

Website auf Englisch:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X?via%3Dihub>

Unterdrückung des angeborenen Immunsystems durch SARS-CoV-2 mRNA-Impfungen: Die Rolle von G-Quadruplexen, Exosomen und MicroRNAs

Highlights

- mRNA-Impfstoffe fördern die anhaltende Synthese des SARS-CoV-2-Spike-Proteins.
- Das Spike-Protein ist neurotoxisch und beeinträchtigt die DNA-Reparaturmechanismen.
- Die Unterdrückung der Typ-I-Interferon-Reaktion 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.

Zusammenfassung

Die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 wurden als Reaktion auf die öffentliche Gesundheitskrise von Covid-19 auf den Markt gebracht. Die Verwendung von mRNA-Impfstoffen im Zusammenhang mit Infektionskrankheiten ist ohne Beispiel. Die vielen Veränderungen in der mRNA des Impfstoffs verbergen die mRNA vor der zellulären Abwehr und fördern eine längere biologische Halbwertszeit und eine hohe Produktion von Spike-Protein. Die Immunreaktion auf den Impfstoff unterscheidet sich jedoch stark von der auf eine SARS-CoV-2-Infektion. In diesem Beitrag präsentieren wir Beweise dafür, dass die Impfung eine tiefgreifende Beeinträchtigung der Typ-I-Interferon-Signalisierung hervorruft, die verschiedene negative Folgen für die menschliche Gesundheit hat.

Immunzellen, die die Nanopartikel des Impfstoffs aufgenommen haben, geben eine große Anzahl von Exosomen in den Blutkreislauf ab, die Spike-Proteine und wichtige microRNAs enthalten, die eine Signalreaktion in Empfängerzellen an entfernten Orten auslösen. Wir stellen außerdem fest, dass die regulatorische Kontrolle der Proteinsynthese und die Krebsüberwachung möglicherweise tiefgreifend gestört sind. Diese Störungen stehen möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen, Herzmuskelentzündung, Immunthrombozytopenie, Bellscher Lähmung, Lebererkrankungen, gestörter adaptiver Immunität, gestörter DNA-Schadensreaktion und Tumorentstehung. Wir zeigen Beweise aus der VAERS-Datenbank, die unsere Hypothese unterstützen. Wir sind der Meinung, dass eine umfassende Risiko-Nutzen-Bewertung der mRNA-Impfstoffe diese als positiven Beitrag zur öffentlichen Gesundheit in Frage stellt.

1. Einleitung

Bei der Impfung wird versucht, nicht-pathogenes Material zu verwenden, um die immunologische Reaktion einer natürlichen Infektion zu imitieren und so eine Immunität

im Falle einer Erreger-Exposition zu vermitteln. Dieses Ziel wird vor allem durch den Einsatz von Ganzkörper- und abgeschwächten Virusimpfstoffen verfolgt. Die Verwendung von Virusfragmenten oder deren Proteinprodukten, die als "Subunit-Impfstoffe" bezeichnet werden, stellt eine größere technische Herausforderung dar (Bhurani et al., 2018). In jedem Fall wird bei jeder Impfkampagne implizit davon ausgegangen, dass der Impfstoff die Wirkung einer "harmlosen Infektion" hat und das Immunsystem gegen eine künftige Exposition aktiviert, während die gesundheitlichen Folgen einer tatsächlichen Infektion vermieden werden.

Ein Großteil der Literatur zu COVID-19 deutet darauf hin, dass die Immunantwort auf eine mRNA-basierte Impfung der natürlichen Infektion ähnlich ist. Eine Preprint-Studie ergab eine "hohe Immunogenität des BNT162b2-Impfstoffs im Vergleich zur natürlichen Infektion". Die Autoren stellten fest, dass es viele qualitative Ähnlichkeiten, aber quantitative Unterschiede gibt (Psichogiou et al., 2021a). Jhaveri (2021) vermutet, dass mRNA-Impfstoffe das tun, was auch die Infektion mit dem Virus tut: "Das Protein wird auf die gleiche Weise produziert und präsentiert wie bei einer natürlichen Infektion." Die U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) argumentieren auf der Grundlage von Antikörpertitern, die durch eine frühere Infektion im Vergleich zur Impfung gebildet werden, sowie der Produktion von Gedächtnis-B-Zellen, dass die Immunantwort auf die Impfung der Reaktion auf eine natürliche Infektion entspricht (Centers for Disease Control and Prevention, 2021a). Diese Ähnlichkeit der humoralen Immunantwort auf die Impfung im Vergleich zur natürlichen Infektion, gepaart mit Studien- und Beobachtungsdaten, die ein geringeres Infektionsrisiko nach der Impfung belegen, ist die Rechtfertigung für die Massenimpfkampagne.

Unser Beitrag fasst die aktuelle Literatur über mRNA und ihre Auswirkungen auf die Molekularbiologie in menschlichen Zellen zusammen. Wir sind uns darüber im Klaren, dass es in dieser Anfangsphase der mRNA-Technologie eine Vielzahl von Meinungen gibt. Angesichts des weit verbreiteten Einsatzes von mRNA im Vorfeld der Grundlagenforschung zu so vielen der hier diskutierten Mechanismen sind wir der Meinung, dass unsere Arbeit wichtig ist, um ein umfassendes Verständnis der aktuellen und zukünftigen Übersichten über die aufkeimende präklinische molekulare Arbeit in diesem Bereich zu vermitteln.

In diesem Beitrag untersuchen wir die wissenschaftliche Literatur, die darauf hindeutet, dass die Impfung mit einem mRNA-Impfstoff eine Reihe von biologischen Ereignissen auslöst, die sich nicht nur von denen unterscheiden, die durch eine Infektion ausgelöst werden, sondern in mehrfacher Hinsicht nachweislich kontraproduktiv für die kurz- und langfristige Immunkompetenz und die normale Zellfunktion sind. Es ist inzwischen erwiesen, dass diese Impfungen kritische Signalwege im Zusammenhang mit der Krebsüberwachung, der Infektionskontrolle und der zellulären Homöostase herunterregulieren. Sie schleusen hochgradig verändertes genetisches Material in den Körper ein. Eine Vorabveröffentlichung hat einen bemerkenswerten Unterschied zwischen den Merkmalen der Immunantwort auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 im Vergleich zu der Immunantwort auf einen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 aufgedeckt (Ivanova et al., 2021). Eine differenzielle Genexpressionsanalyse peripherer dendritischer Zellen ergab eine dramatische Hochregulierung von Typ-I- und Typ-II-Interferonen (IFNs) bei COVID-19-Patienten, nicht aber bei Geimpften. Eine bemerkenswerte Beobachtung war, dass es bei COVID-19-Patienten zu einer Vermehrung der zirkulierenden hämatopoetischen

Stamm- und Vorläuferzellen (HSPCs) kam, die nach der Impfung jedoch ausblieb. Eine auffällige Zunahme der zirkulierenden Plasmablasten, die bei COVID-19-Patienten beobachtet wurde, war bei den Geimpften ebenfalls nicht zu beobachten. All diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Anti-COVID-19-Impfstoffe die Typ-I-IFN-Signalübertragung aktiv unterdrücken, wie wir weiter unten erläutern werden. In diesem Artikel konzentrieren wir uns ausführlich, wenn auch nicht ausschließlich, auf die durch die Impfung hervorgerufene Unterdrückung des Typ-I-IFN und die unzähligen nachgeschalteten Effekte, die dies auf die entsprechende Signalkaskade hat.

Da langfristige präklinische und Phase-I-Sicherheitsstudien mit Phase-II-Studien kombiniert wurden, dann Phase-II- und Phase-III-Studien (Kwok, 2021); und da selbst diese vorzeitig beendet wurden und die Placebo-Arme die Injektionen erhielten, suchen wir im Pharmakoüberwachungssystem und in veröffentlichten Berichten nach Sicherheitssignalen. Dabei stellen wir fest, dass diese Hinweise nicht ermutigend sind. Die biologische Reaktion auf die mRNA-Impfung, wie sie derzeit eingesetzt wird, ist nachweislich nicht mit einer natürlichen Infektion vergleichbar. In diesem Beitrag werden wir diese Unterschiede aufzeigen und die immunologischen und pathologischen Prozesse beschreiben, von denen wir annehmen, dass sie durch die mRNA-Impfung ausgelöst werden. Wir werden diese zugrundeliegenden physiologischen Effekte mit bereits eingetretenen und noch zu beobachtenden Krankheiten in Verbindung bringen. Wir gehen davon aus, dass die Einführung von Auffrischungsimpfungen auf breiter Ebene all diese Probleme noch verstärken wird.

Die von Pfizer/BioNTech und Moderna hergestellten mRNA-Impfstoffe werden als ein wesentlicher Aspekt unserer Bemühungen angesehen, die Ausbreitung von COVID-19 zu kontrollieren. Länder rund um den Globus haben massive Impfprogramme gefördert, in der Hoffnung, dass dadurch die Pandemie eingedämmt und die Normalität wiederhergestellt werden kann. Die Regierungen sind zurückhaltend, wenn es um die Möglichkeit geht, dass diese Injektionen auf unerwartete Weise Schaden anrichten könnten, und vor allem, dass dieser Schaden sogar größer sein könnte als der erzielte Schutz vor schweren Krankheiten. Inzwischen ist klar, dass die von den Impfstoffen gebildeten Antikörper bereits 3-10 Wochen nach der zweiten Dosis abklingen (Shrotri et al., 2021), so dass den Menschen geraten wird, sich in regelmäßigen Abständen auffrischen zu lassen (Centers for Disease Control and Prevention, 2021b). Es hat sich auch gezeigt, dass schnell aufkommende Varianten wie der Delta- und jetzt auch der Omicron-Stamm durch Mutationen im Spike-Protein Resistenzen gegen die von den Impfstoffen induzierten Antikörper aufweisen (Yahi et al., 2021). Außerdem ist klar geworden, dass die Impfstoffe die Übertragung der Krankheit nicht verhindern, sondern nur den Schweregrad der Symptome verringern (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). Was die Schwere der Symptome angeht, so wird auch dieser Aspekt allmählich in Zweifel gezogen, wie ein Ausbruch in einem israelischen Krankenhaus zeigte, der zum Tod von fünf vollständig geimpften Krankenhauspatienten führte (Shitrit et al., 2021). Ähnlich berichteten Brosh-Nissimov et al. (2021), dass 34/152 (22 %) der vollständig geimpften Patienten in 17 israelischen Krankenhäusern an COVID-19 starben.

Da sich die Hinweise häufen, dass die Impfstoffe die Ausbreitung der Krankheit nur wenig eindämmen und ihre Wirksamkeit mit der Zeit nachlässt, ist es umso wichtiger, zu prüfen, inwieweit die Impfstoffe Schaden anrichten könnten. Dass Impfungen gegen SARS-CoV-2 mit modifizierter Spike-Protein-mRNA biologische Auswirkungen haben, steht außer Frage. Hier versuchen wir, diese Auswirkungen von der natürlichen Infektion zu unterscheiden und einen mechanistischen Rahmen zu schaffen, der diese einzigartigen biologischen Auswirkungen mit den Pathologien verbindet, die jetzt mit der Impfung in Verbindung gebracht werden. Wir sind uns bewusst, dass die kausalen Zusammenhänge zwischen den biologischen Auswirkungen der mRNA-Impfung und den unerwünschten Folgen in den meisten Fällen nicht bewiesen sind.

2. Interferone: ein Überblick mit Blick auf die Krebsüberwachung

Das 1957 entdeckte Interferon (IFN) verdankt seinen Namen der Erkenntnis, dass Zellen, die mit einem abgeschwächten Influenza-A-Virus infiziert wurden, eine Substanz bilden, die eine anschließende Infektion mit einem lebenden Virus "behindert" (Lindenmann, 1982). Heute weiß man, dass IFN eine sehr große Familie immunmodulierender Proteine sind, die in drei Typen unterteilt werden, die nach den Rezeptoren, mit denen jedes IFN interagiert, als Typ I, II und III bezeichnet werden. Zum Typ I IFN gehören sowohl IFN- α als auch IFN- β . Dieser Typ ist der vielfältigste und wird in siebzehn Subtypen unterteilt. Allein für IFN- α sind derzeit dreizehn Subtypen identifiziert worden, und jeder dieser Subtypen wird in mehrere Kategorien unterteilt (Wang et al., 2017a). IFNs vom Typ I spielen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort auf verschiedene Stressfaktoren. Sie haben sich als klinische Therapieoption für eine Vielzahl von Krankheiten und Zuständen bewährt, darunter Virusinfektionen, solide Tumore, myeloproliferative Störungen, hämatopoetische Neoplasmen und Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (Passegu und Ernst, 2009).

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

Eng damit verbunden sind plasmazytoide dendritische Zellen (pDCs), eine seltene Art von Immunzellen, die im Blut zirkulieren, aber während einer Virusinfektion in die peripheren Lymphorgane wandern. Sie reagieren auf eine Virusinfektion, indem sie die Produktion von Typ-I-IFN stark hochregulieren. Das in den Lymphknoten freigesetzte IFN- α veranlasst die B-Zellen, sich in Plasmablasten zu differenzieren. Anschließend veranlasst Interleukin-6 (Il-6) die Plasmablasten, sich zu Antikörper bildenden Plasmazellen zu entwickeln (Jego et al., 2003). IFNs spielen also eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der viralen Vermehrung und der Induktion der Antikörperproduktion. IFN- α ist sowohl für die antivirale als auch für die Krebsimmunität von zentraler Bedeutung und wird von Makrophagen und Lymphozyten produziert, wenn diese mit einer viralen oder bakteriellen Infektion konfrontiert sind oder auf Tumorzellen treffen (De Andrea et al., 2002). Seine Rolle als wirksame antivirale Therapie wurde unter anderem bei der Behandlung von Hepatitis-C-Virus-Komplikationen (Feng et al., 2012), Cytomegalovirus-Infektionen (Delannoy et al., 1999), chronisch aktiven Ebola-Virus-Infektionen (Sakai et al., 1998) und entzündlichen Darmerkrankungen im Zusammenhang mit Herpes-Virus-

Infektionen (Ruther et al., 1998) anerkannt.

Eine gestörte Typ-I-IFN-Signalübertragung wird mit vielen Krankheitsrisiken in Verbindung gebracht, insbesondere mit Krebs, da die Typ-I-IFN-Signalübertragung die Vermehrung von Viren und Krebszellen unterdrückt, indem sie den Zellzyklus unterbricht, unter anderem durch die Hochregulierung des Tumorsuppressorgens p53 und verschiedener zyklinabhängiger Kinaseinhibitoren (Musella et al., 2017; Matsuoka et al., 1998). IFN- α induziert auch die Präsentation von Antigenen der Haupthistokompatibilitätsklasse (MHC) 1 durch Tumorzellen, so dass diese leichter vom Krebsüberwachungssystem erkannt werden (Heise et al., 2016; Sundstedt et al., 2008). Die Bandbreite der krebsbekämpfenden Wirkungen, die durch die IFN- α -Expression ausgelöst werden, ist erstaunlich und erfolgt sowohl über direkte als auch indirekte Mechanismen. Zu den direkten Wirkungen gehören die Hemmung des Zellzyklus, die Induktion der Zelldifferenzierung, die Auslösung der Apoptose, die Aktivierung von natürlichen Killer- und CD8+ T-Zellen und andere (Schneider et al., 2014).

Die indirekten krebsbekämpfenden Wirkungen werden vor allem durch die Aktivierung der Gentranskription des Januskinase-Signalgeber- und Aktivator der Transkription (JAK/STAT)-Wegs erzielt. Die Bindung von IFN- α auf der Zelloberfläche veranlasst JAK, eine Tyrosinkinase, STAT1 und STAT2 zu phosphorylieren (Asmana Ningrum, 2014). Sobald diese STATs phosphoryliert sind, bilden sie einen Komplex mit IRF9, der zu einer Familie von IRFs gehört, die eine Vielzahl von Funktionen bei der Regulierung von Onkogenen und anderen Zellfunktionen erfüllen (Takaoka et al., 2008). Dieser Komplex, der IFN-stimulierte Genfaktor 3 (ISGF3) genannt wird, wandert in den Zellkern und verstärkt die Expression von mindestens 150 Genen (Schneider et al., 2014). Es wird vermutet, dass IRF9 das wichtigste Mitglied der IRF-Familie ist, das für die Aktivierung der antiproliferativen Wirkung von IFN- α verantwortlich ist, und zwar offenbar durch seine Bindung an den Tumor-Nekrosefaktor-bezogenen Apoptose-induzierenden Liganden (TRAIL) Rezeptor 1 und 2 (TRAIL-R1/2) (Tsunno et al., 2009). IRF7 ist ein weiteres wichtiges Mitglied der IRF-Familie von Proteinen, die früh in die Reaktion auf eine Virusinfektion eingebunden sind. Es wird normalerweise in geringen Mengen exprimiert, aber durch ISGF3 stark induziert. IRF7 wird auch durch Serinphosphorylierung und Kerntranslokation aktiviert, um die Immunreaktion weiter zu verstärken. IRF7 hat eine sehr kurze Halbwertszeit, so dass sein Geninduktionsprozess nur vorübergehend ist, vielleicht um eine Überexpression von IFNs zu vermeiden (Honda et al., 2006).

Sobald TRAIL von IRF9 gebunden wird, kann es als Ligand für den Todesrezeptor 4 (DR4) oder DR5 fungieren und eine Kaskade von Ereignissen in Gang setzen, die die Produktion von Caspase 8 und Caspase 3 einschließen und schließlich die Apoptose auslösen (Sayers, 2011). Eine Dysregulation dieses Signalwegs durch die Unterdrückung von IFN- α oder IRF9 und die daraus resultierende fehlende Bindung von TRAIL-R wird mit verschiedenen hämatologischen Malignomen in Verbindung gebracht (Testa, 2010) und erhöht nachweislich das Metastasierungspotenzial in Tiermodellen für Melanome, kolorektales Karzinom und Lymphome (Finnberg und El-Deiry, 2008).

IFN- α ist sowohl Auslöser als auch Organisator einer Vielzahl von krebsunterdrückenden Funktionen. Dunn et al. (2005) haben gezeigt, dass IFN- α eine aktive Rolle bei der Krebsimmunisierung spielt, und zwar in blutbildenden Zellen, die durch die IFN- α -Bindung für die Tumorüberwachung "programmiert" werden. Vor allem über die äußerst

komplexen Wechselwirkungen zwischen Typ-I-IFNs und IRF7 und IRF9 wird ein großer Teil der antiproliferativen Wirkung erzielt. Dies belegen zahlreiche Studien, die ein erhöhtes Tumorwachstum und/oder Metastasenbildung bei einer Vielzahl von Krebsarten belegen.

Bidwell et al. (2012) fanden zum Beispiel heraus, dass bei über 800 Brustkrebspatientinnen mit einer hohen Expression von IRF7-regulierten Genen deutlich weniger Knochenmetastasen auftraten, und sie schlagen vor, diese IRF7-bezogenen Gensignaturen zu bewerten, um das größte Risiko vorherzusagen. Der Einsatz von mikroRNA zur gezielten Beeinflussung der IRF7-Expression hat auch gezeigt, dass sie die Proliferation und Invasion von Brustkrebszellen *in vitro* fördert (Li et al., 2015). Zhao et al. (2017) fanden eine ähnliche Rolle für IRF7 in Bezug auf Knochenmetastasen in einem Mausmodell für Prostatakrebs. Solis et al. (2006) fanden heraus, dass IRF7 die Transkription mehrerer Gene und die Translation ihrer nachgeschalteten Proteinprodukte wie TRAIL, IL-15, ISG-56 und CD80 induziert, was therapeutische Auswirkungen hat.

Auch IRF9 spielt eine zentrale Rolle bei der Krebsüberwachung und -prävention. Erb et al. (2013) wiesen nach, dass IRF9 der Vermittler ist, über den IL-6 die wachstumshemmende Wirkung von IFN- α auf Prostatakrebszellen verstärkt. Tian et al. (2018) fanden heraus, dass IRF9 ein wichtiger negativer Regulator der Zellproliferation akuter myeloischer Leukämie und der Umgehung der Apoptose ist. Dies geschieht zumindest teilweise durch die Acetylierung des Master-Regulationsproteins p53.

Sowohl IFN- α als auch IRF9 sind offenbar auch für die krebsvorbeugenden 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- α -Produktion führt und den Signaltransduktionsweg verstärkt, der zu der bereits beschriebenen Komplexbildung von IRF9, STAT1 und STAT2 führt. Zwei Jahre zuvor hatten Buckley et al. (2007) festgestellt, dass BRCA1 in Kombination mit IFN- γ die Typ-I-IFN-Produktion und die anschließende Produktion von IRF7, STAT1 und STAT2 fördert. Die äußerst wichtigen Krebsregulationsgene BRCA1 und BRCA2 sind also auf IRF7 bzw. IRF9 angewiesen, um ihre schützende Wirkung zu entfalten. Rasmussen et al. (2021) haben überzeugende Belege dafür gefunden, dass ein Mangel an IRF7 oder IRF9 zu einem deutlich höheren Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung führt. Sie stellen außerdem fest, dass es Hinweise darauf gibt, dass Typ-I-IFNs bei der schützenden Immunität gegen die COVID-19-Erkrankung eine besonders wichtige Rolle spielen - eine Rolle, die bei den meisten anderen Viruserkrankungen, einschließlich der Influenza, von mehreren Zytokinen übernommen wird.

Wie weiter unten noch näher erläutert wird, verändert das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein die Exosomenproduktion der Wirtszellen. Die Transfektion von Zellen mit dem Gen des Spike-Proteins und die anschließende Produktion des SARS-CoV-2-Spike-Proteins führt dazu, dass diese Zellen Exosomen bilden, 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 anhaltende 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 Effekte. Es ist zu erwarten, dass die Unterdrückung von IRF9 durch exosomale microRNA auch die krebsschützenden Wirkungen der BRCA2-Genaktivität beeinträchtigt, die, wie oben beschrieben, von diesem Molekül abhängt. Zu den BRCA2-assoziierten Krebsarten gehören 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 nachgewiesen, dass die Impfung sowohl IRF7 als auch STAT2 unterdrückt (Liu et al., 2021). Es ist zu erwarten, dass dies die oben beschriebene krebsschützende Wirkung von BRCA1 beeinträchtigt. Zu den Krebsarten, die mit einer verminderten BRCA1-Aktivität in Verbindung gebracht werden, gehören Brust-, Gebärmutter- und Eierstockkrebs bei Frauen, Prostata- und Brustkrebs bei Männern sowie ein leichter Anstieg von Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Männern und Frauen (Cancer risk and BRCA1 gene, 2021).

Eine verminderte BRCA1-Expression wird sowohl mit Krebs als auch mit Neurodegeneration in Verbindung gebracht. BRCA1 ist ein bekanntes Gen, das für Brustkrebs anfällig ist. BRCA1 hemmt die Vermehrung 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 in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten reduzierte BRCA1-Werte festgestellt. Darüber hinaus zeigten Experimente, bei denen BRCA1 im Gyrus dentatus von Mäusen ausgeschaltet wurde, dass die DNA-Doppelstrangbrüche zunahmten, die Neuronen schrumpften und die synaptische Plastizität, das Lernen und das Gedächtnis beeinträchtigt wurden.

Die Analyse eines Patienten, bei dem eine seltene Form des Lymphoms, das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom, diagnostiziert wurde, lieferte deutliche Hinweise auf ein unerwartet schnelles Fortschreiten der lymphatischen Läsionen nach der Verabreichung der BNT162b2 mRNA-Booster-Impfung (Goldman et al., 2021). Der Vergleich detaillierter Messwerte für hypermetabolische Läsionen, die unmittelbar vor und 21 Tage nach dem Impfstoffbooster durchgeführt wurden, ergab einen fünffachen Anstieg nach der Impfung, wobei der Test nach dem Booster ein zweifach höheres Aktivitätsniveau in der rechten Achselhöhle im Vergleich zur linken aufzeigte. Der Impfstoff war auf der rechten Seite injiziert worden. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass lymphoide Malignome mit einer Unterdrückung von TRAIL-R1 in Verbindung gebracht werden (MacFarlane et al., 2005).

Angesichts der allgemein anerkannten Bedeutung einer optimal funktionierenden BRCA1/2 für die Krebsprävention und angesichts der zentralen Rolle des TRAIL-Signalwegs für die zusätzliche Krebsüberwachung ist die Unterdrückung von IRF7 und IRF9 durch die Impfung und die anschließende Produktion von SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein äußerst bedenklich für die langfristige Krebskontrolle in Populationen, die mit dem SARS-CoV-2-mRNA-Genimpfstoff geimpft wurden.

3. Überlegungen zum Design von mRNA-Impfstoffen

In den letzten drei Jahrzehnten hat die mRNA-Technologieplattform zur Entwicklung wirksamer und sicherer Nukleinsäure-Therapeutika ernsthafte Hindernisse überwunden,

die sich aus der Instabilität des kodierten Produkts, der überwältigenden angeborenen Immunogenität und den Verabreichungsmethoden ergeben (Pardi et al., 2018). Eine der größten Erfolgsgeschichten des Einsatzes von mRNA als genetisches Impfwerkzeug ist die Einführung einer robusten Immunität gegen Krebs (Van Lint et al., 2015). Darüber hinaus bietet das Potenzial von mRNAs, verschiedene Arten von Proteinen bei seltenen genetischen Stoffwechselstörungen wie Morbus Fabry wiederherzustellen oder zu ersetzen, ein großes Potenzial für therapeutische Alternativen, bei denen sich keine anderen Medikamente als erfolgreich erwiesen haben (Martini und Guey, 2019). Im Falle der Verwendung von mRNA als genetische Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten schienen die vorläufigen Sicherheitsuntersuchungen für eine weltweite Anwendung in der Bevölkerung jedoch verfrüht zu sein (Pardi et al., 2018; Douberis et al., 2021).

Obwohl es wesentliche Epitope auf anderen SARS-CoV-2-Proteinen gibt, bei denen eine Antikörperreaktion für eine wesentliche Immunogenität hätte sorgen können, wie sie von SARS-CoV-1 bekannt ist (Gordon et al., 2020), bestand das primäre Ziel der Entwickler der SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe darin, einen Impfstoff zu entwickeln, der eine robuste Antikörperreaktion ausschließlich gegen das Spike-Glykoprotein hervorrufen kann. Diese Antikörper, insbesondere IgA im Nasen-Rachen-Raum, sollten bewirken, dass die eindringenden Viren schnell beseitigt werden, bevor sie in die Wirtszellen eindringen können, und so den Krankheitsprozess frühzeitig aufhalten. Wie Kaczmarek et al. (2021) kurz und bündig erklären:

"Das Grundprinzip der Impfung besteht darin, dass jede geimpfte Person einen Schutz gegen das SARS-CoV-2-Virus erhält. 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, das Virus zu bekämpfen, für eine lange Zeit beibehalten." Da die Impfung jedoch parenteral verabreicht wird, ist IgG die wichtigste Antikörperklasse, die gegen das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein gebildet wird, nicht IgA (Wisnewski et al., 2021).

Impfstoffe sind in der Regel auf Adjuvantien wie Aluminium und Squalen angewiesen, 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 Adjuvans dienen könnte. Das liegt daran, dass menschliche Zellen virale RNA als fremd erkennen, was zu einer Hochregulierung von Typ I IFNs führt, die über gebührenähnliche Rezeptoren wie TLR3, TLR7 und TLR8 vermittelt werden (Karikó et al., 2005).

Mit der Zeit wurde jedoch klar, dass es bei diesem Ansatz Probleme gab, weil die intensive Reaktion grippeähnliche Symptome hervorrufen konnte und weil IFN- α eine Kaskadenreaktion in Gang setzen konnte, die zum Abbau der mRNA führte, bevor sie ausreichende Mengen des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins produzieren konnte, um eine Immunreaktion auszulösen (de Beuckelaer et al., 2016). Ein Durchbruch gelang, als experimentell entdeckt wurde, dass die mRNA, die für das Spike-Protein kodiert, so modifiziert werden kann, dass sie von den menschlichen Zellen als harmlose menschliche RNA erkannt wird. In einer bahnbrechenden Arbeit von Karikó et al. (2005) wurde durch eine Reihe von In-vitro-Experimenten gezeigt, dass eine einfache Veränderung der mRNA, bei der alle Uridine durch Pseudouridine ersetzt wurden, die Aktivierung des angeborenen Immunsystems gegen exogene mRNA drastisch reduzieren kann. Andries et al. (2015)

entdeckten später, dass 1-Methylpseudouridin als Ersatz für Uridin sogar noch effektiver war als Pseudouridin und die TLR-Antwort auf die mRNA im Wesentlichen aufheben und die Aktivierung der aus dem Blut stammenden dendritischen Zellen verhindern konnte. Diese Modifikation wird in beiden auf dem Markt befindlichen mRNA-Impfstoffen verwendet (Park et al., 2021).

Eher prophetisch hat die umfangreiche Übersichtsarbeit von Forni und Mantovani (2021) ernste Fragen über die Entwicklung der angeborenen Immunität durch die mRNA-SARS-CoV-2 Gen-Impfungen aufgeworfen. So erklärten die Autoren: "Aufgrund der kurzen Entwicklungszeit und der Neuartigkeit der eingesetzten Technologien werden diese Impfstoffe mit mehreren ungelösten Fragen eingesetzt, die nur im Laufe der Zeit geklärt werden können." In der Folge empfahlen die Autoren, bestimmte Moleküle wie das lange Pentraxin PTX3 als repräsentative humorale Immunitätsmarker einzubeziehen, um die frühe Aktivierung der angeborenen Immunmechanismen und die zugrunde liegende Reaktogenität im Rahmen der Protokolle des BIOVACSAFE-Konsortiums zu bewerten (Forni und Mantovani, 2021; Weiner et al., 2019). Unseres Wissens nach 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).

Im Gegensatz zu der durch eine natürliche SARS-CoV-2-Infektion ausgelösten Immunantwort, bei der eine robuste Interferon-Antwort beobachtet wird, entwickelten die mit BNT162b2 mRNA-Impfstoffen Geimpften eine robuste adaptive Immunantwort, die nur auf Gedächtniszellen beschränkt war, d. h. einen alternativen Weg der Immunantwort, der die IFN-vermittelten Wege umging (Mulligan et al., 2020). Darüber hinaus kommt es aufgrund von nachträglichen 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 nur durch die SARS-CoV-2-Mutanten vermittelt werden (Collier et al., 2021). In diesem Zusammenhang räumen die Impfstoffentwickler ein: "Die Impfstoff-RNA kann durch den Einbau von 1-Methylpseudouridin modifiziert werden, das die Wahrnehmung des angeborenen Immunsystems dämpft und die mRNA-Translation in vivo erhöht." (Mulligan et al., 2020; Katalin Karikó et al., 2008). Angesichts der zahlreichen Mutationen, die SARS-CoV-2 entwickelt, wie z. B. bei den Ausbrüchen in Brasilien (Timmers et al., 2021), erfordert eine wirksame Immunantwort, die die Ausbreitung von SARS-CoV2-Mutanten verhindert, die Entwicklung einer robusten IFN-I-Antwort als Teil des angeborenen Immunsystems. Diese Reaktion erfordert auch die Beteiligung einer funktionierenden NF- κ B-Reaktion. Leider wird durch die Überexpression von Spike-Glykoproteinen die NF- κ B-Antwort abgebaut, und dieses molekulare Ereignis kann durch Spike-Protein-kodierende mRNAs verstärkt werden (Kyriakopoulos und McCullough, 2021; Jiang und Mei, 2021).

Um einen erfolgreichen mRNA-Impfstoff zu entwickeln, muss die mRNA in sorgfältig konstruierte Partikel eingekapselt werden, die die RNA vor dem Abbau durch RNA-Depolymerasen schützen können. Die mRNA-Impfstoffe werden als cholesterin- und phospholipidhaltige Lipid-Nanopartikel formuliert, wobei die modifizierte mRNA mit einem stark modifizierten Polyethylenglykol (PEG)-Lipidgerüst komplexiert wird, um ihre frühzeitige Freisetzung aus dem Endosom zu fördern und sie zusätzlich vor dem Abbau zu schützen (Hou et al., 2021). Die bestehende biologische Maschinerie der Wirtszelle wird genutzt, um die natürliche Produktion von Protein aus der mRNA durch die

endosomale Aufnahme eines Lipidpartikels zu erleichtern (Hou et al., 2021). Ein synthetisches kationisches Lipid wird ebenfalls hinzugefügt, da es experimentell gezeigt hat, dass es als Adjuvans fungiert, um Immunzellen an die Injektionsstelle zu locken und die endosomale Flucht zu erleichtern. de Beuckelaer et al. (2016) stellten fest, dass "die Verdichtung der mRNA in kationische Lipoplexe die Wirksamkeit der durch den mRNA-Impfstoff hervorgerufenen T-Zell-Antwort um mehrere Größenordnungen erhöht". Eine weitere wichtige Veränderung ist, dass sie den Code für zwei benachbarte Aminosäuren im Genom durch Codes für Prolin ersetzt haben, was dazu führt, dass das Spike-Glykoprotein in einer präfusionsstabilisierten Form bleibt (Wrapp et al., 2020).

Die SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein-mRNA wird weiter "vermenschlicht", indem eine Guanin-methylierte Kappe, 3' und 5' untranslatierte Regionen (UTRs), die von menschlichen Proteinen kopiert wurden, und schließlich ein langer Poly(A)-Schwanz zur weiteren Stabilisierung der RNA hinzugefügt werden (Kyriakopoulos und McCullough, 2021). Die Forscherinnen und Forscher haben insbesondere die 3'UTR von Globinen ausgewählt, die von Erythrozyten in großen Mengen produziert werden, weil sie die mRNA sehr effektiv vor dem Abbau schützt und die Proteinproduktion aufrecht erhält (Orlandini von Niessen et al., 2019). Das ist zu erwarten, da Erythrozyten keinen Zellkern haben und daher nicht in der Lage sind, die mRNAs zu ersetzen, sobald sie zerstört sind. Sowohl der Moderna- als auch der Pfizer-Impfstoff haben eine 3'UTR von Globinen übernommen, und der Pfizer-Impfstoff verwendet auch eine leicht veränderte 5'UTR von Globinen (Xia, 2021). de Beuckelaer et al. (2016) fassen die Folgen solcher Veränderungen treffend zusammen: "In den letzten Jahren haben technische Verbesserungen bei der Herstellung von IVT [in vitro transkribierten] mRNAs (5'-Cap-Modifikationen, optimierter GC-Gehalt, verbesserte PolyA-Schwänze, stabilisierende UTRs) die Stabilität von IVT-mRNAs so weit erhöht, dass die Proteinexpression nun auch noch Tage nach der direkten in vivo-Verabreichung der mRNA möglich ist."

Die optimierte analoge Cap-Bildung von synthetischen mRNAs zwingt die Empfängerzellen jedoch unweigerlich zu einer Cap-abhängigen verlängerten Translation und ignoriert dabei die homöostatischen Anforderungen der Zellphysiologie (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-Bindeproteine zu verhindern (Williams et al., 2020). So entgeht die mRNA in den Impfstoffen, die mit dem cap 2'-O-Methylierungsmotiv ausgestattet ist, der Erkennung als virale Invasion. Darüber hinaus ist der überwältigende Impuls für die Zellen, eine einzige und künstliche Annäherung an die Translation gemäß den robusten Capping- und synthetischen Methylierungen der mRNAs in den Impfstoffen durchzuführen, grundlegend mit dem Fortschreiten der Krankheit verbunden, und zwar aufgrund der differentiellen statt der normalen Signalisierung von Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) (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). Die Idee ist, dass mRNA-Impfstoffe das beabsichtigte Ziel (d. h. die Produktion des modifizierten Spike-Proteins) durch eine Tarnstrategie erreichen, die die natürliche immunologische Reaktion auf virale Infektionen vom RNA-Typ umgeht. Eingespritzte Lipid-Nanopartikel, die mRNA enthalten, werden durch Endozytose in das Zellinnere gebracht. Die mRNA entkommt ihrem Lipidträger und

wandert zum Ribosom, wo sie in großem Umfang in ihr endgültiges Proteinprodukt übersetzt wird, und zwar nach einem optimierten Programm zur Herstellung großer Mengen eines bestimmten Proteins über einen längeren Zeitraum. Diese modifizierten SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteine durchlaufen dann einen von drei Hauptwegen. Einige werden proteolytisch abgebaut und die Fragmente werden von MHC-Klasse-I-Molekülen gebunden, um an der Oberfläche zytotoxischer T-Zellen präsentiert zu werden. Auf einem zweiten Weg binden dieselben Spike-Glykoproteinfragmente MHC-Klasse-II-Moleküle, gelangen auf die Zelloberfläche und aktivieren T-Helferzellen. Bei einem letzten Weg werden lösliche Spike-Glykoproteine in Exosomen aus der Zelle ausgeschleust, wo sie von B-Zell-aktivierten Spike-Glykoprotein-spezifischen Antikörpern erkannt werden können (Chaudhary et al., 2021).

In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde festgestellt, dass die mRNA in den COVID-19-Impfstoffen lange nach der Verabreichung des Impfstoffs in Keimzentren im sekundären lymphatischen Gewebe vorhanden ist und dass dort bis mindestens sechzig Tage nach der Impfung weiterhin Spike-Glykoprotein synthetisiert wird (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- und T-Zellen dem toxischen Antigen auszusetzen. Die Persistenz der mRNA in den Lymphknoten und ihre anhaltende Synthese des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins spiegeln die clevere Technik der mRNA-Technologie wider, wie oben beschrieben.

Letztendlich wird durch den Einsatz von Nanolipiden und einer ausgeklügelten mRNA-Technologie die normale Immunantwort auf exogene RNA umgangen, um eine starke Antikörperreaktion 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 von synthetischen mRNA-Transkripten (McKernan et al., 2021). Diese Studie hat gezeigt, dass der GC-Gehalt in den mRNAs der Impfstoffe (53% in BNT162b2 und 61% in Moderna mRNA-1273) im Vergleich zur nativen SARS-CoV-2 mRNA (36%) deutlich angereichert ist. Der erhöhte GC-Gehalt der mRNAs ist das Ergebnis der Codon-Optimierung, die während der Entwicklung der mRNAs für die SARS-CoV-2-Impfstoffe durchgeführt wurde, offenbar ohne die Auswirkungen auf die Sekundärstrukturen, insbesondere die Bildung des Guanin-Quadruplex (G-Quadruplex), zu berücksichtigen (McKernan et al., 2021).

Codon-Optimierung beschreibt die Herstellung synthetischer, codon-optimierter Polypeptide und Proteine, die in biotechnologischen Therapeutika eingesetzt werden (wie die synthetischen mRNAs, die für die SARS-CoV-2-Impfung verwendet werden). Die veränderten Codon-Zuordnungen innerhalb der mRNA-Vorlage erhöhen die Menge der produzierten Polypeptide und/oder Proteine erheblich (Mauro und Chappell, 2014). Die synonyme Ersetzung von Codons führt auch zu einer Veränderung der multifunktionalen regulatorischen und strukturellen Rolle der entstehenden Proteine (Shabalina et al., 2013). Aus diesem Grund wird vor der Codon-Optimierung gewarnt, da die daraus resultierenden Veränderungen die sekundäre Konformation der Proteinprodukte stören und sich möglicherweise verheerend auf ihre Immunogenität, Wirksamkeit und Funktion auswirken (Zhou et al., 2013; Agashe et al., 2013). Verschiedene menschliche Krankheiten

sind auf synonyme Nukleotid-Polymorphismen zurückzuführen (McCarthy et al., 2017).

In einem Experiment, bei dem GC-reiche und GC-arme Versionen von mRNA-Transkripten für das Hitzeschockprotein 70 im Kontext identischer Promotoren und UTR-Sequenzen konfiguriert wurden, wurde festgestellt, dass GC-reiche Gene um ein Vielfaches bis über ein Hundertfaches effizienter exprimiert wurden als ihre GC-armen Gegenstücke (Kudla et al., 2006). Das liegt zum Teil daran, dass alle bevorzugten Codons von Säugetieren G- oder C-Nukleotide an der dritten Position haben. Es ist auch gut dokumentiert, dass AU-reiche Elemente in den 3' UTRs die mRNA destabilisieren können (Otsuka et al., 2019). Besonders besorgniserregend ist die Tatsache, dass die GC-Anreicherung in Impfstoff-mRNAs zu einer erhöhten Fähigkeit zur potenziellen Bildung von G-Quadruplexen (pG4) in diesen Strukturen führt, was zum Ausbruch neurologischer Erkrankungen führen könnte (Wang et al., 2021). Bemerkenswerterweise enthält die genetische Sequenz des menschlichen Prionproteins (PrP) mehrere G4-bildende Motive, und ihr Vorhandensein könnte das fehlende Glied bei der anfänglichen Umwandlung von PrP in die fehlgefaltete Form, PrP^{Sc}, sein (Olsthoorn, 2014). Die Bindung von PrP an seine eigene mRNA könnte der Keim sein, der das Protein zur Fehlfaltung bringt. Diese Beobachtung ist besonders besorgniserregend, wenn man bedenkt, dass das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein prionenähnliche Eigenschaften aufweist (Tetz und Tetz, 2022).

Einerseits spielt der GC-Gehalt eine Schlüsselrolle bei der Modulation der Translationseffizienz und der Kontrolle der mRNA-Expression in Säugetieren (Babendure et al., 2006). Vor allem während der Translationsinitiation steuert der GC-Gehalt als cis-wirksames mRNA-Element die Bindung des 43S ribosomalen Prä-Initiationskomplexes und anschließend den Aufbau des eukaryotischen Translations-Initiationsfaktors 4F (eIF4F)-Komplexes. Ein repräsentatives Beispiel für dieses System in Aktion ist die Regulierung der α - und β -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 Schlüsselfaktor für die Regulierung von G4-RNA-bindenden Proteinen wie der Helikase angesehen (Herdy et al., 2018). Generell spielen die G-Quadruplexe in RNAs eine wichtige Rolle bei a) der Regulierung der Genexpression, b) der Lokalisierung von ribonukleären Proteinen, c) der mRNA-Lokalisierung und d) der Regulierung der Expression von Proto-Onkogenen (Fay et al., 2017).

In Bezug auf SARS-CoV-2 zeigen einschlägige Studien überwältigende Ähnlichkeiten zwischen den pG4-Strukturen von SARS-CoV-2, einschließlich der RNA, die für das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein kodiert, und denen, die im menschlichen Transkriptom sequenziert sind (Zhang et al., 2020). Daraus lässt sich ableiten, dass synthetische mRNAs in Impfstoffen, die mehr pG4-Strukturen in ihrer kodierenden Sequenz für das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein enthalten, die potenzielle posttranskriptionelle Desorganisation aufgrund von G4-angereicherter RNA während einer natürlichen SARS-CoV-2-Infektion verstärken und verschlimmern. Darüber hinaus bindet das zelluläre Nukleinsäurebindungsprotein (CNBP), das wichtigste zelluläre Protein, das an das SARS-CoV-2-RNA-Genom in humanen infizierten Zellen bindet (Schmidt et al., 2021), an SARS-CoV-2-G4s, die von Positiv- und Negativsensor-Templatesträngen des SARS-CoV-2-RNA-Genoms gebildet werden, und fördert deren Entfaltung. Eine ähnliche Modulation von CNBP auf Impfstoff-mRNA-G4s und die Förderung des G4-Gleichgewichts in

Richtung entfalteter Konformationen schaffen günstige Bedingungen für die miRNA-Bindung, was sich direkt auf die miRNA-abhängige Regulierung der Genexpression auswirken wird (Rouleau et al., 2017).

Die Negative-Sense-RNAs sind Zwischenmoleküle, die vom Replikase-Transkriptase-Komplex (RTC) produziert werden, der von den Nichtstrukturproteinen der Coronaviren (einschließlich SARS-CoV-2) gebildet wird, um die Effizienz der Replikation und Transkription zu gewährleisten (Bezzi et al., 2021; Sola et al., 2015). Dies führt jedoch zu einer weiteren potenziell schwerwiegenden Komplikation im Zusammenhang mit der Impfung. Eine Koinfektion mit anderen Negative-Sense-RNA-Viren wie Hepatitis C (Jaubert et al., 2018) oder eine Infektion mit anderen Coronaviren zeitgleich mit der Impfung würde die notwendige Maschinerie der RTC bereitstellen, um Negative-Sense-Intermediate aus synthetischen mRNAs zu reproduzieren und somit das Vorhandensein von pG4s durch Negative-Sense-Vorlagen zu verstärken. Dies würde zu einer weiteren epitranskriptomischen Dysregulierung führen (Spiegel et al., 2020).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anreicherung des GC-Gehalts in der mRNA von Impfstoffen unweigerlich zu einem Anstieg des pG4-Gehalts in den Impfstoffen führen wird. Dies wiederum führt zu einer Dysregulierung des G4-RNA-Protein-Bindungssystems und zu einer Vielzahl potenzieller krankheitsbedingter zellulärer Pathologien, einschließlich der Unterdrückung der angeborenen Immunität, der Neurodegeneration und der malignen Transformation (Herdy et al., 2018).

Im Zusammenhang mit der posttranslationalen Dysregulation durch das Entstehen neuer G4-Strukturen, die durch die Impfung eingeführt werden, stellt sich eine weitere wichtige Frage 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 bei der Bindung an ihre jeweiligen Ziele in 3'- bis 5'-Sequenzen von mRNAs, schalten miRNAs die Translation ihrer jeweiligen Ziel-mRNA aus. In Gegenwart eines G4-Liganden hingegen wird die Translation ihrer Ziel-mRNAs gefördert (Chan et al., 2018). Außerdem überschneidet sich eine große Anzahl mutmaßlicher miRNA-Bindungsstellen mit G4s in 3'-UTRs von mRNAs, da es mindestens 521 spezifische miRNAs gibt, die an mindestens eines dieser G4s binden sollen. Insgesamt wurden 44.294 potenzielle G4-miRNA-Bindungsstellen ausfindig gemacht, die mutmaßlich überlappende G4s beim Menschen besitzen (Rouleau et al., 2017).

Wie an anderer Stelle beschrieben, kommt es während der zellulären Translation von Impfstoff-mRNAs zu einer verstärkten Ansammlung einer Reihe von RNA-bindenden Proteinhelicasen, wie z. B. eIF4A, das an eIF4G gebunden ist (Kyriakopoulos und McCullough, 2021). Das Vorhandensein von mehr pG4s in synthetischen mRNAs kann die Bindung von RNA-bindenden Proteinen und miRNAs potenziell verstärken. Diese Form der molekularen Verdrängung von Proteinkomponenten (Helikasen) mit hoher Affinität zur G4-Bindung (Rouleau et al., 2017) wird die Zahl der RNA-Bindeproteine, die G4s binden, die normalerweise für die miRNA-Regulierung zur Verfügung stehen, verringern. Dieser Verlust an RNA-Bindungsproteinen sowie an miRNAs, die für die Regulierung durch Bindung an G4s zur Verfügung stehen, kann die Translationsregulierung der in den Zellen vorhandenen miRNAs dramatisch verändern und dadurch die wesentliche Regulierung der Expression von Onkogenen stören. Ein Beispiel ist die p16-abhängige Regulierung des Tumorsuppressorproteins p53 (Rouleau et al., 2017; Al-Khalaf und Aboussekhra,

2018).

Dieser Prozess ist äußerst kompliziert, aber gleichbedeutend mit zellulärer Homöostase. Deshalb sollte man ihn noch einmal zusammenfassen. Wenn sich pG4s anhäufen, wie es bei einem erhöhten GC-Gehalt in der Impfstoff-mRNA zu erwarten wäre, würde dies dazu führen, dass mehr potenzielle G4-Strukturen während der Translation zur Verfügung stehen, was die posttranskriptionelle Regulierung der miRNA beeinflussen kann. Dies wiederum würde entweder eine stärkere Expression von Onkogenen begünstigen, die mit einer Reihe von Krebsarten in Verbindung stehen, oder die Zellen in Richtung Apoptose und Zelltod treiben (Weldon et al., 2018). Die oben beschriebene Fallstudie stützt die Hypothese, dass diese Injektionen das Fortschreiten von Lymphomen in follikulären B-Zellen beschleunigen (Goldman et al., 2021).

Die Bindungserkennungsmuster von miRNAs sind unvollkommen komplementär zu ihren Zielregionen. Aus diesem Grund werden sie auch als "Master-Regulatoren" 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 die miRNAs von ihrer normalen Funktion bei der Regulierung der menschlichen Proteinexpression ablenken. Die Zunahme der G4-Targets durch den Impfstoff würde die Verfügbarkeit von miRNAs verringern, die auf die vom Menschen exprimierten G4s zur Regulierung der Genexpression abzielen. Dies kann zu einer Herabregulierung der miRNA-Expression führen, die mit kardiovaskulären Erkrankungen (Small und Olson, 2011), dem Beginn der Neurodegeneration (Abe und Bonini, 2013) und/oder dem Fortschreiten von Krebs in Verbindung gebracht wird (Farazi et al., 2013).

In den meisten Bereichen der Epitranskriptom-Maschinerie sind miRNAs an der Unterdrückung der Translation beteiligt. Ein Beispiel, das für den normalen Zellhaushalt unerlässlich ist, ist das Mouse double minute 2 homolog (MDM2), ein physisches negatives Regulationsprotein von p53. P53 selbst gilt als Hauptregulator des zellulären Tumorsuppressionsnetzwerks von Genen. P16 steuert die Expression vieler miRNAs und bewirkt über die Bindung von miR-141 und miR-146b-5p an die MDM2-mRNA die negative Regulierung von MDM2, wodurch die Ubiquitinierung von p53 und die Förderung des Zellüberlebens bei DNA-Schäden ermöglicht wird (Al-Khalaf und Aboussekhra, 2018). Eine Dysregulation der miRNAs, die die Unterdrückung von p53 durch MDM2 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 wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Virusinfektionen, und Mängel in der Typ-I-IFN-Signalübertragung wurden in mehreren Studien mit schlechten Ergebnissen bei COVID-19 in Verbindung gebracht. Diese Fälle werden oft mit Autoantikörpern gegen Typ-I-IFNs in Verbindung gebracht. Wie weiter unten beschrieben, wurden Typ-I-IFNs mit einigem Erfolg bei der Behandlung schwerer COVID-19-Erkrankungen eingesetzt, insbesondere wenn sie sehr früh im Krankheitsverlauf verabreicht wurden. Wenn die mRNA-Impfstoffe, wie oben argumentiert, die Typ-I-IFN-Signalisierung beeinträchtigen, könnte dies zu einer erhöhten Anfälligkeit für COVID-19 in den zwei Wochen nach der ersten Impfung führen, bevor eine Antikörperreaktion eingesetzt hat.

Zellen, die mit einem Virus infiziert sind, erkennen das Vorhandensein der Virusreplikation durch eine Reihe von Mustererkennungsrezeptoren (PRRs), die als Wächter fungieren und abweichende RNA-Strukturen erkennen, die sich oft während der viralen Replikation bilden. Diese Rezeptoren reagieren, indem sie oligomerisieren und anschließend Typ-I-IFNs induzieren, die schließlich eine große Anzahl von Proteinen hochregulieren, die an der Unterdrückung der viralen Vermehrung beteiligt sind (Janeway und Medzhitov, 2002).

Eine von mehreren Autoren durchgeführte Studie von Forschern in Paris, Frankreich, an der 50 COVID-19-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung teilnahmen, 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- β und eine geringe IFN- α -Produktion und -Aktivität. Dies ging mit einer anhaltenden Viruslast im Blut und einer verstärkten Entzündungsreaktion einher, die durch hohe Werte von Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) und Il-6 gekennzeichnet war. Die Autoren schlugen eine Typ-I-IFN-Therapie als mögliche Behandlungsoption vor. In einer Studie mehrerer US-amerikanischer Forscher wurde ebenfalls eine einzigartige und unangemessene Entzündungsreaktion bei schweren COVID-19-Patienten festgestellt, die durch niedrige Werte von Typ-I- und Typ-III-IFN sowie durch erhöhte Chemokine und eine erhöhte Expression von Il-6 gekennzeichnet ist (Blanco-Melo et al., 2020).

Typ-I-IFNs wurden sogar als Behandlungsoption für schwere COVID-19 vorgeschlagen. In einem Hamstermodell setzten Forscher Hamster dem SARS-CoV-2 aus und lösten eine Entzündungsreaktion in der Lunge und eine systemische Entzündung im distalen Gewebe aus. Sie fanden heraus, dass die intranasale Verabreichung von rekombinantem IFN- α zu einer geringeren Viruslast und einer Linderung der Symptome führte (Hoagland et al., 2021). In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 446 COVID-19-Patienten wurde festgestellt, dass die frühe Verabreichung von IFN- α 2b mit einer geringeren Sterblichkeit im Krankenhaus verbunden war. Eine späte IFN-Therapie erhöhte jedoch die Sterblichkeit und verzögerte die Genesung, was zeigt, dass eine frühzeitige Verabreichung der Interferontherapie für ein günstiges Ansprechen unerlässlich ist (Wang et al., 2020a).

Erstaunlich viele Menschen haben neutralisierende Autoantikörper gegen Typ-I-IFNs, obwohl die Ursache dieses Phänomens nicht bekannt ist. Eine Studie, bei der das Profil von über 600.000 mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut und die Transkriptomsequenzierung von 54 Patienten mit COVID-19 und 26 Kontrollpersonen untersucht wurden, ergab einen bemerkenswerten Mangel an Typ-I-IFN-stimulierten Genantworten in den myeloischen Zellen von Patienten mit kritischer Erkrankung (van der Wijst et al., 2021). Neutralisierende Autoantikörper gegen Typ-I-IFN wurden bei 19% der Patienten mit kritischer Erkrankung, bei 6% der Patienten mit schwerer Erkrankung und bei 0% der Patienten mit mittelschwerer Erkrankung gefunden. Eine weitere Studie aus Madrid, Spanien, ergab, dass 10 % der Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung Autoimmunantikörper gegen Typ-I-IFNs aufwiesen (Troya et al., 2021). Eine in Frankreich durchgeführte Studie mit mehreren Autoren ergab, dass die Sterblichkeit bei COVID-19-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 ein Mangel an Interferonproduktion in bis zu 15 % aller lebensbedrohlichen COVID-19-

Fälle vorliegt, unabhängig davon, ob er auf Autoantikörper oder auf Funktionsverlust-Polymorphismen in den Genen des Interferon-Systems zurückzuführen ist.

6. Werden die Methylierungsstrategien für das zelluläre Housekeeping bei Impfstoff-mRNAs generell ausgelassen?

Die Methylierung von mRNAs wurde evolutionär entwickelt, um die Translation von Transkripten und damit die Expression von Genen durch eine komplexe Kaskade von Methylator- (Writer), De-Methylator- (Eraser) und Reader-Proteinen zu kontrollieren. Die Adenosin-Methylierung ist die häufigste epitranskriptomische mRNA-Modifikation, die an mehreren Stellen des mRNA-Moleküls auftritt (Zaccara et al., 2019). Eine wichtige Methylierung von Adenosin "N6-Methyladenosin (m6A)" speziell in der 5' UTR von mRNAs reguliert die normale Zellphysiologie, die Entzündungsreaktion und die Krebsentstehung. Die Rolle und die Mechanismen von m6A bei menschlichen Krankheiten sind umfangreich und werden in anderen umfassenden Übersichten (Yang et al., 2020; Knuckles und Bühler, 2018) hervorragend behandelt. Vor allem die molekulare Impfung gegen SARS-CoV-2 löst Zellstress aus, wie die erhöhte NF-κB-Signalisierung nach der Impfung zeigt (Liu et al., 2021; Koo et al., 2010).

Unter zellulären Stressbedingungen, die durch eine Virusinfektion oder Krankheiten wie Krebs ausgelöst werden können, sorgt m6A dafür, dass mRNAs bevorzugt Cap-unabhängig translatiert werden (Meyer et al., 2015). Wie bereits erwähnt, steht dies im Gegensatz zu den Auswirkungen der mRNA-Impfung gegen SARS-CoV-2, die die Zellen zu einer cap-abhängigen Translation anregt. Darüber hinaus kommt es unter verschiedenen zellulären Stressbedingungen zu einer überwältigenden Induktion der transkriptomweiten Anreicherung von m6A, die dazu führt, dass eine größere Anzahl von mRNAs 5'UTRs besitzt, die mit m6A angereichert sind (Meyer et al., 2015).

Der eukaryotische Translationsinitiationsfaktor 4E (eIF4E) ist das erste mRNA-Cap-bindende Protein, das die Ribosomen zur Cap-Struktur der mRNAs lenkt, um die Translation in ein Protein einzuleiten. Die Abhängigkeit von der cap-abhängigen Translation von Impfstoff-mRNAs verbraucht einen Überschuss an eIF4E, der benötigt wird, um eine unnatürlich hohe Anzahl von synthetischen mRNAs zu übersetzen. Die cap-unabhängige Translation findet jedoch statt, ohne dass eIF4E an eIF4F gebunden sein muss. Der Wettbewerb um Ribosomen wird sich in Richtung der cap-unabhängigen Translation von Transkripten verschieben, da die mRNAs, die cap-unabhängig translatiert werden, abgesehen von internen Ribosomeneintrittsstellen (IRES) mit speziellen Bindungsmotiven ausgestattet sind, die an Faktoren binden, die mRNAs aktiv an die ribosomalen cap-independent translational enhancers (CITEs) rekrutieren (Shatsky et al., 2018).

Das bedeutet auch, dass eIF4E, ein starker Regulator von Onkogenen und Modulator der Zellproliferation, seine Aktivitäten durch diesen Wettbewerb über einen unnatürlich langen Zeitraum aufrechterhält und versucht, die Konkurrenz zwischen robust gekappten mRNAs in Impfstoffen und IRES-haltigen mRNAs auszugleichen (Kyriakopoulos und McCullough, 2021; Svitkin et al., 2005). Diese Art von Bedingungen führt zu einer Dysregulierung der co-transkriptionellen m6A mRNA-Modifikationen und steht in engem Zusammenhang mit der molekularen Entwicklung verschiedener Krebsarten (Han und Choe, 2020) und schafft

prädisponierende Bedingungen für nachfolgende virale Infektionen (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, sogenannte Exosomen, die in 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 Vielzahl biologisch aktiver Moleküle transportieren, darunter mRNA, microRNAs (miRNAs), Proteine und Lipide (Ratajczak und Ratajczak, 2016). Während einer Virusinfektion scheiden infizierte Zellen große Mengen von Exosomen aus, die als Kommunikationsnetzwerk zwischen den Zellen fungieren, um die Reaktion auf die Infektion zu steuern (Chahar et al., 2015).

In Zusammenarbeit mit einem Forscherteam aus Arizona und Connecticut wurde festgestellt, dass Menschen, die mit mRNA-Impfstoffen geimpft wurden, bis zum 14. Tag nach der Impfung zirkulierende Exosomen mit dem SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein erhielten (Bansal et al., 2021). Sie stellten außerdem fest, dass vierzehn Tage nach der ersten Impfung keine Antikörper gegen das Spike-Glykoprotein zirkulierten. Nach der zweiten Impfung stieg die Zahl der zirkulierenden Exosomen, die Spike-Glykoprotein enthalten, jedoch um das Zwölfwache an. Außerdem traten die ersten Antikörper an Tag 14 auf. Die Exosomen wiesen Spike-Glykoprotein auf ihrer Oberfläche auf, was, so die Autoren, die Antikörperproduktion erleichterte. Wenn Mäuse Exosomen von geimpften Menschen ausgesetzt wurden, entwickelten sie Antikörper gegen das Spike-Glykoprotein. Interessanterweise nahm die Zahl der zirkulierenden Exosomen, die Spike-Glykoprotein enthielten, nach dem Höhepunkt der Expression im Laufe der Zeit ab, parallel zum Rückgang der Antikörper gegen das Spike-Glykoprotein.

Exosomen sind Teil des mRNA-Zerfallsmechanismus und stehen unter Stressbedingungen in enger Verbindung mit Stressgranula (SGs) und P-Körpern (PBs) (Decker und Parker, 2012; Kothandan et al., 2020). Unter den Bedingungen der vaccine-mRNA-induzierten Translation, die man als "übermäßige Abhängigkeit von der cap-abhängigen Translation" bezeichnen könnte, gibt es eine offensichtliche Resistenz gegen die Förderung und den Aufbau des großen Decapping-Komplexes (Kyriakopoulos und McCullough, 2021) und damit gegen physiologische mRNA-Zerfallsprozesse (Decker und Parker, 2012). Dies würde bedeuten, dass das Schicksal bestimmter synthetischer mRNAs, das sonst durch die übliche zelluläre Strategie für den mRNA-Umsatz unter Beteiligung von Boten-Ribonukleinproteinen (mRNPs) bestimmt wird, ausgelassen wird (Borbolis und Syntichaki, 2015).

Wenn die synthetischen mRNAs in den SARS-CoV-2-Impfstoffen zu sehr auf eine cap-abhängige Translation angewiesen sind (Kyriakopoulos und McCullough, 2021), werden viele native mRNAs mit beträchtlichen IRES und spezifischen Methylierungen (m6A) in

ihrer Struktur die cap-unabhängige Translation bevorzugen, die eng mit den Qualitätskontrollmechanismen des mRNA-Zerfalls verbunden ist (Han und Choe, 2020). In diesem Sinne sind erhebliche deadenylierte mRNA-Produkte sowie Produkte aus dem mRNA-Stoffwechsel (Zerfall) direkt mit Exosomenladungen verbunden (Borbolis und Syntichaki, 2015).

Ein Beispiel für die Abhängigkeit von der cap-abhängigen Translation wird bei der akuten lymphoblastischen T-Zell-Leukämie (T-ALL) beschrieben. Aufgrund einer Überfunktion des Mechanistic Target of Rapamycin C (mTORC)-1 bei T-ALL werden die Zellen vollständig zur cap-abhängigen Translation getrieben (Girardi und De Keersmaecker, 2015). Ein ähnlicher Zustand wird von Kyriakopoulos und McCullough (2021) beschrieben. Selbst in diesem hochaggressiven Krebsstadium kommt es bei der Hemmung der cap-abhängigen Translation in T-ALL-Zellen zu einer schnellen Umkehr zur cap-unabhängigen Translation (Girardi und De Keersmaecker, 2015). Auch eine Infektion mit einem Picornavirus (Jang et al., 1990) führt dazu, dass Zellen aufgrund der Hemmung von Komponenten des eIF4F-Komplexes und der Vielzahl von IRES in der viralen RNA zu einer cap-unabhängigen Translation übergehen.

Beim Menschen gibt es eine Fülle von meist asymptomatischen Picornavirus-Infektionen wie das Safford-Virus mit einer Seroprävalenz von über 90 % bei Kleinkindern und Erwachsenen (Zoll et al., 2009). In beiden Fällen, ob es sich um ein apoptotisches Ereignis aufgrund eines stressähnlichen Zustands (Rusk, 2008) oder um einen mRNA-cap-gesteuerten karzinomatösen Effekt (De Paolis et al., 2021) handelt, werden die miRNA-Spiegel aufgrund der erhöhten epitranskriptomischen Funktion und des verstärkten mRNA-Zerfalls erhöht. Aufgrund des hohen Bedarfs an Genexpression ist davon auszugehen, dass bestimmte miRNAs in großen Mengen über P-Körper in Exosomen enthalten sind (Yu et al., 2016).

Unter den Bedingungen einer überwältigenden Produktion von SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein aufgrund einer molekularen SARS-CoV-2-Impfung wäre natürlich zu erwarten, dass ein erheblicher Anteil der übermäßig vorhandenen intrazellulären Spike-Glykoproteine auch als Exosomen-Ladung exportiert wird (Wei et al., 2021).

Mishra und Banerjea (2021) untersuchten die Rolle der Exosomen bei der zellulären Reaktion von SARS-CoV-2-Spike-transfizierten Zellen. In ihrem Abstract schreiben sie:

"Wir vermuten, dass das SARS-CoV-2-Genprodukt Spike in der Lage ist, die exosomale Ladung des Wirts zu verändern, die zu entfernten, nicht infizierten Geweben und Organen transportiert wird und eine katastrophale Immunkaskade im Zentralnervensystem (ZNS) auslösen kann."

In ihren Experimenten züchteten sie menschliche HEK293T-Zellen in Kultur und setzten sie SARS-CoV-2-Spike-Genplasmiden aus, die die Synthese des Spike-Glykoproteins in den Zellen anregten. Sie fanden experimentell heraus, dass diese Zellen reichlich Exosomen freisetzen, die Spike-Glykoprotein zusammen mit spezifischen microRNAs enthielten. Anschließend ernteten sie die Exosomen und übertrugen sie auf eine Zellkultur menschlicher Mikroglia (Immunzellen, die im Gehirn ansässig sind). Es zeigte sich, dass die Mikroglia die Exosomen bereitwillig aufnahmen und auf die microRNAs reagierten, indem sie eine akute Entzündungsreaktion auslösten. Die Rolle der Mikroglia bei der

Verursachung von Neuroinflammation bei verschiedenen Viruserkrankungen, wie dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Japanischen Enzephalitis-Virus (JEV) und Dengue, ist hinlänglich bekannt. Sie schlugen vor, dass die Zell-Zell-Fernkommunikation über Exosomen der Mechanismus sein könnte, durch den sich die neurologischen Symptome in schweren Fällen von COVID-19 manifestieren.

Bei 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 die Interferon-Signalübertragung vom Typ I stören, indem sie zwei wichtige Proteine unterdrücken, die den Signalweg kontrollieren: die ubiquitinspezifische 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%ige Abnahme der zellulären Expression von USP33 und eine 60%ige Abnahme von IRF9 aufwiesen. Sie fanden außerdem heraus, dass miR-148a spezifisch USP33 und miR-590 spezifisch IRF9 blockiert. USP33 entfernt Ubiquitin von IRF9 und schützt es so vor dem Abbau. Die beiden microRNAs wirken also zusammen, um IRF9 zu blockieren und damit die Reaktion des Rezeptors auf Interferone vom Typ I zu verhindern.

Eine Studie von de Gonzalo-Calvo et al. (2021) untersuchte das microRNA-Profil im Blut von COVID-19-Patienten und seine quantitative Veränderung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Es wurde festgestellt, dass mehrere miRNAs hoch- und herunterreguliert sind. Dazu gehörte auch miR-148a-3p, der Vorläufer von miR-148a. Die miR-148a selbst gehörte jedoch nicht zu den microRNAs, die in der Studie als übermäßig oder mangelhaft eingestuft wurden, ebenso wenig wie die miR-590. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass miR148a und miR-590 und ihre entzündungsfördernden Wirkungen nur bei der durch die Impfung ausgelösten Produktion von SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteinen auftreten.

Tracer-Studien haben gezeigt, dass die mRNA in mRNA-Impfstoffen nach der Injektion in den Armmuskel von Immunzellen in das Lymphsystem getragen wird und sich schließlich in der Milz in hohen Konzentrationen 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) beschrieben). Der Vagusnerv ist der 10. Hirnnerv und tritt in der Nähe des Kehlkopfes in den Hirnstamm ein. Der Nervus laryngeus superior und der Nervus laryngeus recurrens sind Äste des Vagus, die die am Schlucken und Sprechen beteiligten Strukturen versorgen. Läsionen dieser Nerven verursachen Stimmbandlähmungen, die mit Schluckbeschwerden (Dysphagie), Sprechstörungen (Dysphonie) und/oder Atemnot (Dyspnoe) einhergehen (Gould et al., 2019; Erman et al., 2009). Auf diese spezifischen Erkrankungen werden wir in unserer Überprüfung der VAERS-Daten weiter 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 immortalisiert wurden. Obwohl sie aus der Niere gewonnen wurden, zeigen die Zellen durch ihr Proteinexpressionsprofil, dass sie wahrscheinlich neuronalen

Ursprungs sind (Shaw et al., 2002). Dies legt nahe, dass Neuronen im Vagusnerv ähnlich auf das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein reagieren würden. Die vorliegenden Beweise deuten also stark darauf hin, dass das endogen produzierte SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein ein anderes microRNA-Profil erzeugt als eine natürliche Infektion mit SARS-CoV-2, und dass diese Unterschiede ein breites Spektrum an schädlichen Auswirkungen haben können.

Ein zentraler Punkt unserer folgenden Analyse ist der wichtige Unterschied zwischen den Auswirkungen der Impfung und der natürlichen Infektion auf das Typ-I-IFN. Während die Impfung die Produktion von Typ I IFN aktiv unterdrückt, fördert die natürliche Infektion die Produktion von Typ I IFN sehr früh im Krankheitszyklus. Bei Menschen mit Vorerkrankungen ist die Typ-I-IFN-Signalisierung oft beeinträchtigt, was zu einer schwereren, kritischen und sogar tödlichen COVID-19 führt. Wenn die durch den Impfstoff hervorgerufene Beeinträchtigung bestehen bleibt, während die Antikörperspiegel im Laufe der Zeit abnehmen, könnte dies dazu führen, dass der Impfstoff eine schwerere Krankheitsausprägung verursacht, als dies ohne den Impfstoff der Fall gewesen wäre.

Eine weitere zu erwartende Folge der Unterdrückung von Typ I IFN wäre die Reaktivierung bereits bestehender, chronischer Virusinfektionen, wie in Abschnitt 9 beschrieben.

8. Beeinträchtigte DNA-Reparatur und adaptive Immunität

Das Immunsystem und das DNA-Reparatursystem sind die beiden wichtigsten Systeme, auf die sich höhere Organismen zur Verteidigung gegen verschiedene Bedrohungen verlassen, und sie haben gemeinsame Elemente. Der Funktionsverlust von wichtigen DNA-Reparaturproteinen führt zu Defekten in der Reparatur, die die Produktion von funktionsfähigen B- und T-Zellen hemmen, was zu Immunschwäche führt. Die NHEJ-Reparatur (Non-homologous end joining) 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 gestörte DNA-Reparatur ist auch ein direkter Weg zu Krebs.

In einer von Liu et al. im Jahr 2021 veröffentlichten Arbeit wurden mehrere Parameter im Zusammenhang mit der Immunfunktion in einer Patientenkohorte überwacht, indem eine Einzelzell-mRNA-Sequenzierung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) durchgeführt wurde, die den Patienten vor und 28 Tage nach der ersten Injektion eines COVID-19-Impfstoffs auf Basis einer abgeschwächten Version des Virus entnommen wurden (Liu et al., 2021). Diese Impfstoffe unterscheiden sich zwar von den mRNA-Impfstoffen, aber auch sie funktionieren, indem der Inhalt des Impfstoffs in den Deltamuskel injiziert wird, wodurch die Schleimhaut- und Gefäßbarrieren umgangen werden. Die Autoren fanden eine konsistente Veränderung der Genexpression nach der Impfung in vielen verschiedenen Arten von Immunzellen. Die beobachtete Zunahme der NF- κ B-Signalisierung und die verringerte Typ-I-IFN-Reaktion wurden durch biologische Tests bestätigt. In Übereinstimmung mit anderen Studien stellten sie fest, dass STAT2 und IRF7 28 Tage nach der Impfung deutlich herunterreguliert waren, was auf eine beeinträchtigte Typ-I-IFN-Antwort hindeutet. Sie schrieben: "Zusammengenommen deuten diese Daten darauf hin, dass nach der Impfung, zumindest am 28. Tag, das

Immunsystem der Menschen, einschließlich der Lymphozyten und Monozyten, abgesehen von der Bildung neutralisierender Antikörper, möglicherweise in einem anfälligeren Zustand war." (Liu et al., 2021).

Diese Autoren stellten auch beunruhigende Veränderungen in der Genexpression fest, die auf eine gestörte Fähigkeit zur DNA-Reparatur hindeuten würden. Bis zu 60 % der gesamten Transkriptionsaktivität in wachsenden Zellen beinhaltet die Transkription der ribosomalen DNA (rDNA), um ribosomale RNA (rRNA) zu produzieren. Das Enzym, das die ribosomale DNA in RNA umschreibt, ist die RNA-Polymerase I (Pol I). Pol I überwacht auch die Integrität der rDNA und beeinflusst das Überleben der Zellen (Kakaroukas et al., 2013). Während der Transkription scannen die RNA-Polymerasen (RNAPs) aktiv die DNA, um sperrige Läsionen (Doppelstrangbrüche) zu finden und deren Reparatur auszulösen. In wachsenden eukaryontischen Zellen erfolgt der Großteil der Transkription durch die Synthese der ribosomalen RNA durch Pol I. Pol I fördert also das Überleben nach DNA-Schäden (Kakaroukas et al., 2013). Viele der von Liu et al. (2021) identifizierten herunterregulierten Gene standen mit dem Zellzyklus, der Telomererhaltung und der Öffnung des Promotors sowie der Transkription von Pol I in Verbindung, was auf gestörte DNA-Reparaturprozesse hindeutet.

Einer der Gegensätze, die unterdrückt wurden, war auf die "Ablagerung von neuen CENPA [Zentromerprotein 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 darauf hin, dass der Stillstand des Zellzyklus in der G1-Phase ein charakteristisches Merkmal der Reaktion auf den inaktivierten SARS-CoV-2-Impfstoff ist. Ein Stillstand der pluripotenten embryonalen Stammzellen in der G1-Phase (vor dem Beginn der Replikation) würde zu einer Beeinträchtigung der Selbsterneuerung und der Erhaltung 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 die NHEJ, die beiden wichtigsten Reparaturprozesse, erleichtern (Zhang und Powell, 2005; Panier und Boulton, 2014). In einem In-vitro-Experiment mit menschlichen Zellen wurde 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 verhindert (Jiang und Mei, 2021). Die Autoren fassen ihre Ergebnisse wie folgt zusammen: "Wir haben herausgefunden, dass das Spike-Protein im Zellkern lokalisiert ist und die Reparatur von DNA-Schäden hemmt, indem es die Rekrutierung der wichtigen DNA-Reparaturproteine BRCA1 und 53BP1 an der Schadensstelle verhindert."

Ein weiterer Mechanismus, über den die mRNA-Impfstoffe die DNA-Reparatur beeinträchtigen könnten, ist miR-148. Diese microRNA hat gezeigt, dass sie die HR in der G1-Phase des Zellzyklus herunterreguliert (Choi et al., 2014). Wie bereits erwähnt, war dies eine der beiden microRNAs, die in den Experimenten von Mishra und Banerjee (2021) in Exosomen gefunden wurden, die von menschlichen Zellen nach der Synthese von SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteinen freigesetzt wurden.

9. Reaktivierung von Varizellen-Zoster

Die Signalisierung des Typ I IFN-Rezeptors in CD8+ T-Zellen ist entscheidend für die Bildung von Effektor- und Gedächtniszellen als Reaktion auf eine Virusinfektion (Kolumam et al., 2005). CD8+ T-Zellen können die Reaktivierung einer latenten Herpesinfektion in sensorischen Neuronen blockieren (Liu et al., 2000). Wenn die Typ-I-IFN-Signalisierung beeinträchtigt ist, wie es nach einer Impfung, aber nicht nach einer natürlichen Infektion mit SARS-CoV-2 der Fall ist, wäre auch die Fähigkeit der CD8+ T-Zellen, Herpes in Schach zu halten, beeinträchtigt. Könnte dies der Mechanismus sein, der bei der Reaktion auf die Impfstoffe zum Tragen kommt?

Gürtelrose ist eine immer häufiger auftretende Erkrankung, die durch die Reaktivierung latenter Herpes-Zoster-Viren (HZV) verursacht wird, die in der Kindheit auch Windpocken verursachen. In einer systematischen Übersichtsarbeit identifizierten Katsikas Triantafyllidis et al. (2021) 91 Fälle von Herpes Zoster, die im Durchschnitt 5,8 Tage nach der mRNA-Impfung auftraten. Zwar ist die Kausalität noch nicht bestätigt, aber "Herpes Zoster ist möglicherweise eine Erkrankung, die Ärzte und andere Gesundheitsfachkräfte bei Patienten, die COVID-19-Impfstoffe erhalten, erwarten können" (Katsikas Triantafyllidis et al., 2021). In einem Leserbrief, der am 2. September 2021 veröffentlicht wurde, berichteten Fathy et al. (2022) über 672 Fälle von Hautreaktionen, die vermutlich mit dem Impfstoff zusammenhängen, darunter 40 Fälle von Herpes zoster und/oder Herpes simplex Reaktivierung. Diese Fälle waren der American Academy of Dermatology und dem COVID-19 Dermatology Registry der International League of Dermatologic Societies gemeldet worden, das eigens eingerichtet wurde, um dermatologische Folgeerscheinungen der Impfstoffe zu erfassen. In der Literatur gibt es mehrere weitere 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 erfolgten. Herpes zoster selbst beeinträchtigt auch die IFN- α -Signalübertragung in infizierten Zellen, indem es die STAT2-Phosphorylierung beeinträchtigt und den IRF9-Abbau fördert (Verweij et al., 2015).

Ein weiterer Fall von viraler Reaktivierung ist ebenfalls bemerkenswert. Es handelte sich um eine 82-jährige Frau, die sich im Jahr 2007 mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert hatte. Wenige Tage nach der Impfung mit einem mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNTech kam es zu einem starken Anstieg der HCV-Last und zum Auftreten einer 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. Die immunthrombozytopenische Purpura (ITP) wurde mit verschiedenen Impfungen in Verbindung gebracht, darunter Masern, Mumps, Röteln (MMR), Hepatitis A, Varizellen, Diphtherie, Tetanus, Pertussis (DPT), orale Polio und Influenza (Perricone et al., 2014). Während allgemein bekannt ist, dass die DNA-basierten Adenovirus-Impfstoffe eine impfstoffinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) verursachen können (Kelton et al., 2021), aber auch die mRNA-Impfstoffe sind nicht

ohne Risiko für VITT, da Fallstudien veröffentlicht wurden, die solche Vorkommnisse dokumentieren, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher zerebraler Venen-Sinusthrombosen (Lee et al., 2021; Akiyama et al., 2021; Atoui et al., 2022; Zakaria et al., 2021). Man vermutet, dass der Mechanismus darin besteht, dass VITT-Antikörper an den Plättchenfaktor 4 (PF4) binden und Immunkomplexe bilden, die eine Aktivierung der Blutplättchen auslösen. Die anschließenden Gerinnungskaskaden führen zur Bildung diffuser Mikrokumpen im Gehirn, in der Lunge, in der Leber, in den Beinen und anderswo, was mit einem dramatischen Rückgang der Thrombozytenzahl einhergeht (Kelton et al., 2021). Die Reaktion auf den Impfstoff wird als sehr ähnlich zur Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) beschrieben, mit dem Unterschied, dass die Verabreichung von Heparin nicht beteiligt ist (Cines und Bussel, 2021).

Es hat sich gezeigt, dass die mRNA-Impfstoffe in erster Linie eine Immunantwort mit Immunglobulin G (IgG) auslösen, während weniger IgA (Wisnewski et al., 2021) und noch weniger IgM produziert werden (Danese et al., 2021). Die Menge der produzierten IgG-Antikörper ist vergleichbar mit der Reaktion, die bei schweren Fällen von COVID-19 zu beobachten ist. Es sind IgG-Antikörper im Komplex mit Heparin, die die HIT auslösen. Man kann die Hypothese aufstellen, dass IgG im Komplex mit dem SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein und PF4 der Komplex ist, der die VITT als Reaktion auf mRNA-Impfstoffe auslöst. Tatsächlich wurde experimentell nachgewiesen, dass die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des Spike-Proteins an PF4 bindet (Passariello et al., 2021).

Der der HIT zugrundeliegende Mechanismus ist gut erforscht, unter anderem durch die Verwendung von humanisierten Mausmodellen. Interessanterweise exprimieren menschliche Thrombozyten, nicht aber die von Mäusen, den FcγRIIA-Rezeptor, der auf PF4/Heparin/IgG-Komplexe durch eine Tyrosinphosphorylierungskaskade reagiert und so die Thrombozytenaktivierung auslöst. Nach der Aktivierung setzen die Thrombozyten Granula frei und bilden gerinnungsfördernde Mikropartikel. Außerdem nehmen sie Kalzium auf, aktivieren die Proteinkinase C, verklumpen zu Mikrothromben und lösen über die Calpain-Aktivierung eine Zelltodkaskade aus. Diese aktivierten Thrombozyten setzen PF4 in den extrazellulären Raum frei und unterstützen damit einen Teufelskreis, da dieses zusätzliche PF4 auch an Heparin und IgG-Antikörper bindet und so die Thrombozytenaktivierung weiter fördert. FcγRIIA spielt also eine zentrale Rolle im Krankheitsprozess (Nevzorova et al., 2019).

Studien an Mäusen, die den menschlichen FcγRIIA-Rezeptor exprimieren, haben gezeigt, dass diese transgenen Mäuse viel anfälliger für Thrombozytopenie sind als ihre Wildtyp-Pendants (McKenzie et al., 1999). Es wird vermutet, dass Blutplättchen eine wichtige Rolle bei der Beseitigung von Antikörper-Antigen-Komplexen spielen, indem sie das Antigen in Thromben einschließen und/oder in die Milz transportieren, wo es von Immunzellen entfernt wird. Die Thrombozyten werden bei diesem Prozess natürlich schnell verbraucht, was dann zu einer niedrigen Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) führt.

Thrombozyten zirkulieren normalerweise mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von nur fünf bis neun Tagen, so dass sie ständig im Knochenmark synthetisiert und in der Milz abgebaut werden. An Antikörper gebundene Blutplättchen wandern nach ihrer Aktivierung durch Fcγ-Rezeptoren in die Milz, wo sie von Makrophagen aufgefangen und

durch Phagozytose entfernt werden (Crow und Lazarus, 2003). Etwa ein Drittel aller Blutplättchen des Körpers befindet sich in der Milz. Da die mRNA-Impfstoffe von Immunzellen, die zunächst von der Injektionsstelle im Armmuskel angezogen werden, in die Milz getragen werden, besteht eine große Chance, dass dendritische Zellen in der Milz, die das Spike-Protein synthetisieren, Spike-Glykoprotein-haltige Exosomen freisetzen. Man kann vermuten, dass die Aktivierung der Blutplättchen nach der Bildung eines P4F/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, die von menschlichen Zellen, die dem SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein ausgesetzt waren, stark exprimiert wurden, miR-148a war. miR-148a hat experimentell gezeigt, dass es die Expression eines Proteins unterdrückt, das eine zentrale Rolle bei der Regulierung der FcγRIIA-Expression auf Blutplättchen spielt. Dieses Protein, der so genannte T-Zell-Ubiquitin-Ligand-2 (TULA-2), hemmt spezifisch die Aktivität des Fcγ-Rezeptors der Blutplättchen. miR-148a zielt auf die TULA-2-mRNA und reguliert ihre Expression herunter. Somit erhöht miR-148a, das in Exosomen vorhanden ist, die von Makrophagen freigesetzt werden, die durch den Impfstoff zur Synthese von SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein gezwungen werden, das Risiko einer Thrombozytopenie als Reaktion auf Immunkomplexe, die durch das Spike-Glykoprotein-Antigen und gegen das Spike-Glykoprotein gebildete IgG-Antikörper entstehen.

11. PPAR-α, Sulfatid und Lebererkrankungen

Wie bereits erwähnt, haben Mishra und Banerjea (2021) in einem Experiment nachgewiesen, dass das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein die Freisetzung von Exosomen auslöst, die microRNAs enthalten, welche die IRF9-Synthese spezifisch beeinträchtigen. In diesem Abschnitt werden wir zeigen, dass eine der Folgen der Unterdrückung von IRF9 eine verminderte Sulfatidsynthese in der Leber ist, die durch den Kernrezeptor Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor α (PPAR-α) vermittelt wird.

Sulfatide sind wichtige Sphingoglykolipide im Säugetierserum, die hauptsächlich von der Leber synthetisiert und ausgeschieden werden (Lu et al., 2019). Sie sind die einzigen sulfonierten Sphingolipide im Körper. Sulfatide werden in einem zweistufigen Prozess gebildet, der die Umwandlung von Ceramid in Galaktocerebrosid und dessen anschließende Sulfatierung umfasst. Sulfatide werden auf der Oberfläche von Blutplättchen, Erythrozyten und Lymphozyten gebildet. Sulfatide im Serum haben sowohl eine gerinnungshemmende als auch eine blutplättchenaktivierende Funktion. Das Enzym in der Leber, das Sulfatide synthetisiert, die Cerebrosid-Sulfotransferase, wird nachweislich durch die Aktivierung von PPAR-α in Mäusen induziert (Kimura et al., 2012). Daher führt eine verminderte Expression von PPAR-α zu Sulfatidmangel.

PPAR-α-Liganden wirken entzündungshemmend und antifibrotisch, während ein PPAR-α-Mangel zu Lebersteatose, Steatohepatitis, Steatofibrose und Leberkrebs führt (Wang et al., 2020b). Im Jahr 2019 führte ein Forscherteam in Japan ein Experiment mit Mäusen durch, die ein defektes Gen für PPAR-α hatten (Lu et al., 2019). Wenn diese Mäuse mit einer cholesterinreichen Diät gefüttert wurden, neigten sie zu einer übermäßigen Anhäufung von Triglyceriden und zu verstärkten Entzündungen und oxidativem Stress in der Leber sowie zu erhöhten Werten von Gerinnungsfaktoren. Außerdem wiesen die

Mäuse sowohl in der Leber als auch im Serum verminderte Sulfatidwerte auf. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Cholesterinüberladung ihre toxischen Wirkungen zum Teil durch die Verstärkung der Thrombose infolge eines abnormalen hepatischen Lipidstoffwechsels und oxidativen Stresses entfaltet. Sie zeigten, dass PPAR- α diese toxischen Wirkungen durch die Transkriptionsregulierung von Gerinnungsfaktoren und die Hochregulierung der Sulfatidsynthese abschwächen kann, zusätzlich zu seiner Wirkung bei der Verbesserung von Lebererkrankungen. Sie schlugen vor, dass Therapien wie Fibrate, die auf die Aktivierung von PPAR- α 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 anderen Organen (Bahl et al., 2017). Es besteht also die Möglichkeit, dass der Impfstoff IRF9 in der Leber unterdrückt. IRF9 wird in Hepatozyten stark exprimiert und interagiert dort mit PPAR- α , wodurch PPAR- α -Zielgene aktiviert werden. Eine Studie mit IRF9-Knockout-Mäusen zeigte, dass diese Mäuse Steatose und hepatische Insulinresistenz entwickelten, wenn sie einer fettreichen Ernährung ausgesetzt wurden. Im Gegensatz dazu verbesserte die adenovirale Überexpression von IRF9 in der Leber fettleibiger Mäuse die Insulinsensitivität und verringerte Steatose und Entzündungen (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- α durch die Herunterregulierung von IRF9 und die daraus resultierende verminderte Sulfatidsynthese in der Leber.

12. Guillain-Barré-Syndrom und neurologische Verletzungssyndrome

Das GBS ist eine akute entzündliche demyelinisierende Neuropathie, die mit einer lang anhaltenden Morbidität und einem hohen Sterberisiko verbunden ist (Créange, 2000). Bei der Krankheit handelt es sich um einen Autoimmunangriff auf die Nerven, der mit der Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen einhergeht.

Das GBS ist häufig mit Autoantikörpern gegen Sulfatid und andere Sphingolipide verbunden (Ilyas et al., 1991). Aktivierte T-Zellen produzieren Zytokine als Reaktion auf die Antigenpräsentation durch Makrophagen, und diese Zytokine können durch Epitopspreading die Produktion von Autoantikörpern auslösen (Vanderlugt und Miller, 2002). Die Antikörper wiederum lösen eine Komplementaktivierung aus, die eine Demyelinisierung und axonale Schädigung verursacht, was zu schweren Verletzungen der peripheren Neuronen führt (Kuwahara und Kusunoki, 2018). Das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein bindet nachweislich an Heparansulfat, einen sulfatierten Aminosäurekomplex, der der sulfatierten Galaktose in Sulfatid ähnelt (Kalra und Kandimalla, 2021). Es ist also denkbar, dass das Spike-Glykoprotein auch an Sulfatid bindet und dies 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 mit der Zeit zu einem systemischen

Sulfatidmangel. Sulfatidmangel kann große Auswirkungen auf das Gehirn und das Nervensystem haben. Zwanzig Prozent der Galaktolipide, die in der Myelinscheide vorkommen, sind Sulfatide. Sulfatid ist ein wichtiger Bestandteil des Nervensystems und kommt in besonders hohen Konzentrationen in der Myelinscheide sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems vor. Ein Mangel an Sulfatid kann zu Muskelschwäche, Zittern und Ataxie führen (Honke, 2013), die häufige Symptome des 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 der Axone zu erhalten. Im Laufe der Zeit entwickeln sie überflüssige, nicht verdichtete und degenerierende Myelinscheiden sowie eine sich verschlechternde Struktur an den Ranvier-Knoten in den Axonen, was zum Verlust einer funktionsfähigen axoglialen Verbindung führt (Marcus et al., 2006).

Angiotensin II (Ang II) hat nicht nur tiefgreifende Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern spielt auch eine Rolle bei Entzündungen im Gehirn, die zu neurodegenerativen Erkrankungen führen (Lanz. et al., 2010). Das Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2 enthält eine einzigartige Furin-Spaltstelle, die in SARS-CoV nicht vorkommt und die es dem extrazellulären Enzym Furin ermöglicht, das S1-Segment des Spike-Glykoproteins abzutrennen und in den Blutkreislauf freizusetzen (Letarov et al., 2021). Es wurde nachgewiesen, dass S1 bei Mäusen die Blut-Hirn-Schranke überwindet (Rhea et al., 2021). S1 enthält eine rezeptorbindende Domäne, die sich an die ACE2-Rezeptoren bindet und sie dadurch außer Kraft setzt. Wenn die ACE2-Rezeptor-Signalisierung reduziert wird, steigt die Ang II-Synthese. Neuronen im Gehirn besitzen ACE2-Rezeptoren, die durch S1, das von Spike-Glykoprotein-haltigen Exosomen oder Spike-Glykoprotein-produzierenden Zellen, die die Nanopartikel in den Impfstoffen aufgenommen haben, freigesetzt wird, gestört werden können. Ang II verstärkt die TLR4-vermittelten Signale in den Mikroglia, was zu einer Aktivierung der Mikroglia führt und die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies im paraventriculären Kern des Gehirns erhöht, was zu Gewebeschäden führt (Rodriguez-Perez et al., 2015).

Erhöhte Ang-II-Spiegel sind ein kausaler Faktor bei der Neurodegeneration des Sehnervs und verursachen eine Sehnervenentzündung, die zu einem schweren irreversiblen Sehverlust führen kann (Guo et al., 2017). In mehreren Fallberichten wurden Fälle von Sehnervenentzündung beschrieben, die kurz nach der mRNA-Impfung gegen COVID-19 auftraten (Maleki, 2021; Barone et al., 2021). Auch andere schwächende neurologische Erkrankungen treten kurz nach der Impfung auf, wobei ein kausaler Zusammenhang vermutet wird. In einer europäischen Fallstudie, in der neurologische Symptome nach der COVID-19-Impfung untersucht wurden, wurden 21 Fälle festgestellt, die im Durchschnitt innerhalb von 11 Tagen nach der Impfung auftraten. Die Fälle hatten unterschiedliche Diagnosen, darunter zerebrale Sinusthrombose, demyelinisierende Erkrankungen des Nervensystems, entzündliche periphere Neuropathien, Myositis, Myasthenie, limbische Enzephalitis und Riesenzellarteriitis (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 entwickelten. Vier von ihnen hatten eine (kontrollierte) MS in der Vorgeschichte, 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 unter audiovestibulären Symptomen wie Hörverlust, vestibulären Störungen und Tinnitus litten (Jeong et al., 2021). Die Autoren wiesen nach, dass menschliches Innenohrgewebe ACE2, Furin und die Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2) exprimiert, was den Eintritt des Virus erleichtert. Sie zeigten auch, dass SARS-CoV-2 bestimmte Zelltypen des menschlichen Innenohrs infizieren kann.

Eine andere Studie, die das Potenzial des SARS-CoV-2-Virus zur Infektion des Ohrs untersuchte, untersuchte speziell die Expression des Rezeptors ACE2 und der Enzyme Furin und TM-PRSS2 in verschiedenen Zelltypen im Mittel- und Innenohr von Mäusen. Sie fanden heraus, dass ACE2 und Furin "diffus in der Eustachischen Röhre, den Mittelohrräumen und der Hörschnecke vorhanden sind, was darauf hindeutet, dass diese Gewebe für eine SARS-CoV-2-Infektion anfällig sind." (Uranaka et al., 2021). Tinnitus wird positiv mit Bluthochdruck in Verbindung gebracht, der durch erhöhte Ang-II-Spiegel ausgelöst wird (Rodrigues Figueiredo et al., 2016).

Kopfschmerzen sind eine sehr häufige unerwünschte Reaktion auf die COVID-19 mRNA-Impfstoffe, insbesondere bei Menschen, die ohnehin schon anfällig für Kopfschmerzen sind. In einer Studie, die auf einem Fragebogen mit 171 Teilnehmern basierte, wurde festgestellt, dass die Häufigkeit von Kopfschmerzen nach der ersten Impfung bei 20,5 % lag und nach der zweiten Impfung auf 45,6 % anstieg (Sekiguchi et al., 2021). In einer Fallstudie wurde eine 37-jährige Frau beschrieben, die nach der zweiten Impfung mit dem mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNtech 11 Tage lang unter einer lähmenden Migräneattacke litt (Consoli et al., 2021).

Steroide werden häufig als Zusatztherapie zur Behandlung von Migräne eingesetzt (Huang et al., 2013). Dexamethason und andere Steroide stimulieren die PPAR- α -Rezeptoren in der Leber über den Steroidrezeptor und gleichen so die Auswirkungen der IRF9-Unterdrückung aus (Lemberger et al., 1994). Eine Theorie zur Entstehung von Migräne geht von einer veränderten Verarbeitung von Sinneseindrücken im Hirnstamm aus, vor allem von Trigeminusneuronen (Dodick und Silberstein, 2006). Der Trigeminusnerv befindet sich in unmittelbarer Nähe des Vagusnervs im Hirnstamm, so dass Spike-Glykoprotein-tragende Exosomen ihn leicht über den Vagusweg erreichen könnten. Die Magnetresonanztomographie hat gezeigt, dass strukturelle Veränderungen im Trigeminusnerv, die eine abweichende Mikrostruktur und Demyelinisierung widerspiegeln, ein charakteristisches Merkmal von Menschen sind, die unter häufigen Migränekopfschmerzen leiden (Mungoven et al., 2020). Ein möglicher Faktor, der entweder mit der SARS-CoV-2-Infektion oder der mRNA-Impfung zusammenhängt, ist ein übermäßiger Ang II-Spiegel im Hirnstamm, der auf die Hemmung der ACE2-Rezeptoren durch das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein zurückzuführen ist. ACE-Hemmer und Ang-II-Rezeptorantagonisten sind zu beliebten Medikamenten zur Off-Label-Behandlung von Migränekopfschmerzen geworden (Tronvik et al., 2003; Nandha und Singh, 2012). Migränekopfschmerzen könnten also sowohl durch die Störung der ACE2-Rezeptoren durch das Spike-Glykoprotein als auch durch die Zerstörung der Myelinscheide, die wichtige Gesichtsnerven bedeckt, durch eine Entzündungsreaktion der Mikroglia und den Verlust von Sulfatid entstehen. Die Quelle dieses Spike-Glykoproteins könnte entweder exogen oder endogen sein.

13. Bellsche Lähmung

Die Bell'sche Lähmung ist eine häufige kraniale Neuropathie, die eine einseitige Gesichtslähmung verursacht. Sogar in den klinischen Phase-III-Studien fiel die Bell-Lähmung auf: In der Behandlungsgruppe traten sieben Fälle auf, in der Placebogruppe dagegen nur einer (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 Taubheitsgefühl und Kribbeln im Arm und anschließenden Symptomen einer Bell'schen Lähmung entwickelte. Eine häufige Ursache der Bell-Lähmung ist die Reaktivierung einer Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus im Bereich des Ganglion geniculi (Eviston et al., 2015). Dies wiederum kann durch eine Unterbrechung der Typ-I-IFN-Signalübertragung verursacht werden.

14. Myokarditis

In den Medien wurde viel darüber berichtet, dass COVID-19-Impfstoffe Myokarditis und Perikarditis verursachen, wobei das Risiko insbesondere für Männer unter 50 Jahren erhöht ist (Simone et al., 2021; Jain et al., 2021). Das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein verletzt nachweislich die Herzperizyten, die die Kapillaren und die Herzmuskelzellen unterstützen (Avolio et al., 2020). Herzmuskelentzündung wird mit der Aktivierung von Blutplättchen in Verbindung gebracht, so dass dies ein Faktor sein könnte, der bei der Reaktion auf die Impfstoffe eine Rolle spielt (Weikert et al., 2002). Ein weiterer Faktor könnte jedoch mit den Exosomen zusammenhängen, die von Makrophagen freigesetzt werden, die die mRNA-Nanopartikel aufgenommen haben, sowie mit den spezifischen microRNAs, die in diesen Exosomen zu finden sind.

In einer Studie mit Patienten, die an der schweren COVID-19-Krankheit leiden, wurde speziell die Expression zirkulierender microRNAs im Vergleich zu Grippepatienten und gesunden Kontrollpersonen untersucht. Eine mikroRNA, die in Verbindung mit COVID-19 durchgängig hochreguliert war, war miR-155, und die Autoren vermuteten, dass sie ein Prädiktor für chronische Herzmuskelschäden und Entzündungen sein könnte. Im Gegensatz dazu war die Influenza-Infektion nicht mit einer erhöhten miR-155-Expression verbunden. Sie schlossen daraus: "In unserer Studie wurden bei COVID-19-Patienten signifikant veränderte Spiegel kardialer miRs [microRNAs] festgestellt, was auf einen starken Zusammenhang zwischen COVID-19 und 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-Werte bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Außerdem wiesen diejenigen mit stärker verengten Arterien (nach einem Gensini-Score) höhere Werte auf als diejenigen mit einer geringeren Erkrankung (Qiu und Ma, 2018).

Wichtig ist, dass Exosomen eine Rolle bei Entzündungen im Zusammenhang mit Herzerkrankungen spielen. Während eines Herzinfarkts wird miR-155 in Makrophagen im Herzmuskel stark hochreguliert und in Form 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 Fibroblastenproliferation fördern. Die daraus resultierende Beeinträchtigung führt zu einer Herzruptur (Wang et al., 2017b).

Wir haben bereits besprochen, wie das S1-Segment des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins von Furin gespalten und in den Blutkreislauf freigesetzt werden kann. Es bindet sich über seine Rezeptorbindungsdomäne (RBD) an die ACE2-Rezeptoren und hemmt so deren Funktion. Da ACE2 Ang II abbaut, führt die Deaktivierung von ACE2 direkt zu einer Überexpression von Ang II, wodurch sich das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiter erhöht. Die Ang-II-induzierte Vasokonstriktion ist ein unabhängiger Mechanismus, der dauerhafte Herzmuskelschäden hervorruft, auch wenn keine Koronarobstruktion vorhanden ist. Wiederholte Episoden einer plötzlichen Verengung einer Herzerterie aufgrund von Ang II können schließlich zu Herzversagen oder plötzlichem Tod führen (Gavras und Gavras, 2002). Es wurden bereits tödliche Fälle nach der COVID-19-Impfung beschrieben (Choi et al., 2021; Verma et al., 2021).

Die Unterdrückung von ACE2 wurde bereits in Studien über das ursprüngliche SARS-CoV-Virus festgestellt. Eine Autopsiestudie an Patienten, die dem SARS-CoV erlagen, zeigte, dass die ACE2-Hemmung eine wichtige Rolle bei der Förderung von Herzschäden spielt. In 35% von 20 autopsierten menschlichen Herzproben von verstorbenen Patienten wurde SARS-CoV-Virus-RNA nachgewiesen. Bei den Patienten, deren Herzen mit SARS-CoV infiziert waren, wurde ein deutlicher Anstieg der Makrophageninfiltration festgestellt, der mit einer Schädigung des Herzmuskels einherging. 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 (FDA) ist eine unvollkommene, aber wertvolle Ressource, um mögliche unerwünschte Wirkungen von Impfstoffen zu erkennen. VAERS ist ein nationales Frühwarnsystem, das in Zusammenarbeit zwischen der CDC und der FDA eingerichtet wurde, um mögliche Sicherheitsprobleme bei in den USA zugelassenen Impfstoffen zu erkennen. Laut CDC ist es "besonders nützlich, um ungewöhnliche oder unerwartete Muster bei der Meldung von unerwünschten Ereignissen zu erkennen, die auf ein mögliches Sicherheitsproblem bei einem Impfstoff hinweisen könnten." (<https://vaers.hhs.gov/about.html>) Selbst die CDC räumt ein, dass die an VAERS gemeldeten unerwünschten Ereignisse "nur einen kleinen Teil der tatsächlichen unerwünschten Ereignisse" darstellen (Vaers Home, 2021). In einem viel zitierten Bericht wird festgestellt, dass weniger als 1 % aller impfstoffbezogenen unerwünschten Ereignisse an VAERS gemeldet werden (Lazarus et al., 2010). Diese Behauptung wird jedoch nicht zitiert, so dass die Grundlage für diese Behauptung unklar ist. Rose (2021) veröffentlichte eine viel differenziertere Analyse der VAERS-Daten und schätzt die Untererfassung auf das 31-fache (Rose, 2021). Es ist zwar unmöglich, die Untererfassung genau zu bestimmen, aber die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die Untererfassung in den VAERS-Daten sehr stark ausgeprägt ist. Die folgenden Informationen sind vor diesem Hintergrund zu verstehen.

Bei der Auswertung von VAERS nach "Signalen", die auf unerwünschte Reaktionen (AEs)

auf mRNA-Impfungen hinweisen könnten, erkennen wir an, dass keine Meldung an VAERS einen kausalen Zusammenhang mit der Impfung herstellt. Dennoch wird die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs durch die von uns beschriebenen Kausalpfade und den starken zeitlichen Zusammenhang zwischen den Impfungen und den gemeldeten Nebenwirkungen gestärkt. Nahezu 60 % aller mit der mRNA-Injektion verbundenen AEs 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>).

Bei der Analyse der VAERS-Daten sind zwei wichtige Punkte zu beachten. Erstens können nicht nur Angehörige der Gesundheitsberufe, sondern auch die Öffentlichkeit Berichte an VAERS schicken. Die Öffentlichkeit ist möglicherweise nicht in der Lage, ein Symptom angemessen zu bewerten, um festzustellen, ob es einen VAERS-Eintrag wert ist. Eine zweite Warnung ist, dass der öffentliche Zugang auch die Möglichkeit eröffnet, dass Impfgegner das VAERS mit Falschmeldungen füllen, um das Risiko von Impfschäden zu übertreiben.

Eine Zwischenanalyse der bereits erwähnten Todesfälle ergab, dass in 67 % der analysierten Meldungen Angestellte des Gesundheitswesens als VAERS-Melder auftraten (Nandha und Singh, 2012), was darauf schließen lässt, dass ein großer Teil der VAERS-Meldungen von medizinischen Fachkräften und nicht von der Öffentlichkeit eingereicht wird. Dieser Befund widerlegt auch die Annahme, dass Impfgegner/innen eine übermäßige Anzahl von unerhörten Meldungen über Impfschäden einreichen.

Alle in diesem Abschnitt berichteten Daten wurden durch Abfrage der Online-Ressource <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> ermittelt. 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 wurden mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht. Bemerkenswert ist, dass bei nur 14 % der COVID-19-Todesfälle, die bis Juni 2021 von VAERS gemeldet wurden, eine Impfung als Ursache ausgeschlossen werden konnte (McLachlan et al., 2021). Dies deutet stark darauf hin, dass diese noch nie dagewesenen Impfstoffe ungewöhnliche Mechanismen der Toxizität aufweisen, die weit über das hinausgehen, was man bei herkömmlichen Impfstoffen beobachten kann.

Um die Bedeutung der unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen zu charakterisieren, konzentrierten wir uns auf die Ereignisse im Jahr 2021 und verglichen die Anzahl der Ereignisse im Feld "SYMPTOM" für die COVID-19-Impfstoffe mit der Gesamtzahl für dasselbe Symptom für alle Impfstoffe im selben Jahr. Insgesamt wurden im Jahr 2021 in VAERS 737.689 Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen gemeldet, das sind schockierende 93 % aller im selben Jahr für alle Impfstoffe gemeldeten Fälle. Wir erkennen zwar an, dass einige der COVID-19-Impfstoffe auf der DNA-Vektor-Technologie und nicht auf der mRNA-Technologie basieren, aber diese Klasse (z. B. der Impfstoff von Johnson & Johnson) macht weniger als 9 % der COVID-19-Meldungen aus, und ihr Reaktionsprofil ist dem der mRNA-Impfstoffe sicherlich viel ähnlicher als dem aller anderen Impfstoffe.

Die Gesamtzahl der Berichte über unerwünschte Ereignisse bei COVID-19-Injektionen ist

weitaus höher als die kumulierte Zahl der jährlichen Berichte über unerwünschte Ereignisse bei Impfstoffen in allen früheren Jahren zusammen, wie Rose (2021) zeigt. Der Grippeimpfstoff ist ein guter Vergleich. Wenn man bedenkt, dass das Protokoll für die mRNA-Impfstoffe zwei Dosen vorschreibt und dass viele dazu überredet wurden, auch eine Auffrischungsimpfung zu erhalten, ist klar, dass die schiere Anzahl der verabreichten COVID-19-Impfstoffe im Vergleich zu anderen Impfstoffen sehr hoch ist. Wir können abschätzen, wie viel Prozent der Nebenwirkungen im Jahr 2021 auf die COVID-19-Impfstoffe zurückzuführen sein werden, wenn die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung ähnlich hoch ist wie bei der Grippeimpfung. Der CDC zufolge haben 52% der US-Bevölkerung im Jahr 2021 eine Grippeimpfung erhalten. Auf der Website USAFacts werden die Prozentsätze der US-Bevölkerung, die eine, zwei oder drei Dosen des COVID-19-Impfstoffs erhalten haben, in Abhängigkeit von der Zeit angegeben (siehe: <https://usafacts.org/visualizations/covid-vaccine-tracker-states/>). Die Zahlen, die sie für den 30. Dezember 2021 angeben, lauten: 73% Einzeldosis, 62% vollständig geimpft und 21% aufgefrischt. Das ergibt eine Gesamtzahl von 156% der Bevölkerung, die mit COVID-19 geimpft wurde. Das sind genau dreimal so viele COVID-Impfungen wie Grippeimpfungen.

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 auf die USA beschränkten VAERS-Daten von 2021 ablesen. Die Ergebnisse lauten: COVID-19: 737.587, FLU: 9.124, und ALL: 792.935. Zunächst können wir feststellen, dass 93% aller gemeldeten Ereignisse mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung stehen. Wenn wir die Zahlen für COVID-19 herausnehmen und durch die dreifache Anzahl der Grippeimpfungen ersetzen (da COVID-19-Impfstoffe dreimal so oft verabreicht wurden), ergibt sich, dass 32,6 % aller Ereignisse auf COVID-19 hätten entfallen müssen, was mit dem tatsächlichen Ergebnis von 93 % verglichen werden kann. Daraus können wir schließen, dass jedes Ereignis, das bei COVID-19-Impfstoffen mehr als 93 % so häufig auftritt wie bei allen anderen Impfstoffen, als potenzielle toxische Wirkung dieser Impfstoffe besonders bedeutsam ist. Schließlich stellen wir fest, dass für COVID-19-Impfstoffe 27 Mal so viele Meldungen vorliegen, wie zu erwarten wären, wenn die Nebenwirkungen mit denen des Grippeimpfstoffs vergleichbar wären.

15.1. VAERS-Daten, die auf Nervenschäden und eine Beteiligung des Vagusnervs hinweisen

Tabelle 1 listet eine Reihe von Symptomen in VAERS auf, die mit einer Entzündung oder Schädigung verschiedener Hauptnerven des Körpers, insbesondere derjenigen im Kopf, in Verbindung gebracht werden können. Auffallend ist, dass 96 bis 98 % der Meldungen im Jahr 2021 im Zusammenhang mit diesen schwächenden Erkrankungen auf COVID-19-Impfstoffe entfielen. Es gab fast 100.000 Fälle von Übelkeit oder Erbrechen, die häufige Symptome einer Stimulation oder Schädigung des Vagusnervs sind (Babic und Browning, 2014). 14.701 Fälle von Synkope, die mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht wurden, machten 96,3 % aller Fälle von Synkope aus - ein bekanntes Merkmal einer Vagusnervstörung (Fenton et al., 2000). Es gab 3.657 Fälle von Anosmie (Geruchsverlust), was eindeutig beweist, dass das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein aus der Injektion in den Arm den Geruchsnerve erreicht hat. Dyspnoe (Kurzatmigkeit) hängt mit der

Beeinträchtigung des Vagusnervs in der Lunge zusammen, 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 damit verbundenen Hauptnerven verursacht werden könnten, mit Angabe der Gesamtzahlen für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe.

[Tabelle 1 siehe Website:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X?via%3Dihub>]

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

15.2. VAERS-Daten zu Herz und Leber

In diesem Papier haben wir sowohl das Herz als auch die Leber als Organe identifiziert, bei denen eine Beeinträchtigung durch die mRNA-Impfstoffe zu erwarten ist. Die VAERS-Datenbank zeigt ein starkes Signal für beide Organe. Tabelle 2 zeigt die Statistiken für 2021 zu den wichtigsten Erkrankungen des Herzens, darunter Myokarditis, Herzstillstand (Herz-, Kardiorespirations- und Sinusarrest), Arrhythmie (einschließlich supraventrikulärer, nodaler, Sinus-, Tachyarrhythmie und ventrikulärer Arrhythmie), Herzinfarkt (einschließlich akuter und stiller) und Herzversagen (einschließlich akuter, chronischer und kongestiver). Insgesamt gab es 8.090 COVID-19-Ereignisse im Zusammenhang mit diesen Herzkrankheiten, was fast 98% aller Ereignisse für alle Impfstoffe gegen diese Symptome im Jahr 2021 entspricht.

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

[Tabelle 2 siehe Website:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X?via%3Dihub>]

Es ist schwierig, in VAERS alle Symptome zu finden, die mit Leberschäden in Verbindung gebracht werden, aber wir haben eine Anzahl ausgewählt, die hoch genug war, um von Interesse zu sein, und die eindeutig ernste Leberprobleme darstellen. Insgesamt gab es 731 Ereignisse in diesen Kategorien für COVID-19-Impfstoffe, wie in Tabelle 3 dargestellt. Das sind mehr als 97 % aller Fälle, die im Jahr 2021 mit einem Impfstoff in Verbindung gebracht wurden.

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

[Tabelle 3 siehe Website:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X?via%3Dihub>]

15.3. VAERS-Daten im Zusammenhang mit Thrombose

In VAERS gab es 78 eindeutige Symptome im Zusammenhang mit Thrombose, wobei verschiedene Arterien und Venen angegeben wurden. Tabelle 4 zeigt die neun Symptome mit der höchsten Anzahl von insgesamt 7.356 Ereignissen. Wir untersuchten das Zeitintervall für die drei wichtigsten Symptome (Thrombose, tiefe Venenthrombose und Lungenthrombose) und stellten fest, dass sie alle eine starke Spitze im Bereich von 15 bis 30 Tagen nach dem Auftreten (Zeit nach der Impfung) aufweisen. Dies deckt sich mit einer starken Spitze bei der lebensbedrohlichen Lungenembolie, die ebenfalls im Zeitraum von 15-30 Tagen auftritt. Insgesamt würde bei diesen neun thrombotischen Symptomen eine Zufallsstichprobe aus dem Jahr 2021 in 98,7 % der Fälle einen COVID-Impfstoff gegenüber einem anderen Impfstoff ergeben. Die 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, mit Gesamtzahlen für COVID-19-Impfstoffe und für alle Impfstoffe. Die Lungenembolie, ein sehr verwandtes Symptom, ist ebenfalls aufgeführt.

[Tabelle 4 siehe Website:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X?via%3Dihub>]

15.4. VAERS-Daten im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse für mehrere Krankheiten aufgeführt, die mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Eine eingeschränkte Mobilität kann durch die Parkinson-Krankheit verursacht werden, und für die Impfstoffe 2021 und COVID-19 wurden 8.975 Fälle gemeldet. 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. Auch wenn die Zahlen gering sind, wurden die meisten Fälle in VAERS mit den COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht. Die Anosmie, die auch in der Tabelle über den Vagusnerv enthalten ist, ist besonders interessant, weil sie ein bekanntes Frühsymptom der Parkinson-Krankheit ist und auch ein gut identifiziertes Merkmal der SARS-CoV-2-Infektion ist. 99,5 % der Fälle mit Anosmie als Symptom wurden mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht. Insgesamt wurden die Symptome in dieser Tabelle in fast 95 % der Fälle mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht.

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

[Tabelle 5 siehe Website:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X?via%3Dihub>]

5.5. VAERS-Signal für Krebs

Bei Krebs handelt es sich um eine Krankheit, bei der es im Allgemeinen Monate oder sogar Jahre dauert, bis sich aus einer anfänglichen bösartigen Umwandlung in einer Zelle eine klinisch anerkannte Erkrankung entwickelt. Da die VAERS-Meldungen über unerwünschte Ereignisse hauptsächlich innerhalb des ersten Monats oder sogar der ersten Tage nach der Impfung erfolgen (Rose, 2021), scheint es wahrscheinlich, dass die Beschleunigung des Krebsfortschritts nach Impfungen ein schwer zu erkennendes Signal ist. Außerdem erwarten die meisten Menschen nicht, dass Krebs ein unerwünschtes Ereignis ist, das durch einen Impfstoff verursacht werden könnte, und geben daher keine Meldung ab, wenn kurz nach der Impfung Krebs auftritt. Wenn die mRNA-Impfungen jedoch zu einer weit verbreiteten Dysregulierung der Onkogenkontrolle, der Zellzyklusregulierung und der Apoptose führen, dann sollten die VAERS-Meldungen im Vergleich zu den anderen Impfstoffen einen Anstieg der Krebsfälle widerspiegeln, auch wenn die Zahlen gering sind, wie wir in unserem Beitrag dargelegt haben. Das Experiment, in dem die Beeinträchtigung der DNA-Reparaturmechanismen durch das SARS-CoV-2-Spike-Protein in einer In-vitro-Studie nachgewiesen wurde, liefert überzeugende Beweise dafür, dass die Impfstoffe die Rate der DNA-Mutationen beschleunigen und das Krebsrisiko erhöhen könnten (Jiang und Mei, 2021).

Bei unserer Analyse der Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko in VAERS haben wir uns auf zwei etwas unterschiedliche Ansätze konzentriert. Der eine, der in Tabelle 6 dargestellt ist, bestand darin, alle Begriffe zu erfassen, die eindeutig mit Krebs in Verbindung gebracht werden, nämlich "Krebs", "Lymphom", "Leukämie", "Metastase", "Karzinom" und "Neoplasma". Insgesamt fanden wir 1.474 Einträge, die diese Begriffe mit den COVID-19-Impfstoffen in Verbindung brachten. Das sind 96 % aller Einträge zu einem dieser Begriffe für einen Impfstoff in diesem Jahr.

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

[Tabelle 6 siehe Website:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X?via%3Dihub>]

Der ergänzende Ansatz bestand darin, Begriffe zu finden, die mit Krebs in bestimmten Organen zu tun haben, nämlich Brust-, Prostata-, Blasen-, Dickdarm-, Gehirn-, Lungen-, Bauchspeicheldrüsen- und Eierstockkrebs, wie in Tabelle 7 dargestellt. Obwohl die Zahlen allesamt gering sind, gab es für Brustkrebs (246 Fälle) mit Abstand die meisten Treffer, fast viermal so viele wie für Lungenkrebs, die zweithäufigste Krebsart. Alle Fälle von Bauchspeicheldrüsen-, Eierstock- und Blasenkrebs wurden mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht, bei keinem anderen Impfstoff gab es einen Fall. Insgesamt wurden 534 Fälle von Krebs bestimmter Organe mit COVID-19-Impfstoffen in Verbindung gebracht, das sind 97,3 % aller Fälle für alle Impfstoffe im Jahr 2021.

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

[Tabelle 7 siehe Website:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X?via%3Dihub>]

16. Schlussfolgerungen

Der öffentliche Gesundheitsapparat in den USA und auf der ganzen Welt hat die Sicherheit und Wirksamkeit der mRNA-Impfung gegen SARS-CoV-2 unentwegt betont. Die Wirksamkeit wird zunehmend angezweifelt, wie ein aktueller Brief von Günter Kampf (2021b) an das Lancet Regional Health zeigt. Kampf legte Daten vor, die zeigen, dass die Geimpften inzwischen genauso wahrscheinlich eine Krankheit verbreiten wie die Ungeimpften. Er schloss daraus: "Es scheint grob fahrlässig zu sein, die geimpfte Bevölkerung als mögliche und relevante Übertragungsquelle zu ignorieren, wenn man über Maßnahmen zur Kontrolle der öffentlichen Gesundheit entscheidet." Darüber hinaus könnte die Unzulänglichkeit der Phase-I-, II- und III-Studien zur Bewertung der mittel- und langfristigen Nebenwirkungen von mRNA-Gen-Impfstoffen über deren unterdrückende Wirkung auf die angeborene Immunität der Geimpften hinweggetäuscht haben.

In diesem Beitrag machen wir auf drei sehr wichtige Aspekte des Sicherheitsprofils dieser Impfungen aufmerksam. Der erste ist die umfassend dokumentierte Unterdrückung der angeborenen Immunität, vor allem durch die Unterdrückung von IFN- α und der damit verbundenen Signalkaskade. Diese Unterdrückung hat eine ganze Reihe von Folgen, zu denen nicht zuletzt die Reaktivierung latenter Virusinfektionen und die verminderte Fähigkeit zur wirksamen Bekämpfung künftiger Infektionen gehören. Zweitens wird das System zur Verhinderung und Erkennung genetisch bedingter bösartiger Veränderungen in den Zellen gestört, was dazu führen kann, dass Impfungen diese Veränderungen fördern. Drittens stört die mRNA-Impfung möglicherweise die intrazelluläre Kommunikation durch Exosomen und veranlasst Zellen, die Spike-Glykoprotein-mRNA aufzunehmen, dazu, hohe Mengen an Spike-Glykoprotein-tragenden Exosomen zu produzieren, was schwerwiegende entzündliche Folgen haben kann. Sollte eines dieser Potenziale voll ausgeschöpft werden, könnten die Auswirkungen auf Milliarden von Menschen auf der ganzen Welt enorm sein und zu der kurz- und langfristigen Krankheitslast beitragen, mit der unser Gesundheitssystem konfrontiert ist.

In Anbetracht des derzeit schnell wachsenden Bewusstseins für die vielfältigen Rollen von G4s bei der Regulierung der mRNA-Translation und der Ausscheidung durch Stressgranula hat die Zunahme von pG4s aufgrund der Anreicherung des GC-Gehalts als Folge der Codonoptimierung unbekannt, aber wahrscheinlich weitreichende Folgen. 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 Beeinträchtigung der wesentlichen Aktivitäten von RNA- und DNA-bindenden Proteinen zu bewerten.

Es ist wichtig, dass weitere Studien durchgeführt werden, um das Ausmaß der in diesem Artikel beschriebenen möglichen pathologischen Folgen zu bestimmen. Es ist nicht sinnvoll, diese Impfungen als Teil einer öffentlichen Gesundheitskampagne zu betrachten, ohne eine detaillierte Analyse der menschlichen Auswirkungen der potenziellen

Kollateralschäden durchzuführen. VAERS und andere Überwachungssysteme sollten so optimiert werden, dass sie Signale im Zusammenhang mit den von uns beschriebenen gesundheitlichen Folgen der mRNA-Impfung erkennen. Wir glauben, dass das verbesserte VAERS-Überwachungssystem, das in der Studie von Harvard Pilgrim Health Care, Inc. beschrieben wurde, aber leider nicht von der CDC unterstützt wird, in dieser Hinsicht ein wertvoller Anfang wäre (Lazarus et al., 2010).

Angesichts der großen Zahl von Personen, die mit dem SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoff geimpft wurden, und des breiten Spektrums der von uns beschriebenen Nebenwirkungen sind Milliarden von Menschenleben potenziell gefährdet. Wir fordern die öffentlichen Gesundheitsinstitutionen auf, mit Beweisen zu belegen, warum die in diesem Papier diskutierten Probleme für die öffentliche Gesundheit nicht relevant sind, oder anzuerkennen, dass sie es sind und entsprechend zu handeln. Darüber hinaus ermutigen wir alle Menschen, ihre eigenen Gesundheitsentscheidungen zu treffen und dabei diese Informationen mit einzubeziehen.

Beiträge der Autoren

S.S., G.N. und A.K. haben wesentlich zur Erstellung des ursprünglichen Entwurfs beigetragen. P.M. war an der redaktionellen Überarbeitung beteiligt.

[Referenzen und links siehe Website]