2359-2362, [10.1007/s00701-021-04860-w](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Zhang and Powell, 2005](#) J. Zhang, S.N. Powell

**The role of the BRCA1 tumor suppressor in DNA double-strand break repair**

Mol. Cancer Res., 3 (10) (2005), pp. 531-539, [10.1158/1541-7786.MCR-05-0192](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Zhang et al., 2016](#) W. Zhang, J. Luo, F. Yang, Y. Wang, Y. Yin, A. Strom, J.Å. Gustafsson, X. Guan

**BRCA1 inhibits AR-mediated proliferation of breast cancer cells through the activation of SIRT1**

Sci. Rep., 6 (2016), p. 22034, [10.1038/srep22034](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Zhang et al., 2020](#) R. Zhang, K. Xiao, Y. Gu, H. Liu, X. Sun

**Whole genome identification of potential G-quadruplexes and analysis of the G-quadruplex binding domain for SARS-CoV-2**

Front. Genet., 11 (2020), Article 587829, [10.3389/fgene.2020.587829](#)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Zhao et al., 2017](#) Y. Zhao, W. Chen, W. Zhu, H. Meng, J. Chen, J. Zhang

**Overexpression of interferon regulatory factor 7 (IRF7) reduces bone metastasis of prostate cancer cells in mice**

Oncol. Res., 25 (4) (2017), p. 511, [10.3727/096504016X14756226781802](#)

[Google Scholar](#)

[Zhou et al., 2013](#) M. Zhou, J. Guo, J. Cha, M. Chae, S. Chen, J.M. Barral, M.S. Sachs, Y. Liu

**Non-optimal codon usage affects expression, structure and function of clock protein FRQ**

Nature, 495 (7439) (2013), pp. 111-115, [10.1038/nature11833](#)

[Google Scholar](#)

[Zin Tun et al., 2021](#) G.S. Zin Tun, D. Gleeson, A. Al-Joudeh, A. Dube

**Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed**

J. Hepatol. (2021), [10.1016/j.jhep.2021.09.031](#)

Oct 5. [Epub ahead of print]

[Google Scholar](#)

[Zitvogel et al., 2015](#) L. Zitvogel, L. Galluzzi, O. Kepp, M.J. Smyth, G. Kroemer

## **Type I interferons in anticancer immunity**

Nat. Rev. Immunol., 15 (7) (2015), pp. 405-414, [10.1038/nri3845](https://doi.org/10.1038/nri3845)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

[Zoll et al., 2009](#) J. Zoll, S. Erkens Hulshof, K. Lanke, F. Verduyn Lunel, W.J. Melchers, E. Schoondermark-van de Ven, M. Roivainen, J.M. Galama, F.J. van Kuppeveld

## **Saffold virus, a human Theiler's-like cardiovirus, is ubiquitous and causes infection early in life**

PLoS Pathog., 5 (5) (2009), Article e1000416, [10.1371/journal.ppat.1000416](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000416)

[View Record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

---

Cited by (0)

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd.