

Az mRNS oltás toxicitás

Michael, Palmer, MD

Sucharit Bhakdi, MD

Brian Hooker, PhD

Mary Holland, JD

Margot DesBois, BA

David Rasnick, PhD

Catherine Austin Fitts

Tartalomjegyzék

Előszó.....	6
Bevezető.....	8
1. fejezet:Bevezető.....	9
1.1 Az mRNS vakcinák alapjában károsak, vagy a megfigyelt károsodások véletlenszerűek?.....	10
1.2 Covid-19 vakcinák nem az egészségedről szólnak.....	10
1.3 A sürgősségi jóváhagyás intézményével történő visszaélés és a szabályozási biztosítékok lebontása	11
1.4 Miért készült el a könyv?	14
2. fejezet: Viroológia és Immunológia alapfogalmai.....	15
2.1 A vírus életciklusa.....	15
2.2 Vírusok elleni immunitás.....	21
2.3 Honnan eredeztethető a rendkívül változatos T és B sejtvonal készlet?	31
2.4 Az immunológiai memória.....	33
2.5.Keresztimmunitás.....	35
2.6. Igazából mely védelmi rendszerek tartják kontrol alatt a virális fertőzést: antitestek vagy citotoxikus T-sejtek?	37
2.7. A légúti vírusokra adott immunitás: szisztémásimmunitás a nyálkahártya immunitással szemben.....	39

2.8. Vakcinstratégiák.....	41
2.9. Függelék: A Pfizer klinikai vizsgálatainál talált csalások bizonyítékai.....	49
3. fejezet: A mRNS oltás okozta károsodás immunológiai mechanizmusai.....	51
3.1. Az mRNS oltások az egész szervezetünkben eloszlának és hangsúlyosan érintik az ereket.....	51
3.2. A tüskefehérje kifejeződése a szervezetben széleskörű és hosszan tartó.....	53
3.3 Az mRNS oltásokban lévő LNP-k (lipidnanorészecskék) kikerülik az immunrendszer „radarját”.....	55
3.4 Autoimmun betegségek kiváltása.....	57
3.5. Vakcina által kiváltott immunszpresszió.....	61
3.6. Az mRNS oltások alapvető károsító mechanizmusa általánosítható.....	63
4. fejezet: Az mRNS oltások káros hatásainak patológiai bizonyítékai.....	65
4.1. A hisztopatológia kulcsfontosságú technikái.....	65
4.2. Bizonyítékok forrásai.....	68
4.3. Az mRNA oltás által kiváltott vaszkulitisz (érgyulladás).....	68
4.4 Szervspecifikus sejtek és szövetek elleni immun támadás.....	75

5. fejezet: Az mRNS vakcinák farmakokinetikája és lipid toxicitása.....	92
5.1. A lipidnanorészecskék szerkezete és funkciója.....	92
5.2. Az mRNA vakcinák farmakokinetikája.....	100
5.3. Lipid nanorészecskék toxicitása.....	107
5.4. Függelék: Bizonyíték a COVID-19 mRNS vakcinák alacsony minőségű gyártására	112
6. mRNS vakcinák genotoxicitása.....	117
6.1. Szintetikus kationos lipidek genotoxicitása.....	118
6.2. A vakcina mRNS -szekvenciáinak visszafordítása DNS- re.....	120
6.3. Szennyező plazmid DNS a Pfizer és a Moderna RNS vakcináiban.....	126
6.4. Ismert és valószínűsíthető kockázatok, amelyeket a nem-saját DNS másolatok jelentenek.....	127
7. fejezet: A Covid-19 mRNS oltásmellékhatások eseményeinek epidemiológiája.....	132
7.1. Bevezetés.....	132
7.2. Általános mellékhatások, súlyos mellékhatások, halálok, kórházi ellátást igénylő esetek és életet veszélyeztető történetek	133
7.3. Kardiális történetek.....	137
7.4. Thrombotikus események.....	144
7.5. Neurológiai történetek.....	145
7.6. Immunológiai történetek.....	148
7.7. Reprodukciós mellékhatások.....	149
7.8. Következtetés.....	153

8. fejezet: AIDS és HIV: Az orvostudomány meghamisításának és alásásának tervezete.....	154
8.1. Az AIDS nem viselkedik úgy, mint egy új fertőző betegség.....	156
8.2. Az AIDS és a kábítószer abúzus.....	157
8.3. A HIV/AIDS hipotézis tudományos kritikája Peter Duesberg által.....	158
8.4. A HIV nem szexuálisan terjed.....	159
8.5. Kary Mullis kutatása azon bizonyítékért, hogy a HIV okozza az AIDS-t.....	160
8.6. A disszidens keresztre feszítése.....	161
8.7. AIDS Afrikában.....	163
8.8. Thabo Mbeki balvégzetű kísérlete, hogy az AIDS igazságára bukkanjon.....	165
8.9. Néhány bizonyíték, mely az AIDS ortodoxiát kihívások elé állítja.....	169
9. fejezet: Összefoglalás és következtetések.....	172
9.1. Az mRNS oltás toxicitásának fő mechanizmusa.....	172
9.2. Az immunológiai károsodás mechanizmusa általánosítható.....	173
9.3. A megfelelő gyártási gyakorlatok visszaállítása megszüntethetné az mRNS oltások toxicitását?.....	173
9.4. Ha az mRNS vakcinák önmagukban veszélyesek, miért sűrgetik és kényszerítik ránk?.....	174
9.5. Mit tehetünk?.....	175
Utószó	176
Irodalomjegyzék.....	179

mRNS vakcina toxicitás

Prof. Arne Burkhardt emlékére
(1944-2023)

Arne egy elismert patológus volt, aki 2021-ben számolt fel jól megérdemelt nyugdíjas éveivel annak érdekében, hogy kivizsgálja a génalapú COVID-vakcinák által okozott sérüléseket és haláleseteket. Arne fáradhatatlan szakértői munkája egyértelmű bizonyítékot szolgáltat a vakcina okozta gyulladásra az érrendszerben és az összes fontos szervben. Arne röviddel a halála előtt Brüsszelben az Európai Parlamentben ismertette eredményeit. Mélyen hálásak vagyunk Arne-nek odaadásáért, bátorságáért és kedvességéért. Örökké szívünkben marad.

Előszó

Minden ma élő személynél érthető, ha PTSD-t (poszttraumatikus stressz szindrómát) élt át az összes COVID-dal kapcsolatos intézkedés miatt - a lezárások, a félelemkeltés, az arcmaszkok, a tesztelések, a cenzúra, a hatékony kezelések elnyomása, a kísérleti génalapú oltások erőltetése és a széleskörű mellékhatások és halálesetek miatt. Három év horror után érthető lenne ezt mögöttünk hagyni és elfelejteni. Mégis ez a könyv egyértelművé teszi, hogy ezt saját kockázatunkra tennénk. A nem felfedett, az emberiség ellen elkövetett háború még nem ért véget és fel kell szerelkeznünk magunkat tudással.

A könyv célja hogy elmagyarázza, mit jelent a COVID-19 mRNS vakcina toxicitása a jövő mRNS vakcináira nézve. A könyv három potenciális mechanizmust vázol fel, amelyek valószínűleg magyarázzák az történeteket: (1) a lipidnanorészecskék toxicitása; (2) a vakcina által előidézett tüskefehérjék toxicitása; és (3) az immunrendszer válasza rájuk. A tanulmány arra a következtetésre jut, hogy az immunrendszer válasza a tüskefehérjékre, a legjelentősebb toxikus tényező, mert megfelel a boncolási eredményeknek, azaz a gyulladásnak és az immunrendszer károsodásának és egybevág a károsodás elméleti mechanizmusaival.

A könyv következtetése borús: *"Minden jövőbeli mRNS vakcina arra készíti sejtjeinket, hogy az oltásban lévő saját specifikus antigéneket előállítsák, amely a célzott mikrobára jellemző. Ezért minden ilyen vakcinától azt lehet várni, hogy hasonló mértékben okoz immunológiai károkat, mint amit a COVID-19 elleni vakcináknál tapasztaltunk."*

Ismerve, hogy számos mRNS vakcina van tervezés alatt vagy már kapható a piacon - influenzára, RSV-re, HIV-re, maláriára, rákra, allergiákra, szívbetegségekre, mely csak néhány példa -, ez a tudás éppolyan ijesztő, mint kritikus.

A könyv figyelmeztet: *"Először is el kell fogadnunk, hogy valóban a kormányaink célkeresztjében vagyunk. Ahelyett, hogy megbíznánk áruló és gonosz vezetésükben, saját magunkra és szeretteinkre kell figyelünk - saját kutatásokat kell végeznünk és őszinte egészségügyi tanácsokat kell keresnünk, akárhol is találjuk azokat, legyen az a tudomány és az orvoslás megalapozott helyszínein belül vagy kívül."* A kezében tart egy nélkülözhetetlen alpművet .

A könyv átfogó, széles körben publikált tudományos irodalomra támaszkodik, meglehetősen rövid és igen olvasmányos - 178 oldal szöveggel és 34 oldal forráshivatkozással - kötelező olvasmány víruskutatásban, immunológiában és toxikológiában. Kiváló forráshivatkozásokkal rendelkezik, illusztrációkkal a vírus- és immunmechanizmusokról, valamint a Covid-19 oltásban elhunytak szövetmintáiról.

A COVID-19 mRNS vakcinák mellékhatásainak epidemiológiai fejezete felvilágosító - megvizsgálva az eddigi hatalmas károkat. Itt megtudjuk, hogy világszerte 13 milliárd COVID oltást adtak be - majdnem két adagot minden ember számára a Földön. Az Egyesült Államokban 650 millió adagot osztottak ki, milliós mellékhatásokat okozva. A mellékhatások kifejezetten széleskörűek - beleértve a szívizomgyulladást, egész szervezetben megjelenő vérrögök képződését és a neurológiai, immunológiai és reprodukív károkat. Ezek ellenére a CDC továbbra is elszántan nevezi a vakcinákat *"biztonságosnak"* és évente egyszer javasolja minden 6 hónapos és annál idősebb személynek a beadását.

David Rasnick utolsó fejezete elmeséli, hogyan vált az AIDS és az HIV *"a orvostudomány romlottságának előtanulmányává"*, amelyen ma is keresztül kell mennünk. Az 1980-as években Dr. Tony Fauci kezdeményezte a *"tudományt sajtóközlemények révén"* ideológiát, kihirdetve és erőltetve egy bizonyítékok hiányán nyugvó AIDS narratívát.

Rasnick meggyőzően elmagyarázza, hogy az AIDS ortodoxia hamis, soha nem bizonyították annak létezését 40 év és dollár milliárdok befektetése ellenére sem. Írja:

„Hihetetlenül hangozhat, de egyetlen olyan tudományos tanulmány sem készült vagy végeztek el, amely megállapítaná, hogy az AIDS - vagy akár az HIV - szexuálisan terjed-e. . . . A II. világháború óta - de különösen az utóbbi évtizedekben - a vita elfojtása és a más nézeteket képviselők üldözése gyökeret vert gyakorlatilag minden fontos tudományterületen az Egyesült Államokban. Különösen fertőző az úgynevezett orvos-biológiai tudományokban. . . .”

„Az 1961-ben Eisenhower elnök által figyelmeztetett kormányzati szervek, nagyvállalatok és akadémia összefonódása most már uralja a világot. . A COVID-19 csalás az AIDS átverés nagy betűkkel írva. . . .”

Egy globális totalitárius hatalomátvétel közepén vagyunk, és a dolgok a következő hónapokban sokkal rosszabbak lesznek.”

A könyv általános következtetése egybehangzik Rasnickkel:

„Nem lehetséges a hatóságok cselekedeteit "őszinte tévedésként" értelmezni. Túl sok minden történt, ami egyértelműen egy sötét terv mögötti szándékra utal a gén alapú COVID-19 vakcinák esetében. A szükségtelen sürgősségi jóváhagyás bevezetése, a nyílt fenyegetések és a kényszerítés, az őszinte tudományos munka rendszeres cenzúrázása és az igazság elnyomása a sok halálos vagy súlyosan sérült oltási áldozatoknál, mind túl hosszú ideje tart már ahhoz, hogy kétségek legyenek a szándék és a cél tekintetében. Kormányaink és a nemzeti és nemzetközi adminisztratív szervek ki nem nyilvánított háborút indítottak ellenünk.. . Ez a háború évtizedek óta folyik és azt kell várjuk, hogy folytatódik és fokozódik.”

Bár ez a jól megalapozott információ egyaránt aggasztó és lehangoló, viszont a tudás hatalom. Ha szembenézünk azzal a ténnyel, hogy a múltbeli és jövőbeli károk, melyeket az mRNS oltások okoztak vagy okozni fognak szándékosak és elkerülhetetlenek, megvédhetjük magunkat és szeretteinket. Aki előre lát, az előnyben van. Olvassa el ezt a könyvet, és legyen önnél hivatkozásként addig, amíg nem lapozunk egyet ebben az emberiség történelmének sötét fejezetben.

Bevezető

A könyv célja, hogy megvizsgálja és megértesse velünk a Covid 19 mRNS oltás okozta károsodást és hogy ebből az elemzésből levonjuk a megfelelő tanulságot az mRNS oltások használatára vonatkozólag mindenféle fertőző betegség elleni küzdelemben. Kijelenthető, hogy a mindennemű elhallgattatás és média cenzúra, ill. tudományos megállapítás ellenére, a Covid-19 mRNS vakcina okozta károsodás minden kétséget felülmúl. Ezt a megállapítást mind statisztikai evidenciák, mind a vakcina áldozatokból származó bióptátumok és boncolási vizsgálatok alátámasztják. A statisztikai részek a 7-es fejezetben találhatóak, a „Védelem a Gyermekekért” (*Children’s Health Defanse*) kutatói Margot DesBois és Brian Hooker közreműködésének köszönhetően. A négyes fejezet patológiai részének alapja részben lektorált irodalomból származik, részben egy jelentős része Arne Burnkhardtól egy neves német patológustól, aki számos még nem publikált megállapítást tett vakcina áldozatok boncolása során. Sajnos Arne elment közülünk, így a

folyamatban lévő munkái is megszakadtak a hirtelen halála miatt, mely 2023.05.30-án következett be. Mélyen sajnáljuk, de ugyanakkor mélyen hálásak vagyunk a kivételes és kiemelkedően fontos közreműködéséért.

Mind statisztikai, mind patológiai vizsgálatok analízise alapján, arra következtetünk, hogy ezen vakcinák hatásai a jövőben tervezett mRNS vakcinák használata során is hasonló veszélyeket és károsodásokat tartogatnak magukban függetlenül az általuk kódolt mikrobiológiai antigénektől. Annak érdekében, hogy magyarázatunk laikusok számára is érhető legyen, a második fejezetben néhány alapvető immunológiai ismeret bemutatását taglaljuk, az mRNS vakcinák és az immunrendszer interakciójának rávilágításával.

Az elmúlt három év legmellbevágóbb tanulsága a „diploma rothadása” és az orvostudomány felforgatása minden téren- tudomány, klinikai medicina és közegészségügy. Ebből a szempontból az elmúlt események mindenképpen megbeszélésre adnak okot. Bár erről a témáról már mások is beszéltek korábban. Ezért mi inkább egy történeti aspektust követünk, ahogy David Rasnick az AIDS-ről és HIV-ről a nyolcas fejezetben. David leírja egy ütős ügy kapcsán, hogy a manipuláció, melyet a COVID kapcsán láttunk, már évtizedek óta folyik annak érdekében, hogy a hamis tudományt propagálják, a gyanútlan közönséget félrevezessék és állítólagosan halálos vírusos infekció esetében káros kezeléseket javasoljanak.

Gyakran mondják, hogy háborúban az igazság az első áldozat. A COVID érában sokunk felébredt az emberiség ellen elkövetett háborúban, ahol felbérelt megfélemlítő tudományos embereket és kártékony „közegészségügyi mutatókat” használtak fel. David fejezete világossá teszi, hogy ez a háború már rég óta folyik. Ezért arra kell számítanunk, hogy folytatódni fog. Ezzel a könyvvel segíteni szeretnénk abban, hogy megvédd magad és szeretteid egészségét, életed, a szabadságod ellen elkövetett szándékos rombolással szemben.

1. Bevezető

A Covid 19 mRNS vakcinák bevezetése volt az első mRNS technológia használata abból a célból, hogy fertőző betegségek immunizációjában részt vegyenek. Azonban már számos mRNS vakcina egyéb infektív ágensekkel szemben kifejlesztés alatt áll. A könyv célja, hogy segítsen megérteni ezen vakcinák hatását, melyeket a jövőben terveznek

bevezetni egészségünk érdekében. Míg az elérhető evidenciák korlátozottak a Covid-19 vakcinákkal kapcsolatban, a megfigyelt sérülések mintája rámutat számos olyan alapvető problémára, melyekre számítani lehet más patogének ellen kifejlesztet mRNS alapú oltások esetében is.

1.1 Az mRNS vakcinák alapján károsak, vagy a megfigyelt károsodások véletlenszerűek?

A könyvben bemutatott tények egyértelmű bizonyítékként szolgálnak, hogy a Covid-19 mRNS vakcinák egyértelmű károsodást okoznak. Elgondolkozhatunk azon, hogy ezen vakcinák által okozott károsodások tervezettek, vagy egyéb nem tisztázott adalékok, szennyeződések váltják-e ki? Ez a kérdés nem hagyható figyelmen kívül. Számos szennyeződés egyértelműen dokumentálható volt; ráadásul, szokatlanul nagy a szórás ugyanazon Covid vakcinák gyártási számai között, mely legalábbis arra utal, hogy nem megfelelő normák alapján kerültek legyártásra. Mindezen tényezők befolyásolhatják a toxicitást.

Azonban érvelni fogunk amellet, hogy a megfigyelt súlyos károsodások túlnyomó részét leginkább úgy értelmezhetjük, hogy ezek a vakcinák azt teszik, amire tervezték, a károsodás nem véletlen, hanem inkább az mRNS technológiában van beépítve.

1.2 Covid-19 vakcinák nem az egészségedről szólnak

A Covid 19 pandémia hivatalos története egy megdöbbentő „főzete” a nonszensz tudománytalanságnak és a nyílt hazugságnak. Ez a mese a SARS-CoV-2 vírus állítólagos természetes eredeténél kezdődött, mely tarthatatlanná vált amint Li-Meng Yan és munkatársai a vírus genomot vizsgálva publikálták, hogy laboratóriumi manipuláció egyértelmű nyomait találták. Amíg még mindig nem tudjuk, hogy ki volt vagy ki nem volt bevonva a kimer vírus létrehozásában, ez a kérdés nem életbevágó: a WHO-ról és a világkormányokról -akik az abszurd és előreláthatóan káros intézkedések és bezárásokat foganasították- gyorsan és hamar kiderült, hogy a vírus és az intézkedések ugyanazon agenda-hoz tartoznak. 2020-ban már megírta Klaus Schwab és Thierry Malleret a Covid -19, „*Great Reset+*” könyvébe és kifejtette nekünk:

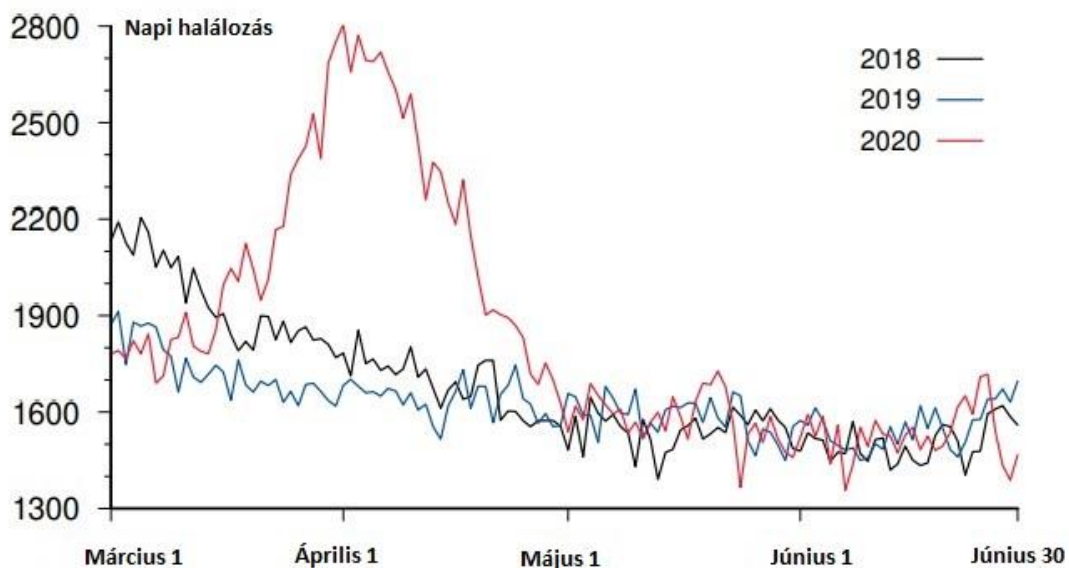
„A coronavirus pandémai, mely világszintű krízist okoz... óriási arányban fog gazdasági károkat okozni... Könyvem írása idején (2020 június) a pandémia világszerte rosszabbodni fog. Sokunk töpreng azon, hogy mikor fognak a dolgok normális kerékvágásba visszatérni. A rövid válasz: Soha.”

A szerző nyilvánvalóan hamis kijelentése, hogy a „pandémia rosszabbodik” 2020 júniusában – lásd 1.1-es ábra—elkergeti az ábrándokat: Klaus Schwab és cimborái a Világgazdasági Fórumban a Covid -19-et arra használják, mint egy „husángot”, hogy az általuk előre megjósolt „óriási arányú gazdasági károk” megvalósuljanak, ill. hogy a disztópikus „új normájukat” globálisan bevezethessék. A korai intézkedések közé tartozó kis üzletek, iskolák, munkahelyek bezárása óriási károkat okozott megélhetésünkben és életminőségünkben.

De ennél is nagyobb gondot okozott a génalapú Covid 19 vakcinák bevezetése. Míg mára már elsőprő bizonyíték áll rendelkezésre, hogy súlyos károsodást vagy halált okoznak ezen termékek (lásd 4. 7. fejezet), ezek az evidenciák csak lassan formálódnak általános figyelmeztetéssé. Feltételezhető, hogy a vakcina által okozott esetleges kockázatok elfogadásánál a szándékosság is felmerül, mivel a kifejlesztés és jóváhagyási folyamatokat úgy tervezték, hogy elfedje a veszélyeket, ill. gyorsítsa a vakcinák piacra dobását.

1.3 A sürgősségi jóváhagyás intézményével történő visszaélés és a szabályozási biztosítékok lebontása

Az első sürgősségi jóváhagyást 2020 decemberében vezette be az FDA, mely a Pfizer vakcinára vonatkozott. A hatóságok által a többi vakcina elfogadása ezt hamarosan követte.



1.1 Ábra: Franciaország (tengerentúli területeket is beleértve) teljes mortalitása márciustól júniusig 2018, 2019 és 2020-ban.

Az ábra Fancourt és munkatarsai tanulmányából származik, aki felhívja a figyelmet a márciusi és áprilisi csúcsra, amikor a kormányok izolációs intézkedései bevezetésre kerültek rögtön azután, miután a Covid 19-et pandémiának nyilvánították.

De valóban ezek az elhamarkodott jóváhagyások indokoltak voltak? A válasz nem, két oknál fogva:

- 1) Rögtön a jóváhagyások előtt tudtuk, hogy nincsen igazi vészhelyzet. 2020 közepén számos epidemiológiai tanulmány született, melyek azt mutatták, hogy a Covid-19 mortalitása 0.15%-0.2 %-ig terjed minden korcsoportban, mely a társbetegségekkel rendelkező idősebb korcsoportban a legnagyobb arányú (7-9). Ez az arány nem haladta meg az éves, visszatérő influenza vírus okozta fertőzés halálozását, mely ellen a lakosság teljes beoltása nem volt szükséges.
- 2) A Covid-19 kezelhető. A kezelésről tapasztalt, együttműködésben dolgozó orvoscsoporthoz által kidolgozott irányelvek már 2020-ban kikerültek (10). A kezelési lehetőség, mind a betegség kialakulásának elején- mely a virális replikáció gátlását javasolja-, és

a későbbi stádiumban- mely a gyulladásgátlásra helyezi a hangsúlyt- rendelkezésre álltak (11). A kezdeti szakban két gyógyszert sikeresen alkalmaztak: az egyik a hydroxychloroquine a másik az ivermectin.

Az ivermectint szintén széles körben használják trópusi parazita betegségekben, mint az onchocerciasis (folyami vakság) és ezért ez a WHO listáján, mint alapvető szer jegyezve van. Azonban a Covid -19 esetében a WHO érdemesnek látta figyelmeztetni az orvosokat, hogy ne használják ezt a közismerten biztonságos szert klinikai vizsgálatokon kívül (12). Egy ilyen irányelv nehezen indokolható, ezért érthetően számos nemzeti és regionális közegészségügyi szerv ezt felülírta, ill. praktizáló orvosok ignorálták az ajánlást világszerte. A hidroxychloroquinna a szituáció ugyanez.

A korlátozott súlyosságú vírusos betegség és a rendelkezésre álló hatékony kezelés elérhetősége miatt nem volt ésszerű magyarázat arra, hogy a COVID-19 elleni vészhelyzeti oltásokat alkalmazzák; és ez már ismert volt akkor, amikor az első ilyen engedélyeket kiadták. Azonban nemcsak a vészhelyzeti engedélyek kiadásának nem volt érvényes magyarázata - az engedélyek kiadása hiányos és nyilvánvalóan hamis dokumentumokon alapult, amelyeket a gyártók szolgáltatottak. Néhány bizonyíték az ilyen jellegű csalásra, amit a szabályozó szerveknek kellett volna észre venniük, de nyilvánvalóan nem tettek, itt található a 2.9. fejezetben. A gyártók, a szabályozó szervek és az egészségügyi hatóságok cinikus és felelőtlen tevékenysége azóta is folytatódik. Azon terhes nőket és szoptató anyákat, akiket a lerövidített és felületes klinikai vizsgálatokból kizártak, a sürgősségi használati engedélyek kiadása után oltásra ösztönöztek, ami elfogadhatatlan kockázatokat jelentett a termékenységükre és az újszülöttek egészségére nézve (lásd a 7.7. szakaszt). Ezt a kockázatot alátámasztja az a tény, hogy az anyatejben közvetlenül az oltás után kimutatható volt az oltásból származó mRNS (13). Ráadásul annak ellenére, hogy súlyos mellékhatásokról szóló jelentések gyorsan megszorodtak a VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System – Oltás Mellékhatásokat Közlő Rendszer) és más nagy adatbázisokban, a sürgősségi engedélyezéseket azóta is egyre fiatalabb korosztályokra terjesztik ki és most már csecsemők és kisdedek esetében is érvényesek.

Számos gyártási tételben talált, külső kutatók által kimutatott különböző szennyeződések (lásd az 5.4. szakaszt) erősítik azt a nézetet, hogy senki sem garantálja a vakcinák minőségét és gyártási szabványait. Tehát világos, hogy az FDA és más nemzeti és nemzetközi szabályozók már nem tartják tiszteletben a hagyományos etikai és szakmai normákat.

1.4 Miért készült el a könyv?

Miközben továbbra is szükséges és sürgős tájékoztatni a nyilvánosságot a COVID-19 oltások által okozott kockázatokról és nyilvánvaló károkról, könyvünk írásának fő célja más volt. Világos, hogy az mRNS vakcina technológiát hamarosan kiterjesztik a SARS-CoV-2-n kívüli más kórokozókra is; jelenleg ilyen vakcinák klinikai vizsgálatai már folynak, köztük a citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, légzőszervi syncytial vírus és számos más kórokozó ellen [14]. A könyv célja az, hogy bemutassa, ezek a jövőbeli mRNS oltások súlyos károkat okozhatnak, amelyek a COVID-19 elleni vakcinákhoz hasonló patomechanizmus révén jönnek létre. Szeretnénk segíteni abban, hogy megértsék, ez a károkozás magában az mRNS technológiában rejlik és mindent meg kell tennie, hogy megvédje gyermekeit és önmagát ezektől a jövőbeli "gyógyszernek" minősített mérgektől.

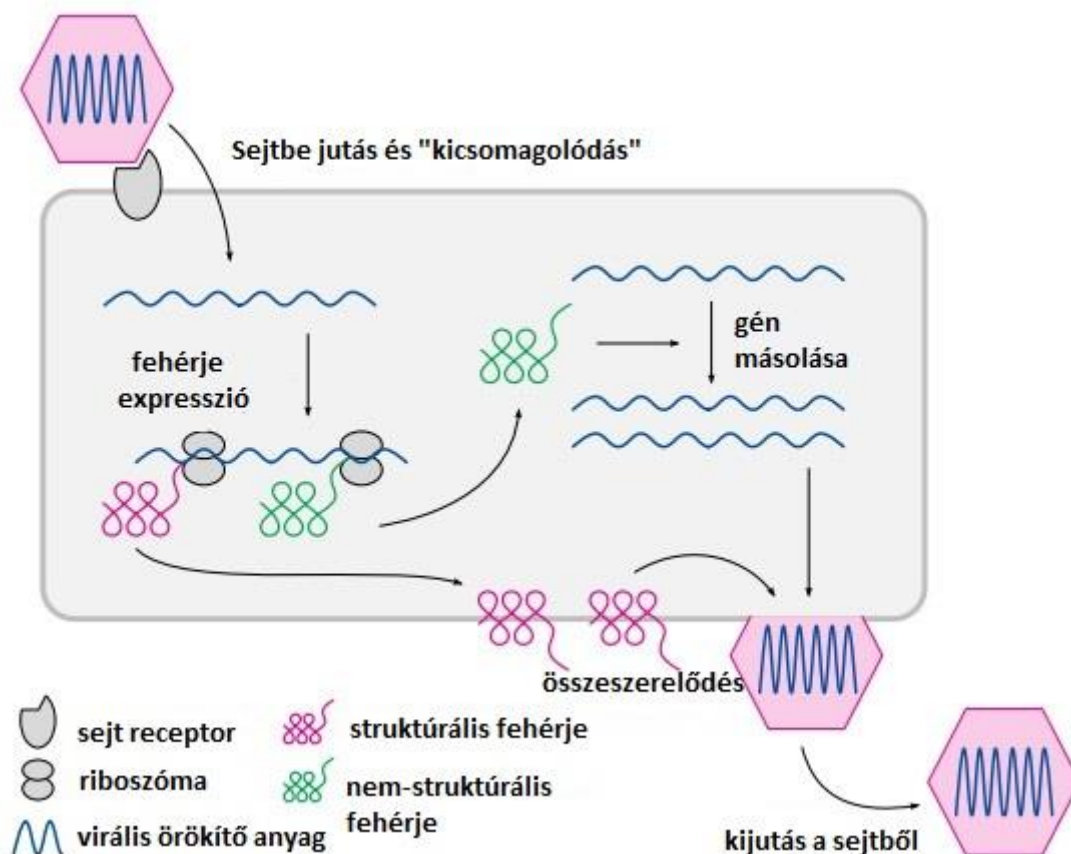
2. A virológia és immunológia alapfogalmai

A könyv központi feltevése az, hogy az immunológia alapelveket ismerve a COVID-19 mRNS vakcináknál látott kockázatok és nyilvánvaló károk megjósolhatók lettek volna; továbbá hasonló mellékhatásokra lehet számítani bármilyen jövőbeli mRNS vakcinától, amely más vírusokra vagy nem vírusos kórokozókra irányul. Ezt az érvelést alátámasztandó először röviden áttekintjük a vírusok szaporodását és az immunrendszer küzdelmét a vírusfertőzésekkel szemben. A fejezetben tárgyalt elemzés nem lesz teljes körű; inkább leegyszerűsített módon csak azon részeket mutatjuk be, amelyek lényegesek és elengedhetetlenek ezen feltevés megértéséhez. A téma mélyebb feltárása érdekében hivatkoznunk néhány alapvető munkára (15,16).

2.1 A vírus életciklusa

Bizonyára tisztában van azzal, hogy a vírusok más életformáktól eltérően nem képesek függetlenül szaporodni, mivel a vírusrészecskék nem sejtek; azok csupán egy nukleinsav genomot (RNS vagy DNS) tartalmazzak, melyek fehérje vagy gyakran lipidekbe (zsírszerű molekulák) vannak „becsomagolva”. Mivel hiányzik nekik az energia anyagcseréhez és a fehérjeszintézishez szükséges sejt molekuláris apparátus, más organizmusok sejtjeit kell használniuk szaporodásukhoz. Ehhez a vírusrészecskéknek, vagyis virionoknak, be kell jutniuk gazdaorganizmus sejtjeibe, majd irányításuk alá kell vonni ezeket a sejteket az utódrészecskék előállításához. Ehhez a folyamathoz legalább ezen lépéseknek kell teljesülnie (2.1. ábra):

- 1) A virion egy fehérje receptorhoz kapcsolódik a gazda sejt felszínén. Ez beindítja a virion bejutását a sejtbe.
- 2) A virion kicsomagolódik. Ez felszabadítja a vírus nukleinsav genomját, amely most már képes az új másolatok készítésére a vírusfehérjékről.



2.1. ábra: Egyszerűsített áttekintése a vírus szaporodásáról és fehérje szintézisről.

A vírusrészecske egy nukleinsav genomot tartalmaz (DNS vagy RNS, kék), amelyet vírusfehérje burokba van „becsomagolva” (lila). Ez a nukleinsavat védi és a gazda sejt receptorához történő kapcsolódásban játszik szerepet, ami megkönnyíti a belépést a gazda sejtbe. Miután belépett a sejtbe, a nukleinsav kicsomagolódik, majd a vírusfehérjéről új másolatok készülnek. A nem-szerkezeti vírusfehérjék csak ezen sejtben belüli szakaszban vannak jelen és a vírus nukleinsavának másolásában játszanak szerepet. Ezek az új genom másolatok, együtt a szerkezeti fehérjékkel, új virionokká állnak össze, amelyek kiszabadulnak a sejtől, és újabb sejteket fertőznek meg.

- 3) Néhány, de nem minden vírusfehérje épül be az újonnan keletkezett vírusokba. Azokat, amelyek nem jelennek meg a virionokban, *nem-szerkezeti fehérjéknek* nevezik; melyek csak a fertőzött sejtben vannak és különféle célokat szolgálnak a vírus szaporodásában, mint például a vírusgenom másolatainak létrehozása. Azokat a fehérjék, amelyek beépülnek a vírusrészecskékbe, *szerkezeti fehérjéknek* nevezik.

- 4) Az új vírus másolatok a sejtfelszínen vagy néha egy sejtben belüli részecskében állnak össze, majd így kerülnek ki a sejtől. Ezek a leányvírusok aztán más sejteket fertőzhetnek meg.

2.1.1 A vírusgenom és sejtgenom szerkezete és fehérje kifejeződése közti különbség

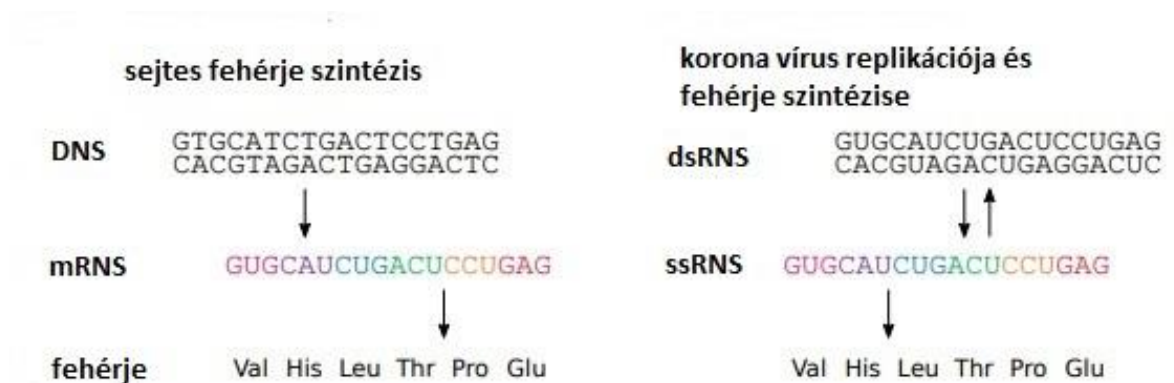
A 2.1. ábrát szándékosan sematikus ábrázoltuk a vírusrészecskében található nukleinsav természetét illetően. Valójában nagy változatosságot mutatnak ezek- a vírus nukleinsavai lehetnek DNS vagy RNS és lehetnek egyszálúak vagy két szálúak. Ezen különbségek következményei meglehetősen érdekesek, azonban itt most nem fogjuk őket hosszan tárgyalni. Ehelyett csak megjegyezzük, hogy az RNS vírusok gyakrabban mutálódnak a DNS vírusoknál és az egyszálú genommal bíró kórokozók szintén magasabb mutációs aránnyal bírnak, mint a két szálú genommal rendelkezők. Így az egyszálú RNS vírusok, ideértve a koronavírusokat vagy a poliovírust, általában a legmagasabb mutációs rátával rendelkeznek. Ez nehezíti a vakcinafejlesztést, mert a keringő vírusok a vakcina által kiváltott immunitást mutációval kikerülheti, ezáltal rontva vagy teljesen megváltoztatva azon néhány molekuláris jellemzőjét a vírusnak, amely ellen az immunitás kiváltódik.¹

¹Az, hogy egy vírus hajlamos, lesz az immunrendszert „kijátszani” vagy nem, a mutációs rátán kívül függ a humán gazdához történő alkalmazkodástól is. Például mind az influenza, mind a kanyaróvírusok egyszálú RNS-vírusok magas mutációs aránnyal bírnak, de a kettő közül az influenza az, amely hajlamos a gyors „antigén driftre” mutáció által, míg a kanyaróvírus gyakorlatilag már tökéletesen alkalmazkodott az emberhez, így a mutációk nála nem nyújtanak számára szelektív előnyt és így nem marad fenn sokáig. A SARS-CoV-2 úgy tűnik, hogy az influenza példáját követi, amint az várható volt a laboratóriumi előállításából adódóan, amely nem tette lehetővé a tökéletes evolúciós alkalmazkodást az emberi gazdához. (Az influenza vírusoknál van egy másik genetikai változtatás, amit „antigén shift”-nek neveznek. Ez elvi szempontból fontos, de a könyv ismeretterjesztési céljának szempontjából kevésbé.)

A 2.2-es ábra példaként egy sejt saját génkifejeződési módját hasonlítja össze egy koronavírus génkifejeződésével. A sejtek

génkifejeződése követi a genomi DNS-ről a hírvivő RNS (mRNS) transzkripció és a fehérjévé történő „lefordítás” (transzláció) ismert mintáját. Ezzel szemben a koronavírusoknak egyetlen szálú RNS-genomja van, amely mintaként szolgál mind a fehérje kifejeződésre, mind saját replikációjára. A replikációhoz szükséges egy köztes termék, a kettős szálú RNS (dsRNS), ami csak a gazda sejtben található, de sosem kerül be a vírusrészecskékbe. Ezeket a lépéseket az RNS-dependens RNS-polimeráz végzi, mely a koronavírus genomon belül az egyik „nem-szerkezeti” génjében van kódolva.

Ahogy az ábrán látható, a dsRNS molekuláknak nincs szerepük a sejtés génkifejeződésben. Sejten belüli jelenlétük tehát indikátora annak, hogy vírusfertőzés zajlik és a vírus szaporodik. Figyelemre méltó módon a sejtjeink rendelkeznek olyan receptorokkal, amelyek észlelik a dsRNS jelenlétét, majd mind a nem-specifikus, mind a specifikus immunválaszt aktiválják a kérdéses vírussal szemben (lásd a 2.2.2.1 szakaszt)."



2.2-es Ábra Koronavírus RNS-genom működése a sejt mRNS-éhez képest.

Balra: a sejtben transzkripció által DNS-ből mRNS lesz, amely ezután fehérjévé alakul át transzláció által („lefordítódik”) . **Jobbra:** a koronavírus részecskékben található egyszálú RNS-ből történik direkt a fehérjeszintézist, ugyanakkor sablonként is szolgál saját replikációjához, amelynek során átmeneti intermedierként egy kettős szálú RNS jön létre.

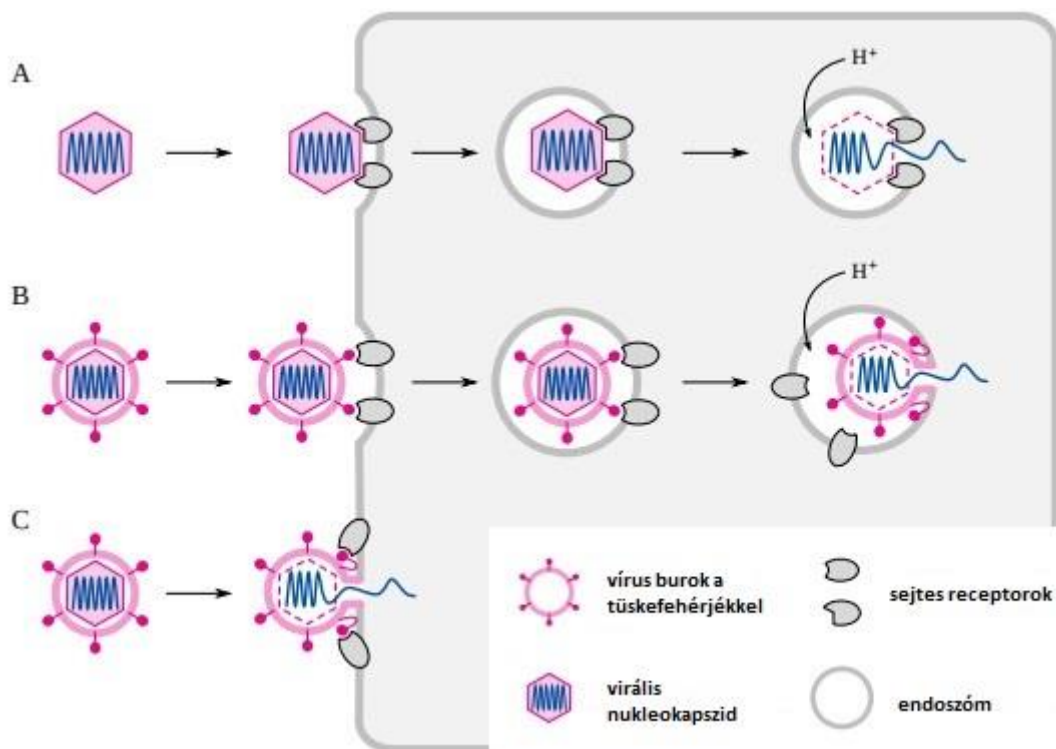
2.1.2 A sejteken lévő receptorfehérjék szerepe a vírus szaporodásában.

Láthattuk, hogy a vírus belépésének és szaporodásának első lépése a virion kötődése egy, a sejten lévő receptorfehérjéhez. Természetesen ezek a sejtfelszíni fehérjék nem azért jöttek létre, hogy megkönnyítsék a vírus belépését; ehelyett különböző szerepeket töltenek be a sejt vagy a szervezet élettani folyamataiban. Például az angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2), egy olyan sejtfelszíni fehérje, amely a SARS-CoV-2 belépését segíti, mindeközben az angiotenzin II lebontásáért felel. Ez egy olyan peptid (kis fehérje) mediátor, amely a vérnyomást növeli. A vírus kötődése a receptorhoz zavarhatja annak fiziológiai funkcióját, így kiváltva az infekció néhány klinikai megnyilvánulását ; ez helyzet a SARS-CoV-2 esetében [11].

A legtöbb vírus esetében a vírus számára szükséges specifikus sejtfelszíni molekulák megléte, mely szükséges a sejtek megfertőzéséhez, korlátozza a megtámadható gazdasejtek számát. A korlátozott számban megtámadható gazdasejtből fakadóan a vírusfertőzések súlyossága is csökkenhet.

2.1.3 Néhány vírust membrán burok borít

A 2.1-es ábrán a víusrészecskéket úgy ábrázoltuk, mintha csak nukleinsavból és fehérjeburokból (kapszid) állnának. Míg sok vírus (pl. a poliovírus és az adenovírusok) valóban csak ezeket az elemeket tartalmazza, másokat még egy membrán is borítja, amely összetételében hasonlít a sejtmembránhoz, azaz lipidekből és beágyazott membránfehérjékből áll. Ebben az esetben ezek a membránfehérjék kötődnek a sejt receptoraihoz. Gyakran ezeket „spike” vagy „tüske fehérjéknek” nevezik őket.



2.3-as Ábra. A burok nélküli és a burokkal bíró vírusok sejtbe történő belépése és „kicsomagolódása”

A: sok burok nélküli vírus (pl. adenovírusok) endocitózissal kerül be. Az endoszóma savasodása (azaz a H^+ ionok felhalmozódása benne) kiváltja a vírusgenom „kicsomagolódását” és annak bejutását a citoszolba (ford. megj.: sejten belüli térbe). **B:** sok burokkal borított vírus (pl. influenzavírus) szintén követi az endoszómális utat. A genom átvitele a citoszolba akkor következik be, amikor a vírus burka összeolvad az endoszóma membránjával. Ezt a lépést a tüske fehérje molekuláris szerkezetében végbemenő változás aktiválja, mely általában savasodás hatására jön létre **C:** Néhány burokkal bíró vírus közvetlen képes a sejtmembránnal egybeolvadni. Azt gondoljuk, hogy a koronavírusok eseténben mind a C és B útvonal is szerepet játszik (15).

A sejtfelszíni receptorokhoz való kötődés mellett a tüske-fehérjék segítik elő a vírus burkának a sejthártyához történő összeolvadását, ami történhet endocitózis által vagy közvetlenül a sejtfelszínen keresztül is. Ez az összeolvadás létfontosságú lépés a vírus nukleinsavának átvitelében a vírusrészecskéből a citoszolba (a sejt fő részébe). Gyakran ezt a lépést az endoszóma savasodása katalizálja, az a membránból álló „gömb”, amely az endocitózis után tartalmazza a vírusrészecskét (lásd a 2.3-as ábrán a B útvonalat).

A koronavírusok burokkal bírnak. A sokat emlegetett tüskefehérje a SARS-CoV-2 -nél, - amely a COVID-19-et okozza - közvetíti mind a receptorhoz való kötődést, mind a vírus membránjának összeolvadását.

A membrán összeolvadáshoz a tüske-fehérjének meg kell változnia. Megemlítendő, hogy a jól ismert chloroquine és hydroxychloroquine gyógyszerek gátolják az endoszómák savasodását. Ezért nem meglepő, hogy a hydroxychloroquine ahogyan az sok más vírushatásos betegség esetében is (15) klinikailag hatékony a COVID-19 ellen [17].

2.2 Vírusok elleni immunitás

Immunrendszerünknek „fegyverek” hatalmas arzenálja áll birtokában, amelyek közül számos kifejezetten baktériumokra, vírusokra vagy más különféle patogénekre van szabva. Jelenleg a vírushatásos betegségekre adott védelmi mechanizmusokra fogunk fókuszálni. Az mRNS vakcinák hatásának megértésében ezen folyamatok megismerése nem nélkülözhető - és nem csak azon antivirális vakcinák esetében, melyek a COVID-19 ellen születtek, hanem más, lehetséges jövőbeli mRNS-vakcináknál is, amelyeket a tuberkulózis, a malária vagy más nem vírushatásos betegségekre elleni védekezésre terveztek.

Az antivirális immunitás kifejtéséhez két központi kérdés kell feltenni

1. Mik azok a mechanizmusokat melyeket az immunrendszer használ egy zajló félben lévő vírushatásos betegség ellenőrzésére és megszüntetésére?
2. Az immunrendszer tapasztalatból tanul, így sok esetben csak egyszer betegszünk meg ugyanazzal a vírussal, majd életünk végéig immunissá válunk ellene. Hogy zajlik ez a tanulási folyamat?"

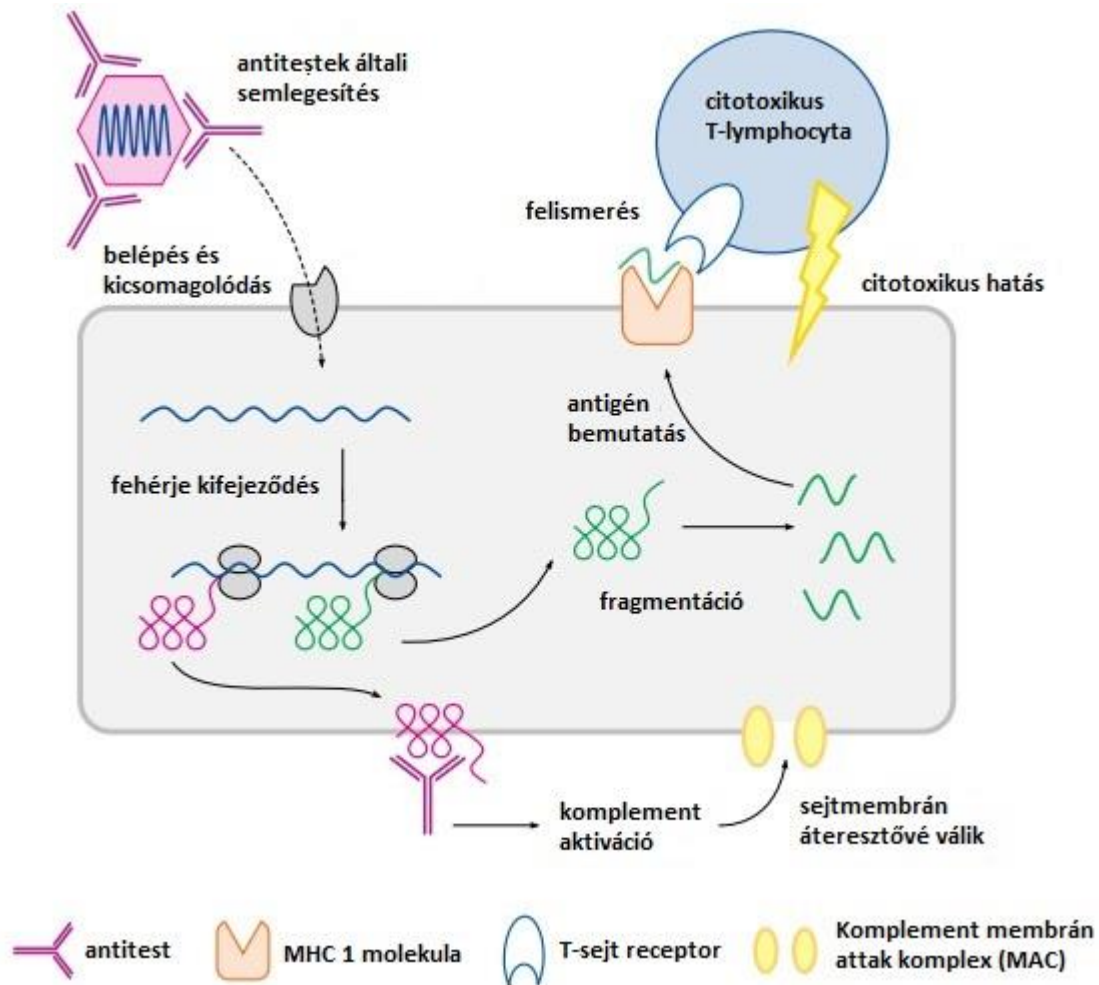
2.2.1 Antivirális hatásmechanizmusok

Az immunrendszerünk két kulcsfontosságú stratégiával harcol a vírushatásos betegségekké szemben:

1. elfogja a vírusrészecskéket, mielőtt azok megfertőzhetnék sejtjeinket, és
2. elpusztítja azokat a gazdasejteket, amelyek már megfertőződtek és virion utódokat állítanak elő.

Mindkét stratégia olyan molekulákat és sejteket foglal magában, amelyek specifikusan felismerik és kötődnek a kérdéses vírus antigénjeihez (fehérjeihez) (2.4-es ábra). A fertőzött sejtek elpusztítását főként citotoxikus T-limfociták, más néven T-killer sejtek

hajtják végre. A 2.4-es ábra bemutatja, hogyan aktiválódnak ezek a sejtek.



2.4-es Ábra:

Antivirális immun mechanizmusok. Ez az ábra három olyan mechanizmust mutat be, amellyel az immunrendszerünk harcol és legyőz egy vírusfertőzést. 1) Az antitestek képesek a vírusrészecskékhez kötődni és semlegesíteni azokat, azaz megakadályozni, hogy kapcsolódjanak és belépjenek a sejtjeinkbe. 2) Ezenkívül a sejt felszínén prezentálódó vírusfehérjékhez is kapcsolódhatnak, amelyek majd aktiválhatják a komplementrendszer, egy extracelluláris fehérje kaskádját, amely transzmembrán pórusok kialakulását okozva a fertőzött sejteket elpusztítja. 3) A sejtben belül maradt vírusfehérjék fragmentálódnak majd a sejt felszínén bemutatásra kerülnek egy speciális hordozófehérjéhez (MHC1) kötve. A MHC1-hez kötött fragmentumokat a T-killer limfociták felismerik és ezáltal aktiválódnak, majd számos citotoxikus fehérjét szabadítanak fel a fertőzött sejt ellen.

A fertőzött gazdasejt a vírusgenom utasításai szerint expresszálja a vírusfehérjéket, de e folyamat során ezekből a fehérjemolekulákból apró fragmentumokat vág le. Ezután ezeket a fehérje töredékeket (peptideket)

egy specifikus hordozófehérjéhez (MHC1) kötve felfedi a sejtfelszínen. Ez a folyamat bármely fehérje szintézis szintetizálása során megtörténik minden egyes alkalommal. Ez a megszokott mechanizmus elengedhetetlen az immunrendszer ellenőrző funkciójához: Az immunrendszer megvizsgálja ezeket a peptid-fragmentumokat a sejtfelületen és ennek alapján el tudja dönteni, hogy a sejt jó egészségben van-e vagy átvette-e egy vírus az irányítását és most vírusfehérjét termel. Ezt a felügyeletet a citotoxikus T-limfociták végzik. Ezek a sejtek saját specifikus felületi fehérjékkel rendelkeznek, a T-sejt receptorokkal, amelyek kifejezetten felismerik a vírus eredetű fehérjét, ha azokat az MHC1 molekulák prezentálják.

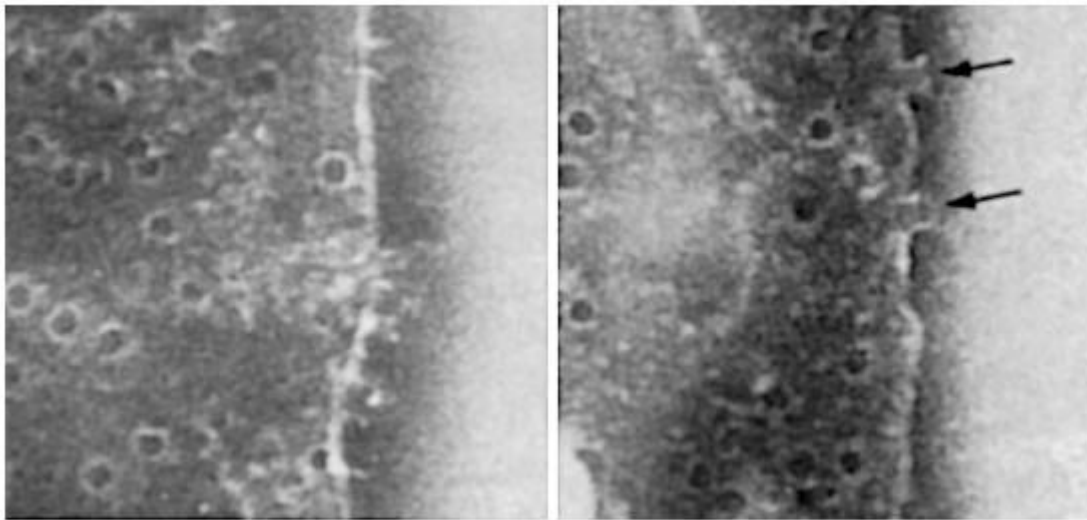
Fontos megérteni, hogy nagyon széles T-sejtből álló repertoár áll rendelkezésre, amelyek különböző T-sejt receptorokkal rendelkeznek, amelyekből csak egy vagy néhány, esetleg egy sem kapcsolódik az adott víruseredetű fehérjéhez. Egy citotoxikus T-sejt, amelynek T-sejt receptorai illeszkednek és kapcsolódnak egy ilyen fehérjéhez, megtámadja a prezentáló sejtet. A felismerési esemény további citotoxikus T-sejteket készítet osztódásra és szaporodásra (erről bővebben lent). A vírusrészecskékhez való kötődés és elfogás, azaz „*neutralizáció*”, extracelluláris fehérjék, azaz antitestek által történik, melyeket a plazmasejtek termelnek és választják ki. Ezek a sejtek a B-limfocitákból származnak, amelyeket a specifikus vírus antigénnel történő találkozás szaporodásra és érésre készítet. (lásd 2.7-es ábra). Ahogyan a T-sejtek esetében, a B-sejteknél is nagyon nagy választék áll rendelkezésre különböző felszíni receptorokból, amelyek közül csak egy kis hányad fog felismerni egy adott antigént, melyek ezáltal aktiválódnak.

Az antitestek különböző módon pusztítják el a vírusfertőzött sejteket. Egy ilyen mechanizmus a 2.4-es ábrán látható. Ez a komplementrendszer foglalja magában, amely számos plazmaproteint tartalmaz. A komplementrendszer egy önmagát erősítő, proteázokból (fehérjehasító enzimek) álló kaszkád. Az antitestek aktiválják a komplementrendszert, amikor felismerik és kötődnek a megfelelő antigénjeikhez, amelyek lehetnek bakteriális sejtek felszínén vagy, vírusfertőzések esetén saját sejtjeinken. A komplementaktiváció csúcspontja egy membrán támadási komplexum kialakulása, ami egy nagy, több fehérjemolekulából álló gyűrű alakú szerkezet, mely egyszerűen lyukat üt a sejtmembránba.

A 2.5-ös ábra egy kiemelkedő folyóiratból származó cikkben (18) látható, mely a komplementrendszer képességét mutatja be, amint teljesen elpusztít egy sejtet. Mint látható, azon sejtek, melyek a komplement

rendszernek és antitesteknek lettek kitéve, teljesen lyukacsossá váltak. A lyukak lebontják a sejtmembrán védelmi funkcióját, ezáltal a sejt elpusztul.

A sejtmembrán áteresztőképességének fokozása egy másik végrehajtó mechanizmus, melyet a citotoxikus T-sejtek visznek véghez. Az említett pórusképző fehérje, a *perforin*, szerkezetileg hasonló a komplement pórus fő komponenséhez (C9). Ezt az hatást fokozza a T-sejt által kibocsátott destruktív enzimek kiszabadulása, amelyek aztán beléphetnek a fertőzött célsejtbe a perforin pórusokon keresztül. Ezenkívül a citotoxikus T-sejtek olyan mediátorokat is kibocsátanak magukból, amelyek indukálják a célsejt apoptózisát - azaz egy olyan programot, ami a sejt öngyilkosságához vezet.



2.5-ös Ábra. A komplement membrán attack komplex (MAC) pórusokat képez a vörösvértesteken. Engedték, hogy emberi szérumban bárány vörösvértestek elleni antitestek kapcsolódjanak, melyek létrehozták a komplement fehérjét (19). A legtöbb membrán attack komplex fent látszik. A nyilak a különálló komplexeket mutatják, melyek a sejt szélén láthatóak; oldalról mutatjuk be őket és láthatóak, hogy kiemelkednek a felszínből.

Az antitestek és a T-sejt receptorok között szerkezeti hasonlóságok vannak, és ahogyan azt fent taglaltuk, mindkettő képes specifikus antigénfelismerésre. Azonban meg kell jegyeznünk a következő különbségeket közöttük:

- 1) Az antitestek intakt antigén molekulákat ismernek fel, míg a T-sejt receptorok csak az antigén darabkákat ismerik fel.

- 2) Az antitestek esetében elegendő az antigén jelenléte, míg T-sejt receptorok csak akkor ismerik fel az antigén peptidtöredéket, ha azok az MHC molekulán keresztül bemutatásra kerülnek

Mivel az antitestek maguk is extracelluláris (sejten kívüli) fehérjék, csak akkor találkoznak az antigénekkal, ha azok vagy a sejt felületén vagy az extracelluláris térben vannak jelen. Az ilyen antigénekkal szemben az antitestek rendkívül hatékonyak lehetnek. Másrészt, a 2.4-es ábrán bemutatott antigén fragmentálódás és az MHC1-függő prezentációs mechanizmus lehetővé teszi a citotoxikus T-sejtek számára, hogy hatékonyan reagáljanak a sejten belüli antigénekre. Tehát egyértelműen elmondható, hogy az antitestek és a citotoxikus T-sejtek kiegészítik egymás feladatát.

2.2.2 Az antivirális immunválasz aktiválódása

Fentebb megjegyeztük, hogy mind a citotoxikus T-sejtek, mind a B-sejtek az őrájuk jellemző specifikus antigénnel történő találkozás során aktiválódnak és kezdenek el szaporodni és a kérdéses T vagy B sejt egy meglévő, különböző antigénre specifikus sejtpopulációból választódik ki. Habár az adott antigén felismerése valóban szükséges a T- és B-sejtek aktiválódásához, a történet nem ilyen egyszerű: minden specifikus immunválasz az immunrendszerünk veleszületett, nem-specifikus eleminek aktiválódásával kezdődik.

2.2.2.1 A specifikus immunválaszt a nem-specifikus immunrendszer indítja el

Valószínűleg tapasztalatból tudod, hogy egy szennyezett sebesülés könnyen begyulladhat – piros, duzzadt és fájdalmas lesz. Ez a gyors reakció még a nem a specifikus immunválasz által jön létre. Ehelyett a fertőző ágensek, amelyek ebben a helyzetben leginkább baktériumok, kezdetben az ún. nem-specifikus vagy veleszületett immunrendszerünket aktiválják. Ez két módon történik:

- 1) A baktériumok maguk a kiváltó ágensek
- 2) A baktériumok toxikus vagy invazív tulajdonságai elpusztítják néhány sejtünket. Az elhaló sejtek során felszabaduló molekulák váltják ki a gyulladást.

A komplementrendszer aktiválódhat baktériumsejttel által is akár az antitestek segítségével nélkül. A komplementaktiváció nemcsak átjárhatóvá teszi ezeket a baktériumokat, hanem megjelöli azokat, hogy a makrofágok és neutrofil granulociták később megsemmisítsék. Ez a két sejttípus a fagocitózisra specializálódott, melynek során szakszerűen „megeszik” és elpusztítják a mikrobákat. A harmadik fagocita sejttípus a dendritikus sejt. Kapcsolatban állnak a makrofágokkal, de ellentétben velük főként "hírvivőként" működnek, nem pedig "harcosként"; nélkülözhetetlen szerepük van az antitest válasz kiváltásában a patogének megemésztése és lebontása során. (lásd 2.2.2.3).

Az elpusztított baktériumokból felszabaduló molekulákat – kiemelten a sejttel komponensei, de ide tartozik a bakteriális DNS és mások is – a gazdasejten belül mintafelismerő receptorok (PRR-ek- *pattern recognition receptors*) azonosítják. Ezek a PRR-ek nagy és szerkezetileg változatos fehérjecsoportok; ilyen egy jól ismert alcsoportjuk, amivel már találkozhattál, a Toll-szerű receptorok (TLR-ek).

Ezen különböző PRR-ek aktiválódása különböző gyulladásos mediátor felszabadulását idézi elő, melyeket összefoglalóan *citokinként* és *kemokinokként* ismerünk. Ezeknek a mediátoroknak néhány fontos hatása:

1. Megnövekedett érfali áteresztőképesség. Ezáltal elárasztódik a fertőzött szövet plazmaproteinekkal, ideértve az antitesteket és a komplementrendszert is;
2. A fertőzés helyére fagocitákat és más immunsejteket vonzanak és aktiválnak; és
3. A későbbi specifikus T-sejt- és B-sejt-válasz aktiválódása a mikrobiális antigének által

Vírusfertőzések során a saját megfelelő PRR-ek aktiválódnak. Ezek közül néhány receptor a kettős szálú RNS-t ismeri fel, amely normál esetben nem fordul elő emberi sejtekben, ezért egy RNS vírus fertőzést jelez².

²Néhány PRR az egyszálú RNS-t észleli az endoszómákban, amelyek által a fertőző vírusok gyakran belépnek a sejtbe (lásd a 2.3. ábrát). Mivel az mRNS vakcinák oltások szintén az endoszomális úton kerülnek be, ezek is potenciálisan aktiválhatják ezeket a receptorokat. Ezt a hatást az RNS metil-pseudouridin módosításával lehet elnyomni [20], amelyet mind a Moderna, mind a Pfizer COVID-19 vakcinái használnak (lásd a 2.8.3.2. szakaszt)

A kettős szálú DNS természetesen megtalálható emberi sejtekben, de normális körülmények között nem a citoszolban (ford. megjegyzése: csak a sejtmagban). Jelenléte ezen sejtkomponensben tehát jele egy DNS-vírus fertőzésnek; és ennek megfelelően azt is egy megfelelő PRR érzékeli.

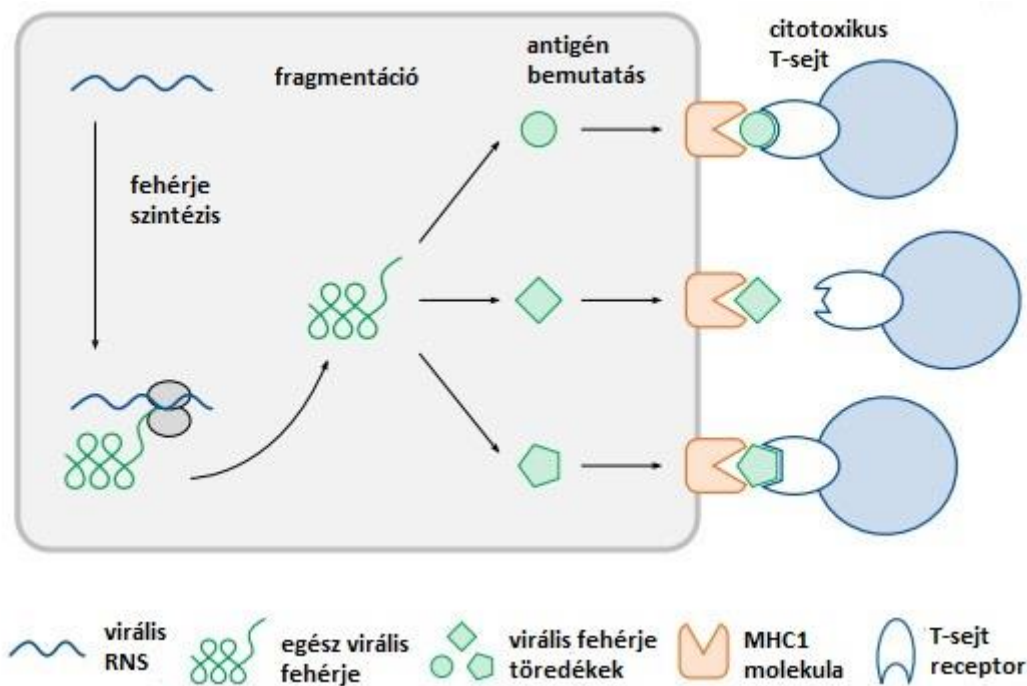
Más típusú PRR-ek pedig olyan molekulákra reagálnak, amelyek normál esetben csak az egészséges testsejtekben vannak jelen, de amelyek lebomló holt sejtek szétesése során szabadulnak ki. A mikrobiális fertőzés kontextusában az ilyen „másodlagos, rejtett” jelek hasznosak lehetnek az immunválasz fokozásában. Másrészt hozzájárulhatnak az autoimmun betegségek kialakulásához: amint az autoimmunitás átlép egy küszöbértéket, amelynek során saját sejteinket is elpusztítja, ördögi kör alakul ki és az elpusztított sejtek által felszabadult saját fehérjék, tovább gerjesztik és tartják fenn az agresszív autoimmun folyamatot.

2.2.2.2 A citotoxikus T-sejtek aktiválódása

Amint a fertőzésre adott nem-specifikus válasz „előkészíti a terepet”, a specifikus immunválasz elkezdődik. Vizsgáljuk meg hogyan aktiválódnak szelektíven a megfelelő antigénspecifikus T-sejt és B-sejtvonalak kezdve a citotoxikus T-sejtekkel. Korábban láttuk, hogy amikor egy sejt fehérjét termel a fehérje egy mintája apró darabokra fragmentálódik, mely ezután a sejtfelszínen kerül bemutatásra, ahol már képesek a citotoxikus T-sejtek kapcsolatba lépni vele és felismerni.

Képzeljük el úgy a citotoxikus T-sejt és a bemutatott fehérjetöredék közötti kölcsönhatást, mint egy kulcs és zár közötti kapcsolatot (2.6. ábra). A citotoxikus T-sejtek „tarsojában” számtalan különböző zár található (T-sejt receptorok), amelyek egy gyakorlatilag végtelen sokféle lehetséges kulcshoz (töredékhez) illeszkedhetnek. Azonban egy adott vírus fehérjei csak korlátozott számú kulcsba illeszkednek, amelyek ezáltal csak korlátozott részhalmazt aktiválnak a rendelkezésre álló citotoxikus T-sejtek közül.

Lényeges megjegyezni, hogy egy vírusfehérje számos, különböző fehérje töredéket hozhat létre, amelyeket sok különböző citotoxikus T-sejt klón ismer fel - az aktivált T-sejtek aránya azonban viszonylag kicsi a rendelkezésre álló antigén specificitás teljes skálájához képest, de abszolút értelemben még mindig jelentős.



2.6-os Ábra: Az MHC1-hez kötött fehérjetöredékek és a citotoxikus T-sejtek T-sejt-receptorainak kulcs-zár kölcsönhatása.

Szerveztünk T-sejtjein lévő T-sejt receptorok kollektívan széles spektrumban képesek az antigéneket felismerni, de egy egyedi T-sejt esetében az összes receptor megegyezik és a neki megfelelő antigénhez tud csak kapcsolódni. Csak azok a T-sejtek tudnak kapcsolódni és aktiválódni, melyek a sejtfelszínen lévő MHC1 molekulák által bemutatott fehérje töredékekhez kötődnek.

Egy új vírusmutáns egy vagy néhány új fehérjetöredéket eredményez, de a többi maradék töredék túlnyomó többsége változatlan marad, ezért továbbra is felismerésre kerül a T-limfocitáink által. Ennek analógiájaként elmondható, hogy létezik általában valamilyen mértékű citotoxikus T-sejtes keresztreakció és keresztvédelem az adott víruscsalád különböző tagjai között (lásd még 2.5. szakasz). Így az a narratíva, hogy a SARS-CoV-2 mutációinak ellen sürgősen küzdeni kell, és hogy minden "aggályos variáns" ellen csak egyedi vakcinákkal lehet fellépni, már a kezdetektől fogva abszurd volt.

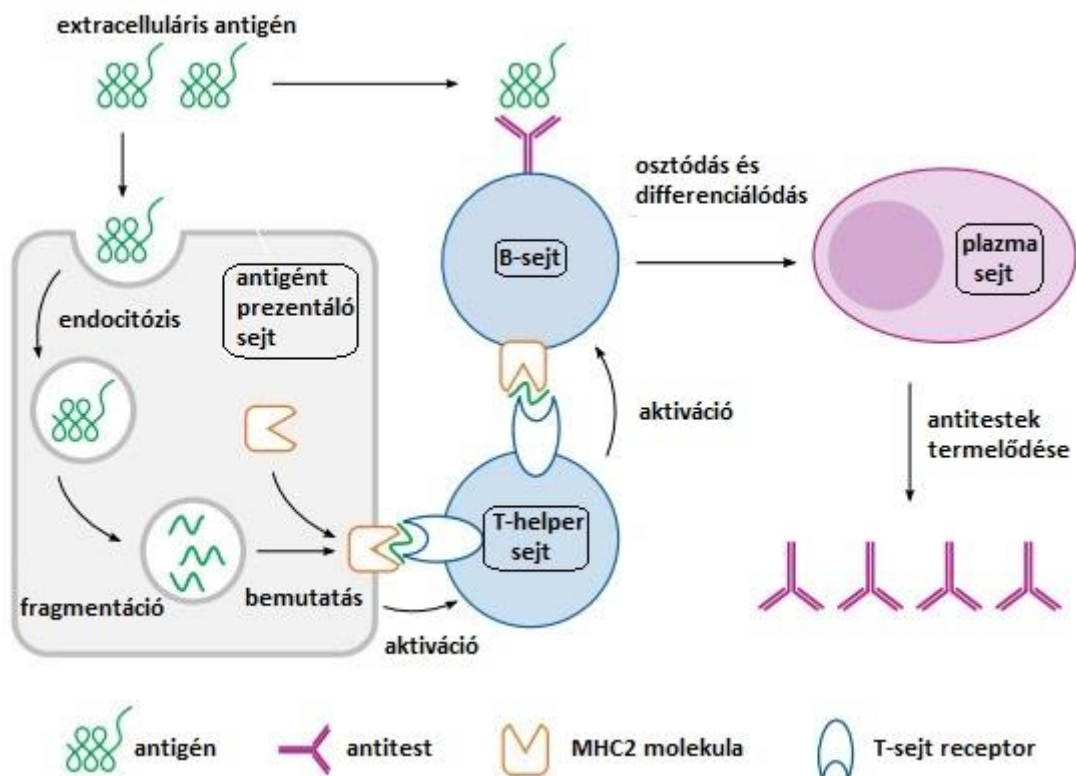
2.2.2.3 Antitest-termelés aktiválódása

Mint korábban említettük, az antitestek olyan extracelluláris fehérjék, amelyeket a plazmasejtek termelnek, amelyek a B-limfocitákból, vagy röviden B-sejtekből származtathatóak. A B-sejtek hasonlóan a T-sejtekhez, (fordító megj.: ahogy ezernyi fajta kórokozóval találkozik a szervezet) ugyanennyi fajta felületi receptorokat hordoznak, azonban

egyetlen B sejt, csak egyfajta receptorral bír. Azonban ellentétben a T-sejt receptorokkal, a B-sejt receptorok tulajdonképpen antitestek. Ha egy B-sejt találkozik a megfelelő antigénnel és kapcsolódik a receptorantitestek révén, akkor a B-sejt aktiválódik: elkezd osztódni és plazmasejttekké alakulnak át, melyek oldható antitesteket termelnek. Az összes plazmasejtünk által termelt antitestek mennyisége, még akkor is, ha nincs jelen fertőzés, viszonylag nagy. A vérplazmában literenként körülbelül 10-12 gramm antitest található, és ennek a mennyiségnek a fele körülbelül háromhetente lecserélődik.

Míg néhány B-sejt-altípus esetében, ahol az antigénhez való kötés önmagában elegendő az aktiválódáshoz, a legtöbb B-sejt további stimulációt igényel a T-helper limfocitáktól. Az egész folyamatot a 2.7-es ábra vázolja. Azzal kezdődik, hogy egy antigént felvesz egy antigén-prezentáló sejt (APC), ami lehet dendritikus sejt vagy makrofág. Az APC-ben az antigén fragmentálódik, majd a sejtfelületen bemutatásra kerül. A folyamat hasonlít a test más sejtjein belüli antigének prezentálásához (lásd a 2.4-es ábrát); de ne kerülje el a figyelmünket, hogy az antigén-prezentáló sejtek más típusú MHC-molekulát használnak. Míg a citotoxikus T-sejteknek az intracelluláris antigének prezentációja során MHC I. osztályú molekulák (MHC I.) vesznek részt, az eredetileg extracelluláris antigének prezentációjára specializált antigén-prezentáló sejtek MHC II. osztályú molekulákat (MHC-2) használnak. Ezek az MHC II. molekulák szelektíven a T-helper sejtekkel lépnek kölcsönhatásba, nem pedig a citotoxikus T-sejtekkel.

Az a B-sejt, amelyhez közvetlen egy antigén kapcsolódott, egy T-helper sejtet fog használni arra, hogy ugyanúgy dolgozza fel az antigént, mint ahogy egy APC teszi. Tehát a B-sejt ugyanazokat a MHC II-antigén eredetű peptid komplexeket fogja létrehozni, mint egy APC, annak érdekében, hogy ugyanazzal a T-helper sejt receptorral tudjon kölcsönhatásba lépni. Amint egy T-helper hozzákapcsolódik egy olyan B-sejthez, amely egy hozzá illeszkedő antigént mutat be, aktiválja a B-sejtet.



2.7-es Ábra:

Antitest-termelés aktiválódása. Egy extracelluláris antigén egy B-sejt felszínén lévő antitesthez kapcsolódik, valamint egy antigén-prezentáló sejthez (APC; általában dendritikus sejt). Az APC-ben az antigént fragmentálódik, majd a sejtfelületen egy MHC II. osztályú molekulához kötve bemutatásra kerül. Ezt a komplexet felismeri egy T-helper sejt, amely így aktiválódik. A T-sejt pedig aktiválja a B-sejtet, amely ugyanazokat az antigénfeldolgozási és prezentációs lépéseket hajtja végre, mint az APC. A nem -fragmentált antigén, ill. a T-helper sejt útjának kettős aktiválódás a B-sejt osztódását eredményezi. A B sejtek plazmasejteké alakulnak, amelyek a B -sejtnak megfelelő specifikus antitesteket termelnek.

Összefoglalva tehát a B-sejtek aktiválásához "engedély" szükséges mind az antigén-prezentáló sejtektől, mind a T-helper sejtektől; ez a viszonylag bonyolult folyamat azt a célt szolgálja, hogy megakadályozza az éretlen és túlzó antitestreakciókat, különösen a saját antigének ellen. Ezek a védelmi mechanizmusok azonban esetenként meghibásodhatnak, ami autoimmun betegségekhez vezethet.

Visszatekintve a 2.4-es ábrára láthattunk vírusfehérjékhez kötődő antitesteket, melyek a sejtfelszínen helyezkednek el, nem pedig extracellulárisan. Egy ilyen sejtfelszíni fehérje hogyan tudja az antigénprezentációs MHC II útvonalat elindítani? Ez a folyamat a sejtek pusztulása során következik be, például amikor egy citotoxikus T-sejt

elpusztított egy vírusfertőzött sejtet. A sejt maradványai ezt követően kikerülnek a keringésbe és eltávolításra kerülnek makrofágok és más antigén-prezentáló sejtek által. A sejtmaradványok egy része pedig biztosan kötődik a B-sejtek felszíni receptoraihoz, melyek így aktiválódnak.

2.2.2.4 Az antitest osztály váltása

Fontos megjegyezni, hogy az új plazmasejt kezdetben egy bizonyos típusú antitestet, az immunoglobulin M-t (IgM), fog termelni; néhány hét elteltével azonban átvált egy másik antitestosztályra, leggyakrabban az immunoglobulin G-re (IgG) vagy az immunoglobulin A-ra (IgA). Diagnosztikai szempontból van jelentősége az IgM termelés átmeneti jellegének: ha az adott antigénre adott antitestválasz túlnyomórészt IgM-ből áll, akkor ez egy új, nemrégiben kezdődött elsődleges választ jelent (friss infekciót) ; ha azonban az antitestválasz túlnyomórészt nem IgM, akkor a fertőzés már egy ideje fennáll, és lehet egy másodlagos vagy "memória" válasz egy olyan antigénre, amellyel az immunrendszer már korábban találkozott (lásd 2.4. szakasz).

Kiemelendő, hogy az osztályváltás nem változtatja meg az antitestek antigénspecifitását; így az IgG vagy IgA továbbra is ugyanahhoz az antigénhez fog kötődni, mint az eredetileg kialakult IgM.³

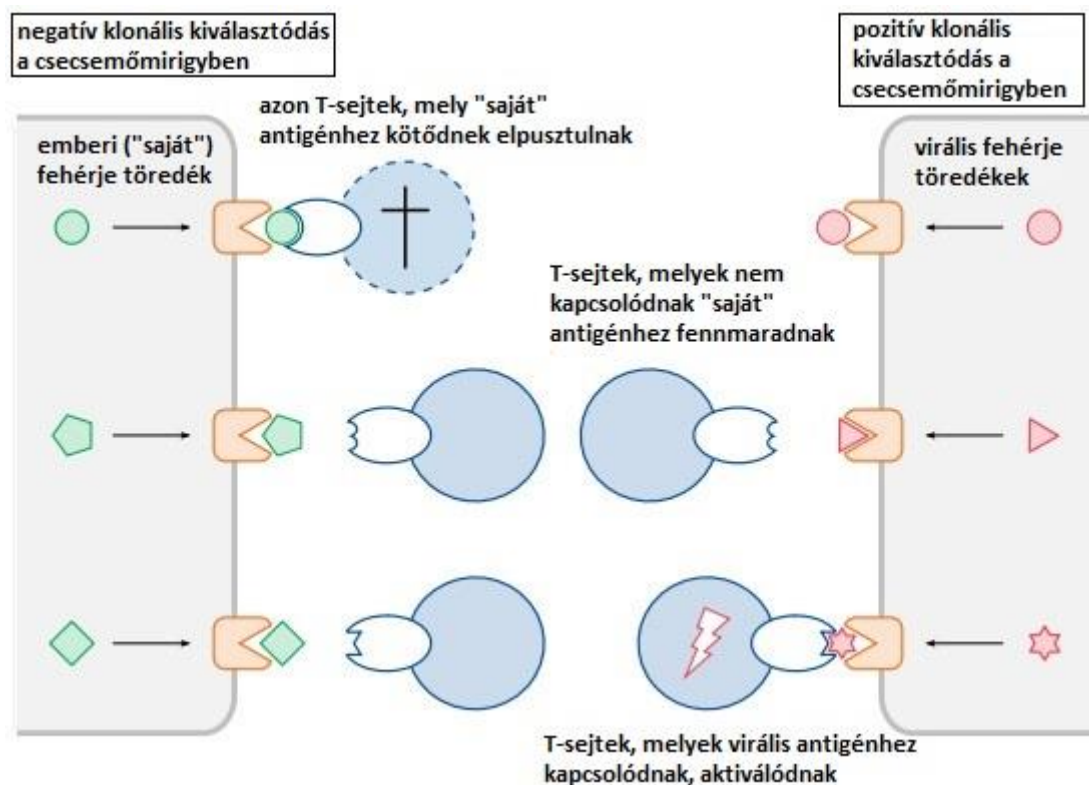
2.3 Honnan eredeztethető a rendkívül változatos T és B-sejtvonal készlet?

Korábban a T -sejtvonal készletet és receptorait úgy jellemeztük, mint ha „zárok” lennének, amelyek közül beleilleszkedik az antigén „kulcsa”. Ugyanez érvényes a B sejtekre is.

Ma már tudjuk, hogy ezen „zárok” hihetetlen sokfélesége a magzati korban kialakul. Hogyan történik mindez? A „zárok” annak hatására formálódnak, hogy a magzati fejlődés során fehérje fragmentumok („kulcsok”) jelennek meg?

³ Míg az antigén specifitás az érő B-sejtnél nem változik, az antitestek kötődési affinitása az antigénekhez növekszik idővel. Ezt az affinitási érést pont mutációk hozzák létre.

De ebben az esetben a T-sejtek olyan receptorokkal lennének felszerelve, amelyek kizárólag "saját" fehérje fragmentumokat ismernék fel, mivel a magzat a méhben általában védett a fertőzésektől, ami azt jelenti, hogy nem áll rendelkezésre infektív ágens, mely a fejlődő T-sejteket éretté tenné. Ez aligha szolgálna hasznos célt. Ha viszont a „zárok” sokfélesége spontán és véletlenszerűen jön létre, anélkül hogy szükség lenne valamilyen irányadó kulcsra vagy sablonra, akkor a „nem saját” antigént felismerő limfociták milliárdnyi fajtája alakulna ki, melyek külső ágensek, beleértve a vírusok által kerülnek létrehozásra.



2.8 Ábra T-limfociták klón szelekciója. A T-sejt-receptorok sokfélesége kezdetben véletlenszerűen jön létre, ami azt jelenti, hogy sok T-sejt hordozni fog olyan receptorokat, amelyek kötődnek a saját antigénekhez. A csecsemőmirigyben az ilyen T-sejteket olyan sejtek "csalogatják", amelyek ezeket az antigéneket kifejezik, majd ezt követően megsemmisítik vagy elnyomják azokat. Azok a T-sejtek, amelyek nem kötődnek saját antigénhez, fennmaradnak, és későbbi időpontban aktiválódhatnak és szaporodhatnak a vírusfertőzésre adott válaszreakcióban.

Érdekes mostanra bebizonyosodott, hogy a második opció felel meg a valóságnak. Azonban a T-sejt receptor generálásának véletlenszerű jellege azt is jelenti, hogy számos T-sejt „saját” antigéneket is felismer, azokat, amelyek a saját DNS-ünk által kódolt fehérjékből származnak. Csodálatos módon ezek a „saját” antigéneket felismerő limfociták egész életünk során „csendben” vagy ellenőrzés alatt vannak (2.8-as ábra). Néha hibák fordulhatnak elő ebben a szabályozási mechanizmusban, amelyek autoimmun betegséghez vezethetnek. Például, ha olyan T-sejtek kerülnek ki, amelyek a májsejtekben kifejeződő antigének ellen irányulnak – akkor autoimmun hepatitis léphet fel. Ha olyan T-sejtek kerülnek ki, amelyek reaktívak a hasnyálmirigyben inzulint termelő sejtek ellen - akkor autoimmun cukorbetegség alakul ki. Másrésről már születésünkkel jelen vannak azon „nem -saját” fehérjére reaktív immun sejtjeink, melyek készen állnak cselekedni, amikor csak szükséges. Éppen ezért a hagyományos oltások sikeresen elvégezhetők korai csecsemőkorban és már az újszülöttek is képesek ellenállni és legyőzni a vírusfertőzéseket.

Tehát, amikor egy koronavírus felbukkan, megjelenik a T-sejtek koronavírus elleni „csapata”; amikor az influenza megjelenik, megjelenik az influenza elleni „csapat”, stb. Az érés során minden egyes „csata” - minden újrafertőződés ugyanazzal vagy gyakrabban, egy kapcsolódó vírus törzzsel- erősíti a csapatot, lehetővé téve a vírus gyorsabb visszaszorítását és a fertőzés hatékonyabb legyőzését.

2.4 Az immunológiai memória

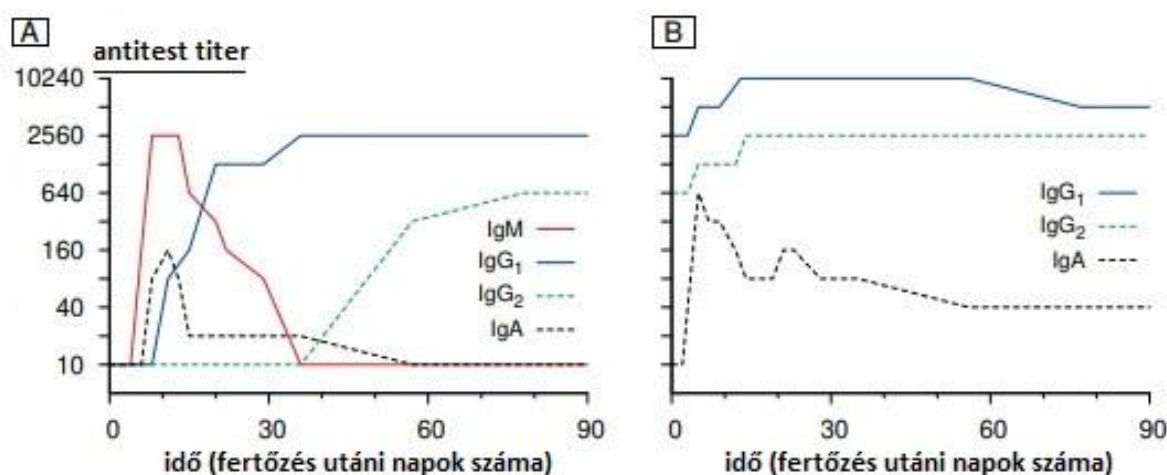
Az akut fertőzésre adott immunválasz átmeneti; amint a fertőzés legyőzésre kerül, a legtöbb aktivált gyulladásos sejt, beleértve a fent említett T-sejteket, B-sejteket és plazmasejteket, szükségtelenné válnak és így eltávolításra kerülnek. Ez idővel, az idegen ágens ellen termelt keringő antitestek szintjének csökkenését is eredményezi. Azonban bizonyos számú T-sejt és B-sejt, -melyeket memória sejteknek is hívunk- megmaradnak gyakran egész életen át és képesek gyors és erős másodlagos immunválaszt létrehozni ugyanannál a kórokozónál egy újbóli expozíció esetén.

A primer és a másodlagos antitestválasz közötti különbséget a 2.9-es ábrán szemléltetjük. Az ábrán látható kísérletet egy borjún végezték el, amelyet úgy neveltek fel, hogy nem kapott kolosztrumot, azaz nem vett fel anyai antitesteket. Ezt azért végezték így, hogy megbizonyosodjanak arról, hogy a vizsgált antitestek közül az összes a saját maga által megtermelt antitest, melyet a természetes immunitásának köszönhet.

A borjút szándékosan ugyanazon vírussal fertőzték meg két alkalommal. A kezdeti fertőzés az antitestek emelkedésében némi késést mutatott. Kezdetben ezen antitestek mind IgM csoportba tartoztak. Majd az IgM-et felváltották az IgG antitestek, melyek a vizsgálat folyamán végig magas koncentrációt mutattak, de néhány hónappal később, ahogyan számítani lehetett rá, ezeknek is csökkent a szintjük. Egy kis átmeneti IgA válasz szintén észlelhető volt.

A második infekció során egy kisebb késéssel az IgG szintén emelkedni kezdett. Megjegyzendő, hogy ekkor az IgM antitestek nem jelentek meg. Az IgM válasz hiánya a második fertőzés során bizonyítja, hogy nem aktiválódtak új B-sejt klónok, ehelyett az antitest válasz teljes egészében a memória B-sejtek által került „levezénylésre”, melyek már korábban átestek az antitest osztályváltáson IgM-ről IgG-re vagy IgA-ra.

A másodlagos T-sejt válasz szintén gyorsabb és erőteljesebb, mint az első. Az immunitás klinikai megfelelője tulajdonképpen az immunitás maga- melynek során ugyanazon vírussal történő reinfekció hatására alakul ki az immunválasz, mielőtt klinikai manifesztáció megjelenne. A legjobb példa erre a klasszikus gyermekkori megbetegedés a kanyaró és rubeóla. A himlő szintén gyermekkori betegségnek tekinthető és szintén élethosszig tartó immunitást okoz.



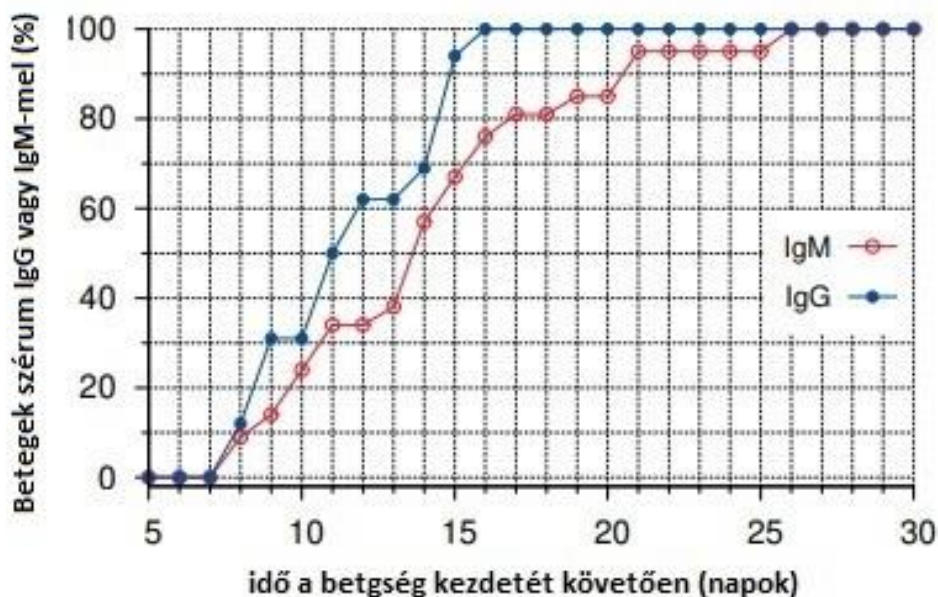
2.9-es Ábra

Elsődleges és másodlagos vírusfertőzésre adott szérum antitest válaszok. A bemutatott kísérletben egy borjút kétszer fertőzték meg ugyanazzal a vírussal (marha RSV), és a különböző osztályú szérum antitestek koncentrációit mérték az idő függvényében. **A:** az első fertőzés átmeneti emelkedést okoz az IgM antitestekben, amelyet aztán az IgG váltott fel. **B:** a második fertőzés gyors további emelkedést okoz az IgG-ben, de az IgM nem jelent meg újra. Az IgA az első fertőzés után átmenetileg emelkedik, de a második után magasabb és tartósabb lesz. Figyeljük meg a logaritmusos y tengelyt. Átdolgozva az [21] ábrájából.

A másodlagos immunválasz megnövekedett hatásában rejlik az oltások alapvető értelme. Az első, kevésbé hatékony immunválaszt egy ideális esetben kevésbé patogén kórokozóval váltjuk ki, így az igazi kórokozó már első találkozás során egy másodlagos immunválasszal találja szembe magát. Amíg tulajdonképpen a himlő oltás után élethosszig tartó B és T memóriasejt jelenlét mutatható ki (22), a vakcina okozta immunitás más vírusok esetén nem minden esetben ennyire tartós pl.: kanyaró és mumpsz (23,24).

2.5 Keresztimmunitás

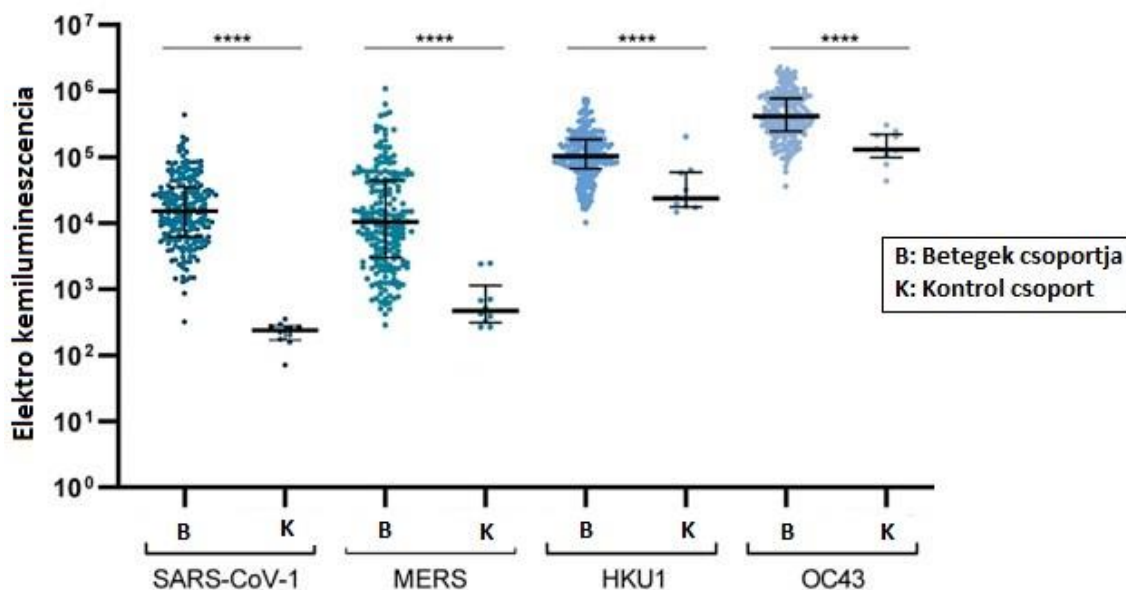
Alkalmazkodó immunrendszerünknek egy nagyon erőteljes sajátosága a keresztimmunitás: ha egy számunkra új típusú vírussal fertőzödünk meg, mely hasonló egy korábbihoz, akkor az immunrendszerünk felismer olyan molekuláris mintákat az új kórokozónál, mely hasonló a régihez, így egy másodlagos immunválasz jön létre ezek ellen.



2.10-es Ábra. Covid -19 -ben szenvedő betegek szérumban lévő SARS-CoV-2 elleni antitestek. IgG és IgM szinteket napi rendszerességgel külön mérték Covid-19-ben szenvedő betegeknél. A várakozásnak megfelelően minden betegnél kialakult elsődleges immunválaszként IgM termelődés, de az IgG, az IgM előtt emelkedett, mely azt jelzi, hogy ez az immunválasz keresztimmunitásból származott és egy másodlagos válaszként jött létre. Adatok 1A és 1B (25).

Ezzel egyidőben kialakul egy elsődleges immunválasz azon vonásokkal szemben, melyek egyediek az új vírusnál, azaz újkeletűek immunrendszerünknek. Ezeket az ismereteket a 2.10-es ábra mutatja be. A grafikon egy Covid-19 betegségben szenvedő csoport SARS-CoV-2 elleni antitestek termelődését ábrázolja, akiknél kezdetben a teszt negatívnak bizonyult ezen antitestek esetében.

Mind az IgM és az IgG megemelkedett, de az IgG gyorsabban. Ez a fajta gyors emelkedés típusosan memória válasz során alakul ki. Másszempontról, minden egyén esetében IgM is termelődik, mely az elsődleges válasz jelenlétét támasztja alá. Így elmondható, hogy a korai IgG válasz keresztimmunitásból származik, míg az ezt követően IgM emelkedés egy elsődleges választ képvisel egy új és egyedi antigéntulajdonságokkal bíró SARS-CoV-2 ellen.



2.11-es ábra. SARS-CoV-2 infekciót által kiváltott keresztreakáló IgG antitestek. A SARS-CoV-1, MERS, HKU1 és OC43 tüskefehérje ellen termelődő antitestek szintjét vizsgálták 203 egyénnél, akiket SARS-CoV-2 vel fertőztek meg, ill. egy negatív kontroll csoport esetében. Mind a négy antigén esetében az antitestszint magasabb volt a fertőzöttek csoportjában, mint a kontroll csoportban igazolva azt, hogy a SARS-CoV 2 tüskefehérje ellen termelődő antitestek kereszt reagálnak a többi koronavírus tüskefehérjéivel. (Ábra a 26-os mellékletből származik)

A 2.11- es ábrából világossá válik SARS-CoV-2 re adott memória típusú immunreakció megjelenése, melyhez a táptalajt, a különböző vírusokra adott keresztimmunválasz teremtette meg. Ebben a tanulmányban Covid-19-es betegek ellenanyagszintjét mérték, melyek a másik négy humán koronavírus tüske fehérjével keresztreakáltak, nevezetesen a SARS-CoV-1-el, MERS-sel, HKU1-el és OC43-al. Minden esetben a SARS-CoV2 fertőzés szignifikánsan megemelte az antitest szintet szemben azokkal, akik nem estek át SARS-CoV-2 fertőzésen. Ráadásul az endémiás HKU1 és OC43 törzseknél még a negatív kontrol csoportnál is viszonylag magas antitest szinteket lehetett mérni, mely azt sugallja, hogy széleskörű immunitás alakult ki ezekkel a törzsekkel szemben. Ha valaki ilyen immunitással megfertőződik SARS-CoV-2-vel, a korábban HKU1 és OC43 törzs által aktivált, keresztreakciót mutató memória B-sejtek újra aktiválódnak és antitestet termelnek. Figyelemre méltó, hogy az ilyen keresztreaktív antitestek jelenléte korrelál a Covid-19 csökkent klinikai súlyosságával (27).

SARS-CoV-1 (az eredeti SARS vírus) és MERS esetében, melyek sohasem voltak az emberi populációban endémiásak, a kontrol csoportban az antitest szintek alacsonyak voltak. Ezeknél az eseteknél a keresztreakciót mutató antitestek erős emelkedése a Covid -19-es betegnél csak a SARS-CoV-2 fertőzésből származhatott. Ezért számíthatunk rá, hogy a Covid-19-ből felépült betegek SARS vagy MERS elleni keresztvédelmet élvezhetnek, ezen vírusok bármelyikének színre lépése esetén, amikor egy „magas biztonságú” biofegyver laborból kiszabadulnak.

A SARS-Cov2 és más koronavírusok közti keresztimmunitás a T-lymphocyták esetében is jól dokumentált (28,29). Valószínűsíthetően a széleskörűen jelenlévő és meglévő T és B sejtek keresztreakciója hozható összefüggésbe a klinikailag viszonylag enyhe lefolyást mutató Covid-19 fertőzésnél a legtöbb beteg esetében.

2.6 Igazából mely védelmi rendszerek tartják kontrol alatt a virális fertőzést: antitestek, vagy citotoxikus T-sejtek?

Láthattuk, hogy vírusfertőzés, mind az antitesttermelés, mind a T-sejt választ kiváltja. A fertőzés kordában tartásában és legyőzésében, melyeknek milyen szerep jut? A válasz: attól függ.

2.6.1 Elsődleges vagy másodlagos immunválasz

Egy adott vírussal történő megfertőződés esetén (ha nincs keresztimmunitás), nincsenek antitestek, melyek megkötnék és semlegesítenék a vírus partikulumokat, mielőtt belépnének a gazdasejtbe. Ezért az immunválaszhoz idő kell, viszonylag nagyobb sejtcsoport fertőződik meg, melyeket el kell távolítani. Ez a szerep a citotoxikus T sejtekre jut, bár az antitest dependens cytotoxicus mechanizmus szintén közre játszik ebben (lásd 2.4-es ábra). Másrészt, ha már találkoztunk korábban a vírussal, az antitest szint elegendő lehet vagy gyorsan növekedhet, így ezek az antitestek hatékonyan korlátozzák a vírus terjedését, ezért meghatározó szereppel bírnak (16., p358).

2.6.2 Antitest függő stimuláció

A válasz szintén a vírustól is függ. Míg az összes vírus specifikus antitest választ vált ki, egyes vírusokat nem lehet hatékonyan semlegesíteni velük. Az azért alakulhatott így, mert immunrendszerünk bizonyos sejteinek feladata, hogy antigén-antitest komplexeket vegyenek fel és ezeket elpusztítsák. Ha egy vírus részecske, melyhez antitestek kötődtek felvételre kerülnek egy ilyen sejt által, azonban képes elkerülni az elpusztítását, akkor elkezdhet szaporodni egy ilyen immunsejten belül. Összességében ahelyett, hogy megvédenénk sejteinket a vírustól, ennek ellenkezője történik, az antitestek hozzájárulnak a vírus szaporodásához és rontják a betegség kimenetelét. Ezt a hatást “antitest-függő fokozódás”-nak nevezzük (*ADE- antibody-dependent enhancement*). Klinikumban egy hyperinflammációs választ hoz létre (“citokin vihar”), mely fokozza a tüdő, máj és egyéb szervek károsodását.

A Dengue láz egy természetes vírusfertőzés, mely gyakran jár “antitest-függő fokozódással”, mely a visszatérő fertőzések súlyosbodását okozza az elsőhöz képest. ADE szintén megfigyelhető volt Dengue vírus, respirációs syncicial vírus (RSV) és kanyaró elleni oltás esetén. A koronavírusoknál szintén kialakulhat vakcina által kiváltott ADE, melyet már az eredeti SARS vírusnál (SARS-CoV-1), MERS és macska korona vírusnál leírtak (30,31). Ezek mind közel állnak a SARS-CoV-2 vírushoz. SARS-CoV-1 nagyban hasonlít a SARS-CoV-2-re, genom szekvencia szintjén 82%-os azonosság mutatható ki és a vírus receptor mindkettő esetében ACE2. A COVID -19 fertőzés és oltással összefüggő “antitest dependens fokozódás” (ADE) kifejezetten ismert volt az irodalomban azelőtt, mielőtt a gén alapú COVID-19 elleni oltások színre léptek volna

(32-35), ennek ellenére ezeket nem értékelték szigorúan a rövid klinikai vizsgálatok során.

2.6.3 T- cytotoxikus sejtek “kijátszása” a vírusok által

Míg ADE lehetőséget ad számos vírusnak, hogy elkerülje az antitest függő semlegesítést, más vírusok, a cytotoxikus-T sejtek aktivációját az MHC1 függő antitest feldolgozás és bemutatás folyamatába történő beavatkozáson keresztül gátolják, mely a 2.4 -es ábrán látható. Jól ismert példa erre a Herpeszvírusok és Himlővírus családjának egyes tagjai (36).

Az immunrendszerünknek erre van egy válasza- ezek a természetes ölő sejtek (Natural Killer cells -NK). Ezek tulajdonképpen lymphocyták sajátos felszíni receptorokkal, melyek képesek észlelni testünk más sejtjein az MHC1 molekulák hiányát, mely azt jelzi, hogy azon sejtekben az MHC1 dependens útvonalba beavatkoztak. Így az NK sejtek aktiválódnak, hogy ezen sejteket megöljék. Az NK sejteket szintén lehet aktiválni a fertőzött sejtek felszínén lévő virális fehérjékhez kötött antitestekkel.⁴

Összefoglalva a cytotoxikus-T sejtek a kezdeti fertőzés során kapják a fő szerepet, ill. azoknál a vírusoknál, melyek ADE-t váltanak ki, míg az antitesteknek a másodlagos fertőzéseknél és azon vírusoknál van óriási jelentősége, melyek kitudják kerülni a cytotoxikus-T sejteket.

2.7. A légúti vírusokra adott immunitás: szisztémás immunitás a nyálkahártya immunitással szemben.

Számos oltóanyag, beleértve a Covid -19-et is, olyan vírus ellen készült, mely elsőként a légzőrendszer nyálkahártyáját fertőzi meg, mielőtt a véráramon keresztül eljut más szervekbe is. Ebben a kontextusban meg kell jegyeznünk, hogy az immunrendszer azon sejtjei, mely a légzőrendszer nyálkahártyákban, illetve alatt helyezkednek el, (valamint az emésztő és húgyúti szerveknél) valamelyest függetlenül működnek azon immunsejtektől, melyek a “testen belül” helyezkednek el.

4

Az NK sejtek és antitestek összetett hatását úgy is hívhatjuk, hogy “antitest dependens, sejt mediatálta cytotoxicitás” (ADCC). Továbbá az NK sejtek vírus nukleinsav és néhány vírus fehérje minta felismerő receptoraival is fel vannak ruházva. Ez lehetővé teszi, hogy azelőtt felvegyük a versenyt a fertőzéssel, mielőtt kialakul a teljesen kifejlődött szerzett immunválasz— részt vesznek mind a veleszületett, mind a szerzett immunreakciókban.

A nyálkahártyával kapcsolatos és szisztémás immunrendszer megkülönböztetésének egyik kulcs jellemzője a szervezetünkben lévő két fő antitest csoport. Az első csoportban lévő antitesteket a plazma sejtek termelik, melyek a nyálkahártyában helyezkednek el, közvetlenül az felszín (epitélium—ford. megj.: el nem szarusodó laphám) alatt. Ezek az antitestek- szekretoros immunglobulin A-t (sIgA)- választanak ki a nyálkahártyára. Így ezek elsőként találkoznak a légúti vagy gastrointestinalis vírusokkal és megakadályozzák a vírusok kötődését és fertőzést a nyálkahártya sejtjeiben.

A második kategóriában szereplő antitestek -IgG-k és keringő IgA-k- a vérkeringésben találhatóak. Ezek az antitestek potenciálisan megakadályozzák a vérkeringben lévő vírusok terjedését, például légúti fertőzések esetében, amikor a nyálkahártya immunitás kudarcot vall vagy a nyálkahártya membránba ágyazott kórokozók esetében.

Lényeges, hogy az izomba adott vakcinák csak IgG és keringő IgA termelődést váltanak ki, de szekretoros IgA-t nem. Az ilyen vakcinák által kiváltott antitestek a légúti vírusokkal szemben ezért nem tudnak és nem kellő mértékben nyújtanak védelmet (37,38). Ez a megfigyelés se nem vitatott, se nem újkeletű. Harminc évvel ezelőtt, McGhee és munkatársai a következőket állították (38):

“Meglepő, hogy annak ellenére, hogy a nyálkahártya védelmünk megértésének ezen szintjén állunk, a legtöbb jelenlévő vakcinát, melyeket embereknek adunk, mind parenterálisan alkalmazzuk (pl.: injekciók formájában). A szisztémás immunizálás nem elég hatékony a nyálkahártya immunválasz kiváltásában. Míg a fertőző ágensek először a nyálkahártyával találkoznak először a legtöbb esetben, logikus megfontolni, a védő antitestek és T sejtek aktiválását nyálkahártyán keresztül. ”

Az izomba adott injekció által kiváltott szekretoros IgA termelésének kudarcát egy most megjelent tanulmány szintén alátámasztotta a koronavírushoz hasonlóan kétes származású Middle East Respiratory Syndrome (MERS) esetében (39). Ebben a tanulmányban a kísérleti vakcina genetikai alapú, mint a legtöbb Covid-19 elleni vakcina. A Pfizer Covid-19 oltásnál csak gyenge és rövidtávú nyálkahártya antitest termelést észleltek (40,41). Kevés vagy elhanyagolható szekretoros IgA esetében nem is várhatunk arra, hogy az oltás hatékonyan gátolja a nyálkahártyában lévő vírus

szaporodását. Ezért a kudarcra biztosan számítani lehet, míg a vakcinák azt a célt szolgálnák (42,43), hogy megakadályozzák a felső légútakat érintő SARS-CoV2 infekciót és a vírus terjedését.

Az egyedüli hatékony mód, mely kiváltja a szekretoros IgA antitest termelést (slgA) az a természetes légúti fertőződés vagy feltehetően az intranazális út, mely még jócskán kísérleti stádiumban tart (39).⁵ Egészséges egyéneknél a nyálkahártyák szorosan fedve vannak általános légúti vírusok elleni antitestekkel, azonban ezen antitestek védelmi szerepe limitált, ezért van az, hogy életünk során visszatérő légúti fertőzéseknek vagyunk kitéve.

A szisztémás virális fertőzések elleni közdelem során termelődött szekretoros IgA alárendelt szerepét támasztja alá az tény is, hogy azon személyeknél, akik a gyakran előforduló genetikai defektusban szenvednek (szelektív slgA deficiencia), azaz nem tudnak termelni slgA-t, nem kimagasló náluk a súlyos légúti fertőzés kialakulása. A komolyabb fertőzések, melyek a felső légúti nyálkahártya védelmét legyőzik, találkoznak a szisztémás immunrendszerrel, mely ezen génhibával bíró betegeknél érintetlen. Ebben a helyzetben a véráramban található IgG és IgA antitestek ugyanúgy jelen vannak.

2.8 Vakcina stratégiák

Jelen fejezetben a különböző antivirális oltásokat vizsgáljuk meg, kezdve a hagyományos oltásokkal. Habár ezek nem képezik a könyv fókuszát, rövid megvitatásuk hasznos háttérismeretet biztosít az mRNS oltások működésének megértésében. A hagyományos antivirális vakcinák között két fő típust kell megkülönböztetni: a fertőző, ún. "élő" vírus vakcinákat és a nem fertőző, ún. „elölt” vakcinákat. Mindkettő típus széles körben használt és mindkettőnek megvannak az előnyei ill. hátrányai.

⁵ Egy oltás, amelyet biológiailag megfelelő módon adtak be, a Sabin élő vakcinája volt gyermekbénulás ellen: szájon át adták, ami utánozza a természetes poliovírus fertőzés útját. Azonban súlyos biztonsági aggályok miatt (lásd lent), ez az oltás elavulttá vált.

2.8.1 Elölt vakcinák

Ezek az oltások olyan vírus eredetű antigéneket tartalmaznak, amelyek nem képesek a replikációra. Az ilyen oltások előállításának hagyományos módja a vegyi inaktiváció- a kérdéses vírust tojásban vagy megfelelő sejtkultúrában tenyésztik, majd egy olyan vegyülettel kezelik, mellyel reagálva a vírusrészecskéket megakadályozza abban, hogy sejteket fertőzzön meg vagy szaporodjon. Egy nemrégiben tanultakban leírásra került egy eljárás egy inaktív Covid-19 vakcina kifejlesztéséről. Egy kínai cég a Sinovac által piacra dobott oltás ilyen típusú. Egy másik fontos példa a poliomyelitis ellen készült Salk vakcina, mely visszaszerezte vezető helyét az “élő” Sabin vakcinával szemben, ahol súlyos biztonsági hiányosságokra derült fény (lásd 2.8.2.3-as fejezet).

A hagyományos “elölt” oltások egyik potenciális kockázata az, hogy néhány fertőző vírusrészecske túlélheti a vegyi inaktiváció folyamatát. Ez a kockázat nem jelentkezik az “alegység” vakcináknál, mely a rekombináns DNS technológia megjelenésével megvalósíthatóvá vált. Jó példa erre a hepatitis B elleni oltás. A benne található egyedüli antigén komponens a vírusrészecske felszíni antigénje, melyet in vitro expresszálnak rekombináns úton, nincs jelen teljes vírus genom, így az előállítási folyamat teljes szakaszából kizárható a fertőző részecske jelenléte.

Bár mind a vegyi inaktiváció, mind a rekombináns expresszió megszünteti vagy akár eltörli a vírus a fertőző képességén kívül a toxicitását is, az utóbbi nem garantált teljes mértékben. A “Novavax” “alegység” vakcinát, mely a SARS-CoV-2 tüskefehérjét tartalmazza egyedül, összefüggésbe hozták több myocarditis esettel (45), ahogy a gén alapú COVID-19-es vakcinákat is (46,47).

Hogyan reagál az immunrendszer ezekre az “elölt” vakcinákra? Mint külső antigéneket feldolgozza, tehát az antigén prezentáló sejtek felveszik és feldolgozzák őket, majd aktiválják a megfelelő T-helper és B sejteket, mely antitesttermeléshez vezet (lásd 2.2.2.3-as fejezet). Ezzel szemben a citotoxikus T-sejtek aktivációja kismértékben van jelen. Ráadásul, mivel ezeket az oltásokat bőr alá vagy izomba adják, a nyálkahártya immunitás nagyon gyenge lesz vagy egyáltalán nem fejlődik ki.⁶

6 Az inaktivált poliovakcina esetében részleges nyálkahártya immunitást kimutattak (48). Bizonyos fokú citotoxikus T-sejt aktiváció lehetséges a “kereszt bemutatás” révén, azaz az antigének az MHC2 útvonalról áttérnek MHC1 útvonalra az antigénbemutatás és T-sejt aktiváció során (49,50). Fontos megjegyezni, hogy a polio esetében a fő cél nem a nyálkahártya fertőzés megelevezése, hanem sokkal inkább a fertőzés szétterjedésének gátlása volt a véráramon keresztül a központi idegrendszer felé (lásd 2.8.4-es fejezd). Ezt valószínűleg a Salk vakcinának már sikerül elérni.

2.8.2 Élő vírus vakcinák

Ezek a vakcinák valójában vírusok, melyek vagy attenuált ("gyengített") verziói a szóban forgó patagén vírusoknak, vagy olyan természetes vírusok, melyek különböznek, de mégis hasonlítanak bizonyos mértékben a patagén vírusra. Az utóbbira legjobb példa Edward Jenner felismerése, amikor természetes tehénhimlő vírust használt himlő ellen. Ez a módszer szintén kiváló példa a keresztimmunitásra is (lásd 2.5-ös fejezet). A XX. században himlő ellen használt Vaccinia vírustörzsek szintén természetes himlővírusokból származtak, melyeknek eredete nem volt teljesen tisztázott (51).

Ellenben a Sabin polio vakcinája és a kanyaró elleni vakcina laboratóriumban készült, melyek nem-emberi sejt kultúrákban jöttek létre számos átoltás során. Az attenuáció ("legyengítés") elve egyszerűen az, hogy arra bátorítjuk a vírust, hogy a nem-emberi sejt környezetéhez alkalmazkodjon. Néhány spontán mutáció elegendő a vírusnak ahhoz, hogy elősegítse a „nem -emberi” sejtben történő szaporodást, csökkentve a képességét emberi gazdasejtben történő szaporodásban. Ezért ha a vírust később emberekbe juttatjuk be, csak enyhe fertőzést fog okozni, mely azonban még mindig elegendő ahhoz, hogy kiváltsák a védelmet biztosító immunválaszt.

Mivel az "élő" vakcinák valójában vírusok, mind az antitest, mind a cytotoxicus T-sejt választ kiváltják, így az immunválasz jellege közelebb áll az eredeti patagén által kiváltott immunválaszhoz, ezért várhatóan erősebb és időben elhúzódóbb lesz. Bár ezen megfontolások alapján az érvek az "élő" vakcinák használata mellett szólnak, az "élő" oltásoknak is megvannak a sajátos hátrányaik.

2.8.2.1. Atípusos súlyos fertőzés érzékeny egyéneknél

Bár a vakcina vírus virulenciája egészséges egyéneknél elég alacsony, társbetegségekkel bíró egyéneknél, mint immunbetegség vagy bőrelváltozások, súlyos állapot alakulhat ki az oltás után. Például a himlő elleni oltás ellenjavallt azoknál, akik atópiás ekcémában szenvednek, mivel a vakcina vírus szisztémás bőrbetegséget, ún. ekcéma vakcinátumot (52) okozhat. Egyes egyéneknél ráadásul, akiknél a hajlam nem felismerhető, a himlő oltás szívizomgyulladást és agyvelőgyulladást okozott, néha halálos végkimenetellel.

2.8.2.2. A vakcina vírusának terjedése a populáción belül

Mivel a vakcina egy élő vírus, az oltott egyénekről nem oltott egyénekre terjedhet, és esetleg ezekről későbbiekben az egész emberi populációra. Míg felületes vizsgálódás alapján mondhatjuk azt, hogy jó módja lehet az élő oltások hatékonyságának növelésére (53,54), az alábbi okok miatt ez elfogadhatatlan kockázatot jelent: a vakcina vírusa olyan személyre terjed, akinél súlyos betegség alakulhat ki (lásd fent), ill. a vírus visszaalakulhat teljesen virulens vírussá, mely megfertőzheti az emberi populációt. Sajnálatos módon az utóbbi kockázat nem pusztán hipotetikus.

2.8.2.3. A legyengített vírustörzs átalakulása virulens vírussá

Fentebb megemlítettük, hogy a “legyengítés” folyamata nem-emberi sejt kultúrákban történő többszöri tenyésztés révén jön létre, melynek során véletlenszerű mutációk jönnek létre, hogy ezek a sejt kultúrákban könnyebben növekedjenek, de ezzel egyidőben az embert fenyegető virulencia csökken. Ezzel ellenkezőleg, ha ezen legyengített vírusokat beoltjuk az emberekbe, elkezdődik egy szaporodási ciklussorozat, mely olyan mutációkat eredményezhet, mely a “legyengített” vírusokat visszafordítja virulenssé vagy kompenzálja azokat. Ez az effektus fokozódik, ha a vírus oltott és nem -oltott egyének között jön létre.

Az ilyen oltás okozta virulencia fokozódást a szájon keresztüli poliomyelitis oltásoknál jól dokumentálták, és néhány ilyen jellegű hatás nagy járványkitöréseket eredményezett az emberi populáción belül. Egy ilyen tanulmány, mely egy kitörés gócpontját tanulmányozta Nigériában, 403 bénulásos megbetegedést és összesen 700.000 fertőzést dokumentált. Továbbá a tanulmány azt sugallta, hogy ezen “vaddá” váló vírustörzsek a kitörések háttérében többször is kimutathatóak voltak (55). Ez a példa elegendő, hogy szemléltessük a probléma súlyosságát, mely okot adott arra, hogy a világ visszatért a biztonságosabb “elölt” polio vakcinákra.

2.8.3. Gén alapú vakcinák

Bizonyára tisztában van azzal, hogy a Covid -19 ellen két típusú gén alapú vakcina létezik, nevezetesen az Astra -Zeneca és a Johnson-and Johnson által előállított adenovírus alapúak, valamint a Pfizer és Moderna által gyártott mRNS oltások. Az értekezést ezen két típusra korlátozzuk, bár léteznek más kísérleti változatok ebben a témában.

2.8.3.1. Adenovírus alapú vakcinák

Az adenovírus részek dupla szálú DNS genomokat tartalmaznak, melyeket a gazdasejtben szabadítanak fel. A fertőzött sejt először a virális genomot mRNS-re írja át, melyekből virális fehérje szintetizálódik (lásd. 2.12-es ábra). Az adenovírus alapú oltások esetében számos gén a természetes adenovírusból ki lett cserélve a kérdéses oltóanyag fehérjét kódoló génre. Az adenovírus alapú Covid-19 oltások esetében ez a gén a SARS-CoV-2 tüske fehérje.

Fontos megjegyezni, hogy egy ilyen rekombináns adenovírus résszel fertőzött sejt mind a SARS-CoV-2 tüskefehérjét, mind a rekombináns genomból származó maradék, "vektor" géneket is termelni fogja. Ennek megfelelően az immunválasz mindkét fajta fehérje ellen kialakul. Néhány antitest, mely az első oltást követően adenovírus fehérjék ellen alakult ki, semlegesítheti a rekombináns vírusfehérjéket, ezáltal csökkentve a kiegészítő oltások hatékonyságát.

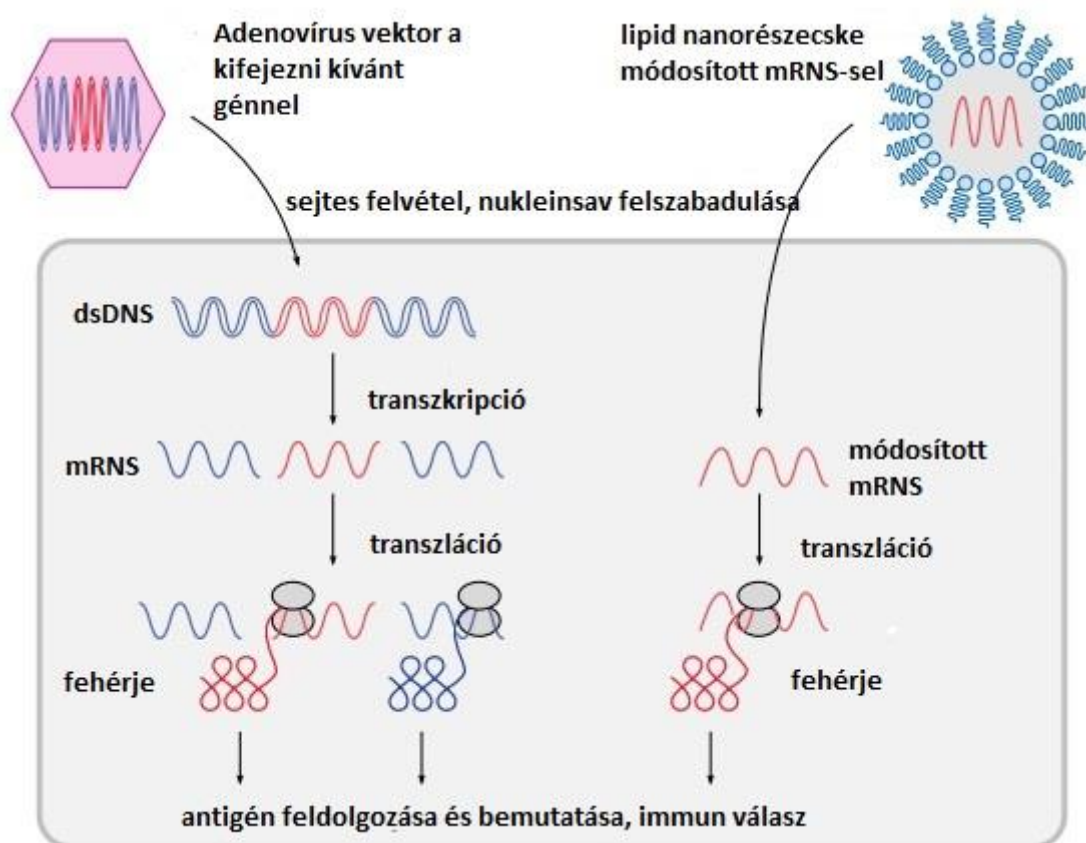
Megjegyezzük továbbá, hogy a természetben előforduló adenovírus gének kitörlése a rekombináns genomból, bénítja a vakcina vírust, -képes lesz emberi sejteket megfertőzni fehérje szintézist indukálni bennük, de nem lesz képes replikálni magát és utód virionokat létrehozni. Ez azt jelenti, hogy az immunválasz stimulálásához szükséges egész vírus mennyiséget egyszerre kell beadni, ahelyett, hogy egy természetes vírus fertőzés vagy "élő" vakcina esetén fokozatosan alakul ki az immunválasz. Egy ilyen nagy dózisban beadott virális anyag kiválthat azonban mellékhatásokat.

2.8.3.2. Az mRNS oltások

Az mRNS oltások egy szintetikus mRNS-t tartalmaznak, melyeket különböző összetételű zsírokban "csomagolnak", ún. lipidnanorartikulumokba (LNP). Ezek a lipidek védik meg az RNS-t a sejten kívüli térben és segíti a gazdasejtbe történő felvételét. Ez a felvétel alapvetően nem korlátozódik sejttypusra, minden sejt képes felvenni ezeket az mRNS /lipid nanoplartikulumokat, akár különböző szervek sejtjei is- pl.: máj, lép, ováriumok- ahol nagy mennyiségben halmozódnak fel, melyre az 5.2.1-es fejezetben fejtünk ki részletesebben.

Ahogy a sejtbe kerül, a szintetikus mRNS elhagyja a lipid héját és ezután úgy működik, mint egy természetes mRNS, mely indukálja az általa kódolt fehérjék szintézisét. A Covid-19 mRNS oltások esetében, ez a

SARS-CoV-2 tüskefehérje. Fontos megjegyezni, hogy mind a Pfizer és a Modern oltások esetében a szintetikus mRNA egy különös módosítást tartalmaz: a négy természetes nukleazid közül az egyik, melyet uridine-nek hívunk, 1-methyl-pseudouridine-re cserélték.⁷



2.12-es Ábra Gén alapú vakcinák működési mechanizmusa

Balra: az adenovírus alapú oltások egy hordozó gént (piros) tartalmaznak a rekombináns duplaszálú DNS genomon belül, mely egy sejtgénhez hasonlóan kifejeződik. **Jobbra :** mRNA oltások egy módosított mRNA-t tartalmaznak, mely egy lipid "héj" vesz körül, mely segíti az mRNA felvételét a gazdasejtbe. Ezután közvetlenül antigén fehérje szintetizálódik belőle. Az antigén feldolgozás és bemutatása a 2.4-es és 2.7-es ábrán látható.

⁷ A Pfizer-ben és a Moderna oltásokban található mRNA-ek két további módosítást hordoznak: a nukleotidsorrendjüket kodon-optimalizálták, az emberi sejtekben történő maximális kifejeződés érdekében és két stratégiai pont mutációt tartalmaznak, melyek stabilizálják a tüskefehérje perfúziós konformációját. Azaz gátolják a tüskefehérje molekuláris alakjának megváltozását, amely a vírus kapszula és a gazdasejt sejtthártyájának összeolvadása során történik (lásd 2.3-as ábra).

Ez nagyon jelentős mértékben megnöveli a transzlációs szintet- sokkal több tüskefehérje termelődik, mint amennyi egy természetes uridin-tartalmú mRNS esetében lenne (56,57). A szintetikus mRNS csak tüskefehérjét kódol, ellentétben az adenovírus alapú oltásokkal. Az mRNS oltásoknál más virális fehérje nem vesz részt. Mivel az mRNS nem replikálódik a gazdasejtben⁸ az összes fehérjéhez szükséges nukleinsavat egyszerre kell beinjektálni.

2.8.3.3. A génalapú oltások által kiváltott immun válaszok

A génalapú oltások mindkét formája kiváltja az antigén fehérje termelődését, ezért elvileg kiváltják az MHC1 meditatla erőteljes T-sejt választ (lásd 2.4-es ábra). Azonban mivel a génalapú oltások által kódolt tüskefehérje a sejtfelületre kerül, az antigén prezentáció MHC2 útvonala indul be. Ezért az inkább gyenge citotoxikus T-sejt válasz helyett egy erősebb, elsődlegesen T-helper sejt aktiváció és antitestválasz alakul ki. A rendelkezésre álló korlátozott bizonyítékok birtokában kijelenthető, hogy ez tényleg így van (58)⁹.

Míg a gén alapú vakcinák felületes szemlélő számára hasonlíthatnak a természetes vírusokra vagy "élő" vakcinákra, azonban az ördög a részletekben rejlik- a látszólag kis működésbeli különbségeknek komoly következményei vannak a mellékhatások eloszlása és megjelenése szempontjából. Ezt a 3.3-as fejezetben taglaljuk.

8 Ez vonatkozik, legalábbis hivatalosan a Covid-19 oltásokra, melyeket már használtak az oltási kampányok során. Azonban a Pfizer kifejlesztett és klinikai vizsgálatokat végzett olyan ön "összeszerelő" oltásokkal, melyek további vírusgéneket is kódolnak. Az ilyen oltásokat még nem alkalmazták klinikai vizsgálatokon kívül.

9 Elentmondónak tűnő példaként lásd a 4.4.6. szakaszt, amely egy klinikai esetet tárgyal, amelyben citotoxikus T-limfociták voltak kimutathatók a májban a tüske ellen, de nem maga a tüskefehérje ellen.

2.8.4. Az oltás által kiváltott immunitás és az oltások “szükségessége”

Ideális esetben az oltás steril immunitást kell, hogy kiváltson, mely azt jelenti, hogy a kérdéses vírus már nem képes megfertőzni az oltott személyt. Így a beoltottak nemcsak a klinikai betegségtől vannak védve, hanem a vírusokat szaporodásukban is korlátoznák. Ha a populáció elég nagy százaléka megkapja ezeket az oltásokat, akkor kialakul a nyájimmunitás: azaz annak az esélye, hogy egy fertőzött egy újabb fertőzést okozzon - reprodukciós szám- lecsökkenne egy alá, mely azt jelenti, hogy fertőzés inkább kifárad, mint hogy az egész populációt megfertőzi. Elméletileg a nyájimmunitás elérhető egy olyan oltás által is, mely csupán csökkenti, de nem teljesen szünteti meg a fertőzést a beoltott embereknél, azonban nehéz erre megfelelő valós példát találni.

Egy oltás, mely nem nyomja el a fertőzést még mindig tud védelmet nyújtani egy komoly klinikai manifesztációval szemben. Például egy poliovírus kezdetben a béltraktus nyálkahártyáját fertőzi meg, és innen ürül és terjed tovább. Azonban ez a fertőzés nem több, mint egy hasmenéses epizód. A rá jellemző bénulásos betegség akkor következik be, amikor a vírus a véráramba, majd a központi idegrendszerbe jut. Ahogy azt a 2.7-es fejezetben említettük az intramuszkulárisan adott oltások nem képesek hatékonyan kiváltani nyálkahártya immunitást, és valóban a poliovírus tovább terjedhet számos oltott személyben (48). Azonban az intramuszkulárisan beadott előlt polio oltás hatékonyan serkenti az antitest termelődést a véráramban és ezek kellőképpen semlegesítik a vírust, mielőtt a központi idegrendszert megfertőznék és a bénulásos betegség létrejönne.

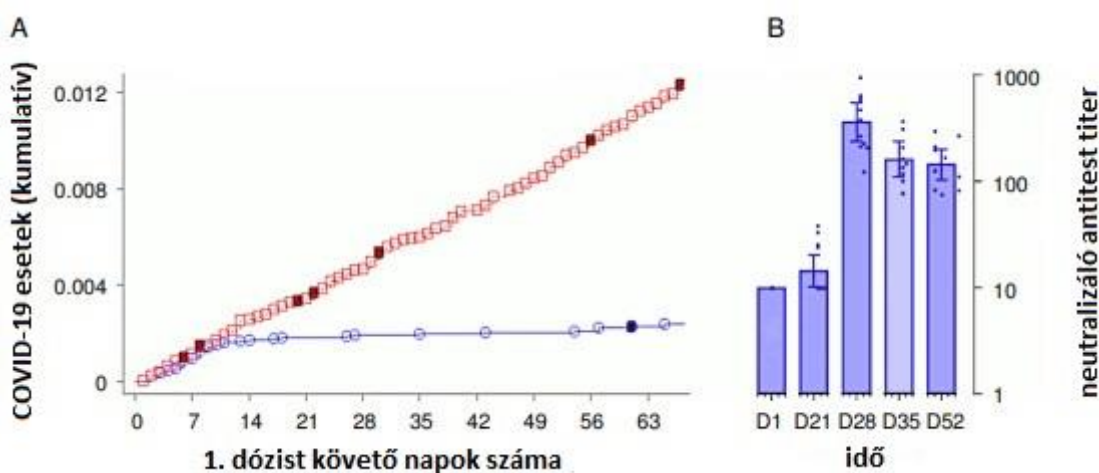
Egy vakcina csak enyhítheti, de nem tudja megelőzni a súlyos betegséget: azonban, ismét nehéz találni valós példákat, legalábbis a vírusok részéről. A bakteriális betegségek esetében egy valós példa lehet az eredeti tuberculosis elleni vakcina, mely egy élő attenuált oltás.

Egy érdekes előnye a nyájimmunitásnak, hogy nem csak az oltottakat védi, hanem az oltatlanokat is, beleértve azokat, akiknél az oltás nem tanácsos a mellékhatások nagyobb kockázata miatt. Azonban önmagától értődő, hogy a sérülékenyeket védendő csak akkor lehet a többség egészségének védelme érdekében érvelni a kötelező oltás mellett, ha a nyájimmunitás megvalósítható. A könnyörtelen kényszerítéssel bevezetett Covid-19 oltások esetében, soha nem teljesült ez a követelmény.

2.9 Függelék: A Pfizer klinikai vizsgálatainál talált csalások bizonyítékai

Az antivirális immunválasz alapjainak taglalását követően felkészülten megtudjuk vizsgálni a Pfizer klinikai vizsgálatainak adatait, melyeket a szabályozási szervek felé nyújtott be a sürgős engedélyezési folyamat során. Egy kulcsfontosságú ábra, mely mind a FDA (59) mind az EMA (60) jelentéseiben megjelent, összehasonlítja a Covid-19 kumulatív előfordulását mind a beoltott csoportban, mind a placebo csoportban. Ez a grafikon, mely az EMA jelentésében a 9-es ábraként szerepel, itt a 2.13-as ábra. Az első oltás után a 12. napig a két csoport kumulatív előfordulása igen jól követi egymást. Az első injekciót követő 12. nap után, csak a placebo csoportnál kumulálódniak egyenletes ütemben az új esetek, míg az oltott csoportban a görbe hirtelen szinte nullára zuhan.

Ez a rendkívüli megfigyelés azt sugallja, hogy a beoltottak között az immunitás nagyon hirtelen és egybevágóan alakul ki a 12. napon. Mivel a második oltás 19 vagy annál több napra rá történt az elsőt követően, ebből arra lehet következtetni, hogy az első oltás elegendő a teljes immunitás kialakulásához. Habár ezt a következtetést nem közölték és valójában a Pfizer nem közölt semmilyen adatot azokról, akik csak egy injekcióban részesültek.



2.13-as Ábra A Pfizer csaló klinikai vizsgálatának bizonyítékai. A 9-es Ábra részleges reprodukciója (A; A Covid-19 fertőzés kumulatív incidenciája az oltott és placebo csoportban) és a 7-es Ábra (B; semlegesítő antitest szint a beadás napján (D1) és későbbi napokban), EMA felmérő vizsgálata (60). Figyeljük meg, hogy az y tengely logaritmikus. Részleteket lásd a szövegben.

Egy kórokozó vagy vakcinával történő első expozíciót követő 12. napon hirtelen megjelenő teljes immunitás egyáltalán nem kézenfekvő biológiai kimenetel szempontjából. A vizsgálatban szereplő legtöbb résztvevőnek azt állították, hogy nem volt korábbi Covid-19 fertőzésre utaló jel. Bár sokan valamilyen keresztimmunitást szereztek, a teljes, specifikus immunválasz lassabban és fokozatosabban alakult volna ki (lásd összehasonlításuképp a 2.10-es ábrát). Az EMA jelentés 7-es ábráján pont ilyen mintázatot mutató grafikont mutattak be, mint az itt látható 2.13B ábra azonos oltásnál, azonos klinikai vizsgálatban. Az ábra az első injekció előtt, majd ezt követő különböző időpontokban vizsgált SARS-CoV-2 ellen termelődő antitestek növekedését mutatja.

Figyelembe véve a fentieket, azt várhatnánk, hogy a neutralizáló antitestek vérben mért szintje tükrözi a vírussal szembeni klinikai immunitás fokát. Ez azonban egyáltalán nem látható a 2.13-as B ábrán. Az első oltást követő 21. napon, amely a 2.13 A ábrán egyértelműen látható teljes immunitás kialakulását követő 9 nappal később van, a neutralizáló antitestek mennyisége éppen csak kissé emelkedett meg a kiindulási értékhez képest. Az antitestek legmagasabb szintje az első oltást követő 28. napon volt megfigyelhető, amikor a legtöbb tesztelt ember már megkapta a második oltását. A T-sejtes immunitás időbeli lefolyásáról nem számoltak be, de a pozitív ellenérvek hiányában feltételezhetően hasonló eredményeket kapnánk, mint a humorális válasz esetében.

Összefoglalóan elmondható, hogy az első injekciót követő 12. napon kialakult teljes klinikai immunitás erősen megkérdőjelezhető és ennek az állításnak a hitelességét szintén aláássák ugyanazon vizsgálat részeként végzett antitest tanulmányok is. Ezért ezt az állítást csalárdnak kell tekinteni. Ezzel kapcsolatban megjegyezzük, hogy számos a British Medical Journal-ban dolgozó kollega, aki a Pfizer vizsgálatokban végzett munkát, szabálytalanságokról számolt be. Ezek közé tartozott a rossz laboratóriumi menedzsment, késleltetett és szándékosan hamis adatbevitel, valamint tüneteket mutató betegek hiányzó utánkövetése (61). Egyikük így összegezte: *“Nem hiszem, hogy tiszta adatok voltak, Ez egy örült káosz”*.

A Moderna klinikai vizsgálataiban a helyzet nem jobb. Mindkét gyártónál jelentkező adatmanipulációra vonatkozó bizonyítékokat, nézze meg Palmer és munkatársai cikkében (62).

3.A mRNS oltás okozta károsodás immunológiai mechanizmusai

A korábbi fejezetben láttuk, hogy azon sejteket, melyek idegen antigéneket fejeznek ki, az immunrendszerünk megtámadja és elpusztítja. Vírusfertőzések esetén ez szükséges rossz, mert ez vezet a megtámadott sejtek eltávolításához. Enyhítő körülményt jelent, hogy a legtöbb vírus, a szövetek és sejttípusok korlátozott spektrumát célozza meg és a legtöbb szövet képes regenerálódni, így a sérülések a későbbiekben begyógyulhatnak.

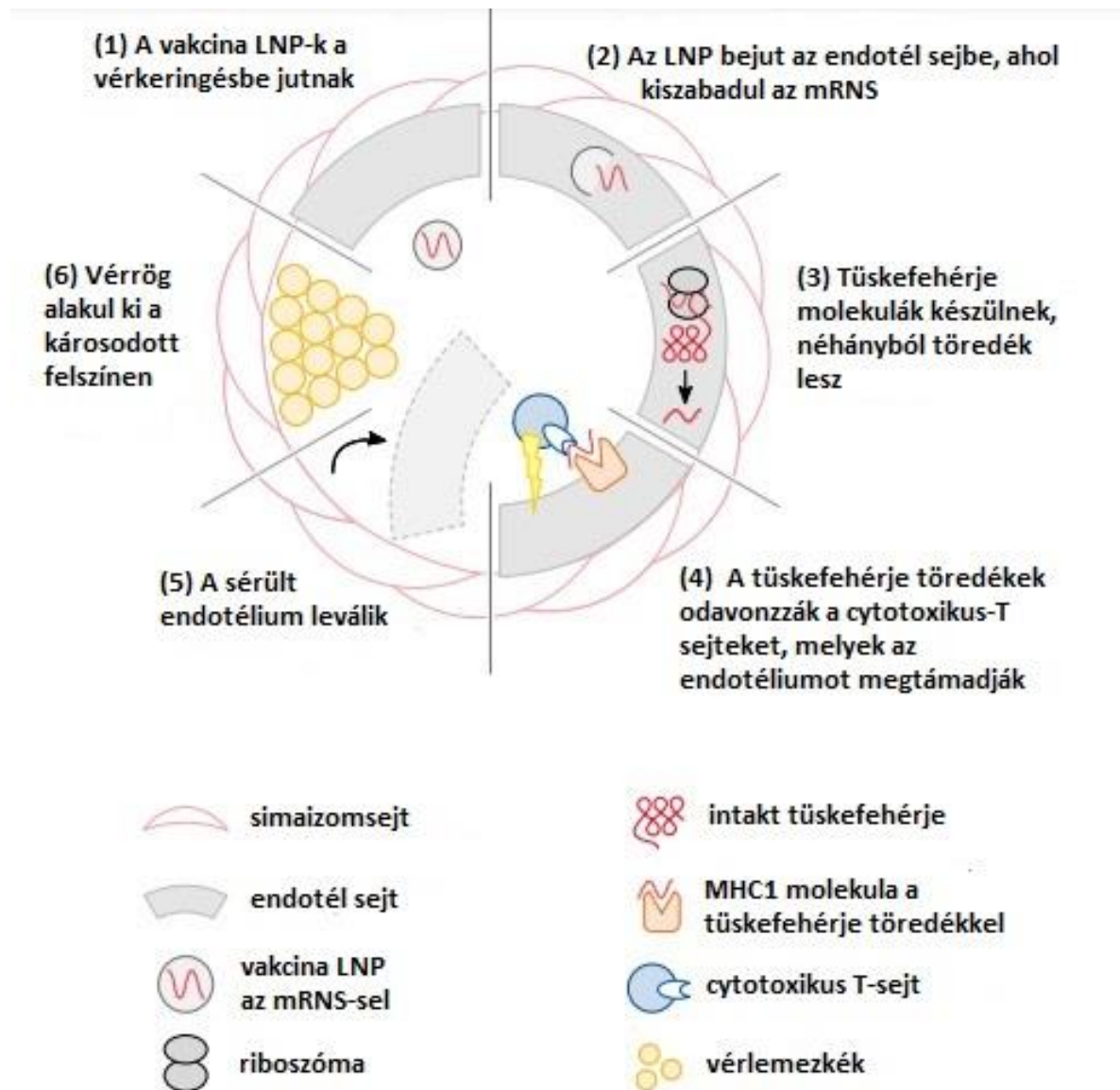
Az mRNS oltások támogatói gyakran azt állítják, hogy ezek az anyagok semmi mást nem tesznek, mint utánózzák azt, ami egy vírusfertőzés során történik. Az idegen fehérje kifejeződése rövid életű és főként az intramuszkuláris injekció helyén koncentrálódik. Ezért nem is várható súlyos mellékhatás. Azonban semmi sem lehetne félrevezetőbb és távolabb az igazságtól, mint ez.

3.1. Az mRNS oltások az egész szervezetünkben eloszlának és hangsúlyosan érintik az ereket.

Az a kijelentés, hogy az mRNS/lipid részecskék a beadás helyén maradnak már széles körben ismert téves állítás. Ezek az oltások gyorsan terjednek a beadás helyéről a helyi nyirokcsomókba és a vérkeringésbe (lásd. 5.2.1 fejezet). Ráadásul ellentétben a legtöbb vírussal, az mRNS vakcina nanorészecskéit bármely sejt felveheti, beleértve az endotéliumot, mely a vérerek legbelső rétege.

Az endotel azonnali megkülönbözteti az mRNS oltást a legtöbb természetes fertőzéstől. A 2.1-es fejezetben megemlítettük, hogy a vírusok bejutása a gazdasejt felszínén elhelyezkedő specifikus receptoroktól függ, mely korlátozza a fertőzött sejtek vagy szövetek spektrumát. Nagyon kevés vírus célozza meg az endotél sejteket, de azok, melyek igen, veszélyes vérzéses lázat okoznak, ilyenek pl. A Dengue, Ebola és Marburg vírusok. Az endotéliumot célba vevő intracelluláris baktériumok szintén életet veszélyeztető betegséget okozhatnak (például a tífusz és a Szikláshegyi láz). Ezen patogének által okozott klinikai lefolyás vérzéssel, thromboemboliás szövődménnyel

jellemezhető, melyek szembeütően hasonlítanak a Covid -19 mRNS oltásnak néhány fő mellékhatására.



3.1-es ábra Hogyan károsítják az mRNS oltások az ereket és okoznak vérrögöt. Miután a vakcina lipid nanopartikulumok beléptek a keringésbe (1), azokat az endotel sejtek felveszik és az mRNS felszabadul (2). Az antigén protein (pl.: SARS-CoV-2 tüskefehérje) expresszálódik (3) és a sejtfelszínre kerül, ahol immunválasz alakul ki ellenük, az antitestek és komplement rendszer ill. a cytotoxikus T-sejtek révén (4). A károsodott endotél sejtek leválnak (5), mely lehetővé teszi a vakcina részecskék beszívargását a közeli szövetekbe. Ez szintén feltárja az érfal mélyebb rétegeit, mely vérlemezke aggregációt (6) és vérröggépződést okoz.

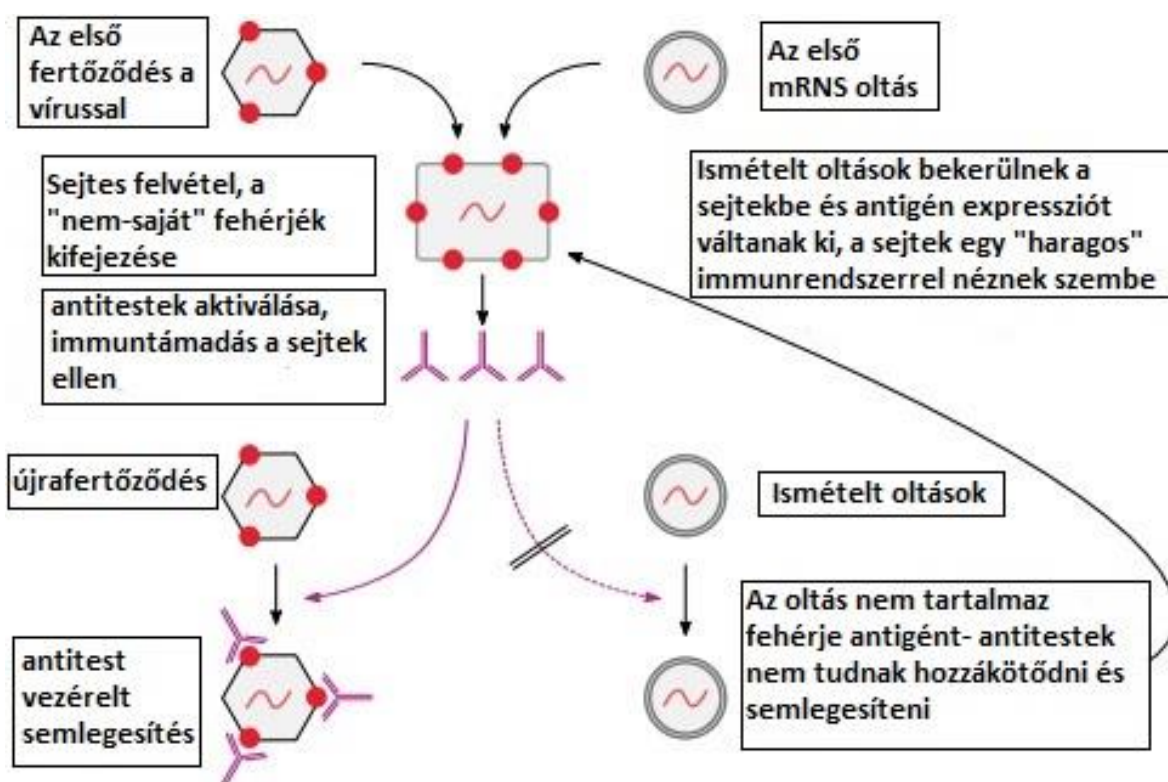
Mind a fertőzések által okozott vérzések, mind az mRNS oltások, a károsodás szempontjából a mechanizmus meglehetősen egyértelmű: az endotél sejtek, melyek "idegen" antigéneket fejeznek ki, az immunrendszer támadásának lesz kitéve (3.1-es Ábra). Ahogyan fentebb említettük ez a támadás tartalmazhat antitest közvetített komplement aktivációt, cytotoxikus T-sejt aktivációt és más végrehajtó mechanizmusokat változó arányban. Az endotélium károsodását követő vérrögök kialakulása keringési zavarokhoz vezethet, melyek időnként súlyos és visszafordíthatatlan következményekhez vezethetnek, mint például szívroham és stroke. Az erre vonatkozó bizonyítékok egyértelműek- a tüskefehérjék vérerek sejteiben történő kifejeződése, az ezt követő immunválasz és a kialakuló vérrögök mind egyértelműen láthatóak a bioptátumokból és az elhúnytak szövetmintáiból (lásd 4.3-as szakasz).

3.2 A tüskefehérje kifejeződése a szervezetben széleskörű és hosszan tartó

mRNS oltással végzett állatkísérletek kimutatták, hogy a nanorészeseké az intramuszkuláris injekciót követően gyorsan bejutnak a véráramba. Ezután előszeretettel felhalmozódnak bizonyos szervekben, mint a máj, lép és a petefészkek. Azon faktorok, melyek a különböző szervekben történő oltás részecskék felhalmozódását befolyásolják, később kerülnek megtárgyalásra (lásd 5.1-es fejezet). Mindenesetre az erek maguk, melyek az oltásnak minden szövetben és szervben kivannak téve, azok melyektől széles körű idegen antigénexpressziót várhatunk. A Covid-19 mRNS vakcináknál ilyen széles körű kifejeződést valóban kimutattak, melyről a 4-es fejezetben mutatunk be bizonyítékot.

Egy másik fontos szempont az, hogy milyen gyorsan történik az antigén kifejeződése és milyen hosszan tart. Ogata és munkatársai (63) már az oltás napján észlelték a vérben a SARS-Cov-2 tüske fehérje expresszióját. Ebben a kontextusban meg kell jegyeznünk, hogy a tüske fehérje porteolítikus enzimek (porteázok) által kerülnek lebontásra. Ennek eredményeként két fragmentum keletkezik, melyet S1-nek és S2-nek nevezünk. Az S2 fragmentum a sejtfelszínen marad, míg az S1 fragmentum beoldódik a véráramba, ezt a fragmentumot észlelték Ogata és munkatársai a vérmintákból. Ezen mintákban észlelhető mennyiség az oltást követő első héten tetőzött, majd gyorsan csökkent, azonban ez a következményes antitest szint emelkedésének volt valószínűsíthetően köszönhető. Ezek az antitestek valószínűsíthetően az antigénhez kötődtek, melyek így megzavarhatták az észlelési metódust, mely az antigén specifikus antitestekkel történő megkötésén alapultak.

Bansal és mtsai. (64) egy másik tanulmányt készítettek a vérben észlelhető túskefehérjék időbeli eloszlásáról. Ellentétben Ogata és munktársaival, ők csak két héttel az első oltás után észleltek emelkedést. A legmagasabb szinteket a második oltást követő két héttel találták. Még a második oltás után négy hónappal, Bansal és mtsai. jelentős szinteket detektáltak- hasonlókat azokhoz, amelyet az első két hét után észleltek. Ezeknek a szerzőknek az eredményei két szempontból térnek el Ogata és mtsai. eredményeitől. Először is az antigént sokkal hosszabb időszakon keresztül észlelték, mint ahogyan arról Ogata és mtsi. beszámoltak, másodsorban Bansal és mtsi. nem látták a korai megemelkedést.



3.2-es Ábra. Az mRNA oltások kikerülnek az immunrendszer „radar”-ját. Balra: Egy valódi vírus felszínén az általa kódolt fehérjék egy része megjelenik. Ebből az következik, hogy a vírus hatékonyan az első találkozás során tud sejteinkbe behatolni, míg a következő találkozás során az antitestjeink semlegesítik azt. **Jobbra:** Ezzel szemben az mRNA oltási részecskék nem tartalmaznak fehérje antigént, így a kódolt fehérje elleni antitestek nem tudják megakadályozni a sejteinkbe történő beépülésüket, ezzel sejteinket immunrendszerünk támadásának kitéve

Ez a két eltérés a két tanulmányban alkalmazott mintavételi és elemzési módszerek különbségeivel magyarázható. Ogata és mtsai. az “antitest csapda” vizsgálatukat olyan általános szérum mintán

alkalmazták, melyek előzetes feldolgozáson nem estek át. Ezzel szemben Bansal és mtsai. - először izolálták az úgynevezett exoszómákat- sejtől származó membrán vezikulákat- a szérumból, melyet Western Blot módszerével megvizsgáltak, azaz a fehérjék szeparálásával SDS elektroforézissel, melyet a túske fehérje azonosítása követett specifikus antitestek által.

A végeredmény tulajdonképpen az, hogy mind az Ogata és mtsai. által közölt korai expresszió, mind a Bansal és munkatársai által közölt késői expresszió hihető. Mindkét tanulmány alapos megvitatása az alábbi forrásból származik (65), Röltgen és mtsai. szintén kifejezetten hosszú ideg tartó túskefehérje expresszióról számoltak be mRNS oltást követően, akik még 60 nappal a második adag beadását követően is észlelték a túskefehérjét a nyirokcsomókban és emellett a tuskét kódoló mRNS jelenlétét is kimutatták (60). Hasonlóan, Magen és munkatársai (67) masszív túske fehérje kifejeződést és az RNS további jelenlétét mutatták ki egy hónappal az oltás után. Tanulmányukban egy oltás által kiváltott myositis betegről (izomgyulladás) számoltak be, ahol a szövetmintákat az injekció helyétől távoli vázizmokból vették.

Az mRNS hosszantartó jelenléte és így az antigén kifejeződése, feltételezhetően nem függ a kódolt antigéntől. Ehelyett általánosságban sokkal inkább függ a transzport mechanizmustól. A hosszan tartó antigénkifejeződés katasztrofális következményeit alább tárgyaljuk.

3.3 Az mRNS oltásokban lévő LNP-k (lipidnanorészecskék) kikerülnek az immunrendszer „radarját”

Egy másik életbevágó különbség a valódi vírusok és az mRNS oltások között az, hogy az előbbiek felszínén a nukleinsavak által kódolt fehérjemolekulák helyezkednek el, szemben az utóbbival. Ennek a különbségnek a következményeit az 3.2. ábrán mutatjuk be.

Korábban megjegyeztük, hogy a vírusok általában csak egyszer okoznak komolyabb betegséget, nevezetesen akkor, amikor először fertőznek meg minket. Ez azért van, mert az első találkozáskor nincsenek még antitestek vagy más specifikus immunmechanizmusok, amelyek megakadályozhatnák a vírust a sejtjeinkbe való belépésben és szaporodásban. Azonban az első fertőzés után memória B-sejtek alakulnak ki, amelyek bármely újrafertőződés esetén gyors antitest válasszal tudnak reagálni, az antitestek ekkor megkötik és semlegesítik a vírus részecskéit.

Ahhoz, hogy az antitestek által közvetített semlegesítés megtörténjen, a vírusnak legalább néhány, általa kódolt antigént kell a felszínén hordoznia. Ez így van az összes vírus esetében. Ezzel szemben az mRNS oltás részecskéi csak lipidmolekulákkal vannak beborítva, amelyek nem mutatkoznak hatékony antigéneknek.¹ Ezért habár az oltás első beadása során a kódolt antigén ellen termelődnek antitestek, ezek nem lesznek képesek felismerni és semlegesíteni az oltás részecskéit egy másik dózis beadása esetén. Az oltás így változatlan hatékonysággal jut be a sejtekbe. Csak amikor az antigén kifejeződik és megjelenik ezeknek a sejteknek a felszínén, fogják felismerni az antitestek; és ekkor az immunrendszer teljes pusztító ereje ezen sejtek ellen irányul.

A fenti azt feltételezi, hogy az antigén a sejt felszínén sértetlen formában jelenik meg. Ez valóban igaz a COVID-19 tüske fehérjéjére, de ez nem biztos, hogy érvényes lesz néhány jövőbeli mRNS oltás esetében, amely más antigént kódol és az a sejtben belül marad. Ebben az esetben azonban várható, hogy az antigén feldolgozásra kerül és prezentálódik az MHC1-hez kapcsolt fehérjék által; amelyek a citotoxikus T-sejtek figyelmét felkeltik. Tehát függetlenül attól, hogy a B-sejtek vagy a T-sejtek dominálnak-e a memóriaválaszban, az eredmény az, hogy az mRNS oltás által kódolt antigénre adott elsődleges immunválasz ismételt expozíció esetén nagyobb kárt okoz. Ezen elméleti előrejelzést támasztja alá az, hogy a második mRNS vakcina után jelentett oltás által kiváltott szívizomgyulladás kockázata meghaladja az első oltását (lásd Li et al. [71], valamint 7.3. szakasz).

1 Néhány egyén valójában előre rendelkezik ellenanyagokkal néhány lipid ellen, különösen azokkal szemben, amelyek tartalmazzák polietilén-glikolt (PEG) tartalmaznak. Ezek az ellenanyagok allergiás reakciókat okozhatnak a vakcinák beadásakor [68–70].

Végeredményben tehát, míg a specifikus immunitás enyhíti vagy teljesen megakadályozza az ismételt vírusfertőzésekből eredő betegségeket, addig az ismételt mRNS oltás beadásából származó kár súlyosbodik. Fontos megjegyezni, hogy az elsődleges immunitásnak nem feltétlenül kell oltásból származni, az ugyanolyan hatékonyságú lesz annál, aki korábban megfertőződött a kérdéses vírussal, mint aki megkapja az első mRNS oltását. Így a COVID-19 oltások összefüggésében elmondható, hogy a hatóságok, melyek az ilyen természetes immunitással rendelkezőket az oltási kötelezettség alól nem mentették fel, valószínűleg jelentősen növelték a súlyos mellékhatások számát.

Megjegyezzük továbbá, hogy az itt tárgyalt probléma kevésbé ilyen súlyos az adenovírus vektor alapuló genetikai vakcinák esetében. Míg ezeknél a vakcináknál sem azonos a kérdéses antigén a fertőző részecskével, az adenovírus vektor ellen termelt antitestek kismértékben semlegesítik az oltási vírusrészecskéket ismételt injekció beadását követően. Ez természetesen nem a vektor adenovírus technológia támogatásaként kell értelmezni: a Covid-19 elleni vírus alapú oltások ugyanolyan mértékű súlyos mellékhatásokat okoztak, mint az mRNS vakcinák [72].

3.4 Autoimmun betegségek kiváltása

3.4.1 Háttér:

A korábbi fejezetben már megjegyeztük, hogy az autoimmun betegséget a T- és B-limfociták megjelenése és elszaporodása váltja ki, amelyek hibásan ismerik fel a "saját" antigéneket. Az autoimmun betegségek általában különböző fokú sejt- és szövetkárosodással járnak, amelyeket ugyanazok a végrehajtó mechanizmusok okoznak, amelyek a vírusfertőzött sejtek eltávolításáért felelnek. Az autoantitestek azonban néha finomabb funkcionális zavart okozhatnak, például az idegsejtek és izomsejtek közötti jelátvitel gátlását a myasthenia gravis esetében, vagy a pajzsmirigy növekedését és hormontúltermelést Graves-Basedow kórban. Egy másik paradigma az, hogy egy autoimmun betegség, amely bár átmeneti, esetleg elhúzódó, mégis visszafordíthatatlanul károsítja a szervfunkciót. Jó példa erre az autoimmun válasz az inzulint termelő β -sejtek ellen a hasnyálmirigy szigeteiben, ami a I-es típusú cukorbetegséghez vezet és egy életen át tartó állapot.

Ahogy a fenti példák is mutatják, az autoimmun betegség célpontjai gyakran szervspecifikus saját antigének. Egy másik példa a tireoglobulin fehérje, amely csak a pajzsmirigyben fordul elő, és

kulcsfontosságú szerepet tölt be, mint saját antigén a Hashimoto-thyreoiditisz nevű, pajzsmirigyet megtámadó autoimmun betegségben. A vérsejtek is célpontjai lehetnek az autoimmun betegségnek. Például néhány autoantitest a trombocitákat támadja meg (vérlémezket), amelyek elengedhetetlenek a véralvadáshoz. Az eredmény "trombocitopénias purpura" lehet, azaz spontán vérzés alakul ki a bőr alatt és más helyeken. Más autoantitestek aktiválhatják a trombocitákat, ebben az esetben vérrögök alakulnak ki. Azok felesleges és túlzott aktiválása is kimerítheti a trombocitákat, így a klinikai kép vérzés és véralvadás kombinációjával járhat. Utóbbi megfigyelhető volt a COVID-19 oltások után, mely "oltási indukált trombotikus trombocitopénia" (VITT) néven ismert. Azonban nem minden autoimmun betegség szervspecifikus. Néhány formában az autoantigének az egész testben megtalálhatók, ami azt jelenti, hogy az ellenük irányuló autoimmun támadás számos különböző szervet érinthet. Egy jó példa erre a szisztémás lupus erythematosus (SLE). Az SLE-re jellemzőek a DNS és foszfolipidek ellen termelt antitestek, amelyek minden sejtben és szövetben megtalálhatók. Ahogy egy több szervet érintettség esetén várható, az SLE egy nagyon súlyos betegség.

3.4.2 Fertőzés által kiváltott autoimmun betegségek

A legtöbb autoimmun betegségnek erős genetikai háttere van, azonban szinte mindegyikükhöz szükséges valamilyen további kiváltó tényező a manifesztációhoz. Ilyen kiváltó tényezők lehetnek fertőző ágensek. Egy példa erre az A csoportú streptococcus baktérium, amely akut reumás lázat okozhat. Ez az autoimmun betegség ismét átmeneti, de állandó károsodást okozhat a szívben. Az akut reumás láz és számos más autoimmun betegség esetében a fő mechanizmus hátterében a molekuláris mimikri jelenségét gondolják fő okként [73, 74]. Ebben a pathomechanizmusban a fertőző ágens antigénje hasonlít testünk egyik saját antigénjéhez, így a T-sejt vagy B-sejt klónok, amelyeknek receptorai az egyiket felismerik, ugyanúgy felismerik a másikat is. Az ilyen keresztreaktív limfocita klónok már jelen vannak, mielőtt a fertőzés bekövetkezne. Azonban ebben a szakaszban nem aktívak - helyette alvó állapotban vannak, más, szabályozó T-limfociták által, annak érdekében, hogy megóvják a saját antigént kifejező sejteket.

Ez az ingatag önmagunk felé irányuló tolerancia állapota megbillenhet, ha egy fertőző ágens a színre lép, vele együtt a keresztreaktív mikrobiális antigénnel. A fertőzés gyulladást okoz, ami nem-specifikus lendületet ad az immunválasz elindításához (lásd a 2.2.2.1. szakaszt). A válasz által toborzott és aktivált számos különböző T- és B-sejt klón között ott vannak az alvó sejtek is, amelyek a

keresztreaktív mikrobiális antigént felismerik. Ezután nemcsak a mikrobát támadják meg, hanem a saját sejtjeinket is, amelyek kifejezik a megfelelő mimikri antigént. Az adaptív immunválaszra jellemző késés miatt az autoimmun betegségek tipikusan néhány héttel a fertőzés után lánognak fel. Például az akut reumás láz, a fertőzést kiváltó triviális streptococcus-fertőzés által kiváltott 1-5 héttel diagnosztizálható.

Széleskörben elterjedt az az álláspont, hogy a molekuláris mimikri az I-es típusú cukorbetegség patogenezisében is szerepet játszik. Számos vírus érintett lehet, ideértve a Cocksackie vírusokat, a citomegalovírust és a rotavírusokat. Azonban más okok, különösen a vírus által okozott hasnyálmirigy-szigetsejtek tartós fertőzése is állhat a háttérben [75].

Különböző autoimmun jelenségekről és betegségekről számoltak be COVID-19-fertőzések és az oltások után [76, 77] és a molekuláris mimikrit jelölik meg kulcsmechanizmusként [76, 78]. Bár ez a megállapítás elképzelhetőnek tűnik elsőre, a SARS-CoV2 tüskefehérjéinek aminosavszekvenciájából megjósolható potenciális emberi antigénekként mutatott keresztreakciók száma hasonló más koronavírusok tüskefehérjéinél mutatkozó számmal is.² Tehát, ha SARS CoV-2 valóban "autoimmun vírus" lenne, mint ahogy Halpert és Shoenfeld állítja [76], akkor ezt más tényezők is kell, hogy befolyásolják, a bőséges keresztreaktív immunológiai fehérjéken kívül.

2 Egy közzétett számítógép által szimulált tanulmány azt állította, hogy a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjének sokkal nagyobb szekvencia hasonlósága van, és ezáltal nagyobb potenciálja van az immunológiai keresztreaktálásra az emberi fehérjékkel, mint az állatokéval [79]. Azonban ezek a bizonyított eredmények még a csimpánzokra is kiterjednek, amelyek nagyon közel állnak az emberekhez. Ezeket az eredményeket nem tudtuk reprodukálni - sem azt, hogy a SARS-CoV-2 tüskefehérje több aminosav azonosságot tartalmaz az embernél a csimpánzhoz képest, sem nem haladja meg a hasonlóság mértékét, más koronavírus tüskefehérjéhez képest. Így a SARS-CoV-2 számlájára írható magas autoimmunitás hajlama nem magyarázható az ismert keresztreaktáló epitópok számával.

3.4.3. Az elpusztult sejtek során felszabadult saját antigén elégtelen eltávolítása.

A 2.2.1-es szakaszban említettük, hogy az antigének, melyek a sejtciklus egésze alatt a sejten belül maradnak csak a fragmentáció után és a MHC1 felszíni prezentáció során találkoznak az immunrendszerrel, normálisan nem találkoznak antitestekkel. Az „ön-tolerancia” egyik fontos záloga, hogy az antitesteket termelő sejtektől ezek az antigének távol maradnak. Annak érdekében, hogy fenntartsuk ezt a szétválasztást, a széteső testsejteket gyorsan és rendezetten el kell távolítani.

A sejtörmelék rendezett eltávolítását biztosító fontos folyamat az *apoptózis*. Amikor a sejtek programozott sejthalálon mennek keresztül, például citotoxikus T-sejt hatására, a sejtörmelékek olyan molekuláris markerekkel vannak ellátva, amelyek segítik a takarító fagocitákat abban, hogy sajátként ismerjék fel őket. A fagociták ekkor nem válaszolnak úgy, mint egy patogén mikrobával való bekebelezés esetén tennék és ezért nem aktiválják a T-helper sejteket az ellenanyag-válasz kiváltásában.

Ha ez a rendezett tisztítási mechanizmus túlterhelt és ezáltal a sejtörmelékek 'rothadásnak' indulnak, mielőtt eltávolítanák, akkor azt már nem biztos, hogy a szervezetünk sajátként értékeli. A fagociták ekkor elindíthatják az ellenanyagok termelését a törmelékben található 'rejtett saját' antigének ellen (lásd a 2.2.2.1 szakaszt). Ezek az autoantitestek tovább fokozzák a gyulladást, amely pedig további sejteket pusztít el és szabadít fel további sejtörmeléket; ennek az ördögi körnek a végső eredménye egy manifesztálódott autoimmun betegség lehet. Ezen mechanizmus alapján több génhiba is elősegítheti a SLE megnyilvánulását, amely beavatkozik a fagocitikus tisztítási útvonalba [80]. Ezt a mechanizmust figyelembe véve a fagociták eltakarító feladatának útját kódoló gének hibái váltják ki a szisztémás Lupus Erythematosus betegséget (SLE) (80).

Elvben bármilyen szövetkárosodás potenciálisan elindíthatja ezt az autoimmunitási útvonalat; ideértve fertőzéseket, oltásokat és még fizikai traumát is [81, 82]. Ebben a kontextusban megjegyezzük, hogy a COVID-19 mRNS oltások klinikai vizsgálatainak sok résztvevője magas lázat tapasztalt [83, 84]. Mind a sejtek pusztulásának immunológiai mechanizmusa, mind a lipid nanopartikulák toxicitása [85] hozzájárulhatnak ezen láncreakciók talaján kialakult gyulladásokhoz. Ezen eredmények alapján azt várhatjuk, hogy az oltás utáni autoimmun jelenségek gyakoriak lesznek.

3.4.4 Covid -19 oltások által kiváltott autoimmun betegségek

A szakirodalom számos Covid-19 mRNS oltás által kiváltott autoimmun betegségről számol be. Szervspecifikus példákért lásd [86–89]; általános áttekintésért pedig lásd [77]. A diagnózisok közé tartozik az I-es típusú diabétesz, a pajzsmirigygyulladás, a Guillain-Barré szindróma, a hepatitis, a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a thrombocytopeniás purpura (azaz az ellenanyagok által közvetített vérlemezkepusztulás) és sok más. Néhány konkrét példát a 4. fejezetben vitatunk meg.

3.5. Vakcina által kiváltott immunszupresszió

Míg a Covid -19 által kiváltott autoimmun jelenségek, már az orvosi szakirodalom főáramába kerültek, ez még nem igaz a másik potenciális következményre, az immunszupresszióra. Az immunszupresszió legjobb indikátora egy számos esetet bemutató tanulmány, ahol az oltást követően nagy számban jelentkezett övsömör. (90). Az övsömör a varicella-zoster vírus (VZV) reaktiválódása révén alakul ki. A vírussal történő kezdeti fertőzés okozza a bárányhimlőt. Míg ez klinikailag egy szisztémás, de önmagát korlátozó betegség, a vírus megmarad az érzőidegi ganglionokban a gerincvelő mellett. A legtöbb ember immunrendszere képes a vírust ellenőrzés alatt tartani és megakadályozni, hogy ismét fellobbanjon. Azonban néhány személy esetében, tipikusan középkorú vagy idős embereknél, a vírus újra a felszínre törhet övsömör formájában. A bőrkiütések hasonlítanak a bárányhimlőhöz, de terjedésük általában egy dermatómára^{2/1}, azaz olyan bőrfelületre korlátozódik, amely megfelel egyetlen érzőidegi területnek. Minden övsömörös betegnél érdemes olyan okot keresni, mely aláássa az immunrendszer működését és tanácsos minden övsömörös beteget ilyen betegségek irányába kivizsgálni.

Ráadásul az övsömörön kívül az emésztőrendszert érintő bakteriális fertőzésekről is beszámoltak Covid-19 oltást követően (91-93). Ezeket az eseteket szintén okozhatta immungyengeség, de közrejátszhatott romló keringés és vérrög is, azonban a közzétett beszámolók alapján nincs lehetősége egyértelmű ok-okozati kapcsolat meghatározására.

2/1 Az emberi test bőrfelszínének egy-egy olyan területe, ahonnan az érzőidegek egy adott gerincvelői csigolyánál lépnek be a központi idegrendszerbe.

Számos tapasztalt patológus megosztotta megfigyeléseit a daganatos esetek számának növekedéséről és a rákok fokozott invazivitásáról a COVID-19 oltások kezdete óta (lásd például [94]). Sok ilyen esetről a daganat reaktiválódása volt észlelhető, néha évtizedek után is, amelyet korábban gyógyultnak tekintettek. Azok a celluláris immunitás mechanizmusai, amelyek ellenőrzik a ráksejteket, alapvetően azonosak azokkal, amelyek irányítják és harcolnak a vírusfertőzések ellen. Ezért ezek a beszámolók az oltást követő immunszuppresszió jelenségét erősítik.

3.5.2. Lehetséges mechanizmusok

Ahogy fent említettük, a Covid-19 oltások által kiváltott immunszuppresszió által okozott egyértelmű probléma még nem ismert el széles körben és nincs tudomásunk olyan publikált értekezésről, ahol az mRNS oltás immunológiai mechanizmusait kísérleti kutatás keretén belül tisztázták volna. Azonban számos oksági kapcsolat lehetséges (melyek nem zárják ki egymást kölcsönösen).

3.5.2.1. Telített „sávszélesség”

Az immunrendszer feladata, hogy a kórokozók elleni aktivációját széles körben kiterjessze. Ha a „figyelmét” az egész szervezet különböző szöveteiben és szerveiben termelődő vakcina indukálta idegen antigén ellen fordítja, akkor ezt az erőforrást más aktuális patogének elleni küzdelemtől vonja el, amely meg is történik újra és újra.

3.5.2.2. Lymphocita „testvérgyilkosság”

Említettük, hogy azon sejtek, melyek az mRNS vakcina által kódolt antigént expresszálnak, megtámadásra kerülnek a cytotoxikus T-sejtek és más cytotoxikus sejtek végrehajtó mechanizmusai által. Ezek alól a lymphociták sem kivételek. Ha felveszik az mRNS oltást, ők is célpontjává válnak más lymphocytáknak. Ezen az úton az immunrendszer saját magát pusztítja el. Arne Burkhardt patológus magas tüskefehérje expressziót figyelt meg nyirokcsomókban és a lépben, testünk legnagyobb immunszervében. Ez a megfigyelés támogatja a „lymphocita testvérgyilkosság” elméletét, mely az immunszuppresszióban egy fontos mechanizmus.

3.5.2.3 A lipidnanorészecskék által okozott immunszuppresszió

Az lipidnanorészecskéknek immunszuppresszív hatását Qin és mtsai [95] mutatták be. Ezek a szerzők a limfocita aktivációt és antitest választ vizsgálták egy kísérleti mRNS oltóanyag esetében, amely egy influenza vírus antigént kódolt. A kísérletben a lipidnanorészecskék előző injekciójával hatására a kiváltott immunválasz csökkent (valamint egy másik kísérleti mRNA oltóanyag esetében). Érdekesség, hogy az immunszuppresszív hatás kifejezettebb volt, amikor mindkét injekciót ugyanazon helyen alkalmazták, ami arra utalhat, hogy az első injekció által a regionalis nyirokcsomókban okozott károsodás részben felelőssé tehető. Ráadásul egy második injekció másik testtájékon való alkalmazása esetén is észlelték immunválaszban bekövetkező változásokat és érdekes módon ezen változások még az LNP-injekcióval kezelt egerek leszármazottai esetében is észlelhetők voltak.

A limfociták ismertek rendkívüli érzékenységről az apoptotikus ingerekkel szemben - például nagyon alacsony dózisú ionizáló sugárzás is képes beindítani a programozott sejthalált. Ahogy azt a 5.3.3.1 szakaszban megvitatjuk majd, a kationos lipid toxicitása reaktív oxigéngyökök révén alakul ki és ez igaz az ionizáló sugárzásra is. Ezért a limfociták valószínűleg hajlamosabbak lehetnek az lipidnanorészecskék toxicitására, mint más sejtek. Ebben a kontextusban meg kell jegyeznünk, a kationos lipidek specifikus immunitásunk rombolása mellett, egyidejűleg nem specifikus immunválaszt is kiváltanak (lásd 5.3.2). Ez a megállapítás, valamint Qin és mtsai által dokumentált örökletes immunregulációs változások, azt jelzik, hogy a LNP-történet ennél többet tartalmaz pusztán a limfociták elpusztításánál.

3.6 Az mRNS oltások alapvető károsító mechanizmusa általánosítható

Mivel ebben a fejezetben taglalt káros hatások a COVID-19 mRNS oltásokkal kapcsolatosak, felmerülhet a kérdés, hogy mire számíthatunk a jövőbeni, más patogén mikrobák ellen kifejlesztett mRNS oltásoktól? A COVID-19 oltások toxicitását az általa kódolt specifikus antigén számlájára kell írunk vagy az mRNS technológia önmagában ilyen káros? Véleményünk szerint az eredmény bármely mRNS oltásnál hasonló lesz, mint a COVID-19 oltások esetében. Igaz, hogy maga a tüskefehérje véralvadást és gyulladást is kiválthat az immunrendszer közreműködése nélkül [96]. Azonban az a bizonyíték, amelyet a 4. fejezetben bemutatunk, amely azt mutatja, hogy a szövetekre és az erekre kiterjedt és tartós sérüléseket nagyrészt az immunrendszer támadása okozza a tüskefehérjét termelő sejtek ellen. Ez a támadás pusztán azért következik be, mert a tüskefehérje egy idegen antigén; és

mivel minden más mRNS oltás, független attól, hogy mely mikroba ellen irányul, szükségszerűen kódolja a saját idegen antigénjét, azt várhatjuk, hogy ugyanazon mechanizmuson keresztül és hasonló mértékben okoz kárt.

4. Az mRNS oltások káros hatásainak patológiai bizonyítékai

Patológusok feladata az elhunyt betegek szerveinek és szöveteinek, valamint élő betegek szövetszövetmintáinak feldolgozása (biopszia vétel), annak érdekében, hogy megállapítsák a betegségek okait. Habár a megbetegedett szervek makroszkópos vizsgálata az elhunytaknál fontos és általában elegendő a halálozás okainak megállapításához, mint például tüdőembólia vagy szívinfarktus, a hisztopatológia, azaz a szövetszövetminták mikroszkópos vizsgálata, sokkal részletesebb információkat nyújthat.

A mikroszkópos vizsgálatokat kombinálni lehet biokémiai és immunológiai technikákkal a kórokra jellemző molekuláris markerek megjelenésének és eloszlásának kimutatása céljából. A hisztopatológia nemcsak a halottszemle során hasznos, hanem élő betegektől származó biopsziák, vagyis élő szövetszövetminták elemzésére is. Bár azon patológiai esettanulmányok, melyek a Covid-19 oltás okozta mellékhatást vagy elhalálozást dolgozzák fel lassan jelentek meg a szakirodalomban, mára szilárd bizonyítékunk van arra, hogyan alakul ki a betegség. Ahogyan látni fogjuk, az immunrendszer támadása a saját sejteink és szövetünk ellen lesz a fő visszatérő motívum.

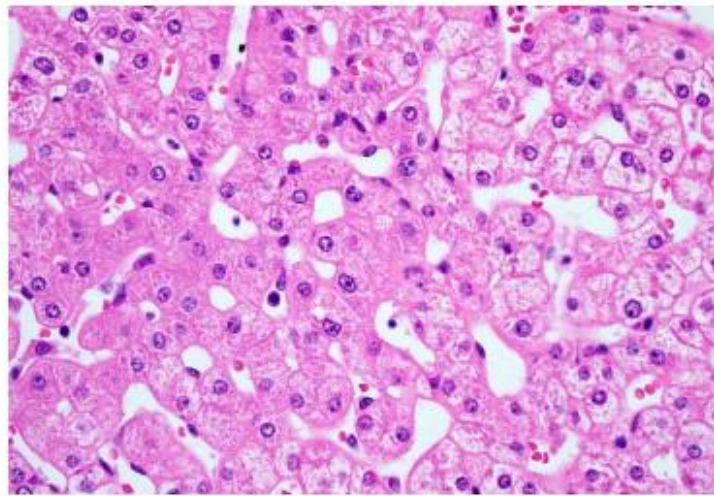
4.1 A hisztopatológia kulcsfontosságú technikái

Annak érdekében, hogy egy szövetszövetmintát mikroszkóp alatt vizsgálhassunk, először vékony, egységes vastagságú szeletekre kell vágni. Ennek a lépésnek az előkészítése során a szövetszövetmintát általában először fixatívval, gyakran formaldehiddel kezelik, majd paraffinba ágyazzák. A fixatív megakadályozza a minta kémiai és szerkezeti lebomlását, a paraffin pedig megszilárdítja a szövetszövetmintát a szeleteléshez.

4.1.1 Vegyi festés

Egy másik fontos szempont a vizuális kontraszt. A legtöbb sejt és sejtszintű szerkezet színtelen és ezért a mikroszkóp alatt nem könnyen láthatóak a részletek. A kontraszt növelése érdekében a szövetszövetmintákat általában vegyi festékek keverékével kezelik. Ionos töltésük és más tulajdonságaik alapján ezek a festék molekulák máshogy festik meg a sejten belüli és kívüli struktúrákat.

Az előbbi struktúrákat kékes-lilás színűek lesznek, mert ezen festékmolekulák szeretnek kötődni a nukleinsavakhoz és más negatív töltésű molekulákhoz, míg az utóbbi pirosas-rózsaszínűek lesznek és inkább a fehérjékhez kötődnek. Az általános eredmény, hogy a sejtmagok, amelyek nagy mennyiségű DNS-t tartalmaznak, kék vagy lila színűek lesznek, míg a többi szerkezet túlnyomórészt pirosra festődik (4.1. ábra). A zsírcseppek festetlenek maradnak. Míg a HE módszer hasznos a rutin hisztopatológiában, számos speciális festék létezik, amelyek jobban megtudják világítani a különböző fiziológiai vagy patológiás sejt- és szövetstruktúrákat.

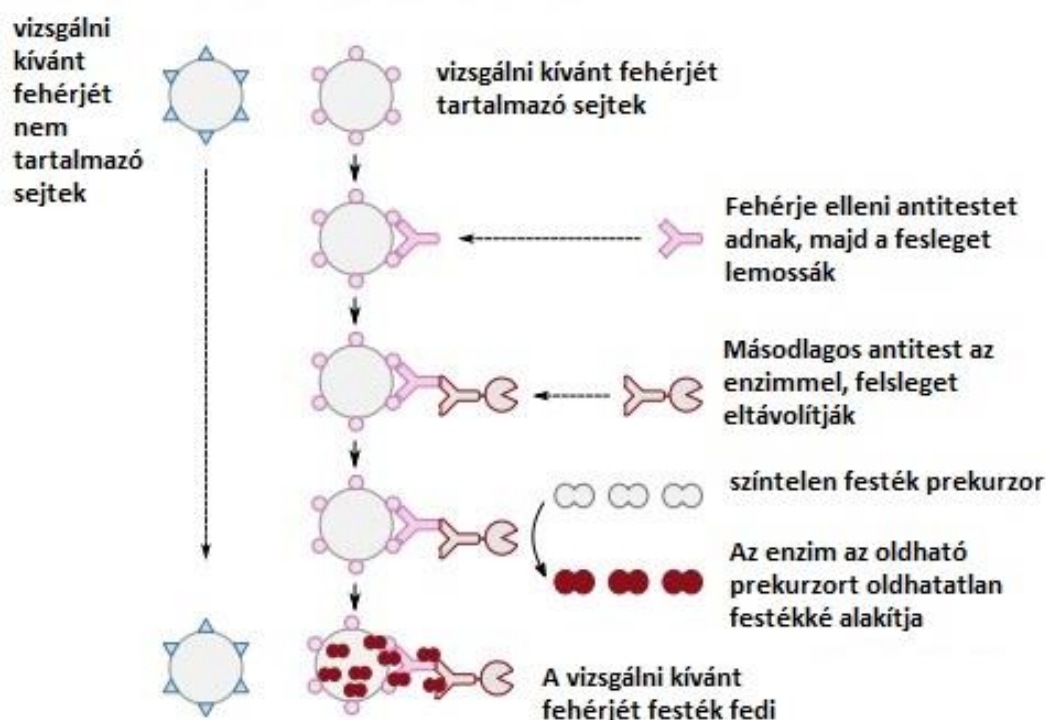


4.1-es Ábra:

Normál máj szövet (HE-festés). A sejtmagok lila színűek, míg a sejt többi része (a citoplazma) rózsaszín. Ezen a képen láthatjuk a legtöbb sejt körvonalát. Ez nem mindig lehetséges, de mindig láthatóak a magok. A szétszórt kis élénkpiros pontok a vörösvérsejtek. A máj sinusoidjainak nevezett üregekben helyezkednek el. Az életben a sinusoidok teljesen vérrel vannak kitöltve; ebben a mintában azonban a vér nagy része ki lett mosva. Kép módosítva a következő forrásból: [97]

4.1.2 Immunhisztokémia

Egy fontos technika, amely nagyon jelentősen fokozza a hisztopatológia erejét, ennek több példáját is bemutatjuk. Ez az antitestek specificitását aknázza ki, melynek során szelektíven megfesti azon sejteket, amelyeken az érdeklődésünk tárgyát képező molekula található. A CD4 és CD8 szelektív festése további szétválasztását szolgálja a T-helper és citotoxikus T-limfocitáknak. Ahogyan látni fogjuk, az SARS-CoV-2 tüskefehérje expresszióját szintén szelektíven megfigyelhetjük.



4.2-es Ábra:

Az immunhisztokémia sematikus ábrája. Specifikus antitesteket használatával szelektíven tudunk azonosítani érdeklődésünk tárgyát képező molekulákat. Részletek lásd a szövegben.

A módszer lényeges lépéseit a 4.2 ábrán szemlélteti. A metszetet először a keresett molekula elleni antitestnek teszik ki. Miután a megfelelő kötődéshez elég időt adtunk, az antitest szabad feleslege lemosásra kerül. Ezután hozzáadunk egy másodlagos antitestet, amely az elsőt ismeri fel, majd hagyjuk, hogy kötődjön, ezt követően a nem kötődött felesleget ismét lemoszuk. Ezt a másodlagos antitestet kémiai úton egy enzimmel (katalitikus fehérje) kapcsolják össze, amely képes átalakítani egy színtelen, oldható prekursor molekulát (gyakran diaminobenzidint) oldhatatlan pigmentté, amely a helyszínen lerakódik.¹ Ez az enzimreakció önmagát erősíti - egyetlen enzim molekula sok színmolekulát alakíthat át, így viszonylag nagy mennyiségű pigmentet hozhat létre, ezért a keresett molekulák kis száma esetén is könnyen észlelhetővé válnak.

¹Az emberben felmerülhet az a gondolat, hogy az enzimet miért a másodlagos antitesthez kötik, ahelyett, hogy közvetlenül az antigén-specifikus első antitesthez kapcsolnák. Ez elvben valóban lehetséges lenne, de kényelmesebb az enzimet inkább a másodlagos antitesthez kapcsolni, mivel ilyen konjugátumot nagyon sokféle antigén esetén lehet használni. Például, ha T-helper sejtek helyett citotoxikus T- sejteket szeretnénk azonosítani, akkor egyszerűen kicseréljük az elsődlegesen kötődő specifikus antitesteket CD8 molekulát felismerő antitestekre, és a többi lépést megtartjuk

4.2 Bizonyítékok forrásai

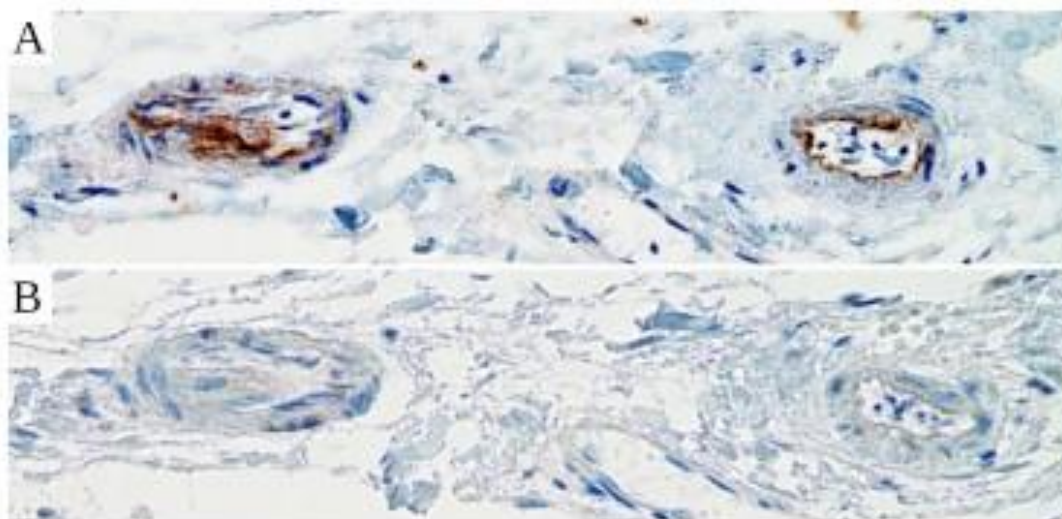
A következőkben nagyrészt esetjelentésekre és olyan szakirodalomra támaszkodunk, melyek szakértői véleményen alapulnak. Emellett többször fogunk hivatkozni Arne Burkhardt, MD, patológiai emeritus professzor által végzett boncolási vizsgálatokra, amelyet több kolléga segítségével hajtott végre. Bár Burkhardt eredményei még nem jelentek meg szakértői cikkek formájában, az eredményeket más patológusok és orvosok átvizsgálták és ezen fejezet szerzője számára hozzáférhetővé tették.

Bár Burkhardt eredményeit minőségi szempontból alátámasztották a szakértői cikkekben leírtak, munkája mennyiségi szempontból is hozzátesz ehhez. Jelenlegi írásom idején Burkhardt 43 olyan beteg boncolási anyagát értékelte, akik a COVID-19 oltások beadása után hunytak el. Mindezen esetekben a halotti bizonyítványon szereplő diagnózis nem utalt az oltásokra, azonban a gyászoló családok második véleményét kérték Burkhardttól. Alapos vizsgálata alapján Burkhardt arra a következtetésre jutott, hogy az oltási halálozás között ok- okozat összefüggés biztos vagy valószínű volt 22 esetben, és további 7 esetben lehetséges. Összesen csak 3 esetben zárta ki az oltások hatását, míg a fennmaradó 11 esetben megerősítő következtetés nem vagy még nem születhetett.

Az összesen 43 elhunyt beteg közül 29-ről lehetett tudni, hogy egy vagy több mRNS oltást kapott, azonban másfajta oltást nem. Ezen alcsoporton belül Burkhardt 14 esetben a halál és az oltások között biztos vagy valószínűsíthető ok-okozati összefüggést talált. Az ilyen adatok megfontolásra készíthetők azokat, akik eddig elfogadták a mainstream narratívát, miszerint a súlyos mellékhatások „rendkívül ritkák”.

4.3 Az mRNA oltás által kiváltott vaszkulitisz (érgyulladás)

A 3.1 szakaszban már tárgyaltuk, hogy az oltások kiemelkedően károsítják az ereket, mivel az oltások kezdetben a véráram útján kerülnek elosztásra; a vaszkuláris endothelium sejtjei - az erek falának legbelső rétege - felveszik az oltás lipidnanorészecskéit és elkezdik kifejezni a tüskefehérjét. Ebben a szakaszban néhány alátámasztó bizonyítékot veszünk számításba.



Az ábra 4.3

Egy nagyobb erek falában elhelyezkedő két kisebb ér keresztmetszetét mutatja az ábra (koszorúér). A SARS-CoV-2 tüskefehérjéjének immunhisztokémiai festése (A) és nukleokapszid immunhisztokémiai festése (B). Csak a tüskefehérje festődik, amely azt jelzi, hogy annak kifejeződését az oltás okozta, nem pedig a vírusfertőzés. Michael Mörz, MD tiszteletére.

4.3.1 Oltás okozta tüskefehérje kifejeződése az érfali endotéliumban

A 4.3 ábra a tüskefehérje kifejeződését mutatja be két kis ér endotheliumában, amelyek egy nagyobb (koszorúér) érfalában helyezkednek el. A kép A részében látható barna pigment a tüskefehérjét jelenlétét mutatja. A B részben immunhisztokémiát alkalmaztak a SARS-CoV-2 vírus nukleokapszidjának kimutatására. A barna pigment hiánya azt jelzi, hogy a nukleokapszid nem fejeződött ki. Egy vírusfertőzés esetén a vírus által kódolt összes fehérje kifejeződik, beleértve mind a tüskefehérjét, mind a nukleokapszidot. Másrészt a géralapú COVID-19 oltások csak a tüskefehérjét kódolják. A tüskefehérje egyedüli kimutatása tehát megerősíti, hogy annak expresszióját az oltás, és nem egy fel nem ismert vírusfertőzés okozta.

4.3.2 Vaszkulitisz, vérrögök és disszekció: boncolási eredmények példái

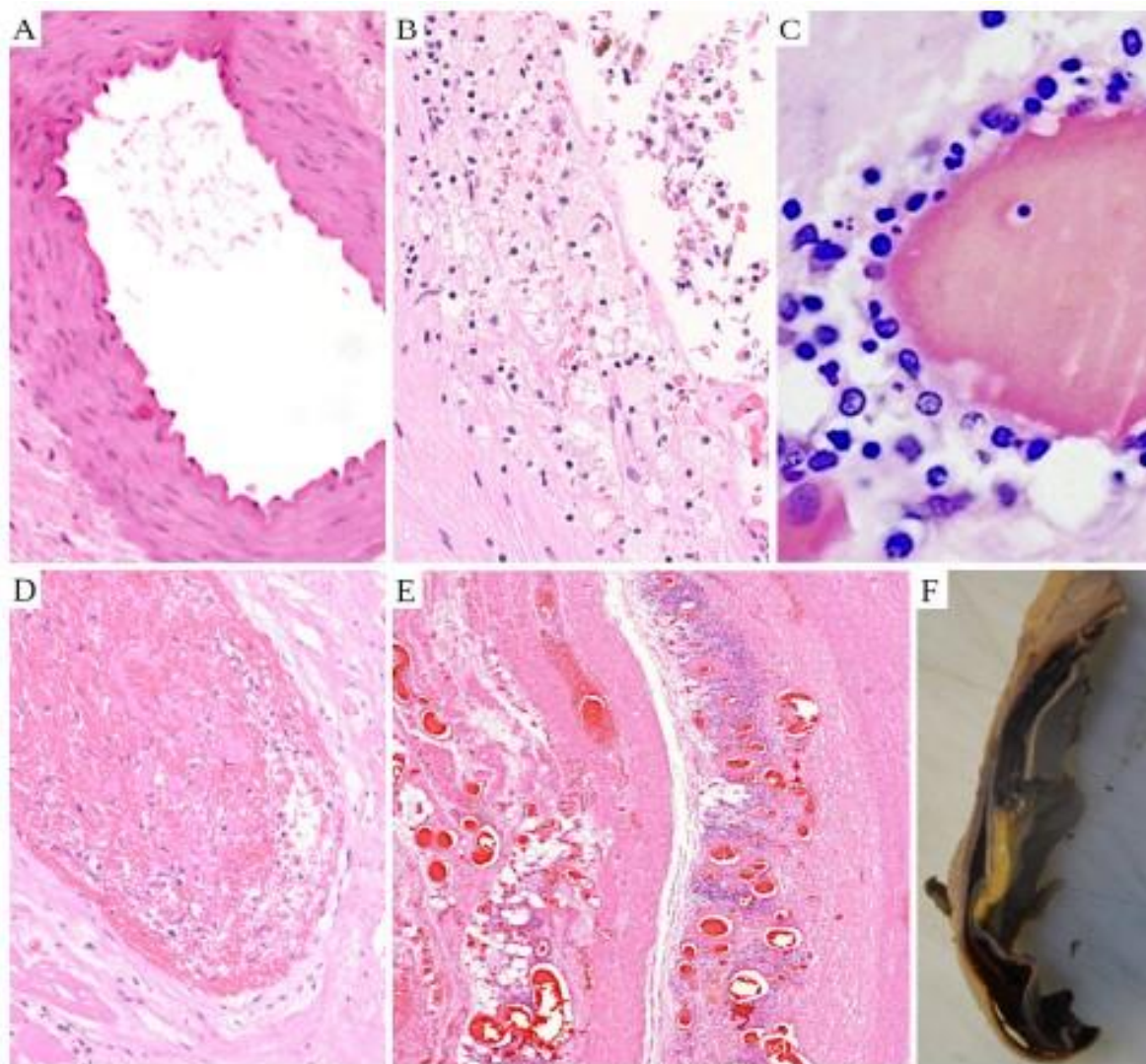
A 4.4 ábra kisebb és nagyobb erek HE-festett szövetmetszeteit mutatja be azoktól, akik COVID-19 oltást követően hunytak el. Az A képen egy normál artéria keresztmetszeti képe látható. Egy erős, sűrű izomréteggel bír, a környező kötőszövetnél élénkebb vörös színt mutató metszetet látunk. A

szomszédos *B* képen egy kissé nagyobb artériát érintő vaszkulitisz falrészletét láthatjuk. Némi izomszövet érintetlen maradt a kép bal alsó részén, de a legtöbb szövetet gyulladásos sejtek, ideértve a limfocitákat is infiltrálják és károsítják a szövetszerkezetet. A *C* kép nagyobb nagyításban egy hasonlóan érintett kis véreret mutat, ahol látható, hogy limfociták, granulociták és histiociták is behatolnak a falba. A *D* kép egy másik nagyobb érben mutat vaszkulitist; ahol bár a fal pusztulása kevésbé előrehaladott, mint a *B* ábrán, de egy nagy vérrög kialakulását láthatjuk, ami teljesen elzárja a lument. Az *E* kép egy oltott személy aortájának falrészletét mutatja be. A kép kis nagyítású és ennek megfelelően a beszűrődő limfociták itt apró kék pöttyök felhőjeként jelennek meg. Láthatunk egy repedést a gyulladt szöveten át. Ez a repedés makroszkóposan is látható az *F* képen, amely ugyanazt az eret mutatja be, mint az *E* kép. A repedésen belül látható sötét anyag megalvadt vér. A klinikai képet az aorta disszekciójának nevezzük.

4.3.3. Aorta disszekció és ruptúra

Bár a disszekció más artériákat is érinthet, leggyakrabban az aortát érinti, amely a test legnagyobb ere. Az aorta magas nyomású vért kap a szív legerősebb kamrájából (bal kamra) és ezért intenzív mechanikai terhelésnek van kitéve. Ha az aorta falát gyulladásos folyamat gyengíti, akkor ezen terhelésnek nem bír eleget tenni. A barotrauma a vérér belső rétegének (az intima) szakadásával kezdődik. A magas nyomású vér utat tör magának a repedésen keresztül és onnan az alatta lévő izmos rétegbe, a mediába tódul. Ahogy továbbhalad, a vér szétválasztja az érfalat. Ez a lapszerinti kettéválás az egész aorta hosszára, sőt az ágaira is kiterjedhet. Ha a sérült erek külső része intakt, akkor az időben történő sebészeti kezelés megmentheti a beteget, de ha elszakad, akkor a következetes belső vérzés azonnal halálos lehet. Az aortadisszekció korábban összefüggésbe hozható volt más típusú érgyulladásokkal [98, 99], és mostanában a COVID-19 fertőzéssel is [100, 101]. Az aortadisszekció és a ruptúra általában elég ritka, de Burkhardt professzor három ilyen esetet talált összesen 29 olyan betegnél, akik az mRNS oltás után elhunytak. (Ez a három eset az utolsó injekció után 7 és 25 nap között fordult elő.) Az egyik esetet immunhisztokémiával is megvizsgálták, és a tüskefehérje jelen volt az aorta falának disszekált szegmensében. Egy japán patológuscsoport is beszámolt egy hasonló esetről [102]. Kis artériák disszekcióját és ruptúráját, néha meglévő érrendszeri rendellenességek is elősegíti és ezek szintén jelentésre kerültek olyan betegeknél, akik

COVID-19 mRNS oltást kaptak [103–107]. Prof. Burkhardt, szintén találkozott hasonló esetekkel boncolásai során.



4.4-es ábra

Kis és nagy vérerek vaszkulitise. Normális ér keresztmetszete (A) és vaszkulitisz megjelenése után COVID-19 oltást követően kis (C) és nagy (B, D, E, F) erekben. Az összes mikroszkópos kép HE-festett volt. **A:** Egy normál artéria, kompakt és szabályos izomréteggel. A belső felület ép és jól körülhatárolt; a hullámos műtermék poszt mortem jelenség **B:** Egy vaszkulitiszes artéria. A szövet meglazult „molyrágta”, lymphociták (sötét kerek pontok) és makrofágok által megtámadva. **C:** Egy kisebb ér vaszkulitise (nagyobb nagyításon). Az érfalat mind limfociták, mind granulociták megtámadják. **D:** Egy nagyobb ér gyulladása vérrögöt okozott, ami kitölti a lument (ér belseje). **E:** Az aortafal keresztmetszete kis nagyítással. Az infiltrálódó limfociták apró kék pöttyök felhőjeként jelennek meg. A legnagyobb kék felhő bal oldalán függőleges repedés fut keresztül a szöveten. **F:** A repedés makroszkóposan is látható ezen aortafal mintán, egy aorta disszekciójában szenvedő betegnél. A repedésen belül látható sötét anyag összegyűlt vér. Lásd a szöveget további magyarázatokért. Kép források: A panel [97]-ből származik, a B és D panel Dr. Ute Krüger, a C panel Dr. Michael Möerz, az E és F panel Dr. Arne Burkhardt által készült

4.3.4 Vérrögök

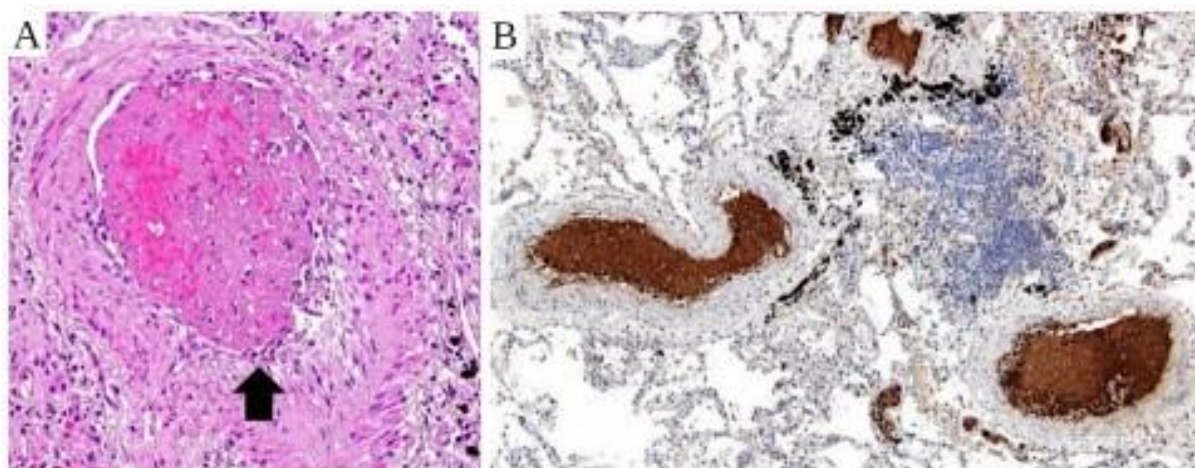
Az mRNS oltások által okozott érgyulladás mind a nagy és kis ereket érinti és ugyanez igaz az általa okozott vérrög képződéses esetekre is. A 4.4D ábrán egy nagyobb eret érintő vérrög látható; a 4.5 ábrán számos vérrög látható kisebb tüdőerekben, amelyet Roncati és mtsai esetjelentése alapján készítettek [108]. A kép jobb oldalán egy nagy csoport limfocita is látható a tüdőszövetben. Hasonló megfigyeléseket tett Burkhardt professzor is.

Aye és mtsai. [109] 35 szívinfarktus esetét vizsgálta meg a COVID-19 oltás után; ezek közül 31-en mRNS oltást kaptak. Ezeknek az eseteknek a legtöbbje az oltás utáni 24 órán belül fordult elő. Ugyanez igaz Sung és mtsai. [110] által beszámolt két esetre is; mindkét beteg a Moderna oltást kapta. Kawamura és mtsai. [111] egy másik esetről számol be a Pfizer oltással kapcsolatban. A tünetek korai megjelenése ugyancsak nyilvánvalóvá válik a VAERS adatbázisban [112] látható adatokban alapján; de hogy ez mennyiben köszönhető az esetek korai jelentésének, jelenleg nem ismert. A koszorúerek gyulladásával összefüggő szívinfarktus szintén gyakori megfigyelés volt Burkhardt professzor áttekintett boncolásaiban.

Kolahchi és mtsai. [113] az akut iszkémiás stroke- agyi érelzáródás okozta szélütés- és Covid-19 oltás közötti kapcsolatról publikáltak összefoglaló tanulmányt. Míg a jelentésükben szereplő 43 beteg többsége adenovírus-vektor oltást kapott, nyolc betegnek mRNS oltást adtak. Érdeemes megjegyezni, hogy a nyolc beteg közül ötnél már az első oltás után stroke jelentkezett, mely valószínűsíthetően a már meglévő természetes immunitással magyarázható (lásd a 3.3 pontot).

Egy másik gyakori véralvadással összefüggő betegség a vénás sinus thrombosis; itt egy nagy véna elfolyását gátolja a vérrög. Ahogyan az iszkémiás stroke esetében, ez a betegség is gyakrabban fordult elő a vírusvektoros oltások esetében, de eseteket észleltek mRNS oltások után is [114–117].

Artériás és vénás elzáródások más anatómiai helyeken is előfordult; például Ahn és mtsai. [118] beszámoltak egy esetről, ahol vena cava trombózis és tüdőembólia alakult ki egy fiatal páciensnél, aki a Moderna mRNS oltást kapta. Egy idős, ám egyébként egészséges nőnél is hasonló probléma lépett Pfizer oltás után, ahogyan Scendoni és mtsai. [119] írták. Lee és mtsai. [120] egy drámai, végül halálos kimenetelű esetet közölt le többszörös artériás elzáródásról a gasztrointesztinális traktuson belül. Burkhardt professzor boncolássorozatában szintén több olyan esetet talált, ahol artériás és vénás elzáródások súlyos következményekkel jártak.



4.5 ábra :

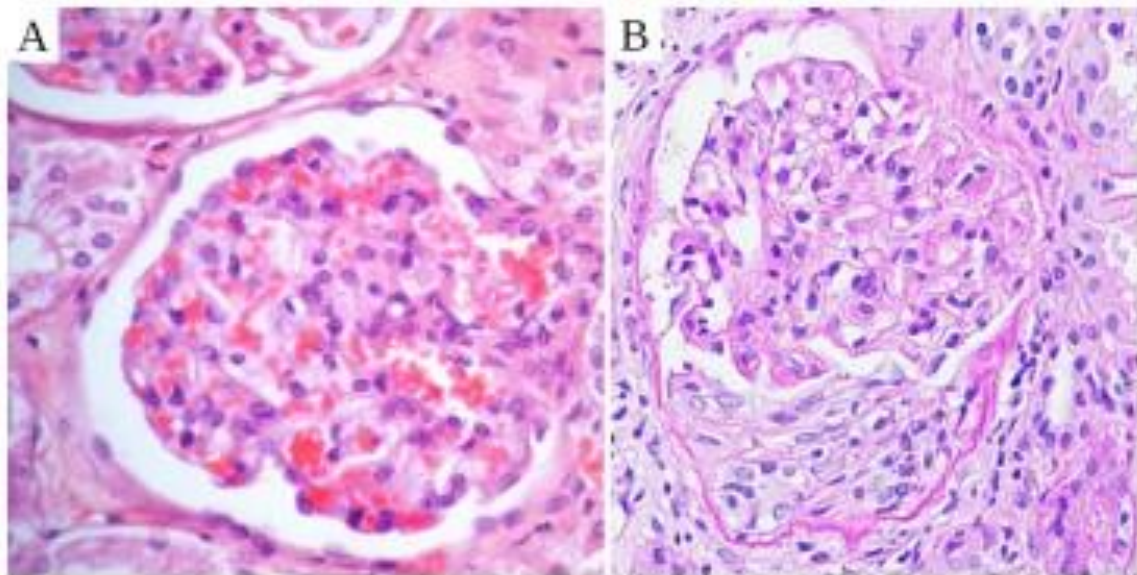
Vérrögök a tüdőszövetben. **A:** Egy vérrög elzár egy kis artériát a tüdőben. Az erek falán vasculitis jelei láthatóak. **B:** Számos tüdőér thrombus által van elzárva. A barna pigment az immunohisztokémiának köszönhetően keletkezett, amely a vérlemezke faktor 4 jelenlétét mutatja, ami arra utal, hogy a vérrögök gazdagok vérlemezkekben (trombocitákban). A középen jobbra látható kék felhő egy nagy limfocita beszűrődés. A ábra Roncati és mtsai [108] alapján lett adaptálva.

4.3.5 Az érgyulladás változatai

Az előzőekben példákat láttunk arra, hogyan befolyásolja az gyulladás az erek belső rétegét, ami kiváltképp elősegíti a vérrögök kialakulását, valamint a nagy artériák izmos középső rétegét (a media), amely disszekciót és ruptúrát okozhat. Más esetekben a gyulladás elsősorban az erek külső rétegére (az adventíciára) összpontosulhat. Egy páciensen belül az összes három érréteg különböző helyeken is érintett lehet. Burkhardt összesen 29 kizárólag mRNS oltással oltott személy közül 24 elhunyt esetében egy vagy több réteget érintő vasculitist talált és összesen 43 genetikailag oltott betegből 37 esetben.

Valamelyest változhat az érgyulladást kiváltó alapvető patogenetikai mechanizmus. Az immunrendszer támadása történhet limfociták által vagy antitestek által, de a komplementrendszer is dominálhat. Utóbbi esetben erőteljes neutrofil vagy eosinofil granulociták, valamint makrofágok (histiociták) infiltrációját is láthatjuk. Nem ritkák az immunsejtek vegyes beszűrődései, amelyek során az összes fent felsorolt gyulladásos sejttípus felsorakozik.

Egy másik lehetséges változat az IgA mediálta vasculitis. Ez egy sajátos autoimmun betegség, amelyben az immunglobulin A az egyik fő antitest variáns (lásd a 2.7 szakaszt) autoantigénként működik. Fertőzések vagy oltások válthatják ki azoknál az egyéneknél, akik genetikailag hajlamosak a betegségre [121]. Az IgA-ból és az ellenük termelődő autoantitestekből álló keringő immunkomplexek lerakódhatnak a vesékben, különösen a veseglomerulusok belsejében, amelyek az első lépést jelentik a vérplazma szűrésében, a vizelettermelés első lépése során. Az eredmény IgA nefropátia lesz. A normális esetben folyadékkal telt térben rendellenes sejtosztódás figyelhető meg (lásd 4.6 -os Ábra). A szűrapparatban bekövetkezett következetes károsodás fehérje vagy vér ürítést okoz a vizeletben.



4.6-os Ábra: IgA nefropátia a mRNS oltás után

A: egy normális glomerulus [97]. Egy arteriola „gomolyagból” áll, amelynek fala filtrációs membránként működnek. A szűrletet a környező üres tér fogadja, amelyet egy ún. Bowman-kapszula zár körül. **B:** IgA nephropathias glomerulus mRNS oltás után [122]. Bowman-kapszula alsó harmadát gyulladás eredményeként proliferáló sejtek töltik ki."

Az IgA vasculitis egy másik megjelenési formája bőrkiütések képében mutatkozik meg, amely egyedül vagy nephropathiával együtt jelentkezhet, melynek során a vér a sérült kis ereken átszivárog a bőr kötőszövetes rétegébe. mRNS oltás után két ilyen esetet közölt le Nakatani és mtsai. (122) és Sugita és mtsai. (123).

4.3.6. A tüskefehérje toxicitásának szerepe vasculitisben és vérrögképződésben

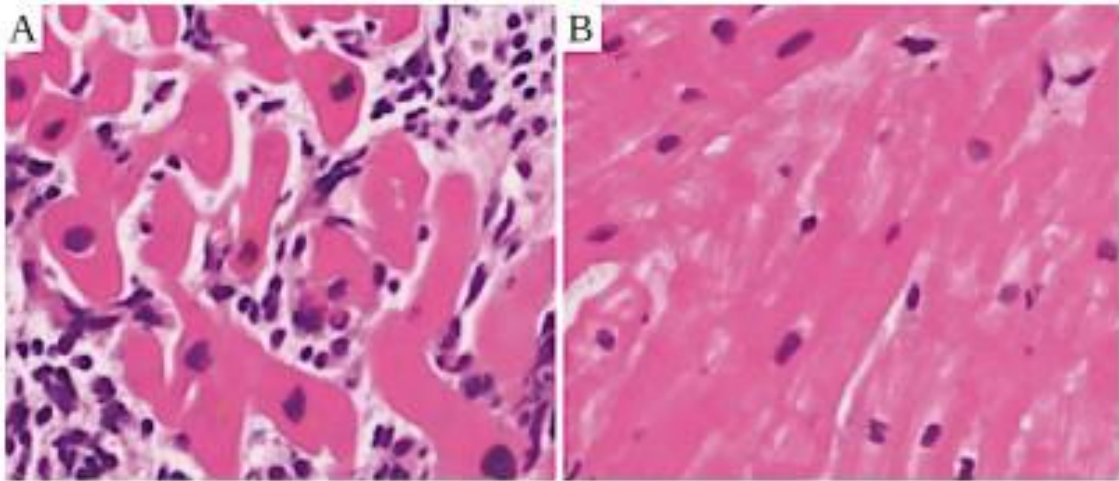
Eddig a tüskefehérjére, mint idegen antigénre adott immunválasz által kiváltott patogenezisre fókuszáltunk. Emellett azonban a tüskefehérje önmagában is toxikus. Számos és jelentős toxikus aktivitás fűződik hozzá, beleértve például a vér-agy -gát sérülését (124,125) és a DNS kijavítás gátlását (126)². Azonban az érkárosodás kontextusában a fő aggodalom a tüske fehérje ACE2 receptorhoz való kötődése, amely számos sejt típuson, beleértve az endothel sejteket és a vérlemezkéket is megtörténik. Az ilyen kötődés gátolni fogja az ACE2 enzimatisz aktivitását, ami a véralvadást és a gyulladást is elősegítheti [96].

Ahogy a 3.2 fejezetben tárgyaltuk, a tüskefehérje „S1” töredékének jelenlétét az oltás után még pár napig kilehet mutatni a véráramban, majd a szint gyorsan lecsökken, ahogy az ellene termelődő antitestek megjelennek (63, 131). Feltehetően ezek az antitestek nemcsak a keringő tüske fehérje kimutatását gátolják, hanem az aktivitását is. Így az oltás után pár nappal létrejövő oltás mellékhatások valószínűleg oki összefüggést mutatnak a tüske fehérje direkt toxicitásával, főleg azoknál a betegeknél, akik első oltásukat kapták és nem alakult ki náluk korábban természetes immunitás. Szívroham és stroke-ok különösen gyakoriak ebben az időszakban. Azok a nemkívánatos események, amelyek a tüske fehérjére adott immunválasz kialakulása után manifesztálódnak, valószínűsíthetően főként ezen immunválasz által jönnek létre.

4.4. Szervspecifikus sejtek és szövetek elleni immun támadás

Bár a vaszkulitisz és a véralvadás károsíthatja bármely szervet és szövetet, a szervspecifikus sejtek közvetlen károsodására is vannak bizonyítékok. Néhány esetben ezt a tüske fehérje kifejeződéséhez köthették, mint például a szív- és vázizomok izomsejtjeiben, a lépben lévő limfocitákban és az agy glia sejtjeiben. Azonban eddig csak nagyon kevés publikált esetjelentés próbálta kimutatni a tüske fehérjét olyan betegek szövetmintáiban, akiket az mRNS oltások károsítottak.

2 A „*Viruses*” folyóirat honlapján Jiang és Mei által publikált tanulmány „visszavonva” -ként van jelölve. Nem meggyőzőek azon tudományos indokok, melyek a „visszavonás” mögött állnak, a fenti történet valószínűleg politikai hatásra történt. Több hasonló esettel is találkoztunk, amikor COVID-al kapcsolatos cikkeket tudományosan indokolatlanul „vontak vissza” [127–130].



4.7 Ábra

mRNS oltás után kialakult szívizomgyulladásos beteg szívizom bioptátuma A: Az akut fázisban (8 nappal az oltás után), limfociták és más gyulladásos sejtek láthatóak az izom sejtek között. B: 58 nappal az oltás után a gyulladás mértéke csökken. A képek Koiwaya és mtsai. tanulmányából származnak.

Jelenleg a legtöbb szerv esetében ismeretlen, hogy az adott szervspecifikus sejtek milyen mértékben fejezhetik ki a tüskefehérjét. A szervkárosodást befolyásoló vagy ehhez hozzájáruló mechanizmusok megfelelnek a vaszkulitisnél kialakult vakcinaindukált gyulladások által kiváltott autoimmunitásnak. A következőkben számos jelentős és tanulságos patológiai tanulmányt fogunk megvitatni azokról a szervekről, amelyek károsodása ismétlődően megfigyelhető volt, anélkül, hogy teljességre törekednénk.

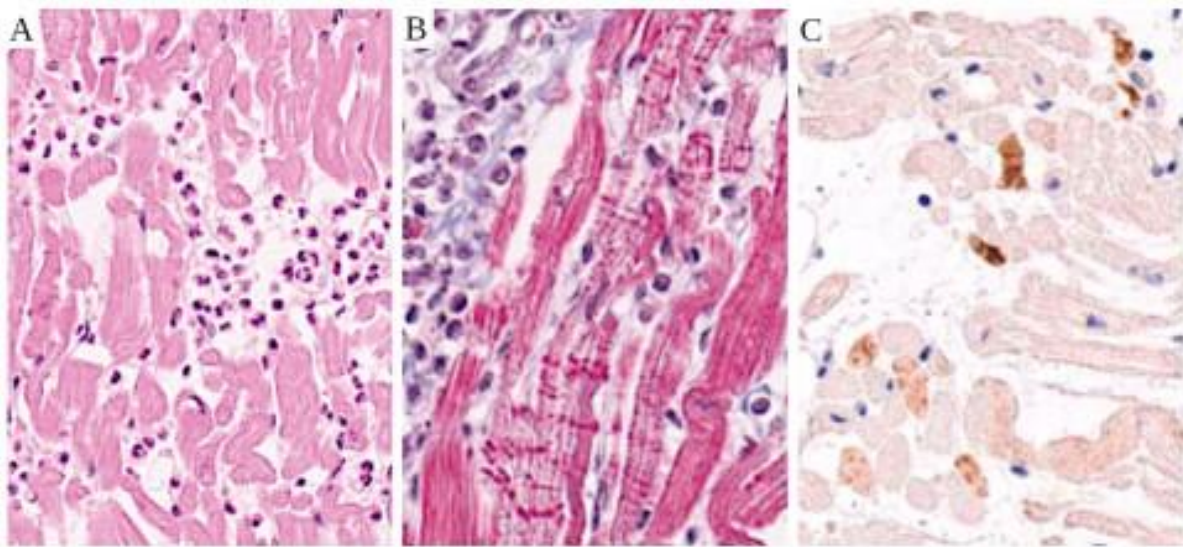
4.4.1 Szívizomgyulladás

Baumeier és mtsai. szívizomgyulladásban szenvedő betegeknél mutatták ki a tüskefehérje expressziót Covid-19 oltás után (133).

Az általuk jelentett esetek között mind az mRNS, mind az adenovírus-alapú oltások szerepeltek. Burkhardt és kollégái kiterjedtebb és erősebb kifejeződést találtak Baumeier és mtsai.-hoz képest egy fatális kimenetelű szívizomgyulladásos beteg esetében, melyet még nem publikáltak. Itt a nucleocapsid expresszióját is vizsgálták, de azt negatívnak találták, megerősítve azt, hogy a tüske fehérje expresszióját az oltás okozta.

Ahogy az érgyulladás esetében, a szövettani kép szívizomgyulladás esetében is igen különböző lehet. A szívizomszövetet megtámadó sejtek többfélék lehetnek, néhány esetben a limfociták dominálnak (lásd 4.7-es Ábra), míg más esetben főleg granulociták vagy hízósejtek láthatóak (lásd

4.8-as Ábra). Számos esetben számoltak be eozinofil granulociták kifejezett jelenlétéről (134,135).



4.8-as Ábra

Egy halálos kimenetű, gyors lefolyású szívizomgyulladás mRNS oltást követően **A:** neutrofil granulociták és hízósejtek beszűrnek a szívizom szövetet **B:** horizontális piros csíkok jelzik a szívizomsejtek elhalását (kontrakciós sáv elhalás) Masson háromszínű festése. **C:** komplement faktor C4 lerakódások a szívizomsejteken (immunohisztokémia). Az összes kép Choi és mtsai. [136] tanulmányból származik.

Ha limfociták vannak jelen, akkor azok legtöbbször T-sejtek. Citotoxikus T-sejtek domináltak legalább egy esetben, melyet a sejtfelszíni CD8 antigén kifejeződése is bizonyított, mely jellemző ezekre a sejtekre (47). Azoknál az eseteknél ahol a gyulladásos beszűrődés főleg granulocitákból és hízósejtekből áll összeegyeztethető azon immunválasszal, melyet kemotaktikus ingerek („hívó, csalogató”) indítanak be, úgymint az antitestek és a komplement rendszer. Ezt az értelmezést támasztja alá a Choi és mtsai. által beszámolt eset is [136], ahol nemcsak neutrofil granulocitákban és hízósejteken gazdag gyulladásos beszűrődést mutattak ki, hanem a károsodott szívizomsejtek felszínén a komplement fehérjék aktivációját és lerakódását is (4.8. ábra C rész).

A legegyszerűbb magyarázat erre a megállapításra az, hogy ezek a sejtek tüskefehérjét fejezték ki, a tüske molekulához kapcsolódó antitestek komplement aktivációt váltottak ki. Itt fontos megjegyezni, hogy a komplement membrán támadás során kialakult pórusnak köszönhetően kalcium áramlik a sejtbe. A Choi és mtsai. által bemutatott szövettani leletben (lásd a 4.8. ábra B rész) a kontrakciós sáv nekrosisnak

(„összehúzódnásos sáv elhalás”) egyik ismert oka a sejten belüli kalcium többlet. Azonban meg kell jegyezni, hogy Choi és mtsai. nem próbálták kimutatni ezt a mechanizmust, és nem kommentálták a komplement aktivációjának módját sem.

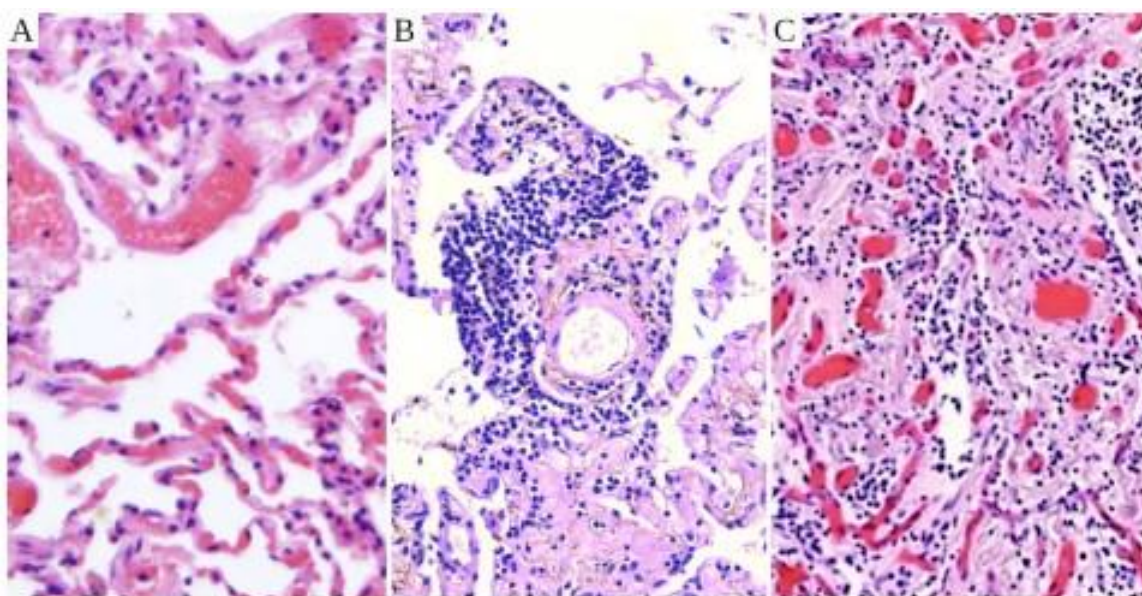
A gyulladás hasonló jellegéről számoltak be Gill és mtsai. (137) két halálos kimenetelt okozó szívizomgyulladásos betegnél mRNS oltást követően. A szerzők azt vetik fel, hogy a szívizom sérülése „katekolamin sérülésre” hasonlít leginkább. A "katekolaminok" kifejezés epinefrint, norepinefrint és dopamint foglalja magában. A katekolaminok túlzott felszabadulásával járó betegségek - adrenalint és a noradrenalint termelő mellékvese-daganatok- valóban kárt okozhatnak a szívben, de a Gill és mtsai. által felvetett kapcsolat bizonytalan, figyelembe véve, hogy a két elhunyt beteg korábban teljesen egészséges volt. Úgy gondoljuk, hogy Gill és mtsai. által jelentett patológiai eredmények a szívizomsejtek által termelt tüskefehérje ellen termelődött antitest válasszal magyarázhatóak. Ez a kérdés további alaposabb tisztázást igényel a jövőbeli hisztopatológiai esettanulmányokban.

Egy nemrég közölt esetről, ahol agyvelő és egyben szívizomgyulladás is kimutatható volt, a szívben bekövetkező gyulladásos változások leginkább a kis ereket érintették, melyekről bebizonyosodott, hogy szintén tüskefehérjét expresszálnak (138). Habár ezek a kis erek nem voltak elzáródva, láthatóak voltak a kontrakciós sávok a károsodott izomsejteknel (lásd 4.8-as Ábra B). Ez azt mutatja, hogy az érgyulladás és a szervspecifikus sejtek közvetlen gyulladásos károsodása nem zárja ki egymást.

Összefoglalva, a vakcinák által okozott szívizomgyulladás hisztopatológiai képe jelentős változatosságot mutat. A limfocitás gyulladás leginkább hasonlít a vírusok által okozott myocarditishez, amely a génterápiás vakcinák megjelenése előtt ezeknek a betegségnek a fő oka volt. A granulociták és más típusú sejtek beszűrődésével járó gyulladás összhangban van a tüskefehérje elleni antitestek közvetítette immunválasszal. Az eddig elérhető sejt- és szervkárosodást érintő bizonyítékok összhangban vannak a már az 2.2.1 szakaszban bemutatott főbb immunhatásmechanizmusokkal; azonban további mélyreható vizsgálatok szükségesek a változatos gyulladásos mintázatok mögött álló immunológiai mechanizmusok teljes megértéséhez.

4.4.2 Tüdőgyulladás (pneumonitis)

A tüdő nemcsak a súlyos Covid -19 esetében (11), hanem az oltások után nemkívánatos hatások során is jelentős mértékben érintett. Az előbbi nem meglepő, mivel a SARS-CoV-2 légzőszervet érintő vírus. Az oltásnál jelentkező gyakori tüdőérintettség oka az lehet, hogy itt van az első hajszálérhálózat, mellyel az oltási részecskék szembe találják magukat miután bekerültek a véráramba. Ráadásul a periférián a nagy vénákban vérrögök keletkeznek és miután leválnak onnan, a véráramon keresztül eljutnak a tüdőkhöz, ahol elakadnak; ezt nevezzük tüdőembóliának.



4.9-es Ábra:

Normál tüdőszövet (A) és alveolitis (B,C) mRNS oltást követően (Moderna). Az 'A' képen levegővel kitöltött terek láthatóak (alveolusok), finom alveolaris „sövényekkel”, ill. kapillárisokkal határolva. Látható továbbá néhány nagyobb véredény is. A 'B' ábrán sűrű limfocita infiltrátumok láthatók. A septumok ('sövények') fibrozis („hegszövet képződés”) által megvastagodtak. A fibrosis még kifejezettebb a 'C' képen, ahol a levegővel töltött területek szinte teljesen eltűntek. Az 'A' kép [97] forrás alapján; a 'B' és 'C' képek Prof. Burkhardt jóvoltából.

Burkhardt 29 eset közül 17 esetben talált tüdő érintettséget mRNS oltást követően. Míg ezek közül néhány esetben valóban embólia vagy az érgyulladás helyi hatása volt a kiváltó tényező, 11 esetben limfociták beszűrődése és a tüdőszövet gyulladása is megfigyelhető volt. Azt a gyulladásos tüdőbetegséget, melyet nem infekatív ágens okoz

„pneumonitis”-nek nevezzük. Ha a gyulladás az alveolusokra összpontosul, akkor az „alveolitis” kifejezést használjuk.

A 4.5-ös Ábra példaként már bemutatta a tüdő limfociták általi infiltrációját. Burkhardt egyik esetét a 4.9 ábrán illusztráljuk. Ez a páciens egy 80 éves nő volt, aki a Moderna vakcina második adagját kapta meg 40 nappal a halála előtt. A tüdőgyulladásán kívül a hölgy szívizomgyulladástól is szenvedett; mindkettőt a halála fő okaiként jelölhetjük meg. A képen látható, hogy a tüdőt bőségesen beszűrik a limfociták. Látható továbbá a fibrosis, azaz a gyulladás által indukált hegszövet kialakulása, ami megvastagította az alveolusok közötti septumokat („sövényeket”), annyira, hogy közöttük alig maradt levegővel töltött tér.

So és mtsai. (139) egy hasonló, de kevésbé súlyos hisztopatológiai eredményeket találtak mRNS oltás okozta pneumonitis tüdőbopsziája során. Fontos megjegyezni, hogy a betegük kortikoszteroid kezelés miatt túlélte a szövődményt és felépült. Shimizu és mtsai. [140] három klinikailag hasonló esetről számoltak be, de nem végeztek biopsziát; beszámolójuk csak radiológiai képeket tartalmaz.

mRNS oltás után jelentkező sajátos tüdőérintettségéről több alkalommal is beszámoltak (141-143), melyet úgy ismerünk, mint „sugárzás okozta pneumonitis”. Ez egy ritka állapot, mely korábban tüdőbesugárzáson átesett betegeknel jelentkezett. Önmagában a besugárzás elegendő ahhoz, hogy kiváltsa a pneumonitist, azonban ez általában különböző mértékű hegesedéssel jellegzetesen meggyógyul. Amikor ezek a betegek később bizonyos gyógyszereket kapnak, akkor a gyulladás újra fellángolhat a korábban besugározott területen.

Azon gyógyszerek, melyek ezt az állapotot elősegítik túlnyomórészt citotoxikus rák elleni gyógyszerek. Újabb esetekben szintén felbukkan ez a jelenség olyan monoklonális antitestek használata során, melyeket az immunválasz fokozására használnak a rákterápiában (144). Habár még nem világos, hogy a COVID-19 mRNS vakcinák hogyan okozzák ezt a meglepő reakciót, az effektus arra utal, hogy ezeknek a vakcináknak az immunrendszerrel való kölcsönhatása olyan jellegű, amit még nem értünk teljesen.

4.4.3 Agyvelőgyulladás (encephalitis)

Az agyszövet két fő sejttípust tartalmaz, neuront (idegsejt) és glia sejtet. Az idegsejtek természetesen központi szerepet játszanak az agyműködésben, de a glia sejtek - egy heterogén csoport - számos

elengedhetetlen támogató funkciót látnak el. Az egyik ilyen funkció a vér-agy gát (BBB) kialakítása, amelyet közösen hoznak létre az erek endotel rétegével (legbelső rétegek az érnek). A BBB megvédi az agyat a vérben lévő sok mérgező anyagtól. Azonban valószínűleg ezek nem ugyanolyan mértékben mérvadóak az mRNS oltásban lévő nanorészecskékkel szemben, erről részletesebben beszélünk a 5.1.3 szakaszban.

A COVID-19 oltást követően megfigyelt agykárosodás formái hasonlítanak a más szerveknél tapasztalt károsodásokhoz: érfalgyulladás és elzáródás, az immunrendszer közvetlen támadása és autoimmun betegség. Most az utóbbi két patogenetikai mechanizmusra fogunk összpontosítani.

4.4.3.1 A tüskefehérje által okozott immunválasz miatti agyvelőgyulladás

Ha az oltás részecskéi képesek elhagyni a vérereket és a környező agyszövet által felvételre kerülnek, akkor arra számítunk, hogy megtámadja és elpusztítja ezen sejteket. Hogyan bizonyítható, hogy ez történik egy agyvelőgyulladásos betegnél? A következő kritériumok teljesedése esetén a diagnózis erősen valószínűsíthető.

- 1) Klinikai manifesztáció az oltás beadást követő pár napon belül
- 2) Az agyszöveten belüli limfociták és gyulladásos sejtek jelenléte
- 3) Tüskefehérje kimutatása a gyulladás gócpontjában

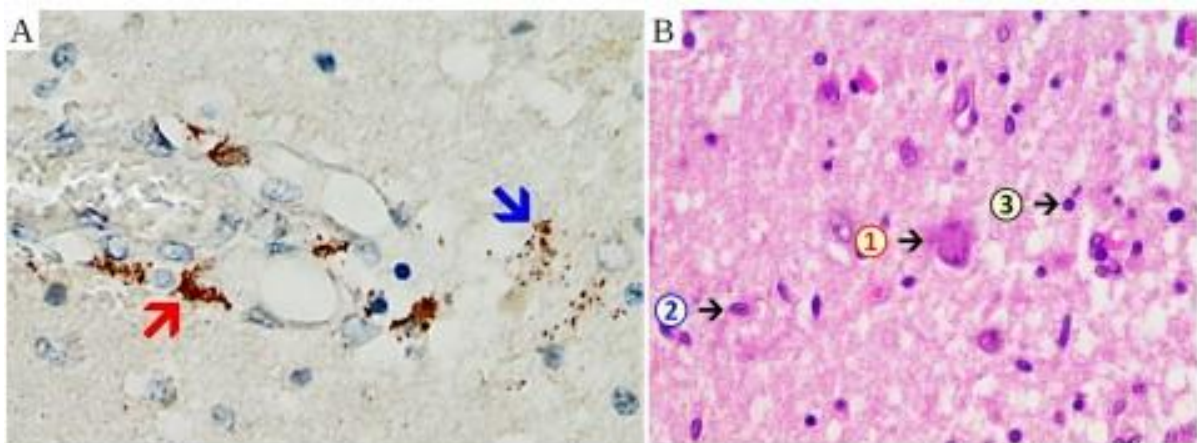
Fontos megjegyezni, hogy a 2-es és 3-as kritériumot csak szövettani vizsgálatokkal lehet alátámasztani. Az agynál ezeket általában csak a boncolás után végzik, mivel a biopsziák ezen a szerven természetesen különösen kockázatosak.

Bár ez a jelenség nagyon fontos lehet, az eddigi támogató bizonyítékok hiányosak, mert a patológusok nem keresték. Azonban nemrég jelent meg egy olyan esetjelentés, amely minden fenti kritériumnak megfelel [138]. Néhány eredmény 4.10 ábrán látható. Ez a nagyon körültekintő tanulmány szintén kizárta a vírus általi tüskefehérje kifejeződés lehetőségét a 4.3.1 szakaszban tárgyalt nukleokapsid negatív kontroll használatával.

A kérdésben szereplő beteg először adenovírus alapú AstraZeneca oltásban részesült, melyet két mRNS alapú Pfizer oltás követett. Az utolsó oltás hét hónappal követte az elsőt, három héttel a halála előtt. A tüskefehérje markáns kifejeződését, - amelyet főként valószínűleg a

legutóbbi mRNS vakcina adag okozott- az agy kapillárisaiban és néhány körülöttük lévő glia sejtben észlelték. Fontos megjegyezni, hogy bár a neuronok nagy számban elpusztultak, közvetlenül nem volt kimutatható a tüskefehérje kifejeződése. Erre három lehetséges magyarázat adható:

- 1) A neuronok kifejezték a tüskefehérjét és ezért az immunrendszer megtámadta őket, de a haláluk befolyásolta a tüskefehérje kimutathatóságát
- 2) A neuronok kifejezték a tüskefehérjét, de az antigén kifejeződése a felszínen túlnyomórészt MHC1-hez kapcsolt és feldolgozott fehérjék formájában történt; vagy
- 3) A neuronok nem fejezték ki a tüskefehérjét, és nem kerültek közvetlenül megtámadásra, hanem a gyulladásos folyamat „mellékes” áldozataivá váltak.



4.10-es Ábra

Agyvelőgyulladás szövettani képe **A:** Kis ér falában immunohisztokémia által kimutatott SARS-CoV2 tüskefehérje, (piros nyíl) és számos glia sejt a környező agyszövetben (kék nyíl). **B:** Egy gyulladásos góc (HE festés). 1) elhalt idegsejt, a sejtmag eltűnt 2) egy mikroglia sejt, ez a sejttípus gyakrabban látható, mint normál esetben 3) limfocita. A képi anyag Mörz esettanulmányából származik (138).

A második alternatíva első pillantásra talán mesterséges magyarázatnak tűnhet, de elvben alátámasztható egy májszöveten végzett tanulmánnyal (lásd a 4.4.6 szakaszt lent). További tanulmányokon keresztül érdemes lenne ennek érvényességét az agyszövetben is igazolni.

4.4.3.2. Autoimmun agyvelőgyulladás

Ebben a patogenetikai mechanizmusban az encephalitis és az oltás közötti kapcsolat kevésbé szoros: az oltás először gyulladást vált ki, amely akár nem is kell, hogy közvetlenül érintse az agyat; és ezen gyulladás során a az immunrendszer nemcsak a tüskefehérje ellen alakít ki választ, hanem a test egy vagy több saját fehérjéje vagy más molekulája ellen is (autoantigének; lásd a 3.4 szakaszt). Az immunrendszer ezeket az autoantigéneket támadhatja meg kezdetben érintetlen célszerveknél, ideértve az agyat is, ezzel gyulladást kiváltva.

A klinikai tünetek, valamint a rutin módszerekkel elvégzett boncolási eredmények valószínűleg nagyon hasonlóak lesznek a tüskefehérjére adott imminválaszhoz. Tehát hogyan lehet eldönteni, hogy az encephalitis a tüske fehérjétől vagy inkább egy autoantigéntől alakult-e ki? Egy valódi autoimmun encephalitis esetén az alábbi eredményekre lehet számítani:

- 1) A kérdésben forgó autóantigénekre adott autóantitestek mutathatók ki a vérmintában
- 2) A gyulladásos elváltozásban a tüskefehérje nem mutatható ki
- 3) A vakcinációhoz való időbeli kapcsolat kevésbé szoros, mert az autoantigének állandóan termelődnek a szervezetben

Jarius és mtsai. [145] beszámoltak egy autoantitest-pozitív agyvelőgyulladásról egy olyan betegnél, aki kezdetben két adag AstraZeneca adenovírus-alapú oltást kapott majd egy adag Pfizer mRNS oltást. Ennél a betegnél az autoantigén egy, az agyban kifejeződő fehérje volt - a myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). Ezen kutatócsoport egyúttal egy tudományos áttekintést is közzé tett húsz korábbi esetről, amelyek ugyanerről az autoantigénről szóltak. Ezek közül három esetben mRNS oltást használtak, míg a maradék tizenhét eset az AstraZeneca oltással volt összefüggésben. Mivel egyik eset sem volt halálos, a gyulladásos gócban megjelenő tüskefehérje pozitivitás vagy negativitás nem volt bizonyítható szövettani szempontból.

Asioli és mtsai. [146] négy autoantitest-pozitív agyvelőgyulladásról számoltak be, amelyekben a LGI1 fehérje elleni alakultak ki az autoantitestek. Ezek közül három esetről, akik ugyanabból az olasz városból (Bologna) származtak, az mRNS vakcinák beadása után történt a manifesztáció. Egy különösen szembetűnő esetről számoltak be Poli és mtsai. [147], amely az agy gyulladásával járt. Ebben a betegben három különböző autoimmun betegség alakult ki egyszerre - demyelinizáló agyvelőgyulladás, myasthenia gravis és pajzsmirigygyulladás. Azonban

ebben az esetben nem voltak specifikus autoantitesteket kimutathatóak, amelyek magyarázatot adhattak volna az agyvelőgyulladásra.

4.4.3.3 Autoantitest-negatív autoimmun agyvelőgyulladás

Ez a diagnózis számos mRNS oltás utáni agyvelőgyulladásos betegnél került felállításra [148–150]. Ésszerű azt feltételezni, hogy néhány ilyen esetben ismeretlen autoantigének játszanak szerepet. Másrésztől szövettani vizsgálat nélkül, gyakran lehetetlen eldönteni, hogy egy adott esetet ismeretlen autoantigén elleni immunreakció vagy a vakcina által kódolt tüskefehérje elleni reakció okozott-e. Általánosságban elmondható, hogy noha mind a tüskefehérjére adott közvetlen immunválasz, mind a valódi autoimmunitás bizonyítottan okozhatnak oltás utáni agyvelőgyuladást, a korlátozott mértékben rendelkezésre álló bizonyítékok miatt ezeket, mint egyértelmű ok, nehéz megjelölni.

4.4.4 Májgyulladás

A máj, más belső szervekhez képest, viszonylag gyakran gyulladhat be, amely lehet fertőző vagy nem fertőző eredetű. Az alábbiakban egy rövid etiológiai áttekintés segíthet a különböző formák megértésében, mely hasznos háttérinformációt nyújthat az mRNS vakcinák által kiváltott hepatitisz okainak megértéséhez.

4.4.4.1 Vírusos hepatitisz

Számos hepatitiszvírus létezik, amelyeket vagy orális (szájon keresztüli) úton terjednek (leggyakrabban a hepatitisz A vírus), vagy fertőzött vér vagy tű használata során (hepatitisz B és C vírusok). A hepatitisz A típusosan heveny lefolyású, de teljes regenerációt mutat. A hepatitisz B és C is lehet átmeneti, de néhány betegnél krónikus lefolyás alakul ki, ami akár májzsugorhoz és szervelégtelenséghez is vezethet.

4.4.4.2 Toxikus hepatitisz

A májnak központi szerepe van a gyógyszerek és mérgek lebontásában. Ezeknél a lebontási folyamatoknál igen reaktív kémiai anyagok jöhetnek létre, melyek toxikus hepatitiszt okozhatnak. A gyakorlatban leggyakrabban előforduló eset az alkohol okozta toxikus hepatitisz, amelynek bomlása során acetaldehid keletkezik, mint reaktív intermedier. A toxikus hepatitisz kezdeti szakaszaiban általában visszafordítható, ha a kiváltó kémiai anyagot elhagyják.

4.4.4.3 Autoimmun hepatitisz

Ezen májgyulladás oka a májszövetben lévő autoantigének ellen kialakuló immunreakció. Általában több autoantigén vesz részt a folyamatban és ezen autoantigének ellen termelődött ellenanyagokat találják a vérben. A vizsgált autoantigének többsége nemcsak a májban fordul elő, hanem más szövetekben is. Mindazonáltal a betegség általában csak a májat érinti, ami valamilyen további tényezőnek köszönhető, legyen az genetikai vagy külső tényező. Az igazi autoimmun hepatitisz egyik jellemzője a hosszantartó klinikai lefolyás - mivel a gyulladást nem egy vírus okozza, mely eliminálódik, sem egy gyógyszer, melyet átmeneti ideig alkalmaznak- a betegség hajlamos idővel elhúzódóvá válni és újból kialakulni.

4.4.4.4 Autoimmunitás vírusos és toxikus hepatitiszben

Míg elméletben a hepatitisz fenti formáit könnyedén lehet ok-okozat szerint csoportosítani, a gyakorlatban azonban jelentős átfedés van köztük. Ezt jól támasztják alá olyan tanulmányok, amelyek röviddel a hepatitisz C vírus (HCV) felfedezése után jelentek meg: a betegek egy jelentős részénél, akiket korábban autoimmun hepatitiszszel diagnosztizáltak, a HCV fertőzésre is fény derült későbbiekben, mely sok esetben kiváltó tényezőnek bizonyult a betegségben [151–153].

Már korábban megvitattuk, hogy a fertőző kórokozók hogyan segíthetik elő az autoimmun betegséget mind szövetkárosodás, mind keresztreakciós antigének révén (3.4.2. szakasz). A szövetkárosodás elkerülhetetlen a vírusos hepatitisz esetében. Ahogyan korábban említettük, a toxikus hepatitisz reaktív gyógyszer lebontási köztes termékek által jön létre, amelyek sejtkárosodást és szövetkárosodást is okoznak. Ezen intermedierek ráadásul kapcsolódhatnak saját antigénekhez, létrehozva új, az immunrendszer számára nem-sajátnak tűnő antigéneket. Ez immunválaszt indukálhat, amely a kémiaiilag módosított antigén ellen irányul, de kiterjedhet az eredeti, nem módosított saját antigén ellen is. Így a vírusos és a toxikus hepatitisz sok esetében valamilyen autoantitest is jelen van; azonban ezeket inkább következménynek, mint az észlelt gyulladás okának tekintik.

Ebből következik, hogy egyedül az autoantitestek jelenléte megbízhatóan nem mondja meg, hogy vírusos vagy gyógyszer indukálta betegségről van-e szó. Ráadásul a májsejtek ellen kialakuló immunreakció hasonló szövettani elváltozásokat eredményez függetlenül attól, hogy saját antigén, módosított saját antigén vagy eredetileg nem-saját antigén okozta-e.

4.4.5 Milyen májra gyakorolt hatás várható az mRNS oltásoktól?

Az ötödik fejezetben taglalni fogjuk, hogy az izomba juttatott mRNS oltás szervezetben történő szétterjedését. Jelenleg csak megjegyezzük, hogy a beadási helytől függetlenül az összes szervünk közül a májban akkumulálódik a legtöbb oltási részecske egységnyi szövetre vonatkoztatva. Ilyen magas szöveti koncentrációnál az oltásban lévő nanorészecskékben fellelhető szintetikus kationos lipidek előszeretettel okoznak sejt és szövetkárosodást. Májsejtkárosodást mind a Pfizer (60, 55 oldal), mind a Moderna (154, 49 oldal) által vezetett állatkísérletek esetében is megfigyeltek és az európai orvosi hatóság jelentésének alapján (60). A Pfizer szakértői egyértelműen a cégek saját és korábban nem tesztelt kationos lipidjeinek tulajdonítják ezt.

Láttuk korábban, hogy egy hatékony immunválasz kiváltásához mind egy nem specifikus 'veszély' jelzés, mind pedig egy specifikus antigén szükséges (lásd a 2.2.2.1 szakaszt). A kationos lipidek által kiváltott citotoxikus hatás biztosítja a nem-specifikus jelet [85]. Természetesen az mRNS által kódolt tüskefehérje egy hatékony cél antigénként szolgál. Ezáltal a két erős stimulus által a „színpad” készen áll egy erőteljes immunválasz „lejátszásához”, mely a májsejteket célozza meg. A gyulladás okozta szövetkárosodás fokozza a saját antigénekre adott másodlagos immunválaszt, azaz autoimmunitás jön létre. Így legalább néhány klinikai esetben autoantitestekre kell számítanunk.

Ez felveti a betegség időtartamának kérdését. A 'gyártók' és 'szabályozó szervek' által biztosított ígéretetek arról, hogy az oltásban lévő mRNS kifejeződés csak néhány napig tart túlságosan optimisták voltak (lásd 3.2 fejezet), a kifejezésnek átmenetinek kellene lennie. Hasonlóan a toxikus hepatitisznél, ahol enyhülnek a tünetek a kiváltó gyógyszer elvonásától, a vakcinából eredő gyulladásnak is csökkennie kellene, ahogy az mRNS kifejeződése alábbhagy. Továbbá azt várhatjuk, hogy a gyulladás reagál a kortikoszteroidok immunszuppresszív hatására, ahogyan ez a toxikus hepatitisz esetében is van, valamint néhány olyan leközült esetről is, ahol vakcinából eredő agyvelőgyulladást és tüdőgyulladást mutattak be (lásd fent).

4.4.6 Oltás utáni hepatitiszben lévő mRNS expresszió bizonyítékai

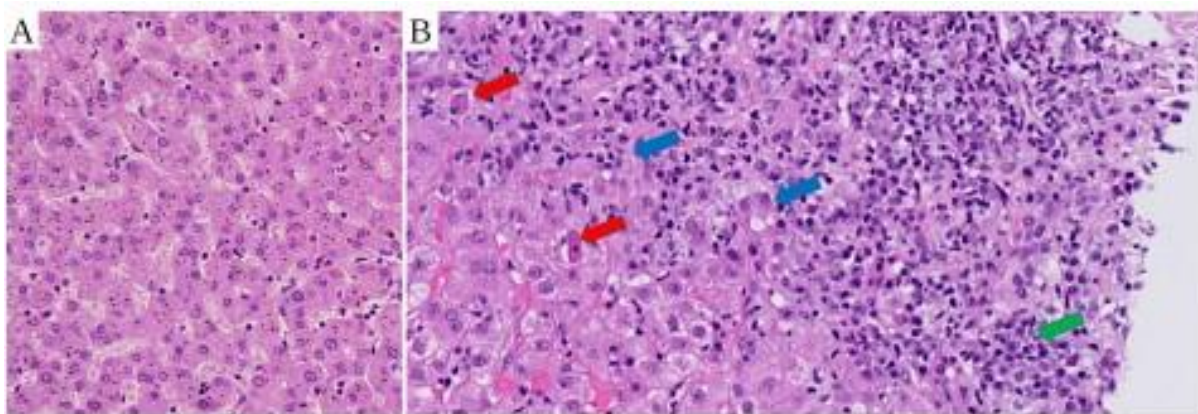
Az oltás utáni hepatitiszre vonatkozó esetjelentések száma meglehetősen magas, de a legtöbb tanulmány a molekuláris hátteret nem taglalja, amelyek alapján következtetni lehetne a patogenetikai mechanizmusra.

Ezen a területen két esettanulmány emelkedik ki. Az elsőt Martin- Navarro és mtsai. [155] publikálták, melyben a vakcina mRNS detektálásáról számolnak be egy májbiopszia során in situ hibridizáció segítségével. A mRNS gazdagon megtalálható a vizsgált szövetmintában. A tanulmány nem próbálta megmérni az RNS tűskefehérjévé történő lefordítását.

A második tanulmány [156] ott folytatja, ahol az első abbahagyta - kimutatja a tűskefehérje kifejeződését ezekben a májsejtekben, de közvetve, egy érdekes fordulattal: nem a tűskefehérjét magát mutatják ki a májszövetben, hanem az erre specifikus cytotoxikus T lymphocitákat, pontosabban szólva a tűskefehérje sejten belüli lebomlása során keletkező kis fehérje elleni specifikus immunsejteket. (Lásd 2.2.2.2-es fejezet). A szerzők megpróbálták észlelni az érintetlen tűskefehérje jelenlétét immunhisztokémia segítségével, de az eredmény negatív volt. Egy hasonló, hivatalosan nem publikált eredményt korábban Prof. Burkhardt egy prezentációban osztott meg, aki egy legfeljebb gyengén pozitív tűskefehérje kifejeződést észlelt a májsejtekben. Ezek az eredmények összességében azt sugallják, hogy a májsejtek nem expresszálják magát az érintetlen tűskefehérjét magas szinten, hanem az expresszált mennyiség fragmentumai elegendőek ahhoz, hogy odavonzzák és aktiválják a specifikus citotoxikus T-limfocitákat. Ezen könyv által felvetett mRNS vakcinák okozta immunológiai sejt és szövetkárosodás tényét tehát ezen fenti vizsgálatok megerősítik.

4.4.7 Klinikai esetek az mRNS oltás okozta hepatitiszről

A hepatitiszre vonatkozó esetjelentések száma nagyon nagy a COVID-19 oltások után; ilyen esetek áttekintéséért lásd [158–161]. Ezeknek az esetjelentéseknek a többsége hisztopatológiai eredményeket mutat be, amelyek általában eléggé hasonlóak. Az infiltrált gyulladásos sejtek közé tartoznak a limfociták, plazmasejtek és néha az eozinofil granulociták. Az infiltrátumok általában a portális vénák ágai körül koncentrálnak, amelyek a vért a belekből a máj felé vezetik. Egy reprezentatív példa látható a 4.11. ábrán.



4.11 -es Ábra:

Autoimmun -szerű hepatitis mRNS oltás után A: Referenciaként szolgál normál májszövet (forrás 97) **B:** oltás okozta hepatitis. Limfociták és plazma sejtek csoportokban fent és jobbra. **Piros nyílak:** májsejtek sejthalál folyamatában (apoptózis). **Zöld nyílak:** Plazma sejtes. **Kék nyílak:** májsejt „rozetták” (gyulladásra utaló morfológiai jel). A kép Vuille-Lessard és mtsai publikálták (157).

A legtöbb jelentés az eredményeket „autoimmun hepatitisznek”; tulajdonítja, de sok esetben kevés vagy egyáltalán nincs autoantitest, mely nélkülözhetetlen ezen diagnózis felállításában. Például Izagirre és mtsai. [160] öt esetről számolnak be egyetlen kórházból, de ezek közül csak az egyikben találtak valamilyen autoantitestet. Fimiano és mtsai. [162] egyetlen esetet közöltek le SARS-CoV-2 elleni magas antitest szintekkel, azonban egyedül a thyroglobulin ellen találtak autoantitestek, mely fehérje a pajzsmirigyben és nem a májban található. Bár a kezdeti diagnózis autoimmun hepatitisz lehetett, esetleg gyógyszer okozta hepatitis, a legvalószínűbb ok nem az autoimmunitás, hanem inkább az immunrendszer támadása a májsejtek által kifejezett tüskefehérje ellen. Azt az álláspontot képviseljük, hogy az ellenkező bizonyíték hiányában ez a magyarázat vonatkozik a legtöbb autoantitest-negatív hepatitisz esetére is, és valószínűleg sok olyan esetre, amelyek csak egy szűk autoantitest-spektrumot mutat.

Efe és mtsai. [163] multicentrikus áttekintő tanulmányt írt 87 Covid oltás utáni hepatitiszes esetről. Ezek közül 34 esetben nem lehetett kimutatni autoantitesteket. A klinikai lefolyás ezekben az esetekben valamivel enyhébb volt, mint azokban, ahol az autoimmunitás bizonyítható volt, de egyébként a klinikai és patológiai eredmények spektruma hasonló volt. A szerzők a kortikoszteroid kezelésnél megfelelő és hosszú távú gyógyulást észleltek; ez más jelentésnél is beigazolódott.

Érdemes megjegyezni, hogy az Efe és mtsai. által beszámolt esetek többségét mRNS oltások okozták, de 23%-ban az AstraZeneca által gyártott adenovírus-alapú vakcinával volt összefüggésben.

Annak ellenére, hogy általánosságban a patogenetikai mechanizmus homályos marad, a legtöbb jelentés elismeri a kapcsolatot az oltással, még azokban az esetekben is, amelyeknél autoantitesteket lehet kimutatni. Néhány esetben az oltás okozta ok-okozati összefüggést alátámasztják az ismételt oltások után visszatérő hepatitiszes subok („újralángolások”); lásd például [156, 164, 165]. Összefoglalva tehát a rendelkezésre álló, az oltás indukálta májbetegség esettanulmányai szorosan illeszkednek a fentiekben részletezett várakozásokhoz, amely nem másra vezethető vissza, mint az mRNS oltások elfogadott hatásmechanizmusára, ill. a májsejtekben felhalmozódó erős felhalmozódásukra.

4.4.8 Vesebetegség

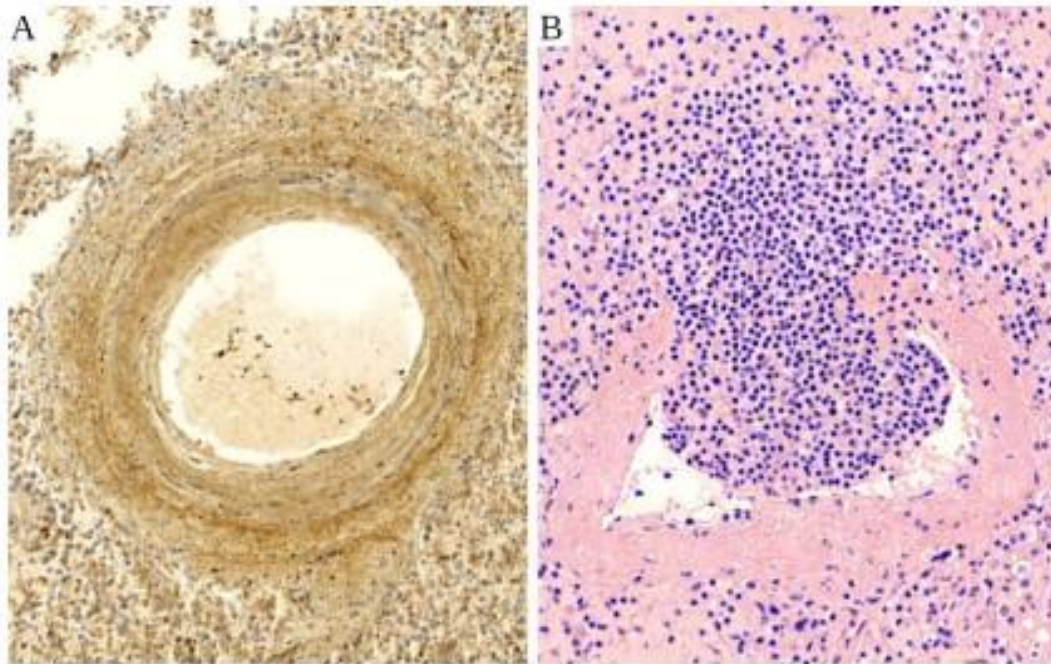
A 4.6 ábrán egy IgA nefropátia esete látható, ami a glomerulonephritis egyik formája, azaz a veseglomerulusokra összpontosuló, autoimmunitás által okozott gyulladás. A második jelentős vese gyulladásával járó forma az interstitialis nephritis, amelyből Tan és mtsai. [166] egy esetet mutatnak be, AstraZeneca adenovírus vakcina adását követően és Mira és mtsai. [167] egy másikat, amelyet a Pfizer vakcinával összefüggésben figyeltek meg.

Fenoglio és mtsai. [168] tizenhét olyan biopsziával igazolt esetet jelentettek, amelyek glomerulonephritis, interstitialis nephritis és más vesebetegségek formáit mutatták ki a COVID-19 oltásokat követően. Ezek közül tizenhárom esetben mRNS vakcinát kaptak. A tanulmány továbbá hivatkozásokat tartalmaz sok más vesebetegségről szóló esetről is. Schaub Schlager és mtsai. [169] hat esetet tartalmazó sorozatot jelentettek be egy másik klinikai központból. Az ilyen nagy esetsorozatok az egyes kórházakból arra utalnak, hogy a vakcinákat követő vesebetegség nem ritka.

4.4.9 A lép érintettsége

Ezen írás elkészítésekor a PubMed csak egyetlen esetről talált jelentést a az oltás utáni lépinfarktusról [170], valamint több jelentést súlyos haemolitikus vérszegénységről vagy thrombocytopeniáról, amelyek a lép eltávolítását tették szükségessé, de nincsenek beszámolók a lép gyulladásos betegségről. Azonban Prof. Burkhardt több olyan esetet

talált, amelyek hasonló és nagyon szembetűnő vasculitis jeleit mutatták a lépben, amelyek közül az egyik ilyen eset a 4.12 ábrán látható. Tehát felmerül a kérdés, hogy hány oltással összefüggő haláleset boncolásakor vizsgálták-e meg eléggé részletesen a lépet?



4.12 ábra

Vakcina okozta érfalgyulladás a lépben. Egy lép artéria keresztmetszetei. **A:** a tüskefehérjét kimutató immunhisztokémia. Erős kifejeződést figyeltek meg, némi változással az erek falának koncentrikus rétegei között, ami így "hagymahéj" szerű mintázatot alkot. Erős kifejeződés látható a környező nyirokszövetben is. **B:** HE festés. Egy nagy limfocita infiltrátum látható, amely az artéria falát átszakítva elzárja a lument.

4.4.10. Bőr érintettség

Különböző bőrproblémákról számoltak be a COVID-19 mRNS vakcinák beadása után. Kroumpouzos és mtsai. [171] átfogó klinikai megfigyeléseket ismertetnek, hisztopatológiai eredmények nélkül. Azokban a tanulmányokban, amelyek szövettani vizsgálatot is tartalmaznak, a vasculitis többféle változatát találták [122, 172], de a bőr felső rétegének, az epidermisznek és a dermisnek, azaz a bőr kötőszövetes támaszrétegének gyulladásos beszűrődése is megfigyelhető volt [173–175]. Több jelentés számolt be pemfigoid

esetekről [171, 176], egy autoimmun reakcióról, amely az epidermist rögzítő létfontosságú fehérjék ellen irányul és amelynek következtében bőrhólyagok jelennek meg. A pemphigoidot gyakran gyógyszerek váltják ki, feltehetően a reaktív gyógyszermetabolitok és az érintett autoantigének kölcsönhatása során, ahogyan azt fentebb megvitatásra került a toxikus hepatitis kapcsán (lásd a 4.4.4.2 szakaszt).

Bár a jelentett bőr megnyilvánulások túlnyomó többsége átmeneti és nem súlyos, mégis diagnosztikus szempontból figyelmet érdemelnek. A bőrből minimális kockázattal és kevés erőfeszítéssel biopsziákat lehet venni. Ezen mintákban immunohisztokémiával kimutatott tüskefehérje, vagy normál festéssel kimutatott érgyulladás ténye, esetlegesen az oltás által károsított más szervekre vonatkozó diagnosztikus megfontolásokat befolyásolhatja. Például a bőr általában érintett a szisztémás lupus erythematosusban (SLE), amit szintén megfigyeltek az mRNS vakcinák és az adenovírus vektor vakcinák beadása után is [177–179]. Az SLE általában glomerulonephritist okoz, de más szerveket is érinthet.

4.4.11 Egyéb szervek

A fentiekben megvitatott szerveken kívüli szervek szövettani vizsgálatai viszonylag ritkák. Ez nem jelenti azt, hogy ezek a szervek ne lennének gyakran érintettek; például Chee és mtsai. egyetlen szingapúri klinikáról [180] tizenkét Graves-betegséget jelentettek be, ami a pajzsmirigy autoimmun betegsége; mindegyik eset azokban a betegekben fordult elő, akik mRNS vakcinát kaptak. Hasonlóképpen Caron [87] áttekintő tanulmányt publikált jelentős számú pajzsmirigy betegekről.

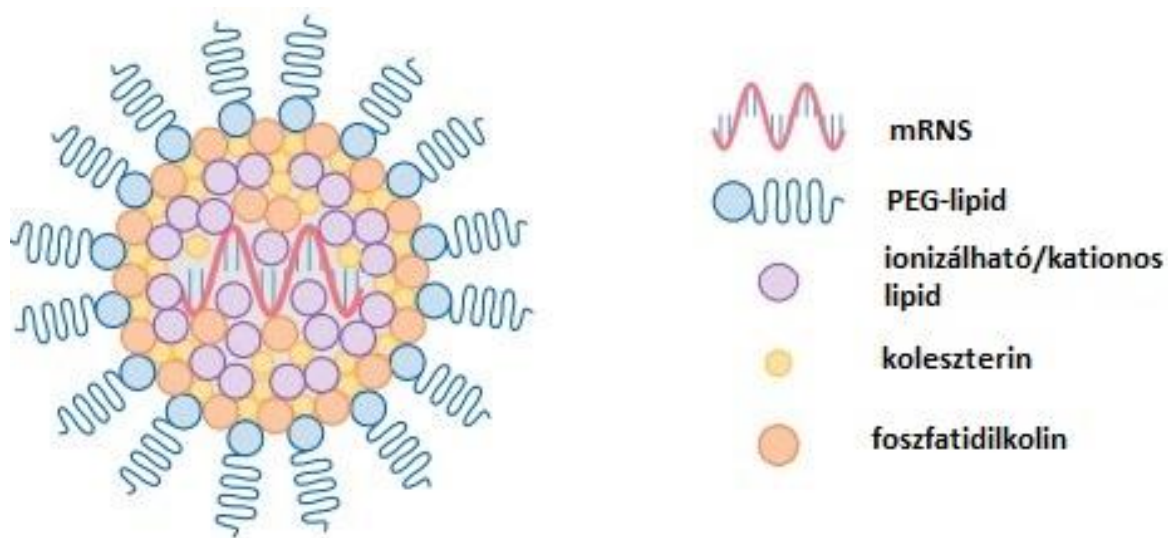
5. Az mRNA vakcinák farmakokinetikája és lipid toxicitása

Az előző fejezetekben az mRNA vakcinák által kiváltott immunológiai mechanizmusokra összpontosítottunk. Ezek a mechanizmusok alapvetően azonosak különböző szervezetekben; és mivel az erek kiemelkedően érintettek, világos, hogy a betegség bármely szervet érintheti. Mindazonáltal a vakcina toxicitásának jobb megértése érdekében fontos megfontolni, hogy a vakcina részecskéi mely szervezetekben halmozódnak fel a leginkább és mennyi ideig maradnak ott? Az ilyen típusú kérdések a farmakokinetika tárgyát képezik, amit ebben a fejezetben vizsgálunk meg. Emellett megvizsgáljuk az mRNA vakcinák egyéb toxicitásának mechanizmusait is, amelyek nem az mRNA kifejeződéséből erednek. Az mRNA vakcinák farmakokinetikája és kémiai toxicitása szoros kapcsolatban áll a lipid nanorészecskék tulajdonságaival. Ezért itt kezdjük el áttekinteni őket.

5.1 Lipid nanorészecskék szerkezete és funkciója

Az mRNA vakcina lipid nanorészecskéjének szerkezete az 5.1 ábrán látható. Egy ilyen részecske négy különböző lipidkomponenst tartalmaz, két természetest (koleszterol és foszfatidilkolin) és két szintetikus (lásd a 5.2 ábrát). A legkevesebb lipid egy olyan szintetikus lipid, amely egy vízben oldható polimerhez, a polietilénglikolhoz (PEG) kötődik és így „díszíti” a részecske felszínét. A másik három lipid a részecskén belül helyezkedik el. A koleszterin és a foszfatidilkolin a részecske stabilizálását szolgálja. A második szintetikus lipid ionizálható, ami azt jelenti, hogy két elektromos töltési állapotban fordulhat elő. Közel semleges pH mellett, ami az extracelluláris térben és a citoszolban uralkodik, itt túlnyomórészt elektromosan semleges lesz. Azonban savas környezetben ezek a lipidmolekulák hidrogénionokat (H^+) kötnek meg, ezzel pozitív töltésűvé válnak. Közös elektrosztatikus taszításuk okozza azt, hogy a lipid nanorészecske szétesik, és az mRNA a sejtbe kerül (lásd később).¹

¹ Azok az ionizálható lipid molekulák, amelyek közvetlenül kölcsönhatásba lépnek a lipid részecske belső részében lévő negatív töltésű mRNA-sel, valószínűleg pozitív töltésűek még neutráls pH mellett is.



5.1-es Ábra Az mRNA lipid nanorészecskéjének szerkezete

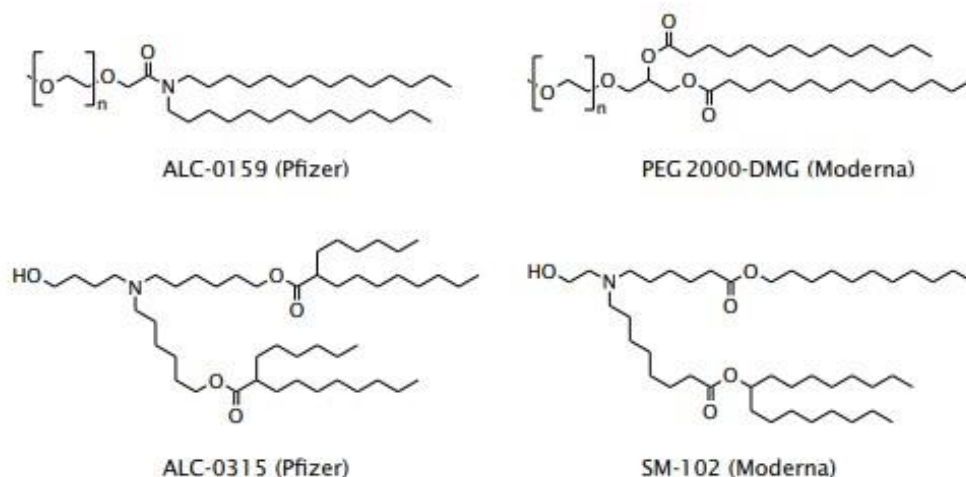
A részecske felszínét egy szintetikus lipid borítja, amely kapcsolódik a hidofil (vízoldható) polimerhez, a polietilén-glikolhoz (PEG). A negatív töltésű mRNA főként a második szintetikus lipiddel lép kölcsönhatásba, amely ha protonokhoz kötődik (azaz egy H^+ ionhoz), pozitív töltést hordoz. A koleszterin és a foszfatidilkolin olyan természetes lipidek, amelyeket a stabilitás érdekében adnak hozzá.

5.1.1 A biomolekuláris korona

Az oltóanyag lipid nanorészecskéinek egy fontos tulajdonsága a *"biomolekuláris korona"* kialakításának képessége, amelynek egyes részei a szervezet saját fehérjéiből állnak [181]. A folyamatot a PEG-hez kapcsolt szintetikus lipidmolekulák erősítik, amelyek kezdetben befedik a részecskék felszínét. Ez a lipidfajta vízben jobban oldódik, mint a többi és le tud válni a részecskéről, amely így hidrofób (víztaszítóbb) zsírok csoportjait fedi fel. Egy ilyen hidrofób „folton” fehérjemolekulák gyűlnek össze, amelyek szintén rendelkeznek néhány hidrofób felszíni jellemzővel (5.3 ábra).

Egy természetes kapcsolódási lehetőség ezekhez a „foltokhoz” az apolipoproteinek részéről történik. Ezek a fehérjemolekulák általában a szervezet saját lipid (ford. megj.: zsír)-szállító részecskéinek, a lipoproteinek felszínén találhatók (5.4A ábra). Azonban más plazmaproteinek, mint például az albumin, az antitestek és a komplement

faktor C3 is megtalálható a mesterséges liposzómák és lipid nanorészecskék felszínén [181].



5.2-es Ábra

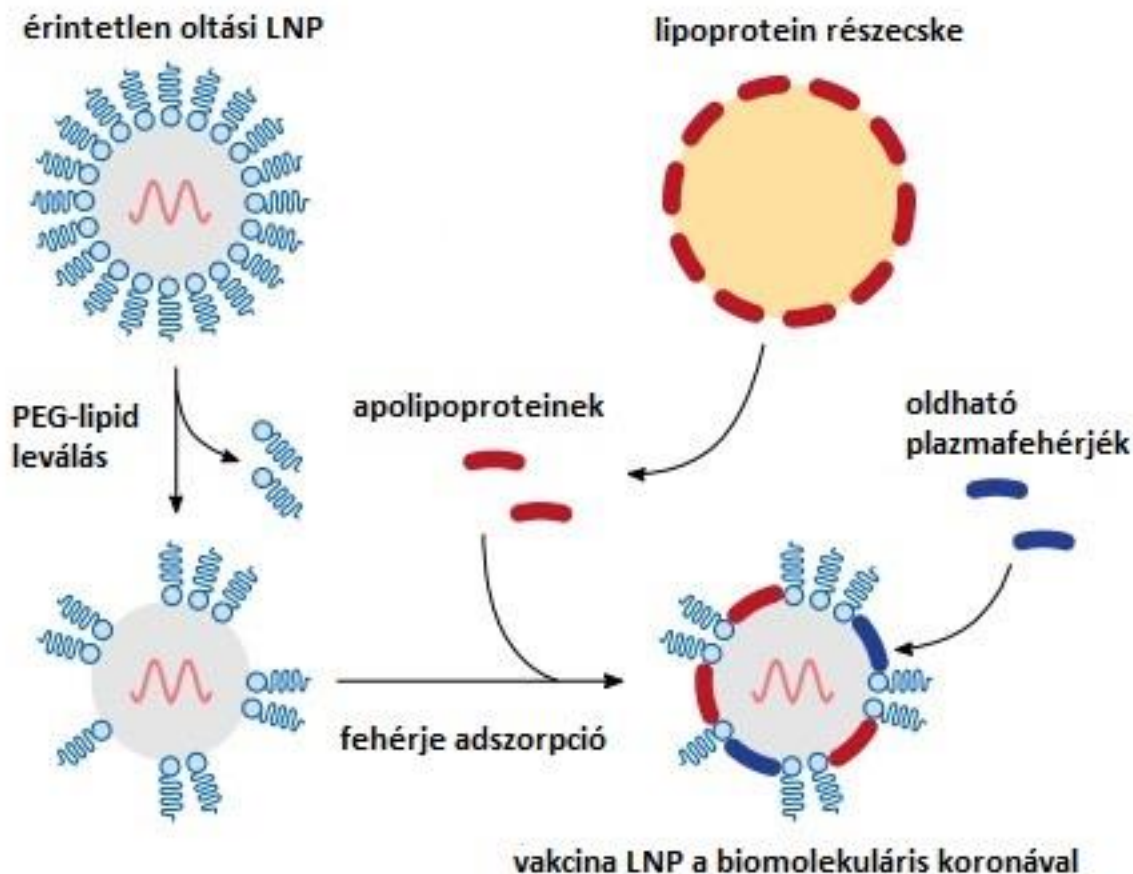
A Pfizer és Moderna COVID-19 vakcinákban található szintetikus lipidek molekuláris szerkezete. Minden nem megjelölt sarok egy szénatomot ábrázol, amely hidrogénnel telített; ezeknek a molekuláknak a "zsíros" jellegét a sok ilyen atom adja. **Felül:** a PEG-hez kapcsolt lipid molekulák. A PEG polimer etilén-glikol-részekből áll, amelyek hidrofillek. Az ilyen egyik rész zárójelben látható; az „n” betű a mintegy 45 ilyen egység ismétlését jelzi. **Lent:** a kationikus lipidek. A nitrogén (N) atomok képesek hidrogénionhoz (H⁺) kötődni, és ezzel pozitív töltést kapnak.

Apolipoproteinek és plazmaproteinek kapcsolódása a vakcina lipid nanorészecskéihez nem meglepő dolog. Az apolipoproteinek fiziológiai funkciója a lipoprotein részecskék "címke" szerepének ellátása - ők irányítják a lipoproteinek szállítását a sejtekbe ill. sejteken keresztül, mint például a vérerek endotheliuma. Ennek megfelelően, amikor a vakcina lipid nanorészecskéi ilyen "címkékhez" kötődnek, akkor azok úgy kerülnek felismerésre és elszállításra, mintha a szervezet saját természetes lipoproteinjei lennének.

5.1.2 A lipoproteinek általi receptor mediálta endocytosis és transcytosis

A természetes lipoproteinek célja, hogy a szöveteket és sejteket ellássák zsírral és koleszterinnel. Azok a sejtek, amelyeknek szükségük van zsírra vagy koleszterinre, receptor vezérelt endocitózissal veszik fel ezeket a

lipoprotein részecskéket, majd teljesen lebontják azokat (5.4B ábra). A zsírt és a koleszterint a sejt igényei szerint használják fel; az apolipoproteineket aminosavakra bontják, amelyeket új fehérjék szintéziséhez tudják újrahasznosítani.



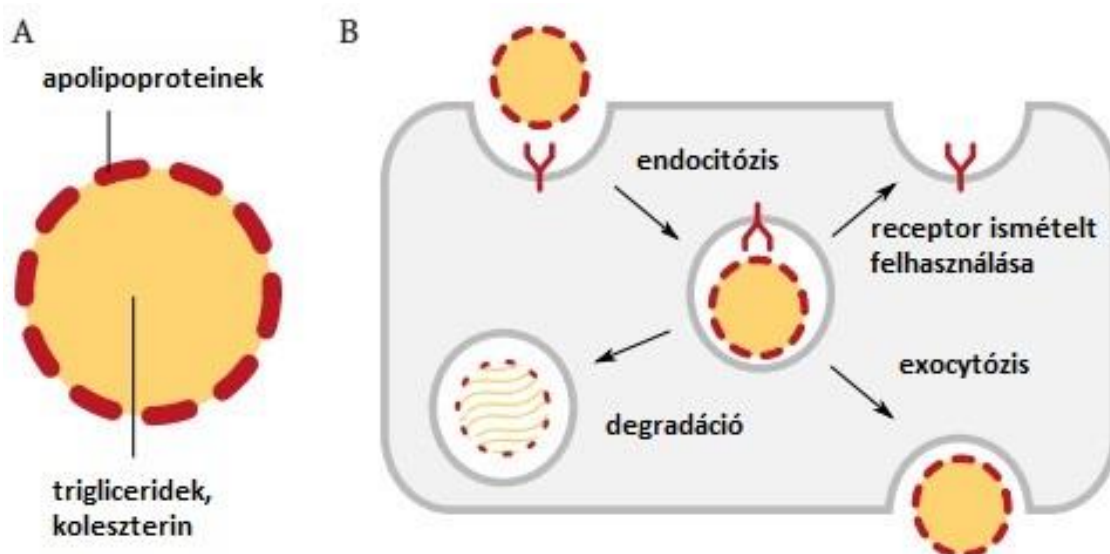
5.3-as Ábra:

Hogyan szerzik meg az oltási nanorészecskék a „biomolekuláris koronájukat”? A felületen elhelyezkedő PEG lipid leválhat a részecskéről. Ezáltal más típusú zsírok kerülnek feltárára, melyek így különféle fehérjékhez kapcsolódhatnak a vérplazmában. Ezek közül kiemelkedőek az apolipoproteinek, melyek normális esetében a test saját zsír szállító részecskéikkel, a lipoproteinekkal kapcsolódnak.

Az 5.4-es ábra azt mutatja, ahogy a részecskék, melyek endocitózissal bekerültek, alternatív módon kikerülehetnek exocitosis által. Ha az endocitózis és az exocitózis a sejt ellentétes oldalain történik, akkor ezt transzcitózisnak nevezzük. Ez a mechanizmus lehetővé teszi, hogy a lipoprotein részecskék keresztül juthatnak az ér endotéliumon keresztül, így mozoghatnak a keringés ill. a szövetek és szervek extravasculáris tere között. Úgy tűnik, hogy ez nem csak a kapillárisokra korlátozódik, hanem az artériákban is előfordulhat [182–184].

5.1.3 Lipid nanopartikulák átjutása az érfalakon

Ugyanezt a viselkedést tapasztaljuk az oltásban lévő nanopartikulák esetében is, amelyek felszínükön apolipoproteineket hordoznak. Kucharz és mtsai [185] kimutatták, hogy a lipid nanopartikulák képesek áthaladni az agyi erek falain, és így az agyszövetbe jutni.² Tanulmányukban a kersztüljutásuk maximális képességét vénulákban, azaz kis vénákban észlelték, nem pedig kapillárisokban vagy artériákban. Hasonlóan Hartl és mtsai [186] azt tapasztalták, hogy a polimér nanopartikulák, amelyek felületén kovalensen kötött bizonyos apolipoproteinek voltak (ApoE), szintén képesek voltak elhagyni a keringést és bejutni az agyszövetbe.



5.4-es Ábra :

Lipoproteinok receptoros endocitózisa **A:** A lipoprotein részecske szerkezete. A magban egy zsírcsepp található, amely változó arányban tartalmaz triacilglicerolt, koleszterint és néhány más lipidet. A felületet különböző apolipoproteinek fedik. **B:** Az apolipoproteineket a sejtmembránokon található receptor-molekulák ismerik fel. Ez a felismerés arra készíti a sejtet, hogy bekebelezze és felvegye a részecskét, amelyet aztán lebontanak vagy újra felszabadítanak exocitózissal.

² Bár a Kucharz és mtsai. nem dokumentálták az apolipoproteinok szerepét, a használt részecskék olyan összetételűek voltak, melyek élő organizmusban *biomolekuláris korona* kialakulásához vezetnek

Az ilyen eredmények figyelemre méltóak, tekintettel arra, hogy az agy vérerei általában kevésbé áteresztőek oldatok és részecskék számára, szemben a többi szervek ereivel. Azokat az anatómiai és biokémiai jellemzőket, amelyek korlátozzák az anyagok átjutását az agyi erekből a szövetekbe, összefoglalóan a *vér-agy gát*-nak nevezik [187, 188]. A vér-agy gáton történő gyógyszerek átjutása azon kutatások központi figyelmében áll, melyek lipid részecskék viselkedését vizsgálják *in vivo*; az ilyen részecskék más szervek szöveteibe történő szállítása kevesebb figyelmet kap.

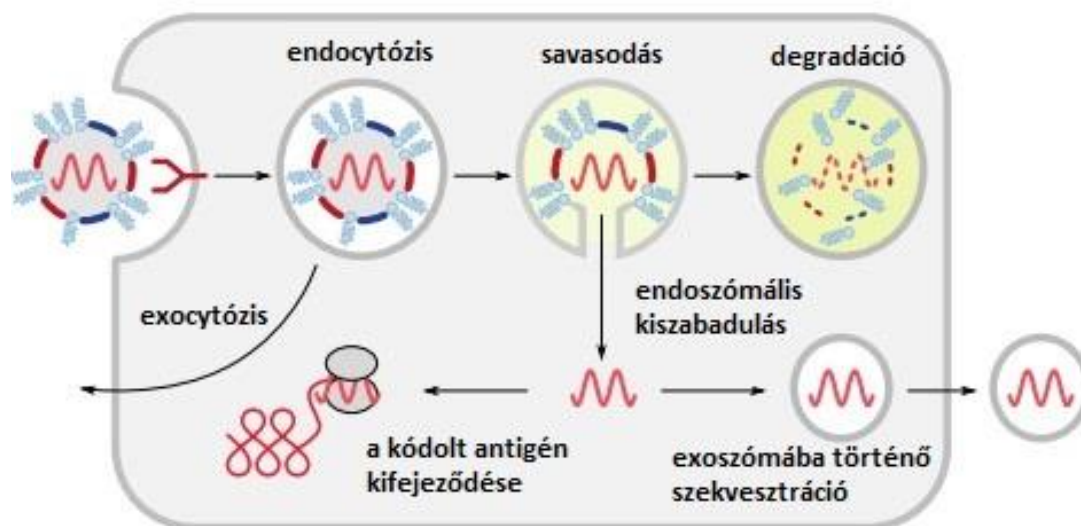
Azonban az ellentétes bizonyítékok hiányában feltételezhetjük, hogy az ilyen részecskék szállítása a test többi szervében is legalább annyira könnyű lesz, mint az agy esetében. Ez valószínűleg magában foglalja a placenta anyai és magzati vérkeringése közötti gátat is, de erre a kérdésre még nincsen kísérlettel alátámasztott válasz.

5.1.4 Az mRNS intracelluláris felszabadulása

Habár a vakcina lipid nanopartikulájának biomolekuláris koronája elősegíti a sejt receptoron keresztüli sejtbe történő felvételt, ez önmagában nem garantálja, hogy az azon belül található mRNS molekulák sikeresen felszabadulnak és kifejeződnek. Schlich és mtsai [189] áttekintettek több kísérleti tanulmányt, amelyek arra utalnak, hogy csak az mRNS molekulák kis százaléka képes kiszabadulni az endoszómából, majd lefordítódni fehérjévé. Ezek az eredmények olyan lipidnanopartikulákra vonatkoznak, amelyek összetételükben hasonlóak, de mégsem azonosak a COVID-19 mRNS oltásoknál használtakkal.

A vakcina mRNS különböző lehetséges sorsai az 5.5. ábrán láthatóak.

Az mRNS kiszabadulása abból a burkokból, mely eredetileg körbeveszi az *endoszómából*-, acidifikáció által történik. A sejt savat pumpál be az endoszómába, hasonlóan bizonyos sejtekhez a gyomor nyálkahártyájában, amelyek savat pumpálnak a gyomorba. Ezt követően a hidrogén ionok kötődnek a lipid részecskék nanopartikulumok ionizálható lipid molekuláihoz, melyek ezáltal pozitív töltésűek lesznek. Ennek eredményeként ezek a lipidek szétesnek és egybe olvadnak az endoszómát alkotó lipidmembránnal, létrehozva egy utat az mRNS számára a citoszolba való belépéshez (lásd a 5.6. ábrát). Másrészt a savas közeg szintén elősegíti mind a lipidek, mind az mRNS lebontását az endoszómán belül; a lebomlás és a kiszabadulás egymással versenyez.

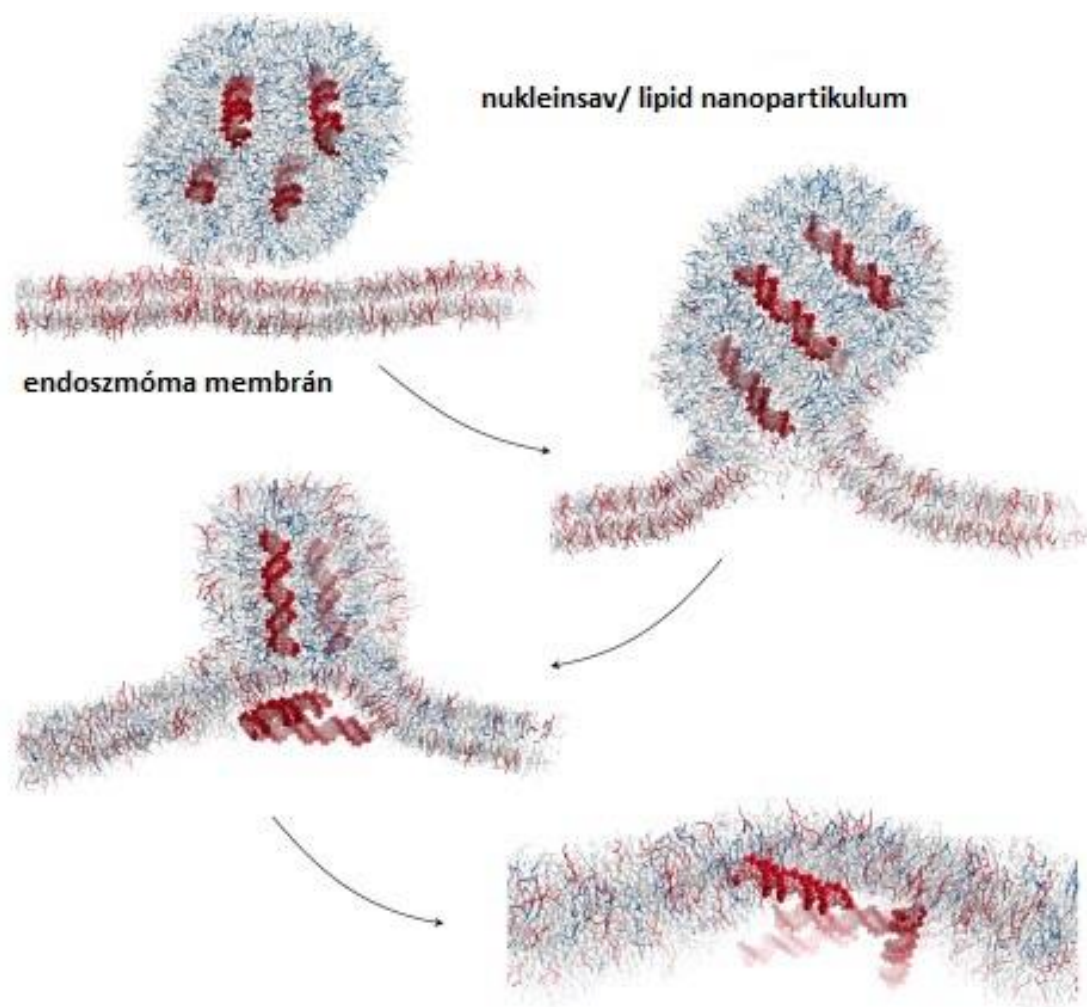


5.5-ös Ábra

Az mRNA vakcina-részecskék sejtben belüli sorsai. Egy sejt által felvett vakcina részecske újra felszabadulhat exocitózissal, vagy megmaradhat az endoszómában és teljes lebontásra kerülnek; mindkét folyamat kompetícióban áll azzal a folyamattal, melynek során az intakt mRNA felszabadul az endoszómából a citoszolba. Azon mRNA-molekulák melyek intakt formában megmenekülnek az előző folyamatok alól, kifejezhetik a fehérje antigént vagy becsomagolódnak exoszómákba és kiszabadulhatnak a sejtől. Az ilyen endoszómákat más sejtek felvehetik, amelyek aztán kifejezhetik az antigént ismételt.

Még azok az mRNA molekulák is, amelyeknek intakt formában sikerült kijutniuk az endoszómából, kikerülhetik a folyamatot, ha becsomagolódnak exoszómákba, amelyeket a sejtek felszabadítanak. Ez az mRNA lefordítás előtt vagy után megtörténhet; ráadásul az exoszómák egyesülhetnek más sejtekkel, és továbbíthatják az mRNA-t nekik. Az exoszómák így elősegíthetik az mRNA fennmaradását és terjedését a testben, még azután is, hogy az lipid nanoporészecskék zsírjai szétesnek, lebomlottak vagy kiválasztódtak; ezen jelenség valószínűleg fontos lehet a COVID-19 mRNA vakcinákban részesült személyeknél megfigyelt tartós tüskefehérje-kifejeződésben.³

3 Már korábban megjegyeztük, hogy a fehérje kifejeződés szintje jelentősen megnő, ha az uridint az mRNA-en belül metil-pseudouridinnal helyettesítik (lásd a 2.8.3.2 szakaszt). Habár ezt általánosan azzal magyarázzák, hogy a lebomlással szembeni ellenállása változik, a megfigyelt fehérje kifejeződés kinetikája (56,57) azt sugallja, hogy más magyarázat van erre, mégpedig, hogy a metil-pseudouridinnal módosított mRNA hatékonyabban szabadul fel az endoszómából a citoszolba.



Ábra 5.6 DNS/lipid nanopartikulum egyesülése az endoszóma membránjával elektrosztatikus erők hatására jön létre a lipid molekulák között (számítógépes szimuláció). A lipid nanorészecskéken lévő pozitív töltésű lipidmolekulák (kék) taszítják egymást, de vonzzák a negatív töltésű endoszóma membrán (vörös) lipidjeit. Ahogy a lipidnanorészecske összeolvad a membránnal, a helikális nukleinsav molekulák (vörös) szabadon bekerülnek a sejtbe. Pymol segítségével készült Bart Bruininks jóvoltából nyújtott iránymutatás alapján.

5.2 Az mRNA vakcinák farmakokinetikája

A fent taglalt lipid nanorészecskék tulajdonságai erőteljesen befolyásolják szervezetünkben történő szállításukat, ill. sorsukat.

5.2.1 Az mRNS vakcinák szerveken belüli eloszlása model kísérletben (ford. megj.: állatkísérlet)

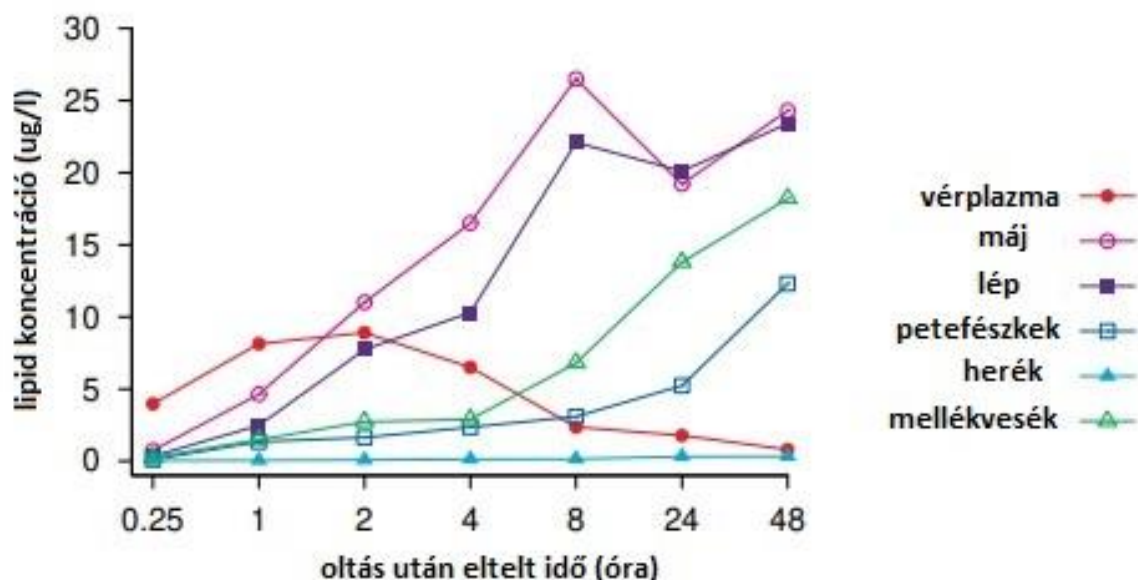
Már említettük, hogy a vakcina lipid nanopartikulumok szállítása hasonlíthat a lipoproteinek szállításához, amelyek zsírt és koleszterint szállítanak sejtjeinknek. Minden sejtnak szüksége van valamennyi koleszterinre és a legtöbb sejtípus égethet zsírt. Ennek ellenére a felvett és lebontott lipoprotein-részecskék mennyisége nagy mértékben változhat az egyes szervek sejtjei között. A következő szervek különösen nagy mennyiségűt vesznek fel:

- 1) A máj, melynek központi szerepel van a lipoproteinek anyagcseréjében. A lipoproteinek nagy részét ez a szervünk szintetizálja és a felesleget újrahasznosítja.
- 2) Endokrin mirigyek, melyek szteroid hormonokat termelnek. Ide tartoznak a herék, petefészkek és a mellkevesék.
- 3) A méhlepény. Szüksége van lipoproteinek mind a magzat ellátásához, mind a saját progeszteron hormon termeléséhez, mely a terhesség fennmaradásához szükséges.
- 4) A tejtermelő emlő mirigyek. A zsírt és koleszterint a lipoproteinektől nyerik és hasznosítják újra a tejelválasztás során.

Ezt figyelembe véve megérthetjük az mRNS oltás testen belüli eloszlásának megfigyeléseit. Ebben a kérdéskörben nem sok adat áll rendelkezésünkre, azonban a Pfizer cég által történt egy releváns állatkísérlet, melyet a különböző országok egészségügyi hatóságainak rendelkezésére bocsátottak.⁴ Ebben a tanulmányban patkányokat oltottak be intramuszkulárisan SARS-CoV-2 fehérje helyett egy luciferáz enzimet kódoló mRNS oltással. A vakcina eloszlásának követéséhez a lipid nanopartikulumokban található koleszterint radioaktívvá változtatták. A patkányokat az injekció beadását követően különböző időpontokban feláldozták, majd a radioaktivitás mérésével meghatározták az oltás mennyiségét a vérplazmában és a különböző szervekben.

4 A japán és ausztrál szabályozó szervek ezen adatok közül néhányat közzétettek a nyilvánosság számára [191–193]. Az FDA és az EMA nem tette ezt meg, azonban a Pfizer vakcinára vonatkozó felmérési jelentésekből [59, 60] egyértelmű, hogy ők is látták ennek a tanulmánynak az eredményeit.

Az 5.7 ábra foglalja össze a legfontosabb eredményeket ebből a tanulmányból. A vakcina beadását követően már 15 percen belül a véráramból kimutatható az oltás. A vérben lévő szintje az első két órában emelkedik, majd csökken. Ezzel egyidőben a vakcina felhalmozódik különböző szervekben. Megjegyzendő, hogy a legtöbb szervben a felhalmozódás az injekció beadását követő 48 órán belül éri el a legnagyobb szintet, mely egyben az utolsó értékünk a tanulmányból, azaz nem tudjuk, hogy milyen magas lenne, ha a méréseket még több napig folytatták volna.



5.7-es Ábra egy model mRNS oltás szerveken belüli eloszlását mutatja be, melynek lipid összetétele megegyzik a Pfizer/BioNTech oltással. A táblázat 2.6.5.5B-ből generált ábra a [191]-ben. A vérplazma szintje az injekció után hamar emelkedik, majd lecsökken, ahogy a vakcina különböző szervekben felhalmozódik. A vakcinát radioaktívan jelzett koleszterin-derivátum segítségével mérték meg (a nem jelzett koleszterin a vakcina lipid-nanorészecskéinek általános összetevője). A vakcina koncentrációját mikrogramm vakcina/lipid gramm szövetben vagy milliliter vérplazmában vannak megadva. Figyeljük meg a magas koncentrációkat a májban, lépben, mellékvesékben és petefészkekben

A legmagasabb szöveti felhalmozódást mutató szervek között van a máj, a mellékvesék és a petefészkek, tehát azokban, amelyekben magas a lipoprotein metabolizmus. A here alacsonyabb felhalmozódási szintet mutat; amelynek egyik valószínű oka az lehet, hogy a herek hormon termelő Leydig-sejtjei a szervhez képest csak kis arányban vannak jelen.

Másrészről a lép magas szöveti szintjeit nem könnyű megmagyarázni ezen szerv lipoprotein metabolizmusban betöltött szerepével. Valószínűleg inkább a lipoproteinek biomolekuláris koronája, semmint az apolipoproteinek felelősek ezért a megfigyelésért. A lép szövete gazdag az immunsejtekben, ideértve mind a makrofágokat, mind a limfocitákat. Ezen sejtek közül sok rendelkezik antitestek és a komplementrendszer fehérjéinek receptorával. Ezek a receptorok lehetővé teszik az immunsejtek számára, hogy felvegyék az antigén fehérjét, vírusrészecskéket vagy mikrobiális sejteket, amelyekhez ezek az antitestek és komplement faktorok kapcsolódtak. Már fentebb megjegyeztük, hogy az antitestek és a komplement faktorok kapcsolódhatnak a lipid nanorészecskékhez, amely így összhangban van ezzel az értelmezéssel.

Moderna, az EMA (Európai Gyógyszerügynökség) jelentése szerint [58], szintén benyújtott néhány állatokon végzett kísérleti adatot egy modell vakcináról. Ez a modell vakcina hat különböző mRNS-t tartalmazott, amelyek olyan antigéneket kódoltak, melyek nem kapcsolódnak a SARS-CoV-2-höz. Ebben a tanulmányban az mRNS szinteket mérték, nem a lipideket. A Moderna tanulmány eredményei csak részben vannak leírva a jelentésben, de a 47. oldalon olvashatjuk:

„Megnövekedett mRNS koncentrációkat találtak (a plazma szintekhez viszonyítva) a lépben és a szemben... Alacsony szintű mRNS észlelhető volt minden vizsgált szövetben, kivéve a vesét. Ide tartozott a szív, a tüdő, a here és az agy szövete is... Az mRNS-1647 májbeli eloszlása ebben a tanulmányban sem kivétel, egybehangzóan az irodalmi jelentésekkel, miszerint a máj gyakori célszerve az lipid nanorészecskék számára.”

A lépben és a májban megfigyelt felhalmozódás egyezik a Pfizer tanulmányával. Habár nem említik kifejezetten a petefészkeket és a mellékvesét, a szöveg sugallja, hogy ezek a szövetek nem halmozták fel ugyanolyan mértékben a Moderna modell vakcináját, mint a Pfizerét.

Megjegyezzük, hogy függetlenül egy adott szerv szöveti szintjeitől, az érrendszer és az endotélium mindig ki lesz téve a vakcinarészecskéknek minden egyes szervben. Ennek megfelelően az érgyulladás és a thromboemboliás történésnek valahogy az összes szervben előfordulnak.

Az lenne várható ezen kísérletek alapján, hogy a szövet specifikus elváltozások a magas felhalmozódással bíró szervekben összpontosuljanak. Azonban, ahogyan azt hamarosan látni fogjuk, ezek

az állatkísérletek eredményei nem nyújtanak teljes képet az mRNS vakcinák valós eloszlásáról.

5.2.2 A modell vakcina szerveeloszlásának összefüggése a szövettani leletekkel

Ahogy a 4.4.7-es fejezetben láttuk azon szervek közül, ahol az mRNS oltás a legnagyobb koncentrációban felhalmozódik, a máj az egyedüli szerv, melyről részletes szövettani vizsgálatok állnak rendelkezésünkre és az irodalomban számos esettanulmány található az oltás okozta hepatitisről. Prof. Burkhardt több lép érintettségéről számolt be, de úgy tűnik, hogy sem az ováriumokat sem a mellékveséket nem kutatták komolyabban. Oltás okozta vetéléshez vagy halvaszületéshez kapcsolódó méhlepény szövettani vizsgálatai szintén hiányoznak az irodalomból.

Azonban bizonyítékok állnak rendelkezésre gyulladásra és vakcina indukálta tüskéfehérje kifejeződésre a szívizomban (4.4.1-es fejezet) és az agyban (4.4.3-as fejezet) még akkor is, ha a Pfizer és Moderna állatkísérleteiben viszonylag kismértékű model vakcina halmozódás volt kimutatható ezekben a szervekben. Az agy kivételével a megfigyelt gyulladás különösképpen kifejezett volt, melyet valószínűleg a vér-agy gát védőhatásának tudhatunk be. Ebben a kontextusban két fontos dolgot kell megjegyeznünk:

1) Gyulladás esetén a vér agy gát sérül. Ennek megfelelően az agyban az első mRNS oltás beadás által előidézett érgyulladás rombolhatja a vér-agy gátat és ezáltal elősegíti a későbbi *booster* injekciók agyba történő bejutását. Ezért fontos lett volna nemcsak az első injekciót követően vizsgálni a szervben belüli eloszlást, hanem egy vagy több ismételt oltás után. Azonban ezt nem végezték el a Pfizer és Moderna állatkísérleteiben.

2) A SARS-CoV-2 tüskéfehérjéről számos tanulmányban kimutatták, hogy károsítja a vér-agy gát integritását [124, 125, 194, 195]. Azokban az esetekben, amikor a tüskéfehérje máshol fejeződik ki, de a véráram útján jut el az agyba, elősegítheti a vakcina részecskék behatolását az agyba. Ezzel szemben a Pfizer model vakcinája luciferázt kódol, amely feltehetően semleges ebből a szempontból. A Moderna model vakcinája több Cytomegalovírus fehérjét kódol; úgy tűnik, nincs információnk ezeknek a fehérjéknek az esetleges közvetlen hatásairól a vér-agy gát integritására.

Ezen fenti megfontolások a szövettani eredményekkel együtt, ill. az 5.1.3-es fejezetben taglalt kísérleti tanulmányokkal, erősen az sugallják, hogy az mRNS oltások hatékonyabban és jobban terjednek szét a szervezetben, mint amit a Pfíizer és Moderna nagyon korlátozott állatkísérletei a model vakcináról jelentettek volna.

5.2.3 A kiürülés és az aktivitás időtartama

Láttuk az 5.1.4 szakaszban, hogy az mRNS képes levállni a lipidekről a vakcinananoészecskék sejtes felvételét követően. Ezért a két összetevő eliminációját külön-külön kell értékelni.

5.2.3.1 Az mRNS kiürülésének időbeli folyamata

Úgy tűnik, hogy a Pfíizer egyáltalán nem szolgáltatott adatokat a cég COVID-19 vakcinájában található mRNS kiürülésével kapcsolatban, vagy akár egy model mRNS vakcináról sem. Az egyetlen releváns adat az állatkísérletükben [192] található, ami a szentjánosbogár luciferáz által kiváltott fényerősség méréseit tartalmazza, mely azt a fehérjét takarja, mely a model vakcinában van. Jelentés alapján a májban a fényerősség két nappal a beadás után csökkent, míg az injekció helyén az izomszövetben kilenc napig észlelhető volt a lumineszcencia. Ez arra utal, de nem bizonyító erejű, hogy az mRNS maga is hasonló időkereten belül inaktiválódott.

A Moderna modell vakcinájának tanulmányának összefoglalója, amelyet az EMA jelentésében [58] közöltek, azt állítja, hogy a kiürülés felezési ideje - azaz az időtartam, amely alatt az mRNS szintje a felére csökken - az injekció helyén 15 órától a lépben 63 óra között változott. Emellett azt is állítja, hogy a model mRNS keveréke gyorsan eltávolítódott a vérplazmából, mintegy három órás felezési idővel.

Bár ezek az eredmények összességében arra utalnak, hogy az összes szintetikus mRNS viszonylag gyorsan kiürül, hangsúlyozni kell, hogy ezek közül egyik tanulmány sem végzett kísérleteket a COVID-19 vakcinákban található mRNS-ekkel, továbbá mindegyik tanulmányt rágcsálókön végezték. Ezek az eredmények ezért nem alkalmazhatók közvetlenül az aktuális mRNS vakcinákra és azok emberekben történő felhasználására. Ahogy azt a 3.2 szakaszban is említettük, a COVID-19 vakcina mRNS-ét 60 nappal a beadás után kimutatták a nyirokcsomókban [66], és 30 nappal a beadás után olyan végtag izomszövetében, amelybe nem adtak injekciót [67]. Fertig és mtsai. (196) nemrégiben az mRNS hosszú távú jelenlétét mutatták ki betegek vérplazmamintáiban. Ezen szerzők szerint az összes beteg a beadás utáni 15. napon még pozitív

eredményt mutatott, amely az utolsó vizsgált időpont volt. Hasonlóan, Castruita és mtsai. [197] 28 napig kimutatták a vakcina mRNS-ét a vérmintákban. Ezen embereken végzett tanulmányok összessége azt mutatja, hogy a vakcina mRNS-ek sokkal tovább perzisztálnak a szervezetben, mint ahogyan azt a Pfizer és a Moderna állatkísérletei sejtetik.

5.2.3.2 A lipidek kiürülésének időbeli lefolyása

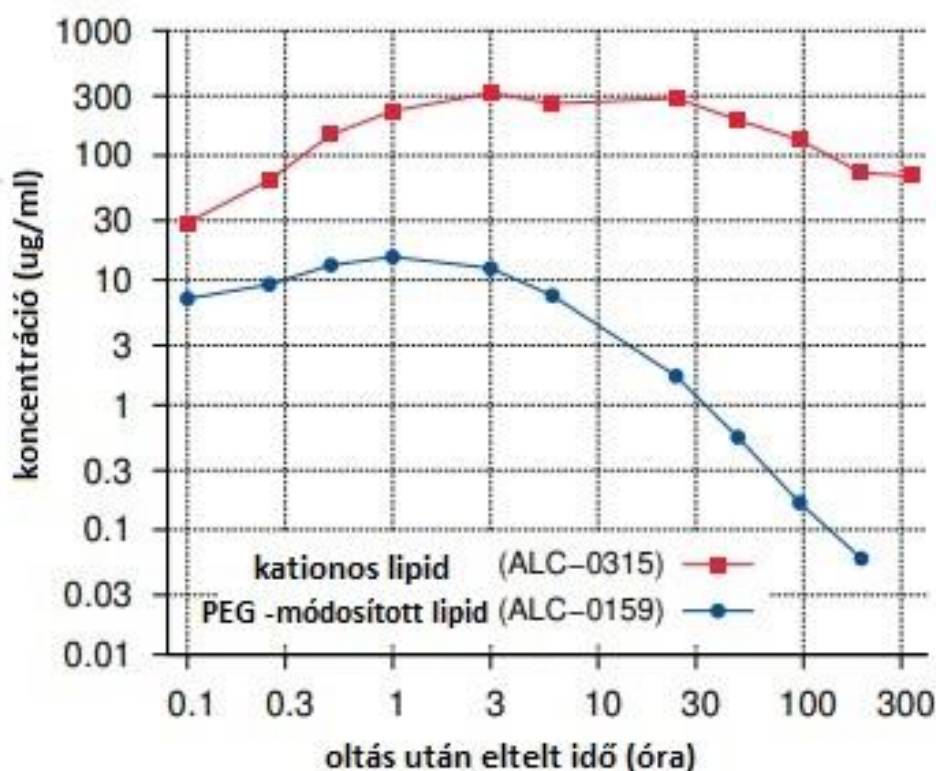
A Pfizer vakcinában két olyan lipid található, amely természetes módon fordul elő az emberi testben, valamint két szintetikus lipid (lásd a 5.2. ábrát); jelenleg ezen utóbbiak lesznek itt górcső alá helyezve. A Pfizer saját adatai szerint [192] az intravénás injekció után az ALC-0315 nevű kationos lipidjük 60%-a felhalmozódik a májban. A szint rendkívül magas marad még két héttel a beadás után is, ami nagyon lassú lebomlásra utal (5.8. ábra). A PEG- modifikált lipidjük (ALC-0159) kevésbé halmozódik fel a májban, ami valószínűleg annak köszönhető, hogy lipid-nanorészecskék szabadulnak fel a keringésben, mielőtt ezek a részecskék elérik a májat; és ez a lipid gyorsabban távolítódik a máj szövetéből.

A jelentés szerint egyik lipid sem volt kimutatható a vizeletben. Azonban a PEG-lipid mennyiség fele változatlan formában kiürült a széklettel, valószínűleg a májsejtek epébe történő kiválasztásán keresztül. Ezzel szemben a kationos lipidnek csak 1%-a volt kimutatható a székletben. Ezért a PEG-lipid körülbelül fele és a kationikus lipid nagy része valószínűleg anyagcsere lebontáson megy keresztül. Néhány lipid metabolit valóban kimutatható volt in vitro kísérletek során, de úgy tűnik, hogy nincsenek rendelkezésre álló in vivo tanulmányok.

Az EMA jelentése [58] szerint a Moderna nem nyújtott be adatokat a COVID-19 mRNS vakcinájukban található két szintetikus lipid kiürülésével kapcsolatban. Az EMA jelentés röviden összegzi a Moderna szabadalmaztatott kationos lipidjéhez közeli szerkezetű, SM- 102-vel végzett tanulmányokat, megállapítva azt, hogy az analóg molekula nem volt kimutatható egy héttel az injekció beadását követően állatoknál. Tekintettel a Moderna PEG-konjugált lipidjének szerkezeti képletére, valószínűsíthető, hogy viszonylag gyors lebomlás következik be, azonban erre vonatkozó bizonyítékot nem nyújtottak be. Habár az EMA biztosít minket arról, hogy a lipid felhalmozódása a szervezetben valószínűtlen, meg kell jegyeznünk, hogy;

1) A szokásos gyógyszerfejlesztési és jóváhagyási szabványoknak teljesen elégtelenek az előterjesztett információk

2) A lipidfelhalmozódás hiánya nem jelenti a felhalmozódó toxicitás hiányát. Erről részletesebben lesz szó az alábbi 5.3.3.2. fejezetben.



5.8-as Ábra Intravénás beadást követően a Pfizer Covid-19 oltásában található két szintetikus lipidmájszöveti eloszlása az idő függvényében. Az adatok forrása (192). Figyeljük meg, mind az X, mind az Y tengely logaritmikus beosztású.

5.2.4 Véletlen beadott intravénás injekció

Az 5.2.3.2 szakaszban láttuk, hogy kísérleti állatokban, intravénásan beadott vakcinának nagyon nagy hányada a májba került. Valószínűleg más szervek is magasabb vakcina mennyiséget kapnak intravénás, mint izomba adott injekció után.

Az embereknél a COVID-19 vakcinákat intramuszkulárisan adják be és ha az injekció úgy működik, ahogy azt tervezték, akkor a beadott

hatóanyag nagy része valóban az izomzatban marad, legalábbis kezdetben. Azonban, ahogyan bármelyik ápoló vagy orvos tudja, még a legóvatosabb intramuszkuláris injekció technikája esetén is - azaz előzetes visszaszívással [198- 200] -, néha a bolus véletlenül közvetlenül a véráramba kerül. Middleton és mtsai [201] azt találták, hogy 3000 tesztoszteron injekcióból, részleges vagy teljes intravénás beadás kb. 1.5-2 %-ban fordul elő. A ráta hasonló lehet a COVID-19 vakcinák esetében is - vagy akár magasabb is figyelembe véve, hogy ezeket néha gyenge képzésben részesülő segédszemélyzet hajtotta végre. Ilyen esetekben a beadott vakcina nagy része vagy akár az egésze szisztémásan kerül be.

Az állatkísérletek nem meglepő módon azt mutatták, hogy az mRNS vakcinák által okozott myocarditis súlyosabb intravénás, mint intramuszkuláris injekció után [202]. Ugyanezt feltételezhetjük az emberek esetében is, valamint más szervek károsodása esetén is. Elég valószínű, hogy a legtöbb súlyos és akut mellékhatás a vakcinákra véletlenül beadott intravénás injekcióval volt összefüggésben.

5.3. Lipid nanorészecskék toxicitása

Most is a két szintetikus lipidre korlátozzuk a tárgy megvitatásánál. A kettő közül a PEG konjugált lipidekből van kevesebb és az ezekkel kapcsolatban feljegyzett egyedüli káros hatás az allergiás reakció volt. Ezzel szemben a kationos lipidek az összes lipid közül kb. a felét képviselik, melyek direkt toxikusak, anélkül, hogy az adaptív immunrendszer ebben részt venne.

5.3.1 A PEG-konjugált lipidek okozta allergiás reakciók

A polietilén-glikol (PEG)-konjugált lipidek nem ismertek arról, hogy sejtes elemek fizikai károsításán vagy kémiai reakciókon keresztül jelentősen toxikusak lennének. Azonban allergiás reakciókat válthatnak ki azoknál az egyéneknél, akiknek a vérplazmája antitesteket tartalmaz a PEG ellen. Az ilyen antitestek az első mRNS injekció beadása után keletkezhetnek és egy következő injekció után manifesztálódik klinikailag az allergia. Azonban PEG elleni antitesteket találtak olyan betegek vérmintáiban is, akik soha nem kaptak mRNS oltást, sem más PEG-t tartalmazó gyógyszert [203]. Az ilyen betegekben az antitesteket lehet, hogy PEG-et tartalmazó hashajtók vagy kozmetikumok okozták, de más vegyszerekkel való immunológiai keresztreakció is lehetségesnek tűnik.

A PEG-allergia klinikailag anafilaxiában jelentkezik, azaz röviddel és akut módon az injekció után. Bőrkiütések jelentkezők és egyes betegnél anafilaxiás sokk alakul ki (204), keringési elégtelenséggel. Ez hasonló a

méh- vagy darázscsípés-allergiához, amely akkor a legveszélyesebb, ha a mérge véletlenül közvetlenül a véráramba jut. Az mRNS vakcinára adott anafilaxiás sokk valószínűleg intravénás beadáshoz is kapcsolódhat.

Az anafilaxia különböző gyulladásos sejtekből, főként hízósejtekből felszabaduló gyulladásos mediátorok váltják ki- pl. hisztamin, vérlemezkek aggregálódási faktora és leukotriének. Ennek a felszabadulásnak a legfőbb kiváltója az antigén-specifikus immunglobulin E (IgE). Azonban más mechanizmusok is hozzájárulhatnak, különösen a komplement aktiválódása, amelyet a nagy mennyiségben előforduló IgG és IgM antitestek idéznek elő. PEG allergiát okozó klinikai eseteknél PEG ellen termelődő IgG-t és IgM-et tudtak kimutatni (205). Az, hogy PEG-specifikus IgE is előfordul-e ilyen esetekben, láthatóan még nem került tisztázásra. Az antitestek kötődése a PEG-konjugált gyógyszerekhez és az azt követő komplement aktiválódás felgyorsítja ezeknek a gyógyszereknek a keringésből történő eltávolítását a fagociták által [206]. Az mRNS vakcinák esetében az ilyen felgyorsított eltávolítás módosíthatja a kódolt antigénre adott immunválaszt.

5.3.2 A kationos lipidek által kiváltott gyulladásos folyamatok

Több kísérleti tanulmány kimutatta, hogy a kationos lipidek, melyeket a Pfizer és a Moderna COVID- 19 vakcinákban is használnak, erős gyulladásos reakciókat indukálnak. Az érintett sejtes jelátviteli utak spektruma viszonylag széles és változó a különböző lipidfajtáktól függően (Lonez et al (207)). Ndeupen és mtsai [85] legutóbbi tanulmánya erős gyulladásos válaszokat mutatott szintetikus lipidnanorészecskék használata során RNS hozzáadásától függetlenül. A tanulmányban használt kationos lipid saját volt és kémiai szerkezete nem volt meghatározva, de valószínűleg hasonló volt a COVID-19 vakcinákban használt két kationos lipidhez (lásd a 5.2. ábrát). Ez megegyezik a Covid 19 oltásban részesült embereknél megfigyelt gyakori helyi és szisztémás gyulladásos reakciókkal, azonban ilyen klinikai megfigyelések során nem lehetséges megkülönböztetni az RNS és a lipidek gyulladásban játszott szerepét.

A 2.2.2-es fejezetben láttuk, hogy a specifikus immunválasz kiváltásához nem-specifikus védekezési mechanizmusok aktiválódása szükséges, amely vagy szöveti károsodás vagy különböző mintájú felismerő receptorok stimulálása révén jön létre. A hagyományos vakcinákban található fehérje antigének általában nem nyújtanak ilyenfajta stimulust. Ezeket a vakcinákat ezért úgynevezett adjuvánsokkal egészítik ki, azaz természetes vagy szintetikus anyagokkal, amelyek biztosítják a hiányzó nem-specifikus immunitás aktiválását.

A gyulladásos hatásuk miatt, a kationos lipidek adjuvánsként működnek [208, 209]. Valószínű, hogy a COVID-19 mRNS vakcinákban található kationos lipidek is ezen a módon fejtik ki hatásukat, amellet, hogy elengedhetetlen szerepet játszanak az RNS sejten belüli felszabadulásában.

5.3.3 Kationos lipidek kémiai toxicitása

A kationos lipidek pozitív töltése létfontosságú a vakcina mRNS endoszomális kompartmentumból történő kiszabadulásához. A sejtmembránokat alkotó természetes lipidek mindegyike semleges vagy negatív töltésű (anionikus). Különböző típusú kationos molekulák erősen vonzódnak ezekhez a negatív töltésű sejtmembránokhoz és hajlamosak azt destabilizálni ill. megszakítani folytonosságukat.

Ennek a jelenségnek sokféle variációja van. Például:

- 1) A saját fagocitáink kationos peptideket termelnek, amelyeket arra használnak, hogy kárt okozzanak a kórokozó mikrobák sejtmembránjain [210]; •
- 2) Bizonyos fehérjék tartalmazhatnak pozitív töltésű részteket, amelyek megkönnyítik átjutásukat a sejtmembránokon [211]; •
- 3) A kationos detergenssek roncsolják a mikrobák sejtmembránjait és így hatékony fertőtlenítők [212].

Az ionizálható lipidek, mint amelyeket jelenleg forgalomban lévő COVID-19 vakcinákban használnak, csak részben vannak feltöltve a citoszolban urlakodó H^+ ion koncentrációnál, vagyis a sejtben belül, az endoszómán kívül jobban. Ez javulás az előző generációk kationos lipidjeihez képest, amelyek mindig pozitív töltéssel rendelkeztek, függetlenül a pH-tól. Mindazonáltal még ezek az ionizálható lipidek is részben feltöltve maradnak a sejten belül és ezért képesek feltöredezni a sejtmembránt.

5.3.3.1 Kationos lipidek reaktív oxigén gyökök képződéséhez vezetnek

Az egyik kulcsfontosságú lépés, melynek során a kationos lipidek által kiváltott membránkárosodás létrejön a reaktív oxigén gyökök (ROS) termelődése. Több membránhoz kapcsolt enzimrendszer is valószínűleg részt vesz ezeknek az ún. szabadgyökök termelésében, ideértve az NADPH-oxidázt és a mitokondriális elektrontranszport láncot is [213]. Bármilyen mechanizmus is áll termelődésük hátterében, ezek a

szabadgyökök különféle érzékeny célpontokat támadnak meg a sejtben belül, ideértve mind a membrán lipideket, mind a DNS-t [214]. A mitokondriumok membránjának károsodása valószínűleg fokozza a szabadgyökök termelését. A mitokondriumok vagy a sejt DNS-ének károsodása pedig apoptózist indít el.

Ebben az összefüggésben meg kell jegyeznünk, hogy az összes testben található sejttípus közül a limfociták messze a leginkább hajlamosak az apoptotikus ingerekre.⁵ Míg Filion és Phillips [216] azt találta, hogy a makrofágok érzékenyebbek a kationos lipidek citotoxikus hatásaira, azonban fontos megjegyezni, hogy ők eltérő lipidkeveréket alkalmaztak, ezért az érzékenységi profil más lehet, mint a COVID-19 vakcinákban található lipidösszetételnél. Az immunohisztokémia kimutatta, hogy a COVID-19 mRNS vakcinák indukálják a tüske fehérje expresszióját a limfocitákban, ami arra utalhat, hogy ezek, a lipid nanorészecskék kémiai toxicitásának célpontját is képezhetik. Mivel a limfociták alkotják az adaptív immunrendszer gerincét, arra kell számítanunk, hogy a kationos lipidek toxicitása az immunrendszer gyengüléséhez vezet.

Reaktív oxigén gyökök a sejt normális anyagcseréje során szintén keletkeznek és ennek megfelelően sejteink némi kapacitással bírnak azok semlegesítésére és a károk enyhítésére. A szabadgyökök és különböző toxikus melléktermékeik egyik fontos semlegesítője a tiol összetevőjű *glutation* (G – SH). Fontos megjegyezni, hogy a sejt glutation szintek jelentősen eltérnek különböző szövetekben; például, Hazelton és Lang [217] jelentése szerint patkányokban a glutation szintek háromszor magasabbak voltak a vesében, mint a szívben, és újra háromszor magasabbak a májban.

Így bár a máj hajlamos erőteljesen felhalmozni a lipid nanorészecskéket, ugyanakkor a legnagyobb metabolikus kapacitással bír ezekkel megbírkózni. Más szervek alacsonyabb glutation tartalék miatt nagyobb károsodást szenvedhetnek, mint a máj, annak ellenére, hogy alacsonyabb a lipidnanorészecskék szintje. Ez csak egy a sok kérdés közül, melyet a Covid-19 preklinikai biztonsági tesztelése során vizsgálni kellett volna, de nem történt meg.

5 Különösen felhívjuk a figyelmet az adenzin-deamináz hiány példájára, egy anyagcserezavarra, amely genotoxikus stresszt okoz minden testsejtben, de szelektíven elpusztítja a limfocitákat. Ennek eredményeként súlyos kombinált immunhiány alakul ki (SCID) [21].

5.3.3.2. A DNS károsodás kumulatív

Nagy vonalakban, egy hatóanyag hatása lehet reverzibilis vagy irreverzibilis. Az alkohol jó példa egy olyan vegyületre, amelynek lehetnek reverzibilis és irreverzibilis hatásai: az alkohol érzelmekre és az éberségre gyakorolt hatása lebomlása során csökken, míg az alkohol okozta májgyulladás összeadódhat, mely későbbiekben májcirrhosist okoz, mely a hatóanyag teljes megvonása után is maradandó.

Visszafordítható gyógyszerhatás akkor vezet kumulatív toxicitáshoz, ha maga a gyógyszer felhalmozódik a szervezetben, azaz ismételt adagoljuk, mielőtt az előző adagok teljesen kiürültek volna. Azonban, ahogy a májcirrózis példája is mutatja, ugyanez nem igaz az irreverzibilis gyógyszerhatásokra. A DNS károsodás természetéből adódóan maradandó, még akkor is, ha a sejt DNS javító rendszerei sikeresen helyreállítanak néhány DNS károsodást. Mivel a kationos lipidek által kiváltott szabadgyökök ilyen DNS károsodást okoznak, feltételeznünk kell, hogy ezek a lipidek kumulatív toxicitási problémát jelentenek, függetlenül felhalmozódásuktól.

5.3.3.3 Kísérleti vagy engedélyezett LNP-alapú gyógyszerek és vakcinák toxicitása

A szabványos engedélyezési folyamatokon egy LNP alapú készítmény jutott át, melynek toxicitásáról kedvezőbb jelentések állnak rendelkezésre. Ebben a gyógyszerben található RNS, - mely (patisiran, Onpattro®) nem egy mRNS - úgy van megtervezve, hogy ne indukáljon idegen antigén expresszióját, hanem inkább csökkentse ("elnyomja") egy "saját" fehérje expresszióját. Ez a fehérje, a transthyretrin, a májban termelődik, és ennek megfelelően a patisiranban található lipid nanorészecskéket úgy alakították ki, hogy ebben a szervben halmozódjon fel.⁶

Ebben a gyógyszerben alkalmazott LNP-k összetétele meglehetősen hasonló a Moderna és a Pfizer COVID-19 vakcináiban használtakhoz.

⁶ A transthyretrin a vérplazmában kering, melynek feladata a fő pajzsmirigy hormon (tiroxin, T4) szállítása. Néhány ritka esetben a hibásan létrejövő transthyretrin molekulák lerakódásokat ("amiloid") képezhetnek, amelyek károsíthatják a szív és a perifériás idegek funkcióját. A fehérje kifejeződésének csökkentése *patisiran* jelentések szerint javítja a klinikai eredményeket [218]

Itt meg kell jegyezni, hogy a *patisiran*-t sokkal magasabb dózisban alkalmazzák, mint a COVID-19 vakcinák esetében; tehát azon tanulmányok vizsgálata, melyek egymással összhangban jó véleményen vannak ezen biztonságról (218-220), különösen jelentősek. Figyelembe véve ezt a látszólag pozitív tapasztalatot, feltehetjük a kérdést, hogy miért nem használta ugyanazt a lipid nanorészecskét a Moderna egy másik, májat érintő anyagcserezavar, a Crigler Najjar szindróma kezelésére tett kísérleteiben? Bár „az elképzelést bizonyító” tanulmányok rendelkezésre állnak állatokon végzett kísérletekben (221), a leközlött leküzdhetetlen toxicitási problémák álltak annak háttérében, hogy a vállalat elhagyja ezirányú erőfeszítésit és ehelyett inkább vakcinák felé fordult (222,223).

A Pfizer és a Moderna COVID-19 vakcináiban található kationos lipid anyagok toxikus hatásairól szóló preklinikai adatok túl csekélyek ahhoz, hogy bármilyen végleges következtetést le lehessen vonni az emberi toxicitás mértékéről. A Moderna, a vakcináról szóló EMA jelentésben összefoglalt néhány eredményt, melyek mérhető DNS károsodásra utalnak, ezt a 6. fejezetben tervezzük megvitatni.

5.4 Függelék: Bizonyíték a COVID-19 mRNS vakcinák alacsony minőségű gyártására

Egy gyógyszer vagy vakcina kölcsönhatásainak tanulmányozásakor egy magától értetődő feltételezés az, hogy a termék minősége igen standard, így a különböző gyártási tételből származó adatok valóban összehasonlíthatók. Azonban a bizonyítékok azt mutatják, hogy a COVID-19 mRNS vakcináknál ez a feltételezés összeomlik.

5.4.1 Az mRNS vakcinákban észlelt szennyeződések

Legalább két féle szennyeződés egyértelműen dokumentálható volt, nevezetesen a fémrészecskék és a plazmid DNS.

5.4.1.1 Fémrészecskék

Egy csoport tapasztalt tudós által végzett alapos mikroszkópos és spektroszkópos vizsgálat egyértelmű bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy fémrészecskék találhatók mind a Pfizer, mind a Moderna mRNS vakcináiban. Ezek vezető fémekből (kobalt, vas, króm és titán), valamint ritkaföldfémekből (cézium és gadolínium), ill. különböző más elemekből állnak [224]. Ezeknek a részecskéknek a mérete 1 µm-től 0,1 mm-ig terjed, ami azt jelenti, hogy néhányuk elég nagy ahhoz, hogy szabad szemmel is látható legyen.

A részecskék lehetnek az oltóanyagok gyártásánál használt berendezések szivattyúiból és szelepeiből származó lesodródott törmelékek. Általában ezeket a törmelékeket eltávolítják a gyógyszeripari termékekből egy végső szűrés során. A jelenlétük az oltóanyagok végső termékében arra utal, hogy a termelés során kompromisszumokat hoztak. Ezeknek a szennyeződéseknek lehetséges egészségügyi hatásait tovább kell vizsgálni.

5.4.1.2 Plazmid DNS

Az oltóanyagokban található mRNS egy DNS minta alapján készül, amely része egy ún. plazmidnak, mely egy olyan DNS molekula, amely képes replikálódni a baktériumsejtekben. Ezt a sablon DNS teljesen el kellene távolítani a keverékből, mielőtt az mRNS-t lipidekkel egyesítenék mRNS/lipid nanorészecskékké. Azonban úgy tűnik, hogy ismét átléptek egy határt, mivel néhány vakcinánál extrém magas plazmid DNS szintet mértek (225). A lehetséges következményeket a 6.3-as fejezetben tárgyaljuk.

5.4.1.3 Egyéb szennyeződések

A vakcinákban más szennyeződések jelenlétét feltételezték, különösen grafén vagy grafén-oxid formájában. Azonban nem láttunk határozott kísérleti bizonyítékot erre.

5.4.1.4 Lipidek szennyeződései

Fentebb megjegyeztük, hogy az mRNS vakcina nanorészecskék két szintetikus lipidet tartalmaznak, amelyek nélkülözhetetlenek a sejtjeinkbe történő bevitelükhöz (lásd az 5.1. szakaszt). Habár a két gyártó kissé különböző szintetikus lipideket alkalmazott, ezeknek a lipideknek van egy közös jellemzőjük: ismeretlen mennyiségű és ismeretlen szennyeződések tartalmazzák. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Pfizer vakcinával kapcsolatos értékelési jelentésében (60. o., 24. oldal) a következőket jegyzi meg a Pfizer kationos lipidjéről, az ALC-0315-ről:

„Nemrég gyártott oltás készterméknél lipidszerű szennyeződések észleltek, melyek az ALC-0315 lipid tétellel korrelálnak. Az ALC-0315 segédanyag minősége elfogadhatónak tekinthető a rendelkezésre álló adatok alapján, feltéve hogy a késztermékben lévő konkrét szennyeződések további vizsgálatnak vetik alá.

Hasonlóképp az EMA jelentése a Moderna vakcináról megjegyzi (58, p 23):

„A meghatározható és nem meghatározható szennyezőanyagokra vonatkozó számszerű korlátok az engedélyezést követő PEG2000-DMG részletes leírásban fognak szerepelni. Az aktuális szennyezőanyag-jelentés elfogadhatatlan. A "ismeretlen tartalom" alatt jelentett szennyezőanyagok jellemzési adatait a jóváhagyást követően kell megadni.”

A Moderna kationos lipidjével, az SM-102-vel kapcsolatban ugyenezen jelentés az alábbi megjegyzést teszi:

„CQAs (critical quality attributes- nélkülözhetetlen minőségi jellemzők), CPPs (control process parameters- folyamatot kontrolláló paraméterek) és az SM-102 gyártásához szükséges anyagok nélkülözhetetlen jellemzőinek megadása hiányoznak.”

Meglepő, hogy az EMA és más szabályozók "proaktívan" jóváhagyást adtak még azelőtt, hogy az ilyen lipidszennyezőanyagok természete és mennyisége pontosan meg lett volna határozva.

5.4.1.5 Következmények

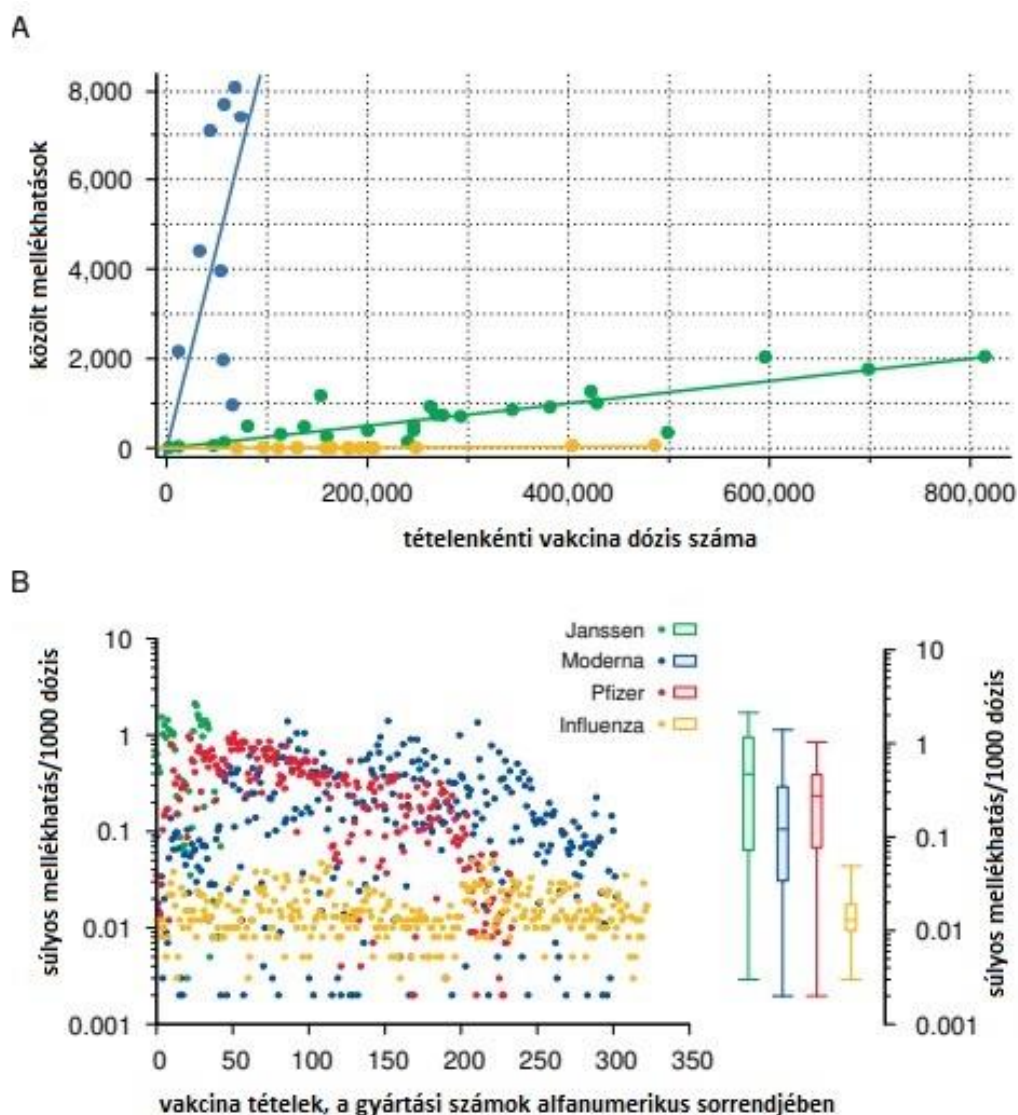
Meg kell jegyeznünk, hogy az összes ismert szennyezőanyagot olyan kutatók találták meg, akik nem álltak a gyártókkal vagy a szabályozó szervekkel kapcsolatban. A következtetés elkerülhetetlen, hogy mind a gyártók, mind a szabályozók súlyosan gondatlanul jártak el. Ezt a megállapítást megerősíti az a tény, ahogyan az EMA és más szabályozó szervek nemtörődő módon félresöpörték mindkét gyártó által használt új lipidekkel kapcsolatos hiányzó minőségi információkból fakadó aggodalmakat és jóváhagyták azokat.

5.4.2 A gyártási tételek változékonysága a mellékhatások tükrében

A szennyeződések észlelése mellett, a Covid-19 mRNS oltások változatos gyártási normáit támasztja alá az a tény is, hogy a gyártási számok függvényében nagy különbségek tapasztalhatóak a leközlött mellékhatások között. Ez világosan látható a Pfizer vakcinájára vonatkozó 5.9A ábrán, amely Dániából származó mellékhatás-jelentéseket mutat be, főként a 2021-es évből [226]. A tételeket három csoportra lehet bontani, amelyek közül az egyik nagyon magas, a második közepes, míg a harmadik alacsony mellékhatás-előfordulási arányt mutat.

A gyártás tételek közötti jelentős mellékhatás különbség a VAERS (Vaccine Advers Events Reporting System—USA) rendszerből származó adatok alapján is egyértelmű és ez igaz az Egyesült Államokban használt három génelapú COVID-19 vakcina esetében is.

Az 5.9B ábra tételenként hasonlítja össze ezeknek a vakcináknak súlyos mellékhatásainak előfordulási arányát az influenza vakcinákhoz képest. Mindhárom COVID-19 vakcina esetében az előfordulási arány nemcsak az átlagosnál sokkal magasabb, hanem sokkal változékonnyabb is, mint az influenza vakcinák esetében. Ez a magas változatosság azt mutatja, hogy a termékminőség meglehetősen változékonny.



Ábra 5.9. Gyártásitétel-változatosság a mellékhatás-előfordulásban

A: A Pfizer BioNTech mRNS oltás utáni jelentett mellékhatások számának tételtől függő változása. Az adagolás és a mellékhatásokra vonatkozó jelentések kizárólag Dániára vonatkoznak. Jelentési időszak: 2020. december 27. és 2022. január 11. között. Minden pont egyetlen oltási tételt képvisel. A tételeket három különálló csoportba lehet sorolni, amelyeket különböző színekkel és különálló lineáris regressziós vonalakkal vannak jelölve. A 226-os referencia 1. ábrája alapján készült. **B:** Súlyos mellékhatások jelentése a VAERS-nek, tételenként, három különböző COVID-19 vakcinára és több influenza vakcina márkára vonatkozóan. Az adatok összesen mintegy 600 COVID-19 vakcina tételt és 323 influenza vakcina tételt tartalmaznak; az utóbbiak jelentései 2019-ben lettek benyújtva. Figyeljük meg a logaritmusos y tengelyt. Az oszlopdiagramokban minden vakcinatípusnál a téglalap a mediánt, a „bajuszok” pedig az összes adatot lefedik. Sasha Latypova, Craig Paardekooper és Jason Morphet munkája alapján.

6- Az mRNS vakcinák genotoxicitása

A genotoxicitás jelentése a génjeinkre, azaz DNS-ünkre gyakorolt toxikus károsodást jelenti. Ez hatással lehet az ivarsejtekre, ideértve a petesejteket a petefészkekben és a hímivarsejteket a herében, vagy a szomatikus sejtekre, amelyek magukba foglalják a test összes olyan sejtjét, amelyek nem ivarsejtek. A genotoxicitást néha terápiás célokra használják. Az ionizáló sugárzás és a citotoxikus daganatellenes gyógyszerek, mint például a ciklofoszfamid vagy a ciszplatin hatásai szinte teljes mértékben az DNS károsításából erednek. Ennek a kezelésnek a célja, hogy apoptózisra kényszerítse a ráksejteket. Természetesen ez mellékhatásokkal jár: az apoptózis nem korlátozódik kizárólag a ráksejtekre, hanem érinti az egészséges sejteket is például a csontvelőben és a hajhagymákban, ami vérsejtek csökkenéséhez és hajhulláshoz vezet. A túlélő ráksejtekben mutációk kiváltása hosszútávon elősegítheti a daganat növekedését és a korábban egészséges sejteknél bekövetkező mutációk, új, másodlagos daganatok kialakulásához vezethetnek. Alacsonyabb intenzitás esetén a DNS károsodása nem fog azonnali sejthalálhoz vezetni és ezért nincsenek akut klinikai tünetek sem; azonban a mutációk kockázata és ezáltal a rák kialakulásának kockázata még mindig fennáll.

Az mRNS vakcinák a sejtek által történő felvételt követően három különböző úton válhatnak genotoxikussá:

- 1) A lipid nanorészecskékben található kationos zsírok szabadgyök képződését indukálhatják, mely reakcióba léphet a DNS-sel.
- 2) az mRNS maga, reverz transzkripció útján DNS-sé alakulhat vissza, mely beépülhet a kromoszómális DNS-be. Ez zavarokat vagy szabályozásbeli változásokat eredményezhet a sejtek génjeiben
- 3) az mRNS oltásokban szennyeződésként jelen lévő DNS szintén beépülhet sejtjeink kromoszómális DNS-ébe.

Míg az első két mechanizmus a technológiai sajátosságokból adódik és a jelenlegi ismeretek szerint ez elkerülhetetlen, a harmadik elvben elkerülhető lenne. Azonban a legfrissebb adatok azt mutatják, hogy mind a Pfizer, mind a Moderna mRNS oltásainak bizonyos gyártási tételeiben nagy mennyiségű szennyező DNS található (lásd a 6.3. szakaszt).

6.1. Szintetikus kationos lipidek genotoxicitása

Az 5.3.3. szakaszban megbeszélés tárgyát képezte, hogy a kationos lipidek reaktív oxigéngyökök (ROS) kialakulását okozhatják, amelyek pedig DNS-károsodást idézhetnek elő. Felmerülhet a kérdés, hogy van-e olyan küszöbérték, amely alatt az ilyen anyagok használata teljesen biztonságos lenne. Nincs közvetlen bizonyítékunk ennek a kérdésnek a megválaszolásához. Azonban az ionizáló sugárzás példája, amelynek hatása szintén szabadgyökök keletkezésén keresztül jön létre, arra utal, hogy nincs biztonságos küszöbérték. A magzati időszakban végzett alacsony dózisú röntgenvizsgálat is mérhető mértékben növeli a gyermekkori rák és leukémia előfordulását. Ez az eredmény először 1956-ban került leközlésre Stewart és mtsai. [227]¹ cikkében és kezdetben széles körű kétkedés övezte, de később két független, nagy esetszámot magában foglaló tanulmány is megerősítette az Egyesült Királyságban [228] és az Egyesült Államokban [229]. Bár a kockázat pontos nagysága vitatott marad, általánosságban elmondható, hogy hasonlóan magas, mint a születés utáni első évtizedben, amely az extrauterin élet legérzékenyebb időszaka [230]. Habár az ionizáló sugárzás dózisa korrigált rákkockázata csökken az életkorral, sosem éri el a nulla szintet. Ugyanezt lehet várni a kémiai anyagoktól, ideértve a kationos lipidek által okozott DNS-károsodást.

De van tényleges bizonyíték arra, hogy az mRNA oltásokban lévő lipidek DNS károsodást okoznának? A Pfizer /BioNTech oltást (60) felmérő EMA jelentés alapján a gyártó nem biztosított semmilyen kísérleti adatot a lipid keverék potenciális citotoxicitására vonatkozóan (és az EMA súlyos hibát követett el, hogy ezt szó nélkül hagyta). Ezzel szemben a Moderna, EMA-hoz intézett saját jelentésében némi adatot szolgáltatott állatkísérleteiből. Ezek az adatok a vörösvértestekre vonatkoztak, melyek polikromatikus és mikronukleáris vörösvértestek voltak.

¹Az akkori diagnosztikai képalkotásban használt röntgensugár dózisa lényegesen magasabbak voltak, mint a jelenlegi használatban lévők, ugyanakkor még mindig jóval alacsonyabbak, mint akkor és most a terápiás sugárzás során szükséges dózisok.

6.1.1 Polikromatikus vörösvérsejtek megnövekedett mennyisége

A polikromatikus vörösvértestek (VVT) azok, amelyek éppen befejezték differenciálódásukat a csontvelőben és ennek a folyamatnak az utolsó lépéseként elvesztették sejtmagjukat. Ebben a stádiumban még mindig megőrzik riboszómális RNS-üket a citoplazmában, ami miatt Giemsa festésnél vöröses helyett kékesnek tűnnek; ez egy rutin módszer a vérkenetek sejttípusok szerinti megkülönböztetésére. A polikromatikus vörösvérsejtek arányának változása változásokat tükröz a vörösvérsejtek érési kinetikájában. A genotoxikus anyagok csökkenthetik [231] vagy növelhetik [232] ezt a paramétert. Állatokban, amelyek ki voltak téve egy olyan model vakcinának, amely tartalmazta az SM-102-et, a cég saját kationikus lipidjét, a Moderna jelentősen csökkent polikromatikus VVT-szintet talált [58. o.]. Azonban ez a hatás csak a hím patkányoknál volt megfigyelhető. Ez a váratlan nemek közötti különbség kérdéseket vet fel a Moderna tanulmányának statisztikai súlyával kapcsolatban.

6.1.2 Megnövekedett mennyiségű mikronukleusz

Egy másik model-mRNS alkalmazásával, de újra ugyanazzal a lipidkeverékkel, amely tartalmazza az SM-102-t, a Moderna [58, 50. o.] azt találta, hogy

...mindkét nemben statisztikailag jelentős növekedés volt észlelhető a mikronukleusszal bíró vörösvérsejteknél. „

A szóban forgó mikronukleusz egy kromoszóma töredék, amely kromoszóma károsodás révén alakul ki egy vörösvérsejt elődsejtben, amely akkor marad vissza, amikor a sejtmag kikerül a sejtéből (232,233). A genotoxicitás in vivo kimutatásában a mikronukleolusszal bíró vörösvértestek számolása egy egybehangzó és széles körben alkalmazott teszt (233).

Az EMA jelentése a Moderna vakcináról idéz egy, a vállalat által benyújtott tanulmányt, amely felveti, hogy a megfigyelt mikronukleált VVT-k növekedése nem feltétlenül a genotoxicitásra vezethető vissza, hanem ezen sejtek véráramból való gátolt eltávolítása miatt van. Ezt a csökkent eltávolítást pedig a vakcina lépet károsító hatására vezeti vissza, mely az elhalt vagy károsodott vörösvérsejtek lebontásáért felelős szerv. Azonban ennek a merész állításnak nincs bizonyítéka; és az EMA jelentése továbbá kijelenti, hogy:

„Hím patkányoknál 48 órával a legmagasabb dózis beadását követően magas növekedés mutatkozott molekuláris események megindulásában.”

Bár nem részletezik pontosan a megfigyelt „esemény” természetét, a „*molekuláris események megindulása*” kifejezés inkább azt sugallja, hogy valódi emelkedés történt a genetikailag károsodott sejtek képződési arányában, semmint, hogy azok eltávolítása romlott volna.

6.1.3. Következtetés

Habár a Moderna kísérleti eredményeiről szóló leírás elég hiányos, erősen arra utalnak az adatok, hogy a vállalat Covid -19 oltásában lévő SM-102 lipid valóban DNS károsodást okoz. Ez egybevág Inlut és mtsai. megfigyelése során tett eredményekkel, ahol genotoxicitásról számoltak be, hasonló kationos lipideket tartalmazó liposzómák esetében (234). Míg nincsen pozitív bizonyíték az ellenkezőjéről, addig feltételezhetjük, hogy ugyanez igaz a Pfizer strukturálisan hasonló ALC-0315 lipidjére is.

Újra hangsúlyozzuk, hogy bármilyen genotoxikus hatás, bármilyen adagban, bizonyos rák- és leukémiakockázatot jelent. Ezért a gyakran ismételt Covid booster oltások alkalmazása, valamint az mRNS technológia kiterjesztése más kórokozók vagy nem fertőző betegségek elleni vakcinákra, jelentős közegészségügyi kockázatot vet fel.

6.2 A vakcina mRNS-szekvenciáinak visszafordítása DNS-re

A mRNS vakcinák második fő genotoxikus kockázata magából a mRNS komponensből ered. A COVID-19 mRNS vakcinák vészhelyzeti használatra történő engedélyezése kapcsán ez a kockázat teljesen figyelmen kívül maradt az EMA és más szabályozó szervek részéről. Azonban a következőkből világossá válik, hogy ez a könnyed megközelítés tudományosan nem magyarázható.

6.2.1 Idejétmúlt tudományra hivatkozva a rekombináns RNS genotoxicitási kockázatait elutasították

A Pfizer vakcinára vonatkozó EMA értékelési jelentésében a következő tömör kijelentést találjuk [60, 50. o.]:

"Nem nyújtottak be genotoxicitási tanulmányokat. Ez elfogadható, mivel a vakcina formulájának összetevői olyan lipidek és RNS-ek, amelyekről nem várható, hogy genotoxikus potenciállal rendelkeznek."

Úgy tűnik, az EMA szakértői abban a hitben voltak, hogy általában a RNS nem befolyásolja a gazda sejt genomjának integritását. Ez alól a szabály alól az első kivétel 1970 óta ismert, amikor olyan onkogén retrovírusokat találtak, amelyek reverz transzkriptáz aktivitással rendelkeznek. Ez az enzim átírja a vírus RNS genomját DNS-re, amely aztán beilleszkedik a gazda sejt genomjába (235,236). A felismerés, hogy az eukarióta sejtek maguk is hasonló reverz transzkriptáz aktivitásokkal rendelkeznek, néhány évvel később jött [237], de 2020-ban aligha tekinthető újdonságnak.

6.2.2 Az RNS vírusok génjeinkbe történő beilleszkedése a sejtes reverz transzkriptáz aktivitás révén

Az első tanulmány, amely igazolta a kromoszómális beilleszkedést, melynek során RNS vírusból származó genetikai anyag- mely nem retrovírus- emlős DNS szekvenciába kerül 1997-ben született Klenerman és mtsai tollából (238). Az érintett vírus a Lymphocytic Choriomeningitis Virus volt, amely egereket fertőz. Mivel ez a vírus maga nem kódol reverz transzkriptáz enzimet, ebből az következett, hogy a virális RNS genomról készült DNS kópiákat sejtes enzimeknek kellett végezniük reverz transzkripció által. A molekuláris mechanizmust később ugyanabból a laboratóriumból származó tudósok részletesen tisztázták [239]. Kiderült, hogy egy retrotranszpozon mind a vírus RNS reverz transzkripcióját, mind a DNS másolat sejtes genomba történő beillesztését elvégezte.

6.2.3 A sejtes retrotranszpozonok biológiai szerepel

A retrotranszpozonok mozgékony genetikai elemek a sejtek genomjában, amelyek kódolják a saját másolataik létrehozásához szükséges teljes fehérjeapparátust. Általában a retrotranszpozon saját mRNS-e az, mely visszafordításra kerül DNS-re, majd beilleszkedik. Azonban a retrotranszpozon fehérjei időnként „sablonváltást” végezhetnek - elveszthetik saját mRNS-sablonjukat, és helyette egy másik RNS molekulát vesznek fel, amely aztán reverz transzkripción megy keresztül és DNS-re fordítódik, majd beilleszkedik a sejt genomjába (6.1-es ábra).

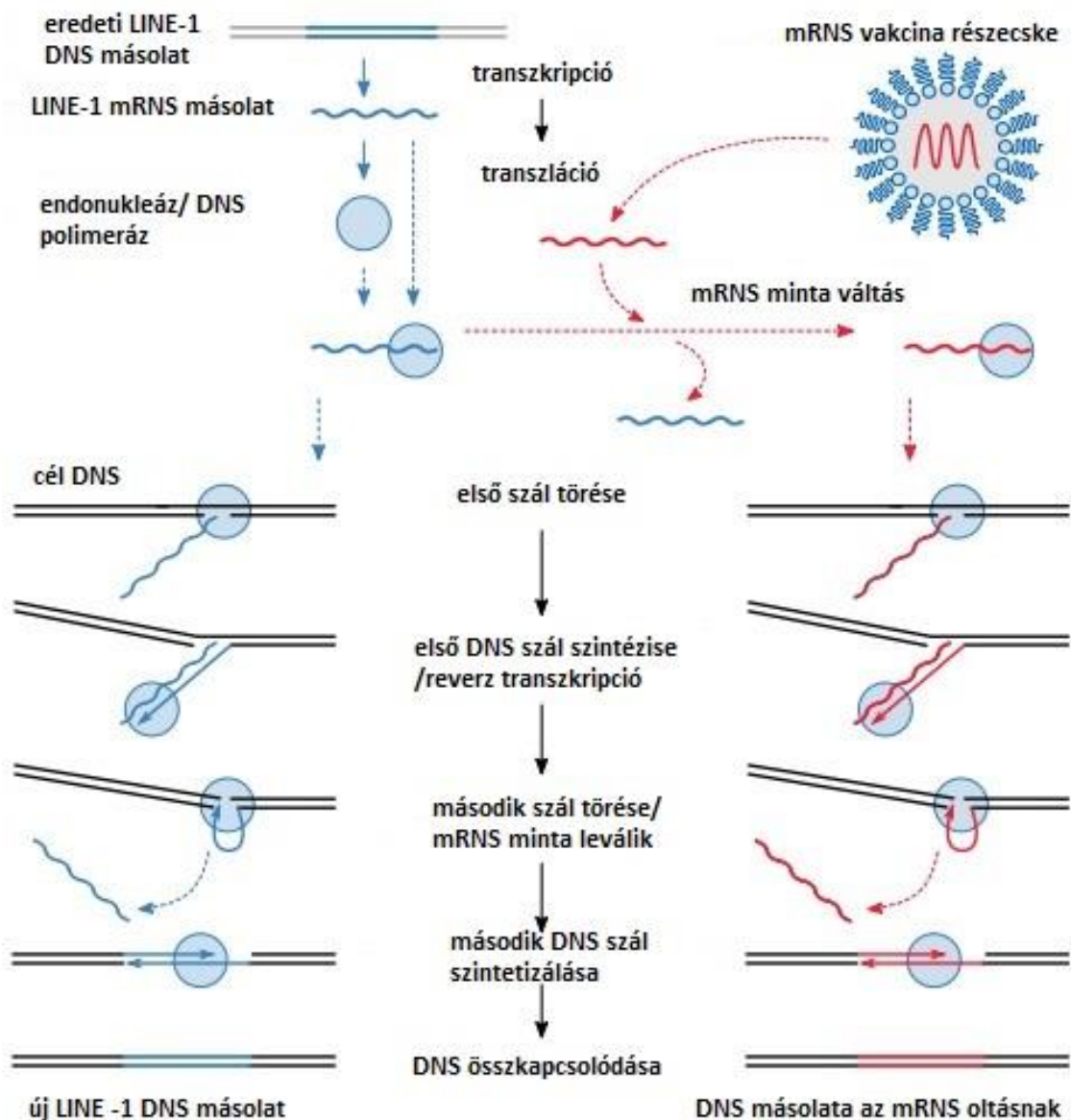
Több homológ családja van a retrotranszpozonoknak, amelyek közül az emberekben a legaktívabb és legfontosabb a LINE-1 család [240–242]. Mivel az új beillesztések helye a genomon belül nagyrészt véletlenszerű [243], a biológiai eredmények nagyon változatosak. Ha a beillesztés egy működő génen belül történik, az a gén zavart szenvedhet; ha a beillesztés egy működő gén közelében történik, akkor az utóbbi gén aktivitása csökkenhet vagy növekedhet (lásd a 6.4.2-es részt). Az érintett gén konkrét szerepétől függően a sejt viselkedése megváltozhat és rák vagy más betegségek alakulhatnak ki [244, 245].

Bár tevékenységük változik a sejttípustól és sejteink funkcionális állapotától függően, érdemes megjegyezni, hogy a retrotranszpozonok aktívak mind az osztódó, mind a nem osztódó sejtek esetében [246], valamint a petesejtekben is [247]. Ezért várható, a retrotranszpozonok által vírusos vagy más idegen RNS-ek nemcsak a szomatikus sejtek genomjába épülnek be - ezáltal potenciálisan rákot okozhatnak- hanem az ivarsejtek genomjába is és így terjedhetnek az emberi populációban.

6.2.4 A nem-retrovirális RNS vírusokból származó DNS-szekvenciák

Számos, a retrovírusokon kívüli RNS vírusból származó DNS töredékek találhatóak emlősök és más gerincesek genomjában [248–251]. Hasonló eredményeket kaptak más eukarióta organizmusoknál is, mint például gombák, növények és protozoonok [252–254]. Az összes ilyen vírusból származó szekvencia valamilyen retrotranszpozíciós mechanizmus révén keletkezhetett, ami egyértelműen alátámasztja a fent említett állítást, miszerint a retrotranszpozíció ezen fajok ivarsejtjeiben előfordulhat.

Bár az itt idézett összes megfigyelés RNS vírusokból származó szekvenciákra vonatkozik, a LINE-1 általi retrotranszpozíció nem szekvencia-specifikus [255] és nem zárható ki annak a lehetősége, hogy más RNS-szekvenciák, például a Pfizer vagy a Moderna mRNS vakcináinak szekvenciái ugyanezen mechanizmuson keresztül kerüljenek beillesztésre.



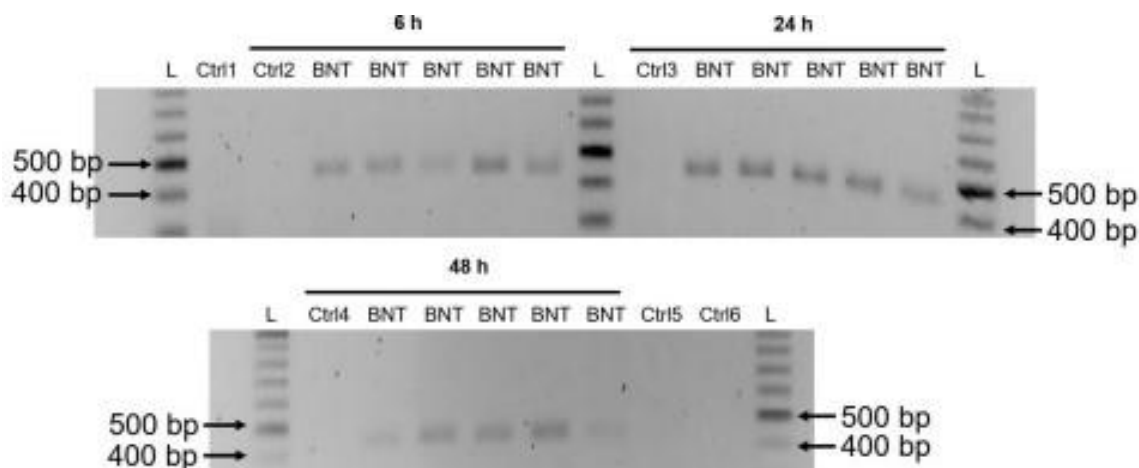
6.1-es Ábra Hogyan másolhatja le a LINE-1 retrotranszpozon egy vakcina mRNS-t DNS-re, és hogyan illesztheti azt a gazda sejt genomjába? A folyamat egy meglévő LINE-1 minta transzkripciójával kezdődik mRNS-re. Ennek az mRNS-nek a transzlációja két fehérjét eredményez, közülük az egyik egy kétfunkciós endonukleáz/DNS polimeráz, azaz képes a DNS-t mind vágni és szintetizálni is egyben. Ez a molekula kötődik a LINE-1 mRNS-hez, majd megtalál egy új DNS célpontot. Kettévágja a DNS egyik szálát. A reverz transzkripción keresztül az egyik szabad véget az mRNS DNS másolatával meghosszabbítja. Amint ez a lépés befejeződik, a célpont DNS második szálát kettévágja és az új LINE-1 másolat második szála az első mentén elkészül. A folyamatot korán egy másik mRNS molekula, például egy vakcina mRNS is átveheti, amely leválasztja a LINE-1 mRNS-t az endonukleáz/polimerázától. Az ilyen sablonváltás egy genomba illesztett DNS másolatot fog eredményezni a helyettes RNS-ről.

6.2.5 A SARS-CoV-2 szekvenciák genomikus beillesztése az inficiált sejtekben

Már 2021-ben bebizonyosodott, hogy a SARS-CoV-2 vírus által, mind in vitro, mind in vivo fertőzött sejtekben a vírus RNS-ének részleges DNS másolatai beilleszkehetnek az inficiált sejtek DNS-ébe [256]. Habár ez nem közvetlenül kapcsolódik az mRNA vakcinához, megmutatja, hogy a SARS-CoV-2-ből származó RNS szekvenciák nem mentesek az általános mechanizmustól. Ráadásul ez a tanulmány kimutatta, hogy a beillesztést a LINE-1 retrotranszpozonok végezték.

6.2.6 A tüskefehérje gén DNS másolatainak kimutatása a sejtekből oltást követően

Még nagyobb és sürgősebb jelentőségű az Aldén és mtsai. [257] által végzett legutóbbi tanulmány, amely egy Pfizer oltással kezelt emberi májsejtvonalat vizsgált. A szerzők ezekben a sejtekben tüske fehérjét kódoló gén DNS másolatát találtak (lásd 6.2-es Ábra), melyet a reverz transzkripció bizonyítékeként értékeltek. Ebben az úttörő tanulmányban talált eredmények azt sugallják, azonban szigorú értelemben véve nem bizonyítják, hogy a LINE-1 vett részt ebben a nyilvánvaló retrotranszpozíciós eseményben. Habár az emberi genom aktív retrotranszpozonjainak mindegyike az ún. nem-LTR osztályhoz tartozik [258], melyen belül a RNS-ről DNS történő reverz transzkripció folyamata szorosan fűződik a DNS-be történő beillesztéshez, ahogy a 6.1-es Ábrán láthatjuk a LINE-1 esetében. Így, bár nem lehetünk teljesen biztosak abban, hogy a vakcina szekvencia DNS másolata valóban a LINE-1 által lett-e létrehozva, ez a kérdés nem létfontosságú - ha elfogadjuk, hogy a DNS másolatok reverz transzkripció által jönnek létre, akkor azt is feltételeznünk kell, hogy ezzel egyidejűleg bekerülnek a sejtes genomba is.



6.2-es Ábra: A Pfizer mRNS oltásban kódolt tüskefehérje gén kimutatása humán májsejtvonal DNS-éből. (257-es forrás 5-ös Ábrája) A sejteket a megadott időtartamokig voltak kitéve a vakcinának. A sejtes DNS-t ezután izolálták, és a vakcina RNS másolatait PCR-amplifikációval detektálták egy 444 bázispáros (bp) hosszúságú töredékként. Az összes „BNT” címkével ellátott minta vakcinával volt kezelve. Mindegyikük azt a hosszúságú PCR-terméket mutatja, amire lehetett számítani, ahogy azt a DNS-fragmens hosszúság standard („L”) alapján történő összehasonlításból is láthatjuk. A „Ctrl n” címkével ellátott minták kontrollok voltak: Ctrl 1-4 mintákban lévő DNS-eket nem inkubálták oltással, Ctrl 5 olyan RNS-t tartalmazott (nem DNS-t), amely vakcinával kezelt sejtekből származott, és Ctrl 6 ugyanezt tartalmazta, de továbbiakban RNS -ázzal kezelték (RNS-t lebontó enzim), amelyet a DNS-minták tisztításakor is használnak. Ahogy azt várni lehetett, a kontrollminták egyike sem eredményezett PCR-terméket.

6.2.7 Az intracelluláris tüskefehérjét kódoló DNS kimutatása nem tesz különbséget a retrotranszpozíció és a közvetlen transzfekció között

Azonban egy fontos kikötésre kell felhívni a figyelmet az Aldén és mtsai tanulmány értelmezése során: a tanulmány nem veszi figyelembe annak a lehetőségét, hogy azok a DNS másolatok, amelyeket a sejtekben kimutattak, magában a vakcinában voltak e jelen és megjelenésük a sejtekben pusztán az ilyen eleve jelen lévő DNS másolatok sejtes felvételének ("transzfekció") az eredménye. Ha Aldén tanulmányában használt vakcina valóban ilyen DNS-sel volt szennyezve, akkor annak felvétele a sejtekbe nagy valószínűséggel a lipid nanopartikulák által jött létre, ugyanúgy, mint az mRNS esetében. A nemrégiben beszámolt eredmények azt jelzik, hogy ezt a lehetőséget komolyan kell venni (lásd a 6.3. szakaszt).

6.2.8 Következtetés

Habár az eddig COVID-19 mRNS vakcinákkal kapcsolatban közölt eredmények nem bizonyítják egyértelműen a vakcina mRNS reverz transzkripcióját és génjinkbe történő beilleszkedését in vivo, elég közvetett bizonyíték van arra, hogy ez a kockázat nem elhanyagolható. Ez utóbbi ugyanúgy érvényes minden jelenlegi és jövőbeli RNS vakcinára, amely más patogén mikrobák ellen irányul.

6.3 Szennyező plazmid DNS a Pfizer és a Moderna RNS vakcináiban

Bár maga az RNS és a kationos lipidek elengedhetetlen összetevői bármely RNS vakcinának, egy ilyen vakcina ideális esetben mentes kell, hogy legyen minden szennyező DNS-től. Azonban a DNS szükséges a vakcina mRNS nagyüzemi előállításában. A Pfizer és a Moderna COVID-19 vakcináiban a tüskefehérje génjének DNS másolata mintaként szolgál az mRNS enzimatisz szintéziséhez, melyet egy E.Coli baktériofág T7 -ből származó RNS polimeráz végez. Ezt a DNS másolatot egy plazmid hordozza, vagyis egy gyűrű alakú DNS molekula, amely képes a baktériumsejtekben való fennmaradásra és szaporodásra. A plazmid DNS nagy mennyiségben könnyen elérhető baktériumok folyékony kultúráiból, amelyek a kérdéses plazmidot tartalmazzák.

Mivel a DNS kémiaiilag igen hasonló az RNS-hez, a lipid keverék, mely „becsomagolja” az mRNS-t, ugyanezt fogja tenni a DNS-sel is. Ezért annak érdekében, hogy elkerüljük az mRNS oltás minta DNS-sel történő szennyeződését, fontos eltávolítani a DNS-t mielőtt az mRNS-t összekevernénk a lipidekkel. Ez elvben lehetséges, de úgy tűnik, hogy a Pfizer és a Moderna által alkalmazott tisztítási módszerek nagyon megbízhatatlannak bizonyultak. Fontos megjegyezni, hogy az EMA mindkét céget kritizálta amiatt, hogy nem tudták kielégítően bizonyítani a tisztítási lépéseik hatékonyságát (58,60), ugyanakkor mégis biztosította mindkét gyártó számára az engedélyezést, anélkül hogy kötelezte volna őket a helyzet orvoslására. Továbbá úgy tűnik, hogy miután a vakcina gyártása megkezdődött, semmilyen az mRNS oltások DNS szennyeződés tartalmával kapcsolatos „folyamat minőségellenőrzési” adatot nem igényelt sem az EMA, sem egyéb szabályozási szerv a gyártóktól, vagy legalábbis nem áll rendelkezésre olyan adat, melyek a nyilvánosság számára hozzáférhetők lennének ezzel kapcsolatban.

Tekintettel az előzőekre, nem meglepő, ha az RNS vakcina DNS tartalma meghaladja az EMA által meghatározott határt, nevezetesen hogy a DNS-nek nem szabad többnek lennie, mint az összes nukleinsav 3030-ad része. De egyes vakcina adagokban található DNS mennyisége

mégis elképesztő mértékeket ölt. Kevin McKernan, egy jól ismert molekuláris biológus és DNS-szekvenálási módszerek úttörője, néhány adagban akár 20-35%-os maradék plazmid DNS szennyeződést talált, ami azt jelenti, hogy az EMA által megállapított határt közel 1000-szeresen túllépte.

A biológiai és orvosi kockázatai ennek a szennyezésnek részletesen másutt lett megvitatva (259). Alapvetően ugyanazok, mint amelyeket az RNS reverz transzkripciója és genomba történő beillesztése okoz; ezért mindkettőt párhuzamosan tárgyaljuk alább. Ismét hangsúlyozzuk, hogy ez a szennyeződés elvben elkerülhető lenne, és el is kell, hogy kerüljünk más vírusok és patogén mikrobák ellen kifejlesztett mRNS vakcináknál. Azonban jelenlétük mind a Pfizer, mind a Moderna termékeiben azt sugallja, hogy a problémát jelenleg nem oldották meg hatékonyan a nagyüzemi termelés során.

6.4 Ismert és valószínűsíthető kockázatok, amelyeket a nem-saját DNS másolatok jelentenek

A 6.2-es és 6.3-as fejezetekben arra már utaltunk, hogy az mRNS oltás részecskéit felvevő sejteknek nem csak az mRNS-sel magával kell megküzdeni, hanem a DNS másolatokkal is, melyek a Covid-19 mRNS oltás esetében a tüske fehérje gént jelentik. Mint láthattuk, az ilyen DNS másolatok akár a sejten belüli visszafordítás (reverz transzkripció) révén is keletkezhetnek, vagy már eleve benne vannak a vakcinában gyártási folyamat során kialakult szennyeződéseként.

6.4.1 A nem-saját gén kromoszómális integrációja

A mechanizmus, amelynek révén az mRNS másolatok DNS-re kerülnek lefordításra és ezzel egyidőben beilleszkednek a kromoszómális DNS-be a 6.2.3-as szakaszban lett megvitatva. A plazmid DNS is be tud illeszkedni a kromoszómális DNS-be [260] és ezt a mechanizmust széles körben kihasználták transzgenikus sejtek és szervezetek előállításában. Általában véve azonban a testsejtek által felvett plazmid DNS független formában marad fenn a sejten belül, és gyakran megsemmisül, amikor a sejt osztódik. Mindazonáltal figyelembe véve, hogy nagyon sok ember kapott mRNS vakcinát, amelyek jelentős mennyiségű plazmid DNS-sel szennyeződtek, a beilleszkedés legalább néhány esetben valószínűsíthető (lásd még az alábbi 6.4.2.3-as szakaszt).

6.4.2 DNS beillesztés biológiai következményei

A LINE-1 [243]-nél és valószínűleg más retrotranszpozonok esetében is, a DNS beillesztések láthatóan véletlenszerű helyeken történnek, de előszeretettel transzkripciós aktív géneken belül vagy azok közelében jönnek létre, mivel a DNS nem aktív génjei hisztonfehérjékhez vannak szorosan kötődve, ezért ezek nehezen hozzáférhetők. Úgy tűnik, hogy a plazmid DNS beilleszkedése is véletlenszerű helyeken történik [261, 262]. Az ilyen véletlenszerű beillesztési események különböző működésbeli hatásokat eredményezhetnek a gazda sejt genomjában.

6.4.2.1 Gén inaktiválódása

A beillesztés előfordulhat egy gén belső részében és megszakíthatja azt. Ez vezethet fontos géntermékek (azaz fehérjék) elvesztéséhez, így potenciálisan betegség kialakulásához is, beleértve a rákot [244, 245]. A beilleszkedést kísérheti nagy géntöredékek kitörlődése is (263).

6.4.2.2 Gén szabályozás

A transzkripciós és epigenetikai szabályozási mechanizmusok érintettek lehetnek, így a fehérje kifejeződés szintjét erősíthetik vagy gyengíthetik kiszámíthatatlan és nem kívánatos eredményeket okozva. Az indirekt szabályozó hatások akár más kromoszómákon lévő távoli géneket is érinthetnek, amelyek más kromoszómákon találhatók, a megváltozott DNS-metiláció révén [264].

6.4.2.3 Az onkogének aktiválása

Ez a megelőző pont különleges esete, de annyira fontos, hogy külön kiemelés érdemel. Retroviralis vektorral génkezelt SCID-X1-ben (Severe Combined Immundeficiency- Súlyos kombinált Immundeficiencia) szenvedő gyermekek klinikai vizsgálataiban kimutatták a daganatos betegségek megjelenését a rák-promoting gének (onkogének)-be történő DNS integrációja és aktivációja révén (265). Ezek a daganatok általában csak néhány évvel a kezelés befejezése után manifesztálódnak [266]. Ezért egy valós kockázat-haszon elemzéshez elengedhetetlen a kromoszómális integráció lehetséges genotoxikus hatásainak hosszú távú megfigyelése mind a preklinikai, mind a klinikai vizsgálatok során.

A retrovírus vektorokat kifejezetten arra tervezték, hogy hatékonyan integrálódjanak a gazda sejt genomjába, mivel csak ilyen stabil beilleszkedés képes véglegesen helyreállítani a kérdéses génhibát. A plazmid vektorok esetében az integráció aránya általában több

nagyságrenddel alacsonyabb lesz. Mindazonáltal in vivo a plazmid DNS kromoszómális integrációját kimutatták [262]. Ebben az utóbb említett tanulmányban a plazmid DNS intramuszkuláris beadása után elektroporációt alkalmaztak. Habár az elektroporáció növelte a beadott DNS sejtbe történő felvételét a „csupasz” DNS-hez képest, mégis kevésbé volt hatékony, mint amilyenek az mRNS oltásban lévő lipid nanorészecskék. Ezért testünk sejtjeiben számítanunk kell valamennyi szennyeződő plazmid DNS kromoszómális integrációjára in vivo.

6.4.3 A plazmid DNS korlátlanul szaporodó sejttenyészeteket hozhat létre

Amikor sejteket izolálnak egy egészséges emberi vagy állati szervből, majd sejt kultúrában tenyésztene, azok csak egy korlátozott számú generáción keresztül szaporodnak, majd meghalnak. Ezzel szemben a malignus daganatokból és leukémiákból származó sejtek korlátlanul szaporíthatók. Hasonló változások, amelynek során az egészséges sejtek rákosokká alakulnak előfordulhatnak sejt kultúrákban is, amelyek így halhatatlanná válnak és általában elveszítik az eredeti szövetre jellemző néhány tulajdonságukat. Ezt a transzformációt leginkább onkogén vírusok fertőzésével lehet legkönnyebben előidézni. Azonban néhány esetben arról is beszámoltak, hogy plazmidok is okoznak ilyen jellegű változást, amelyek nem tartalmaznak specifikus onkogén aktivitást [267, 268]. Ezek az esetek valószínűleg a sejtosztódást szabályozó gének megszakítása vagy diszregulációja következményei.

A vakcina által sejtjeinkbe bevitt DNS esetében is hasonló DNS megszakadás alapjaként szolgáló molekuláris eseményekre lehet számítani. Összefoglalva, egy eléggé nagy oltott populációban a vakcinából származó DNS beillesztéséből eredő malignitás kockázatát komolyan kell venni.

6.4.3.1 A beillesztett gén kifejeződése

A tüskefehérje gén integrációja a gazda sejtbe annak állandó kifejeződéséhez vezethet. Ennek következményeit külön fogjuk tárgyalni lentebb.

6.4.3.2 A germinális integráció

Fentebb említettük, hogy a Pfizer állatokon végzett kísérleti adatai magas vakcina felhalmozódási szintet mutattak a petefészkekben (lásd 5.2.1. szakasz). Ezenfelül a LINE-1 és más retrotranszpozonok aktívak és genomikus beillesztési eseményeket okoznak az emberi petesejtekben

[247]. Ezen eredmények együttesen arra utalnak, hogy az mRNS gén-szekvenciák integrálódhatnak a petesejtek DNS-ébe így az emberi csíravonalba. Ugyanez lehetséges a vakcinákban található szennyeződő DNS-szekvenciákkal is. Nem zárható ki az sem, hogy az integráció megtörténik a hím csíravonal sejtjeiben is, habár az állatokon végzett vizsgálatban, amelyet a 5.2.1. szakaszban tárgyaltunk, a vakcina felhalmozódása a herékben jelentősen alacsonyabb volt, mint a petefészkekben.

Amennyiben ez valóban bekövetkezik és az oltott személyek csíra sejtjei transzgenikussá válnak - akkor a transzgenikus gyermekek születésének kockázata nem korlátozódik csak ezekre az egyénekre, hanem szükségszerűen megosztásra kerül jelenlegi vagy jövőbeli házastársaikkal is. Gyakorlatilag egy egész jövőbeli szülőgeneráció lesz kitéve ennek a kockázatnak.

6.4.4 Az idegen antigén tartós kifejeződése

Habár a vakcina mRNS önmagában elegendő lesz az általa kódolt antigén kifejeződésének irányításához, ez a kifejeződés rövid életű. In vitro adatok azt sugallják, hogy a metil-pseudouridinnal való módosítás szignifikánsan nem növeli meg a kifejeződési időt, azonban megnöveli a kódolt antigén mennyiségét amíg az mRNS jelen van [56, 57].

A DNS, beleértve az idegen rekombináns DNS-t is, sokkal hosszabb élettartammal bír, mint az mRNS. Plazmidok, melyet a IX. alvadási faktor termelésére kísérleteztek ki, kísérleti állatok májsejtjeiben stabil szinten másfél évig is fennmaradtak (269,270), mely a teljes kísérleti időt magába foglalta. Fontos megjegyezni, hogy a fehérje kifejeződéshez nem szükséges ezeknek a plazmidoknak a sejt DNS-be történő beilleszkedése; a plazmidok hajlamosak megmaradni a sejtben addig, amíg a sejt nem osztódik, bár gyorsan megsemmisülhetnek, amint a sejtosztódás beindul (271).

Van-e bármilyen okunk feltételezni, hogy a jelenleg használt COVID-19 mRNS vakcinák esetében plazmidon alapuló kifejeződés történt? Korábban megjegyeztük, hogy a vakcinák előállításához használt in vitro transzkripció T7 RNS polimeráz segítségével jön létre. A transzkripció akkor indul el, amikor ez a polimeráz kötődik egy hasonló, rokon T7 promóterhez, egy DNS-szekvencia motívumhoz, amelyet felismer és aktivál a polimeráz. Testünk sejtjeiben azonban az mRNS szintézisét egy másik enzim (RNS polimeráz II) végzi. Kísérletileg igazolták azonban, hogy a T7 promóter kötődik ehhez a sejt enzimhez is és hogy ez transzkripciót indít el emlős sejtekben (272).

A bizonyítékok egy másik láncolata az oltás utáni tüskefehérje kifejeződés időtartalmával kapcsolatos. Több tanulmány is egyértelműen alátámasztja, hogy a vakcinázott egyénekben mind a tüske fehérje maga, mind az általa kódolt nukleinsavak a véráramból és különböző szervekből hetekig, akár hónapokig is a beadás után kimutathatóak (lásd az 5.2.3.1. szakaszt). Az in vitro és in vivo tanulmányok közötti eltérés eddig nehezen volt érthető. A plazmid DNS hosszú távú fennmaradása és a belőle történő tüske fehérje kifejeződése ésszerű magyarázatot kínál ezekre az eredményekre.

Hosszú távú kifejeződés létrejöhet kromoszómába ágyazott plazmid eredetű DNS által is. Az mRNS reverztranszkripciója és kromoszomális beilleszkedése is tartós kifejeződéshez vezethet. Fontos azonban megjegyezni, hogy az mRNS nem tartalmaz például T7-promótert vagy bármilyen más promótert, amely képes lenne a DNS-másolat transzkripcióját vezérelni. Így ebben az esetben a promótert a beszúrt gén közelében lévő kromoszomális DNS-nek kellene biztosítania. Bár ez nem lehetetlen, gyakorlatban kevésbé valószínű, hogy ez bekövetkezik, inkább a vakcinában lévő szennyező DNS másolatból történő kifejeződés a lehetséges.

A 4. fejezetben láttuk, hogy a tüskefehérje kifejeződése összefügg autoimmun jellegű, romboló gyulladásal az érintett sejtek és szövetek ellen. A DNS másolatok által vezérelt elhúzódó tüskefehérje kifejeződés ennél fogva ennek effektusát megnyújthatja és növelheti az ilyen gyulladásos folyamatok kumulatív romboló hatását.

7. A Covid-19 mRNS oltásmellékhatások eseményeinek epidemiológiája

Margot Desbois, B.A, and Brian S. Hooker, PhD¹

7.1 Bevezetés

Az FDA először 2020 decemberében hagyta jóvá a SARS-CoV-2 mRNS vakcinák használatát sürgősségi engedélyeztetése során. Azóta, 2022 decemberéig több mint 650 millió adagot adtak be az Egyesült Államokban és közel 13 milliárdot világszerte. Az oltási program bevezetése óta egyének és egészségügyi szakemberek millió számra jelentettek be mellékhatásokat az új Pfizer-BioNTech és Moderna mRNS COVID-19 vakcinák beadása után. Annak ellenére, hogy a kormányzati egészségügyi szervek többször is állították, hogy ezek a vakcinák gyakorlatilag minden gyermek és felnőtt számára biztonságosak, számos epidemiológiai tanulmány világít rá a szignifikánsan megnövekedett gyakoriságú egészségügyi problémákra az Egyesült Államokban és világszerte. Ezek a szakértői kutatások klinikai vizsgálati adatok, passzív megfigyelési adatok, valamint prospektív és retrospektív kohorsz adatok elemzéseit foglalják magukban, amelyek közül sok közvetlenül összehasonlítja a beoltott és be nem oltott csoportokat. A tanulmányokban szereplők közé tartoznak a randomizált vizsgálati résztvevők, kórházi betegek, egészségügyi dolgozók és önkéntesek, a városi, egészségügyi rendszerből, valamint nemzeti és nemzetközi adatbázisokból származó személyek.

1 Margot DesBois egy tudományos munkatárs a „Gyermekek Egészségügyi Védelméért” (Children’s Health Defense) szervezetben. Brian Hooker a Simpson Egyetemen Biológia professzor és tudomány főmunkatárs a Children’s Health Defense-ben.

7.2. Általános mellékhatások, súlyos mellékhatások, halálok, kórházi ellátást igénylő esetek és életet veszélyeztető történések

7.2.1 Klinikai vizsgálati adatok analízise

Több kutatói csoport végzett elemzést a Pfizer BNT162b2 és a Moderna mRNA-1273 SARS-CoV-2 mRNS vakcinák randomizált, placebo-kontrollált vizsgálataiból és a mellékhatások jelentősen magasabb arányát találták a beoltott csoportokban, mint a be nem oltott csoportokban.

Cheng és mtsai. több irodalomforrást elemeztek annak érdekében, hogy megvizsgálják a különböző COVID-19 vakcinákról szóló III. fázisú klinikai vizsgálati adatokat. Az általuk feldolgozott nyolc tanulmányból, hét fajta Covid-19 vakcinából és több mint 150.000 alany vizsgálata alapján azt találták, hogy az mRNS oltások mutatták a legnagyobb kockázatot mellékhatás szempontjából a be nem oltott kontroll csoporthoz képest, mely 1.83 szoros (95% CI 1.80-1.86) és 2.16 szoros (95% CI 2.11-2.20) megnövekedett esély a mellékhatások kialakulására az első és második dózis után.

Kutatók Kophpayeh és Ansari klinikai vizsgálati adatokat tekintett szintén át, melyben öt mRNS oltási tanulmány összesen 60.000 egyént foglalt magában mind az oltási mind a kontroll csoportból (276). Megállapították, hogy az mRNS oltások 1,53-szor (95% CI 1,08-2,16) jelentenek nagyobb kockázatot a szisztémás mellékhatások tekintetében, összehasonlítva az oltatlan csoportokkal. A leggyakoribb szisztémás reakciók a láz, fáradtság és fejfájás voltak.

Fraiman és munkatársai a súlyos mellékhatásokat és nem-várt súlyos mellékhatásokat mérték fel III. fázisú klinikai vizsgálat alapján a Pfizer BNT162b2 és Moderna mRNS -1273 vakcinákkal kapcsolatosan. A leggyakoribb szisztémás reakciók a láz, fáradtság és fejfájás voltak. Minden egyes tanulmányban található súlyos mellékhatást figyelembe vettek és a Brighton Collaboration és a WHO által jóváhagyott prioritási listáról nyerték a nem- várt súlyos mellékhatásokról kapcsolatos adatokat. A súlyos mellékhatást úgy definiálhatjuk, mint

„halált, vagy életet veszélyeztető, kórházi kezelést, vagy meglévő kórházi kezelést meghosszabbító, állandó vagy kifejezett károsodást / munkaképtelenséget, kongenitális anomáliát/ születési defektust, vagy orvosi elbírálás alapján, orvosi szempontból nem elhanyagolható esemény.”

Az összesített adatok szerint a két mRNS vakcina nem-várt súlyos mellékhatás aránya 10.000 beoltott esetében 12.5 volt (95% CI 2,1-22,9). A kísérletben résztvevőknél bármely oltással beoltottak esetében 43%-kal volt magasabb a nem-várt súlyos mellékhatások kockázata, mint a kontrolloknál (kockázati arány 1,43; 95% CI 1,07-1,92).

A Pfizer kísérlet résztvevői, akik megkapták a vakcinát, 36%-kal magasabb súlyos mellékhatás kockázatot mutattak, mint a kontroll csoport esetében (kockázati arány 1,36, 95% CI 1,02-1,83; kockázatkülönbség: 18,0 per 10 000 oltott, 95% CI 1,2-34,9), ellentétben az FDA következtetésével, miszerint súlyos mellékhatások aránya „kigyenesúlyozott volt a kezelt csoporttal (277,278)”.

Ennek az eltérésnek az esetleges okai közé tartozik az FDA által használt eltérő analízis csoport és a rövidebb követési időablak. Továbbá, míg az FDA a résztvevők egész számát vették alapul számításaikhoz, addig Fraiman és mtsai elemzéseiket az összes súlyos mellékhatás száma alapján végezték.

Mind a Pfizer és mind a Moderna vizsgálatában Fraiman és munkatársai azt találták, hogy a Brighton kategórián belül a legmagasabb kockázat az alvadási zavarokban volt látható.

Fraiman és munkatársai szintén elvégezték mindkét vakcina kockázat-haszon arányának értékelését és azt találták, hogy a Pfizer BNT162b2 vakcina fokozott kockázatot jelent a súlyos nem-várt mellékhatások esetén, amely 10,1 volt 10 000 oltottra, miközben 2,3 esetben előzte meg a kórházi felvételt Covid-19 fertőzés esetén 10.000 oltottnál, összehasonlítva a placebocsoporttal. A Moderna mRNS -1273 oltásának súlyos nem várt mellékhatás aránya 10.000 oltott esetén 15.1 volt, míg 10.000 oltottnál 6.4 beteg esetében lehetett vele elkerülni a kórházi felvételt, összehasonlítva a placebocsoporttal (277).

7.2.2. Piacra kerülést követő adatok analízise

A vizsgálatokat végzők a vakcinák forgalmazását követő hónapokban farmakovigilanciai (ford. megj. gyógyszerbiztonsági) adatok analízisét végezték és bizonyos mellékhatások magasabb előfordulását vélték felfedezni.

Az FDA által szponzorált Wong és mtsai. által vezetett prospektív tanulmány az USA-ban 30 millió 65 évnél idősebb beteg biztosítási igénybenújtását vizsgálta meg 2020 decemberétől 2022 januárig (279).

A kutatók összehasonlították a legalább egy COVID-19 elleni vakcinában részesült páciensek körében megfigyelt 14 különböző kimenetelt azok várható számával, akik a COVID-19 oltásban nem részesültek és a járvány előtt hasonló kockázatú betegcsoportban szerepeltek. Heti rendszerességgel tesztelés során négy kimenetel a statisztikai szignifikancia küszöbértékét átlépte a Pfizer BNT162b2 oltást követően: tüdőembólia (PE; arányarány 1,54; vakcináció utáni 1-28 nap), akut myokardiális infarktus (AMI; arányarány 1,42; 1-28 nap), disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC; arányarány 1,91; 1-28 nap), és immun trombocitopénia (ITP; arányarány 1,44; 1-42 nap). A ráták havi változásainak korrigálása után csak a PE aránya érte el még mindig a statisztikai jelzés küszöbértékét [279].

Az oltási mellékhatások jelentési rendszerének (VAERS) a COVID-19 vakcinákkal kapcsolatosan 2020 decemberétől 2022 decemberéig több mint 2,5 millió jelentést dolgoztak fel, ami az oltásokra vonatkozóan mintegy 42 jelentés / 10 000 adagot jelent [280, 281]. Ezek közé tartozott 40 883 jelentés az mRNS COVID-19 vakcinával összefüggésben bekövetkezett halálesetekről, ami kb. 6 halálos végkimenetelt jelent százezer oltásonként. Ez több mint 45-szöröse az 1990 óta gyűjtött összes influenza vakcinával kapcsolatos halálesetekről szóló jelentéseknek.

Az EudraVigilance (Feltételezett gyógyszer mellékhatás európai adatbázisa) és a VAERS (amerikai gyógyszer mellékhatás adatbázis) 2020 és 2021 októbere közötti utolsó felmérésének adataiból, Montano összehasonlította a Covid-19 és influenza oltások mellékhatásait (282). Az Európai Betegségmegelőzési és Ellenőrzési Központtól (ECDC), az Európai Statisztikai Hivataltól (Eurostat) és az amerikai Betegségmegelőzési és Ellenőrzési Központtól (CDC) nyert adatok alapján a beadott egyes vakcinák összesített számát megbecsülte.

A halálesetek, kórházi felvételek és életveszélyes reakciók száma adott COVID-19 vakcinaszámra levetítve (beleértve az AstraZeneca, a Janssen, a Moderna és a Pfizer vakcinákat) messze meghaladta az influenza vakcináéit. Az EudraVigilance és a VAERS esetében a halálesetek számára vonatkozó jelentések 42,53-szor (95% CI 33,49-54,01) és 345,42-szer (95% CI 224,61-531,20) nagyobbak voltak, a kórházi felvételekre vonatkozó jelentések száma pedig 45,71-szer (95% CI 41,26-50,65) és 189,65-ször (95% CI 163,85-219,53) voltak nagyobbak, míg az életveszélyes reakciókra vonatkozó jelentések száma 56,13-szor (95% CI 44,51-70,78) és 196,72-szer (95% CI 147,04-263,19) voltak nagyobbak. A 7.1. táblázat foglalja össze ezeket az eredményeket.

Bár az összes COVID-19 vakcina jelentősen meghaladta az influenza vakcinához kapcsolódó kockázatot, azonban némi különbség volt az egyes oltások között. Az EudraVigilance szerint a Moderna vakcina önmagában 2,99-szeres (95% CI 2,69-3,32) halálozást, 2,77-szeres (95% CI 2,65-2,89) gyakoribb kórházi felvételt és 2,20-szor (95% CI 2,02-2,39) gyakoribb életveszélyes reakciót mutatott a Janssen oltással szemben. Azonban ez a markáns különbség nem volt látható a VAERS adatbázisban. Az influenza oltáshoz viszonyítva a legmagasabb relatív kockázat a Covid -19 oltásoknál az allergiás reakciók, aritmia, általános kardiovaszkuláris események, koaguláció, vérzések, gasztrointesztinális reakciók, szemészeti reakciók, ivarszervek érintettsége és a trombózis voltak.

ÉVR= Életet Veszélyeztető Reakció

Adatbázis		EudraVigilance			VAERS		
Esemény súlyossága		Halál	ÉVR	Kórház	Halál	ÉVR	Kórház
Covid oltás	AstraZeneca	68	135	89	—	—	—
	Janssen	33	49	35	364	289	242
	Moderna	97	108	96	403	201	195
	Pfizer	30	33	31	299	179	177
Összes Covid Oltás		43	56	46	345	197	190
Influenza oltás (referencia)		1	1	1	1	1	1

7.1 -es táblázat

A halálozás, életveszélyes reakciók (LTR) és kórházi felvétel relatív kockázatait, amelyeket a négy fő géralapú COVID-19 vakcinánál jelentkeztek, összehasonlítva az összes influenza vakcinával kombináltan 2020. decemberétől 2021. októberéig terjedő időszakra vonatkozóan. Az adatok a Montano [282] című táblázat 1-ből származnak. Az AstraZeneca vakcinát nem használták az Egyesült Államokban, ezért hiányzik a VAERS adatokból

7.2.3 Oltott vs. nem-oltott kohorsz analízis

Más kutatók is emelkedett mellékhatásokat észleltek az oltások piacradozását követően klinikai környezetben. Barda és mtsai retrospektív kohorsz tanulmánya körülbelül 800.000 oltott és nem oltott pácienszt foglalt magában Izrael egyik nagy egészségügyi szervezetében. Eredményeik szerint a 2020 decemberétől 2021 májusáig a Pfizer BNT162b2 vakcinában részesülő pácienseknél a szívizomgyulladás (kockázati arány 3,24; 95% CI 1,55-12,44; kockázatkülönbség 2,7 esemény 100 000 főre; 95% CI 1,0-4,6), nyirokcsomó-duzzanat (kockázati arány 2,43; 95% CI 2,05-2,78; kockázatkülönbség 78,4 esemény 100 000 főre; 95% CI 64,1-89,3), vakbélgyulladás (kockázati arány 1,40 95% CI 1,02-2,01; kockázatkülönbség 5,0 esemény 100 000 főre; 95% CI 0,3-9,9), és a herpesz zooster fertőzés esetében (kockázati arány 1,43; 95% CI 1,20-1,73; kockázatkülönbség 15,8 esemény 100 000 főre; 95% CI 8,2-24,2) emelkedett kockázatot észleltek a nem oltott páciensekhez viszonyítva (283).

7.2.4 Összefoglalás

Azon kutatók, akik a COVID-19 mRNS oltások követő mellékhatások körét vizsgálták, általánosságban a mellékhatások megnövekedett előfordulását találták; súlyos mellékhatásokat, ideértve a koagulációs zavarokat; tüdőembóliát, akut myokardiális infarktust, disszeminált intravaszkuláris koagulációt és immunthrombocitopéniát a 65 év felettiek körében; allergiás reakciókat; aritmiát; általános kardiovaszkuláris eseményeket; koagulációt; vérzéseket; gasztrointesztinális reakciókat; szemészeti reakciókat; ivarszervek érintettségét; trombózist; szívizomgyulladást; nyirokcsomó-duzzanatot; vakbélgyulladást; herpesz zoster fertőzést; hospitalizációt; életveszélyes reakciókat és halált.

7.3 Kardiális történések

Passzív és aktív felmérések, ill. egészségügyi kohorsz adatok alapján a gyulladásos szívbetegségek erősen összefüggnek az mRNS Covid-19 oltásokkal számos analízisben.

7.3.1 Felmérési adatok elemzése

Az mRNS Covid-19 oltás és a myocarditis (szívizomgyulladás) közti összefüggés korai dokumentálására 2021 júniusában került sor az amerikai védelmi minisztérium egyik tanulmányában, melyben 23 esetet említettek az amerikai katonaság személyzetéből 2021 január és áprilisa között (284).

2021. február 19-ei hétre a VAERS elegendő jelentést kapott súlyos mellékhatásokról ahhoz, hogy a fiatal férfiaknál kialakuló myocarditis és a Covid-19 oltások közötti ok-okozati összefüggés 95%-os bizonyossággal kijelenthető legyen (285). Ennek az egyértelmű káros hatásnak az ellenére, május 10-én az FDA kiterjesztette a Pfizer-BioNTech vakcina sürgősségi felhasználási engedélyét 14 millió 12 és 15 éves amerikai állampolgárra (286). Két nappal később a CDC jóváhagyta és ajánlotta az oltást ebben a korcsoportban (287). Május 27-én a CDC elismerte az oltáshoz kapcsolódó szívkárosodást és létrehozta a *"Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination"* (Szívizom és Szívhartya Gyulladás mRNS Covid-19 oltást követően) című weboldalt a weboldalán kijelentve [288]:

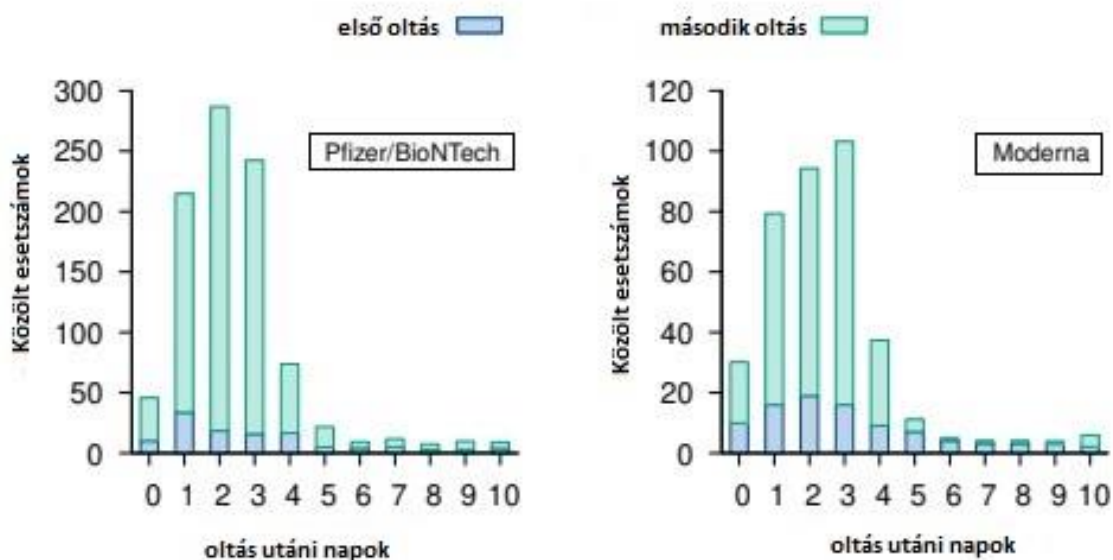
„2021 április óta nőtt a szívizomgyulladás eseteiről szóló jelentések száma az Oltási Mellékhatások Jelentési Rendszerében (VAERS).”

2020 decemberétől 2022 decemberéig több mint 4000 (~0,16%) VAERS jelentést adtak be COVID-19 vakcinákkal kapcsolatos szívizomgyulladásos esetekről, ami 100-szor több, mint az influenza vakcináknál (280, 281).

2020 december és 2021 augusztusa között Ostler és mtsai. elemzést végeztek a VAERS adatok alapján mRNS oltást követően és 1626 esetjelentést találtak, amelyek megfeleltek a myocarditis esetdefiníciójának [289]. A legmagasabb kockázat a második adag után volt a 16 és 17 év közötti fiataloknál (105,9 [95% CI 91,65-122,27] per millió adag Pfizer BNT162b2 vakcina esetében), a 12 és 15 év közötti fiataloknál (70,7 [95% CI 61,88-81,11] per millió adag Pfizer BNT162b2 vakcina esetében), valamint a 18 és 24 év közötti fiatal férfiaknál (52,4 [95% CI 45,56-60,33] és 56,3 [95% CI 47,08-67,34] per millió adag Pfizer BNT162b2 és Moderna mRNA-1273 vakcina esetében). A 7.1. ábra néhány kulcsfontosságú eredményt mutat be ebből a tanulmányból

Li és mtsai ugyanezt a vizsgálati időablakot használva (2020 decemberétől 2021 augusztusáig) elemezték az oltást követő szívizomgyulladásos és szívburokgyulladásos eseteket a VAERS adatok alapján és alacsonyabb előfordulási arányt találtak, 5,98 esetet egy millió adag vakcinánként (95% CI 5,73-6,24) [290]. Az előfordulási arány a legmagasabb volt a 12 és 17 év közötti serdülőknél, 20,94 (95% CI 19,01–23,01) eset / egy millió adag vakcina beadását követően. A jelentések gyakoribbak voltak az mRNS vakcinák második adagja után, mint az első után. Összességében, összehasonlítva az összes egyéb oltást a VAERS-ban, a két mRNS alapú Covid-19 oltás összefüggésbe volt hozható a megnövekedett szívizomgyulladás és szívburokgyulladás esélyével, ahol 2.91-szeres (95% CI 2,21–3,83) a Moderna mRNS- 1273 esetében és 5.37 -szeres (95% CI 4,10–7,04) volt a Pfizer BNT162b2 esetében.

A Moderna biztonsági adatbázisából nyert 2020 decembere és 2022 február közötti időszak adatainak analízise során Straus és mtsai. feltárták, hogy a Moderna oltás utáni szívizomgyulladásos betegek aránya a 40 év alatti férfiaknál a legmagasabb, különösen igaz a 18-24 éves korosztályra (53.76 beteg / 100.000 fő / év), mely 3.1-szer magasabb (95% CI 2,68–3,58), mint az az amerikai Egészségügyi adatbázisban található megfelelő korosztályban megbecsült érték.



7.1-es Ábra A VAERS-nak jelentett szívizomgyulladásos esetek Covid-19 mRNS oltást követően 2020 december és 2021 augusztusa között.

Witberg és mtsai. visszatekintő kohorsz-elemzése egy nagy izraeli egészségügyi rendszerben végzett több mint 2,5 millió beoltott egyén adatai alapján azt találta, hogy azok közül, akik legalább egy adag Pfizer BNT162b2 mRNS vakcinát kaptak, a myocarditis becsült előfordulási gyakorisága 2,13 eset volt 100 000 főre vetítve (95% CI 1,56-2,70). A legmagasabb előfordulás a 16 és 29 év közötti férfi betegek körében volt (10,69 eset 100 000 főre; 95% CI 6,93-14,46), mely hasonló Oster és mtsai. eredményeihez.

Nemzetközi becslések alapján Krug és mtsai. kockázat-érték elemzése a VAERS adatok felhasználásával azt találta, hogy társbetegség nélküli COVID-19-fertőzésen átesett fiúknál egy adag Pfizer BNT162b2 vakcina is több kockázatot hordozott a myocarditis/pericarditis szempontjából, mint a COVID-19 kórházi kezelésének előnye a delta hullám idején 2021-ben (293).

Chua és mtsai. visszatekintő kohorsz vizsgálata 2021 júniusa és szeptembere között azt találta, hogy az akut myocarditis/pericarditis előfordulási aránya a Pfizer Comirnaty második adagját követően 12-17 éves kínai férfi serdülőknél 37,32 eset volt 100 000 beoltott személyre (95% CI 26,98–51,25).

Kim és mtsai. a WHO VigiBase adatbázisának elemzésében összehasonlították az mRNS COVID-19 vakcinák és az influenza vakcináknál jelentkező kardialis mellékhatásokat, amelyeket 2020 januártól 2021 januárig jelentettek. Azok az egyének, akik COVID-19 mRNS vakcinát kaptak, egyes dózisra levetítve jelentősen magasabb bejelentési arányokat mutattak a hypertóniás krízis (12,72-szeres; 95% CI 2,47–65,54) és a szupraventrikuláris tachycardia (7,94-szeres; 95% CI 2,62–24,00) szempontjából, összehasonlítva az influenza vakcinával.

Az Izraeli Nemzeti Sürgősségi Orvosi Szolgálat (EMS) adataiból Sun és mtsai. azt találták, hogy több mint 25%-kal növekedett a szívinfarktus és akut koronária szindróma EMS hívások száma a 16–39 éves korosztályban 2021 januárja és májusa között, összehasonlítva a 2019–2020 évekkel. A heti sürgősségi hívások száma ebben a korosztályban szignifikánsan korrelált az első és második vakcinaadagok beadásának idejével, de nem volt összefüggésben a COVID-19-fertőzési arányokkal.

7.3.2 Beoltott vs. oltatlan kohorsz elemzések

Egy metaelemzésben, amely négy nemzeti kohorszvizsgálatot foglal magában és amelyek 2020 decemberétől 2021 októberéig tartottak és a 12 éves vagy idősebb 28 napon belüli oltásban részesült egyéneket vizsgálta Karlstad és mtsai. azt találták, hogy a szívizomgyulladás legmagasabb kockázata a második mRNS oltás után jelentkezett a 16 és 24 év közötti férfiaknál: 5,31-szeres (95% CI 3,68-7,68) a Pfizer esetében és 13,83-szoros (95% CI 8,08-23,68) a Moderna esetében, összehasonlítva a beoltatlan egyénekekkel.

Mevorach és mtsai. izraeli Egészségügyi Minisztérium adatain alapuló visszatekintő kohorszvizsgálatában azt találták, hogy a Pfizer BNT162b2 mRNS vakcina második adagja utáni 30 napon belüli myocarditis előfordulási gyakorisága 2,35-ször volt több (95% CI 1,10-5,02), mint a be nem oltott emberek körében.

Az előfordulási arány a legmagasabb a 16 és 19 év közötti férfiaknál volt, 8,96-szoros (95% CI 4,50-17,83) az incidencia itt 1 a 6.637-hez. Ez 1,64-szer magasabb incidencia arány, mint a be nem oltott populációban (1 a 10.857-hez) a kutatók számítása alapján. A második vakcinaadagot követő 30 napon belül a myocarditis előfordulása 5,34-szer (95% CI 4,48-6,40) magasabb, mint a 2017 és 2019 közötti Izraeli Nemzeti Kórházi Elbocsátási Adatbázisának alapján várható előfordulás. Ismételten a kockázat a legmagasabb a 16 és 19 év közötti férfiaknál volt, 13,60-szor (95% CI 9,30-19,20) nagyobb, 32 megfigyelt esetet jelentve, szemben a 2,35 várható esettel.

Lai és mtsai. egy Hong Kong-i egészségügyi adatbázis alapján elemezték a 12 és 18 év közötti serdülőket, mely összesen 200.000 beteget foglalt magában és a 28 napon belül Pfizer BNT162b2 oltásban részesültek mellékhatásainak megjelenési gyakoriságát vizsgálták (299).

Azon résztvevőknél akik egy adagot kaptak, 9,15-ször (95% CI 1,14–73,16) nagyobb kockázatot jelentett a szívizomgyulladás kialakulása szempontjából, összehasonlítva az oltatlan serdülőkkel és azok, akik a második adagot kaptak, 29,61-szer (95% CI 4,04–217,07) volt nagyobb kockázat. Ezenkívül a második adagot követően a beoltott serdülőknél 2,06-szoros (95% CI 1,01–4,24) nagyobb kockázata volt az alvászavarokra összehasonlítva az oltatlan serdülőkkel.

Lai és mtsai. 2021 februártól augusztusig tartó „eset-ellenőrző” tanulmányában 160 szívizomgyulladásos és emelkedett troponin szinttel bíró, ill. 1.533 kontrol beteget vizsgáltak (300). A kardiovaszkuláris betegség kockázati tényezőit ellenőrző többváltozós elemzések azt mutatták, hogy a Pfizer BNT162b2 oltásban részesülő betegeknek 3,57-szer (95% CI 1,93-6,60) nagyobb esélyük volt a szívizomgyulladás kialakulására, mint az oltatlan betegeknek. Az oltott férfiaknál az esélyek 4,68-szor nagyobbak voltak (95% CI 2,25-9,71). A kockázat nagyobb volt a második BNT162b2 adag után, mint az első után.

7.3.3. Egyéb kohorsz vizsgálatok

Goddard és mtsai. retrospektív elemzést végeztek a CDC Védőoltás Biztonsági Adatkapcsolat adatbázisa alapján, amely nyolc integrált egészségügyi ellátási rendszert foglal magában. A tanulmány együttműködésben készült a CDC Immunizációs Biztonsági Irodájának igazgatójával, Dr. Tom Shimabukuroval, valamint a CDC kollégáival, Dr. Eric Weintraub-bal és Dr. Matthew Osterrel. Megállapították, hogy a 2020 és 2022 januárja közötti időszakban a 18 és 39 éves egyéneknek, akik hét napon belül kapták meg az első vagy második Pfizer vagy Moderna Covid-19 oltását a szívizomgyulladásra vagy szívburokgyulladásra való hajlam szignifikánsabban nagyobb volt, összehasonlítva azokkal, akik 22 és 42 nappal korábban kapták meg az oltást. A Pfizer vakcina esetén az előfordulási arány az első adag után 3,02-szer (95% CI 1,03–8,33) volt magasabb, a második adag után pedig 14,30-szor (95% CI 6,45–34,85) volt magasabb, míg a Moderna vakcina esetén az előfordulási arány az első adag után 3,46-szor (95% CI 1,12–11,07) volt magasabb, a második adag után pedig 18,75-szor (95% CI 6,73–64,94) volt nagyobb.

Simone és mtsai. a Kaiser Permanente Southern California adatbázisából nyert adatok alapján egy retrospektív kohorszvizsgálatot készítettek, mely összesen több mint három millió beteget foglalt magában, akik egytől háromig mRNS COVID-19 oltást kaptak 2020 decemberétől 2022 februárjáig (302). A myocarditis kockázata a második vakcinaadagot követő 7 napon belül 10,23-szor (95% CI 6,09–16,4) volt magasabb, mint a vakcinázás előtt két évben lévő 365 napra vetített időszakban. A myocarditis kockázata a harmadik vakcina (booster) adagot követő 7 napon belül 6,08-szor (95% CI 2,34–13,3) volt magasabb. A tanulmányban nem volt statisztikailag szignifikáns kockázat az első mRNS vakcina beadását követően.

Massari és mtsai. az olasz nemzeti kórházi statisztikákat használva 2020 december és 2021 szeptember között azt találta esetsorozat vizsgálatukban, hogy a 12 és 39 éves férfiak esetében, a Moderna vakcina

beadását követő hét napon belül a myocarditis vagy pericarditis diagnózis felállításának kockázata 12,28-szoros volt (95% CI 4,09-36,83), a második adag beadása után pedig 11,91-szeres (95% CI 3,88-36,53) a referenciaként szolgáló időszakhoz képest, kivéve az első vagy második oltási adag utáni 0 és 21 nap közötti intervallumot (303).

Patone és mtsai. esetsorozat-vizsgálata a szívizomgyulladás diagnózisának felállítását vizsgálta tizennégy éves vagy annál idősebb egyéneknél Angliában 2020 decemberétől 2021 decemberéig (304). Azon férfiak akik 28 napon belül részesültek a Moderna oltás első dózisában (2.35-szeres; 95% CI 1.09-5.08), második dózisában (14.98 - szoros; 95% CI 8.61-26.07), és harmadik dózisában (3.57-szeres; 95% CI 1.48-8.64) esélynövekedést mutattak, szemben a kiindulási periódus időablakában mért esélyekkel, mely az oltás előtt és után 29 nappal volt.

A legmagasabb előfordulási arány a negyven év alatti férfiaknál 16,83-szoros (95% CI 9,11–31,11) kockázatnövekedés volt, ami a második adag oltás után 28 napon belül következett be. Emellett szignifikánsan növekedett az előfordulás minden esetben, aki Pfizer oltásban részesült, ill. a Moderna második és harmadik oltását követően, ill. nőknél az első és harmadik oltást, ill. a Moderna második oltása után, férfiaknál pedig bármely Pfizer oltást követően.

7.3.4. Összefoglalás

A szívizomgyulladás egy súlyos betegség, amely a myocardium (szívizomfal) károsodását okozza. A legnagyobb kockázat a fiatal férfiaknál jelentkezik, bár a nők is megbetegedhetnek myocarditisben. A fiatalok között bekövetkező hirtelen halálesetek közel 20%-a myocarditis következménye. Az egyéves túlélési arány 80%, míg az ötéves túlélési arány 50% (305).

A korábbi elemzések megerősítik a szignifikáns előfordulását a szívizomgyulladásnak mRNS oltást követően, leginkább serdülők és fiatal felnőtt férfiak körében. A VAERS adatbázis alapján az összes vakcinához képest, az mRNS Covid -19 oltások megnövekedett szívizom és szívburok gyulladás kockázatot mutatnak. A myocarditis incidenciája 10/millió dózis 100/millió dózis között volt. Az oltottaknál a myocarditis előfordulása az oltatlanokhoz vagy a kiindulási arányokhoz képest körülbelül kétszeres és harmincszoros között mozgott, életkor, nem és vakcinatípustól függően. Az arányok általában magasabbak voltak a második adag után, mint az első adag után.

Ezzel szemben a COVID-19-fertőzés (pozitív PCR-teszt alapján meghatározva) nem volt összefüggésbe hozható sem a myocarditisszel (korrigált veszélyarány (aHR) 1,08; 95% CI 0,45-2,56), sem a pericarditisszel (aHR 0,53; 95% CI 0,25-1,13) egy nagy retrospektív izraeli kohorszvizsgálat alapján, melybe közel 200 000 felnőttet vontak be 2020 márciusa és 2021 januárja között (306). A myocarditisen kívül az mRNS oltásban részesülő egyéneknél megnövekedtek olyan kardiológiai mellékhatások, mint a hypertenzív krízis és a supraventricularis tachycardiának (ford. megj.: szívritmuszavar egy fajtája), összehasonlítva az influenza vakcinában részesülő egyénekekkel.

7.4 Thrombotikus események

Az érrendszer és az agyi keringésben létrejövő véralvadási zavarokat mRNS oltást követően számszerűsítették és kiértékelték megfigyelési és „self-kontroll” tanulmányokban. Míg a VAERS adatok alapján a cerebrovaszkuláris események jelentése 0.1%-ot tett ki, az influenza oltáshoz képest a Covid-19 oltás esetén 60 szoros volt a cerebrovaszkuláris történések lejelentése (280,281).

Tu. és mtsai. által vezetett megfigyelési kohorsz tanulmányban szereplő összes, az akut ellátásban szereplő singapore-i közkórházban 2020 január és 2021 augusztusa között kilenc beteget találtak, akiket agyi vénás thrombosis (CVT) miatt kellett kórházba vinni az mRNS SARS-CoV-2 vakcináció után hat héten belül (Pfizer-BioNTech BNT162b2 vagy Moderna mRNA-1273) (307). Ezt levetítve durván 100.000 emberre évente 2.59-es incidenciarányt kapunk (95% CI 1,19-4,9).

Hippisley-Cox és mtsai az Egyesült Királyságban önkontrollált esetsorozat-vizsgálata kórházi felvételeket és haláleseteket elemzett egy mintegy 30 millió Covid oltásban részesülő embert magában foglaló tanulmányban, 2020 decembere 2021 áprilisa között (308). A kutatók összehasonlították az oltást követő 0-28 napos időszakot egy kiindulási időszakkal, kizárva az oltás előtti és az oltás után 28 napon túli időszakot. Egy adag Pfizer oltás beadása 1,06-szoros (95% CI 1,01 és 1,10 között, 15-21. napon) növekedett kockázattal bírt artériás thromboembolia szempontjából, 3,58-szoros (95% CI 1,39 és 9,27 között, 15-21. napon) növekedett kockázattal az agyi vénás sinus thrombosis esetén, és 1,12-szeres (95% CI 1,04 és 1,20 között, 15-21. napon) növekedett kockázattal az iszkémiás stroke-nál.

Berild és mtsai. visszatekintő önkontrollált kohorsztanulmányában a kutatók a COVID-19 oltások utáni 28 napos időszak thrombocytopeniás és thromboemboliás eseményeinek előfordulását hasonlították össze

Norvégia, Finnország és Dánia kórházi nyilvántartásaiban 2020 januárja és 2021 májusa között az oltás előtti kiindulási időszakkal (309). Megállapították, hogy a Moderna oltást követően 1,13-szorosra (95% CI 1,02-1,25) növekedett a coronaria-artériás betegség előfordulási aránya, míg a Pfizer és a Moderna oltást követően 1,12-szeres (95% CI 1,07-1,19) illetve 1,26-szoros (95% CI 1,07-1,47) volt a koagulációs zavarok előfordulási aránya (309). Emellett megfigyelték, hogy a Pfizer (1,09-szeres; 95% CI 1,05-1,13) és a Moderna (1,21-szeres; 95% CI 1,09-1,35) oltást követően megnőtt a cerebrovaszkuláris betegség előfordulási aránya is.

7.4.1. Összefoglalás

Wong és mtsai. felmérő tanulmányának eredményei mellett, amelyben összefüggés mutatható ki a Pfizer BNT162b2 oltás és a thrombotikus állapotok, úgymint tüdőembólia, disseminált intravasculáris koaguláció és immunthrombocytopenia 65 éves vagy idősebb egyéneknél-, az mRNS Covid-19 oltások még korrelációt mutatnak agyi vénás thrombosis, artériás thromboembolia, iszkémiás stroke, coronaria-artéria betegség, koagulációs zavarok és cerebrovaszkuláris betegség eseteivel is.

7.5. Neurológiai történések

Dutta és mtsai. a WHO Vigibase felmérési adatbázisának aránytalanság-elemzésében megállapították, hogy a COVID-19 vakcinák beadásával összefüggő neurológiai mellékhatások közé tartozik az ageusia, anosmia (íz és szaglaskiesés), égő érzés, szédülés, arcidegbénulás, fejfájás, érzéketlenség, álmoság, migrén, neuralgia, bénulás, parosmia (szaglástévesztés), alvás minőségének romlása, görcsroham, átmeneti iszkémiás roham (TIA—ford. megj.: minor stroke) és remegés (310).

Hosseini és mtsai. által a neurológiai mellékhatások szisztematikus áttekintése során azt találták, hogy az mRNS oltások összefüggést mutatnak a fejfájással; demielinizáló betegségekkel, ideértve a myelitis transversa, a sclerosis multiplex, és a neuromyelitis opticát; kis rostú neuropátiát; Parsonage-Turner szindrómát; Guillain-Barré szindrómát; Bell- bénulást; abducens idegbénulást; akut disseminált encephalomyelitiszt; encephalopátiát; szaglás zavart és fantoszmát; fülcsengést és cochleopathiát; nyugtalanságot; görcsrohamokat; epilepsziát; delíriumot; és cerebrovaszkuláris rendellenességeket, ideértve az agyi vénás sinus thrombosiszt, az intracerebrális vérzést, az iszkémiás stroke-ot és az átmeneti iszkémiás rohamot (311).

7.5.1. Vérzéses stroke

Patone és mtsai. felhasználva az Egyesült Királyság Nemzeti Oltási Szolgálat (NIMS) adatbázisát, 2020 december és 2021 májusa között 12 millió oltásban részesült adatait vizsgálták a neurológiai komplikációk okozta kórházi felvételek szempontjából 28 nappal az első Pfizer BNT162b2 oltás beadását követően. Összevetve a kiindulási arányokkal az oltás után 28 napos ablakot figyelmen kívül hagyva (oltás előtt és után 28 nap), az oltásban részesült betegeknél 1,38-szoros (95% CI 1,12–1,71, 15–21. napon) kockázat növekedést találtak a hemorrhagiás stroke-ot tekintetében.

7.5.2. Bell parézis (ford. megjegyzése: arcidegzsába)

Sato és mtsai a VAERS aránytalanság elemzésében, amely 2010 januárjától 2021 áprilisáig terjedt, a Pfizer és a Moderna vakcinák esetében megnövekedett Bell-bénulás előfordulást mutattak ki, 1,84-szeres (95% CI 1,65–2,06) és 1,54-szeres (95% CI 1,39–1,70) mértékben, összehasonlítva az összes többi vakcinával (313).

Shibli és mtsai retrospektív kohorsz tanulmánya adatokat gyűjtött Izrael legnagyobb egészségügyi szolgáltatójának adatbázisából 2020 decemberétől 2021 áprilisáig terjedő időszakban a Pfizer BNT162b2 mRNS Covid 19 oltással kapcsolatban, mely több mint 2,5 millió oltottat foglalt magába (314). Bell bénulás esetnek tekintették azokat, akiknél az első oltás beadásától számított 21 napon belül vagy a második oltás beadásától számított 30 napon belül megállapították a diagnózist és az adott ICD-kódolást (International Code of Diseases) elvégezték, emellett prednizon-receptet (ford. megj.: szteroid terápia) írtak fel a diagnózis felállításától számítva két héten belül (315).

A számokat összehasonlították a várható esetszámokkal, melyeknél a 2019-es évből indultak ki. Az első oltás 1,36-szoros (95% CI 1,14-1,61) növekedett kockázattal bírt Bell- bénulás szempontjából. A kockázat magasabb volt az idősebb nőknél, a 45-64 év között oltott nőknél 1,71-szeres (95% CI 1,10-2,54) nagyobb kockázat volt észlelhető, mely 2,58 eset /100 000 oltottat jelent és az 65 év feletti női oltottaknál 2,51-szeres (95% CI 1,65-3,68) nagyobb kockázat volt kimutatható, mely 4.46 eset/ 100 000 oltott.

Wan és mtsai önkontrollált és eset-kontroll analíziseket végeztek a hongkongi elektronikus egészségügyi nyilvántartások adatainak

felhasználásával annak érdekében, hogy a bentfekvő betegek körében kiértékeljék a Bell-bénulás előfordulási arányát a Pfizer BNT162b2 oltás adását követő 28 napon belül 2021 március és júliusa között. (316). Az oltás után 1.543-szoros (95% CI, 1,123–2,121) megnövekedett eséllyel alakult ki Bell bénulás a kontroll csoporthoz képest egészen 1.112 többlet esemény /100.000 előfordulásig két oltáson átesettek esetében. A kontrollokhoz viszonyítva 2,325-szoros (95% CI 1,414–3,821) növekedett esélyeket találtak a Bell-bénulásra a második adag utáni az első 14 napban. Az önkontrollált esetsorozat-analízisük, amely összehasonlította az oltás után 28 napos időszakban és az oltás utáni perióduson kívül eső kiindulási ablakban (oltás előtt és oltás után 28 nappal) jelentkező Bell bénulás előfordulását, 2.44 szoros (95% CI 1,32–4,50) megnövekedett Bell-bénulás kockázat igazolódott az oltást követő első 14 napban a második adag beadása után.

Lai és mtsai áttekintése és metaelemzése öt tanulmányt foglalt magában, amelyek számszerűsítették a Bell-bénulás incidenciáját és együttesen kimutatták, hogy az oltatlan csoportokhoz képest azok az egyének, akik a Pfizer BNT162b2 vagy a Moderna mRNA- 1273 vakcinát kapták, 1,36-szoros növekedett esélyekkel bírtak a Bell-bénulás szempontjából (95% CI 1,03–1,79) (317).

7.5.3. Sensorineurális hallásvesztés

Yanir és mtsai egy nagy izraeli egészségügyi szervezetből nyert, 2020 december és 2021 márciusi időszakra vonatkozó retrospektív kohorsztanulmányában azt találták, hogy a hirtelen szenzorineurális halláscsökkenés kockázata 1,35-szörösen növekedett (95% CI 1,09-1,65) az első Pfizer vakcinaadás után, és 1,23-szörösen növekedett (95% CI 0,98-1,53) a második adag után, összehasonlítva a 2018 és 2019-es populációban tapasztalt számokkal (318).

A pácienseket szenzorineurális halláscsökkenés eseteinek tekintették, ha az első vagy második vakcinaadás után számított 21 napon belül megállapították a diagnózist, bekódolták azt ICD-t, és továbbá prednizon-receptet írtak fel a diagnózis felállítása után 30 napon belül (43). A növekedett kockázat a legmagasabb volt az első adag után 16 és 44 év közötti nőknél (1,92-szeres; 95% CI 0,98- 3,43) és 65 év feletti nőknél (1,68-szoros; 95% CI 1,15-2,37), valamint a második adag után 16 és 44 év közötti férfiaknál (2,45-szoros; 95% CI 1,36-4,07). A hirtelen szenzorineurális halláscsökkenésben szenvedő betegek tartós halláscsökkenést és fülcsengést tapasztalhatnak.

7.5.4. Összefoglalás

A felmérési adatok azt sugallják, hogy az mRNS COVID-19 vakcinák számos súlyos immunmediált neurológiai állapothoz vezethetnek. A rövid távú elemzések a vakcinával összefüggésbe hozták a hemorrhagiás stroke-ot (1,38-szoros növekedett kockázat), a Bell- bénulást (1,36-2,51-szeres növekedett kockázat), valamint a szenzorineurális halláscsökkenést (1,35-szoros növekedett kockázat).

7.6. Immunológiai történések

Retrospektív kohorszanalízisek kimutatták, hogy az mRNS vakcinák aktiválhatják a herpes zoster fertőzést, amely övsömört okoz. Egy analízis, mely 2019 novembere és 2021 novembere közötti időszakot ölelt fel, több mint egy millió eset-kontrol párok adatait vizsgálta a TriNetX adatbázisból. Hertel és mtsai. azt találták, hogy azoknál, akik legalább egy mRNS lipid nanorészecskéket tartalmazó (LNP) vagy adenovírusvektor alapú COVID-19 vakcinát kaptak, 1,802-szer (95% CI 1,680-1,932) gyakrabban diagnosztizálták a herpes zooster-t a vakcinázástól számított hatvan napon belül, mint azoknál, akik nem kaptak COVID-19 vakcinát [319]. A tanulmányban résztvevő személyek 98,5%-a Pfizer és Moderna mRNA vakcinát kapott az összes Covid-19 vakcina közül.

Wan és mtsai önkontrollált esettanulmányában és eset-kontroll tanulmányában a Hongkongi Egészségügyi Minisztérium adatait használta fel 2021 februárja és júliusa között, és több mint egymillió Pfizer BNT162b2 vakcinát kapott személyt foglalt magában [320]. Azoknál a pácienseknél, akik Pfizer vakcinát kaptak, 5,23-szor (95% CI 1,61–17,03) és 5,82-szer (95% CI 1,62–20,91) nagyobb valószínűséggel diagnosztizálták a bárányhimlőt a kórházban az első adag beadását követően 0–13 és 14–27 nap között, illetve 5,14-szer (95% CI 1,29–20,47) nagyobb valószínűséggel a második adag beadása után 0-13 nap között, összehasonlítva az oltást körülvevő meghatározott időtartamokon kívüli bármilyen időszak adataival.

7.6.1. Összefoglalás

COVID-19 vakcinát kapott személyeknél 1,80-5,82-szer gyakrabban diagnosztizálták a herpes zoostert az oltatlan csoportokhoz vagy a kiindulási időszakokhoz képest.

7.7 Reprodukciós mellékhatások

7.7.1. Terhesség alatti klinikai vizsgálatok adatainak hiánya

Az mRNS COVID-19 vakcinákra vonatkozó sürgősségi használati engedélyekhez vezető III. fázisú klinikai vizsgálatokból kizárták a terhes és szoptató nőket (321, 322). 2021 februárjában a Pfizer-BioNTech elkezdett egy II./III. fázisú klinikai vizsgálatot, hogy felmérje a BNT162b2 vakcinájának biztonságosságát és hatékonyságát terhes nők körében, amely mindössze 349 résztvevőt foglalt magában (323). Eddig egyetlen adat sem került közzétételre ebből a vizsgálatból. A Pfizer képviselők ezt azzal magyarázták, hogy miután az USA és más kormányok a Covid -19 mRNS oltásokat 2021 közepe, vége felé hivatalosan javasolták terheseknek, ezért lecsökkent a részvétel ebben a vizsgálatban (324). A képviselők egy e-mailben írták (324):

„A csökkenő részvétel miatt a tanulmányban már nem szerepelt elegendő minta ahhoz, hogy az elsődlegesen kitűzött immunogenicitás felmérhető legyen és a világban uralkodó ajánlásoknak megfelelően ez a placebo-kontrollált tanulmány így már nem volt értékelhető. Ez a kezdeményezést az FDA-val és az EMA-val (Európai Gyógyszerügynökség) megosztottuk és egyetértettek vele.”

Az FDA által jóváhagyott Pfizer Comirnaty vakcina betegtájékoztatója (325) szerint:

„Az elérhető adatok a terhes nőknek adott COMIRNATY-ról nem elegendőek ahhoz, hogy tájékoztatást nyújtsanak a terhesség alatt adott vakcinák kockázatairól.”

Egy azonos nyilatkozat megtalálható a Moderna Spikevax vakcina FDA által jóváhagyott betegtájékoztatójában (326):

„Az elérhető adatok a terhes nőknek adott SPIKEVAX-ról nem elegendőek ahhoz, hogy tájékoztatást nyújtsanak a terhesség alatt adott vakcinák kockázatairól.”

Azonban a CDC továbbra is javasolja a COVID-19 oltást (327)

„...azoknak akik terhesek, szoptatnak, éppen gyermeket szeretnének vállalni, vagy jövőben gyermekvállalásban gondolkodnak.”

Ugyanakkor a piacra dobást követő kutatások jelentős káros hatásokat mutatnak a terhességre, a magzati kimenetelre, valamint mind a női, mind a férfi termékenységre nézve.

7.7.2 Passzív megfigyeléses elemzések

A COVID-19 vakcinákra vonatkozó összes VAERS jelentés közül 2020 decemberétől 2022 decemberéig több mint 13,000 (0,50%) jelentés érkezett menstruációs rendellenességekről (280, 281). Ez azt jelenti, hogy az influenza oltáshoz képest 1000-szer annyi menstruációs rendellenességről számoltak be vakcina dózisa levetítve a Covid-19 oltásoknál.

A Moderna és a Pfizer-BioNTech COVID-19 vakcinákkal kapcsolatosan az Egyesült Királyságban benyújtott 224,960 Sárga Kártya Jelentésből 23% (51,695) írt le menstruációs rendellenességeket (281, 328).

1998 januárjától 2022 júniusáig (329) terjedő VAERS adatokból Thorp és mtsai. elemzése kimutatta, hogy az influenza vakcinákhoz képest a COVID-19 vakcinák szignifikáns növekedést mutatnak a terhességgel és a menstruációval kapcsolatos káros eseményekben, mint például a menstruációs rendellenesség, vetélés, magzati kromoszóma-abnormitások, magzati deformitások, magzati cysticus higroma, magzati szívbetegségek, magzati szívleállás, magzati ritmuszavarok, magzati vascularis malperfúzió, magzati növekedési rendellenességek, magzati megfigyelés során mutatkozó rendellenességek, placenta trombózis, magzati halál/halva születés, alacsony amnionfolyadék, preeclampsia, koraszülés, korai burokrepedés és a koraszülött csecsemő halála.

Ezekre az eseményekre vonatkozó többletarány meghaladja a 2.0-t, mely a CDC-nél az aggodalomra okot adó érték, mindhárom normalizálási módszer esetében is: egységnyi időre, adagolt dózisa és oltott személyekre vonatkoztatva.

A VAERS adatok alapján készült publikálatlan elemzésben, amelyet 2023. április 7-én készítettek, azt mutatta, hogy az első COVID-19 vakcinák bevezetése óta 2020 decemberétől, az emberek 3,28-szor több spontán vetélést jelentettek COVID-19 vakcinák esetében, mint az összes többi vakcinára vonatkozóan a VAERS 32 éves története során (3,576 vs. 1,089 jelentés), és 13,38-szor több termékenységi problémát (19,040 vs. 1,423 jelentés) (330).

Mascolo és mtsai által végzett EudraVigilance adatelemzése több mint 3000 COVID-19 oltással kapcsolatos esetbiztonsági jelentést vizsgált,

amelyeket terhes nők nyújtottak be 2021-ben (281, 331). Azoknál a nőknél, akik mRNS oltást kaptak, összevetve azon terhes nők jelentéseivel, akik nem-mRNS vakcinában részesültek majdnem hússzorosa volt a magzati halál aránya (0,81% vs. 0,07%); magasabb volt a halva születések aránya (0,22% vs. 0,17%); majdnem kilencszerosa volt a terhesség alatti vérzések aránya (0,62% vs. 0,07%); több mint háromszorosa volt a magzati rendellenességek (2,5% vs. 0,71%) és a veleszületett rendellenességek (0,11% vs. 0,03%) aránya; majdnem négyszerosa volt a koraszülöttek aránya (0,64% vs. 0,17%); és kétszerosa volt az újszülött halálozás aránya (0,06% vs. 0,03%).

7.7.3 Menstruációs felmérések elemzése

Lee és mtsai. felmérése több mint 39,000 nőt foglal magában, akik 2021 áprilisa és június között kaptak COVID-19 vakcinát. Azt találták, hogy a rendszeresen menstruáló nők 42%-ában erősebb volt a vérzés, mint általában (332). Azon válaszadók között, akiknél a menstruáció nem volt rendszeres, 71 %-ban a hosszú hatású fogamzásgátlók használóknál és 66%-ban a posztmenopauzában lévő nőknél alakult ki áttöréses vérzés.

Parotto és mtsai. jelentős növekedésről számoltak be a páciensek által bevallott decíduális vérzés (ford. megj.: teljes méhnyálkahártya leválása együlésben) gyakoriságáról, összesen 292 esetben, mely 4.83% -os arány a 6000 válasz adó nő közül, mely vizsgálat 2021 május és december között folyt, szemben a pandémia előtt 40 esettel az elmúlt száz évben összesen (333).

7.7.4 Oltottak szemben a nem oltottak kohorsz vizsgálata

DeSilva és mtsai. részletezte a CDC által finanszírozott visszatekintő párosított kohorsz tanulmányukat levélben a New England Journal of Medicine szerkesztőjének (334).

Nyolc Vakcina Biztonsági Adatgyűjtő helyről 16 és 49 éves terhes nők szerepeltek 2020 december és 2021 július között. Ezen hölgyek közül, 32.794 (72.5%) részesült két dózis mRNS oltásban. Azon terhes nők, akik bármely Covid oltást kapták, összehasonlítva a nem oltott párjukkal, 2,85-ször (95% CI 1,76- 4,61) voltak gyakrabban lázasok, 2,24-szer (95% CI 1,71-2,93) gyakrabban tapasztaltak általános rosszullétet vagy fáradtságot, 1,89-szer (95% CI 1,33-2,68) gyakrabban jelentkezett helyi reakció és 2,16-szor (95% CI 1,42-3,28) gyakrabban tapasztaltak nyirokcsomó duzzanatot. A tanulmány szerzői nem találtak különbséget a súlyos akut mellékhatásokban és a 42 napos megfigyelési időszak nem

volt elegendő ahhoz, hogy az anyára vagy a csecsemőre nézve a hosszú távú hatásokat ki lehessen értékelni.

Sadarangani és mtsai. kikérdezésen alapuló kohorsz tanulmánya több mint 90 000, hét kanadai tartományból származó 15 és 49 év közötti terhes és nem terhes nőt foglalt magában, melyek közül több mint 3000 terhes nő kapott két adag mRNS vakcinát (335). A terhes és egyben oltott nőknél 4,4-szer volt nagyobb az esélye (95% CI 2,4–8,3) jelentős egészségügyi eseményre a második adag Moderna mRNA-1273 oltás felvétele után 7 napon belül, összehasonlítva a terhes nem oltott kontrollokkal, kivéve az első adag Moderna vagy bármely Pfizer BNT162b2 adag felvétele után. A terhes nők esetében a leggyakoribb jelentős egészségügyi események az mRNA-1273 második adagja után a rossz közérzet vagy általános rosszullét, izomfájdalom, fejfájás vagy migrén és légúti fertőzések voltak. A többváltozós analízisben kiderült a korcsoportokhoz igazítva, hogy 2.4 szerez (95% CI 1.3-4.5) megnövekedett arányban mutatkoznak szignifikáns egészségügyi események hét napon belül az mRNS oltás második adagja után, összehasonlítva a kontrol csoporttal.

Dick és mtsai. visszatekintő kohorsz tanulmányában 5618 nő vett részt, akik 2020 december és 2021 július között születték meg gyermekeiket Izrael egyik nagy, harmadik progresszivitási szintű egészségügyi központjában. Azok között, akiket vagy a Pfizer BNT162b2 vagy a Moderna mRNA-1273 vakcinával oltottak be a második trimeszterben, 1,3-szor volt nagyobb az esélye a koraszülésnek, mint azoknál, akik nem voltak beoltva (8,1% vs. 6,2%; $p < 0,001$). Ez az összefüggés fennmaradt a lehetséges zavaró tényezők korrigálása után is, 1,49-szeres (95% CI 1,11-2,01) nagyobb eséllyel. Dick és mtsai. későbbi tanulmányában (337), a háromszor átesett Pfizer BNT162b2, vagy a Moderna mRNA-1273 COVID-19 oltáson átesett terhes nőknél 2021 és október között vizsgált időszakban, 2,96-szoros eséllyel voltak hajlamosabbak az utószülési vérzésre, mint az oltatlan terhes nők (9,5% vs. 3,21%; $p < 0,001$). Ezenfelül a gyakorló orvosok 1,47-szer gyakrabban diagnosztizáltak terhességi diabéteszt, az oltatlan terhes nőkkel szemben (12,2% vs. 8,3%; $p = 0,02$).

7.7.5 Férfi fertilitás vizsgálat

Gat és mtsai. kis tanulmányában, amelyben 37 spermadonor vett részt, az oltás utáni 75 és 125 nap közötti periódusban a kutatók azt találták, hogy a Pfizer BNT162b2 vakcinával történő oltást követően a spermium koncentrációja 15,4%-kal csökkent (95% CI -25,5% és -3,9% között, $p = 0,01$), míg az életképes spermiumok teljes száma 22,1%-kal volt kevesebb (95% CI -35% és -6,6% között, $p = 0,007$). 145 nap után

is mind a spermium koncentrációja, mind a teljes mozgó spermiumok száma csökkent maradt a kiindulási értékekhez képest 15,9%-kal (95% CI -30,3% és 1,7% között) illetve 19,4%-kal (95% CI -35,4% és 0,6% között). Azonban ezek az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak a magas változékonyság és a kis mintavétel miatt. Az eredmények nem támasztják alá a szerzők azon állítását, hogy a sperma paramétereinek normalizálódása nyilvánvaló lenne.

7.7.6. Összefoglalás

Ezeknél, a nem tesztelt termékek piacadobása után elvégzett vizsgálatok, felmérések és retrospektív kohorsz vizsgálatok együttese, aggasztó irányokat vetnek fel a menstruációs zavarok, rossz kimenetelű terhességek, magzati károsodások és csökkent férfi fertilitás szemponjtából. Ezen jelentések csak a felszínt érintik a rövid és hosszú reprodukzív hatásokról, mivel ezen hatásokat nem mérték meg és nem kerülte rögzítésre a szakmailag ellenőrzött irodalomban.

7.8. Következtetés

Bár ritkák azon nagyméretű epidemiológiai tanulmányok, amelyek pénzügyi érdekektől mentesek és közvetlenül összehasonlítják az egészségügyi eredményeket a beoltott és be-nem oltott csoportok között, az elérhető bizonyítékok kezdenek egy aggasztó képet festeni az okozott betegségekről, a rokkantságról és a halálról a COVID-19 mRNS vakcinák beadását követően. Ezek elsősorban mindössze rövid távú hatások, az oltás beadásától számított napoktól hat hétig. Hónapokig, évekig és évtizedekig is eltarthat, amíg ezeknek a toxikus biológiai anyagoknak a hatása megnyilvánul a krónikus szív-, trombotikus idegrendszeri, immun-, reprodukzív és egyéb szervi elváltozásban. Annak ellenére, hogy több tucat szakértő által felülvizsgált cikk már jelentős káros hatásokat mutatott ki a COVID-19 mRNS vakcinákról, a CDC továbbra is azt állítja, hogy ezek az oltások biztonságosak. 2022 decemberétől a CDC javasolja a COVID-19 vakcinákat „mindenki számára, aki 6 hónapos vagy annál idősebb, és a booster adagot minden 5 évnél idősebb személynek, aki erre jogosult”;. Függetlenül attól, hogy a kormányzati egészségügyi szervek elismerik-e vagy sem, az epidemiológiai kutatások folytatódni fognak, hogy megvilágítsák ezeknek a mRNS injekcióknak a férfiak, nők és gyermekek egészségére mért romboló hatását.

8. fejezet AIDS és HIV: Az orvostudomány meghamisításának és aláásásának tervezete

„Ha valaha történt korai ítélet előreláthatóan katasztrofális eredményekhez vezető esetben, akkor az a HIV/AIDS hipotézis volt annak következményeivel. Tudományos bizonyítékok hiányában tettek bejelentését a nagyközönség előtti sajtótájékoztatón egy amerikai kutatók által ellopott „francia” vírusról, melyről korai összetett és zavarodott hivatalos viták zajlottak. Azonban világszerte a tudományos erőfeszítés továbbra is képtelen a HIV okozta AIDS oksági bizonyítékát igazolni, képtelen úgy, hogy több mint 10 évet és dollár milliárdokat áldoztak rá és így sem történt előrehaladás sem a megelőzésben sem a terápiában, közepette annak, hogy az AZT gyógyszernek hatékonyságában ellentmondások egyre csak nőnek. A HIV/AIDS hipotézis egyszerűen ez marad: egy ingatag teória, ahol nincs bizonyíték a HIV és az AIDS közötti ok-okozati összefüggésre. "Ingatag" azt mondom, mert sok HIV-pozitív eset van, amely nem AIDS és sok AIDS-eset van, amely nem HIV és mert az AIDS önmagába zárt meghatározása (nincs HIV = nincs AIDS) minden korrelációt értelmetlenné tesz eleve (az AIDS-es betegeket, akiknél nincs HIV, a CDC hivatalosan nem sorolja az AIDS-vel rendelkezők közé).”

A könyv előszavát Dick Strohman professzor, a UC Berkeley egyetemről írta, és a könyv címe: *"Fertőző AIDS: Megtévesztettek minket?"* Peter Duesberg professzor által (340).

Az 1980-as és 1990-es évek AIDS-i hisztériája fontos a COVID-19 története szempontjából, mert akkor került sor a mai világot irányító globális kormányzati intézményi, gyógyszeripari infrastruktúra létrehozásra. Az AIDS során érintkeztem először a korrózió, dogmatikus tudománnyal. Az 1980-as években voltam tanúja annak, hogy egy kritikus ponton hirtelen megszűnik az AIDS-vel kapcsolatos szabad és nyílt tudományos kutatás lehetősége, amikor a tágabb szemléletű, kreatív gondolkodás elengedhetetlen lett volna. Barátokat és kollégákat vesztettem el, amikor kérdéseket vettem fel az AIDS feltételezett fertőző jellegével kapcsolatban.

Reagan elnök első hivatali ideje egybeesett az AIDS első négy évével. Az adminisztrációja hallgatott az AIDS-ről egészen 1984. április 23-ig, amikor sajtótájékoztatót hívtak össze annak érdekében, hogy megelőzzék, hogy a demokraták az AIDS-t kampánytémává tegyék. Margaret Heckler, az Egészségügyi és Humán Szolgáltatások Minisztériumának (HHS) titkára bejelentette, hogy Dr. Robert Gallo, a Nemzeti Rákkutató Intézet kutatója felfedezett egy retrovírust, amit később HIV-nek neveztek el és amely

valószínűleg az AIDS okozója. (Másnap a "valószínű" szó elhagyásra került.) A Reagan adminisztráció két év alatt ígért vakcinát. Hat adminisztrációval később még mindig várunk rá!

Gallo felfedezése, mely szerint az AIDS-et vírus okozza, minden érdeklődő tudóst meglepett világszerte. Erről egyetlen szó sem jelent meg semmilyen tudományos vagy orvosi folyóiratban, ill. egyetlen tudományos találkozón sem került megvitatásra a sajtótájékoztató előtt. Anthony Fauci, a frissen kinevezett Allergia- és Infektológiai Nemzeti Intézet (NIAID) igazgatója, az AIDS okozta riadalmat felhasználta a "*tudomány sajtóközlemények révén*" módszer tökéletesítésére. Fauci által felülvizsgált tudományos kutatás és vita gyorsan elvezetett egy általa létrehozott hamis AIDS forgatókönyv kialakulásához, ami máig dogmának számít.

----- Az AIDS fertőző

----- Az AIDS szexuális úton terjed

---- Az AIDS-et a HIV vírus okozza

---- AZ AIDS Afrikából ered

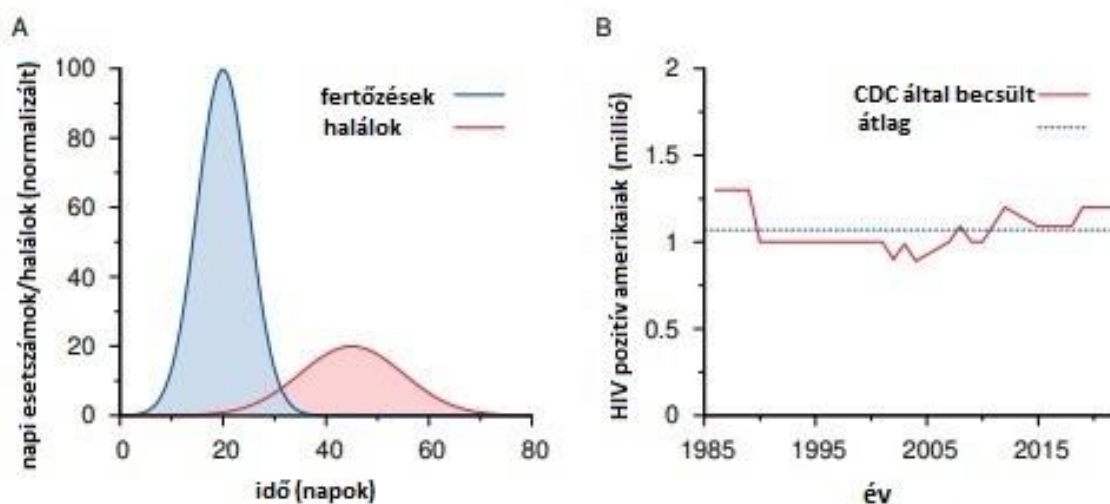
---- AZ AIDS elkerülhetetlenül halálos

Azonban egyik állítás sem igaz (340, 341)!

Egy tudományos elmélet mindig megváltoztatható - bármikor, "valami jobb" kerülhet a helyére. A tudós feladata az, hogy folyamatosan keresse azt a "valami jobbat" és felismerje, amikor megjelenik. Egyén vagy csoport által felvetett adekvátabb elméletet, a valóság jobb megértése érdekében a többi tudós általánosan üdvözlí és nyílt kihívásként kezeli. Egy valóban kiváló elmélet megkérdőjelezése csak még jobbá teszi azt és eközben feltárja a versengő elméletek hiányosságait. Legalábbis így kellene működnie a tudományos fejlődésnek; de sajnos az intézményes tudomány nagyrészt elpusztította ezt az ideált.

Az állam, a nagyvállalatok és az egyetemek összefonódása, amelyről Eisenhower elnök figyelmeztetett 1961-ben, most már uralja a világot. Ez a szupranacionális hálózat megvédi a status quo-t a kisebbségi vélemények és hangok elnémításával, a megkérdőjelezhetetlen, nem korrigálható és visszavonhatatlan dogmák felállításával. Láttam az intézményes despotizmust, amely büntet, üldöz, kínoz és elnémít mindenkit, aki kétségbe vonja a tudományos és különösen az orvosi

dogmákat. Az információ ellenőrzése és annak szervezett terjesztése olyan széles körű és általános, hogy lehetetlen az emberek számára tudni, mi történik valójában - mi igaz és mi nem.



8.1-es Ábra

Farr-féle akut fertőző betegségek törvénye, HIV-fertőzéseknek hosszú távú tendenciája az Egyesült Államok népességén belül.

A: A fertőzések száma emelkedik, ahogy egy új kórokozó terjed egy immunitással nem rendelkező populációban, de a szám hamarosan csökken, ahogy az eddig még nem fertőzött fogékony egyének száma csökken. A halálozás hasonló időbeli menetet követ, de alacsonyabb számban és bizonyos késleltetéssel, amely a betegség természetes lefolyásától függ. **B:** Az HIV-fertőzések időbeli menete az Egyesült Államok népességében az CDC becslései szerint [342].

8.1 Az AIDS nem viselkedik úgy, mint egy új fertőző betegség

Az AIDS nem úgy viselkedik, mint egy fertőző betegség (340, 341). A fertőző betegségek nagy része nem tesz különbséget a nemek vagy fajok között. Valahogy az AIDS igen. Továbbá az új fertőző betegségek nagyon gyorsan terjednek a populációban, elérnek egy csúcsot, majd gyorsan csökkennek, és egy harang alakú görbe alakul ki hetek vagy hónapok alatt (lásd a 8.1. ábrát). Ez a Farr-féle Fertőző Betegségek Törvénye (340, 266. oldal).

Arra tanítottak bennünket, hogy egy HIV-fertőzésnél évekbe, sőt akár több mint egy évtizedbe is telhet, hogy klinikai AIDS-t okozzon (340, 156. oldal,

297. oldal). A CDC azt állítja, hogy évente körülbelül 50 000 új HIV-fertőzés jön létre az USA-ban (343, 344). Azonban 1986 és 2022 között - egy 37 éves időszak alatt! - körülbelül állandóan 1 millió amerikai "él HIV-vel" (lásd a 8.1B. ábrát). Ez csak akkor történhet meg, ha minden évben azonos számú HIV-pozitív amerikai hal meg.

8.2 AIDS és a kábítószer abúzus

A két klinikai állapot, mellyel kezdetben az AIDS-et definiálták az immunhiány és a Kaposi szarkóma volt. Legalább két évvel 1984 előtt a CDC tisztában volt azzal, hogy ez a két betegség a meleg férfiak körében gyakori, előfordulása szorosan kapcsolódik a meleg életmódhoz, különösen a rekreációs kábítószeresek, azon belül is a popperek túlzott használatához (345, 346). A popper-eket, mint fürdőházi afrodiziákumokat és izomlazítókat, orron vagy szájon keresztül belelegezték a homoszexuális férfiak, hogy megkönnyítsék az anális szexet. A popperek - kémiai nevükön alkil-nitritek - erős kémiai reaktivitásúak és kifejezetten karcinogének. Mint szerveskémikus, még egy vegyvédelmi elszívóban sem nyitnék ki egy üveget abból a „cuccból”.

John Lauritsen meleg AIDS-aktivista, író és újságíró, 2022 március 5-én hunyt el. Az 1980-as évek elején figyelmeztetéseket kezdett terjeszteni a meleg közösségekben a rekreációs drogok veszélyeiről. 1985. február 14-én Lauritsen publikálta az első AIDS-ről szóló cikkét a Philadelphia Gay News-ben: "*A CDC táblázatai elrejtik az AIDS és a drogok közti kapcsolatot*". Kimutatta, hogy a CDC elrejtí a poppers és a Kaposi-szarkóma közötti kapcsolatot. 1993-ban Lauritsen könyvet jelentetett meg "*Az AIDS háborúja: propaganda, haszonlesés és népirtás az orvosi-ipari összefonódásból*" címmel (347), amely az 1985-ös időszakra visszatekintő fő írásainak gyűjteménye az AIDS-ről és tartalmazza a fent említett cikket is.

A meleg férfiak esetében publikált AIDS-vel kapcsolatos tanulmányok arra utalnak, hogy a szexuális orientáció mellett valami közös faktor áll még a háttérben. Kábítószer-függők voltak - nem feltétlenül intravénás kábítószeresek használói, de mindazonáltal rendszeresen és általában nagy mennyiségben használtak különféle egészségtelen vegyi anyagokat, ideértve a nyugtatókat (barbiturátum-szerű nyugtatók), kokaint, nitrát inhalátorokat (poppers), etil-kloridot, amfetaminokat, barbiturátokat, stimulánsokat és depresszánsokat stb. Lauritsen mindent megtett annak érdekében, hogy felhívja a meleg közösségek figyelmét ezeknek a kábítószereseknek a veszélyeire, de ahogyan hamarosan rájött, az üzenetére kialakult széles körű ellenségeskedés azt jelentette, hogy csak

a meleg sajtóban tudott publikálni és azt is csak annak egy kis csoportjában.

8.3 A HIV/AIDS hipotézis tudományos kritikája Peter Duesberg által

1987-ben Lauritsen tudományos támogatást kapott a HIV/AIDS hipotézis iránti kételyeihez. Peter Duesberg professzor, a Berkely Kaliforniai Egyetem virológusa és a Tudományos Akadémia tagja egy cikkben - mellyel Peter Magee, a rangos Cancer Research folyóirat szerkesztője bízta meg- megállapította, hogy az HIV nem elegendő ahhoz, hogy AIDS-t okozzon. Lauritsen interjút készített Duesberggel a New York Native 1987. július 6-i kiadásában. Duesberg elmagyarázta, hogy olyan vírusok, mint az HIV, általában nem ölik meg a sejteket és még ha a HIV sejteket ölne is meg, annyira kevés sejtet fertőz meg, hogy a sejtek elhalással járó hatása nem jelentene komoly egészségügyi következményt az egyén számára.

Egy 1994-es értékelésben Lauritsen „*The AIDS War*” című könyvével kapcsolatban Mike Chappelle azt mondta (348):

„Az ember azt várhatná, hogy olyan rangos tudós, mint Duesberg, következtetései - hogy az HIV nem okozhat AIDS-t (és e téma más változatai, amelyeket egyre több más tudós tett közzé) - mostanra már címlapokra kerültek volna. Azonban kevés kivétellel (kiemelkedően a londoni Sunday Times), ez nem történt meg. Mindazonáltal a HIV és az AIDS közötti kapcsolat megszakadása végül lehetővé tette Lauritsennek, hogy különleges következtetésére jusson, miszerint az AIDS nem létezik.”

Az AIDS első 10 évében az Egyesült Államokban tízből kilenc esetben férfiaknál fordult elő: főként meleg férfiaknál és heteroszexuális intravénás kábítószer-használóknál. Még azután is, hogy a CDC 1993-ban hozzáadta a méhnyakrákot az AIDS-t meghatározó betegségek listájához, az amerikai nők továbbra is makacsul vonakodtak attól, hogy AIDS-t kapjanak. Például 1997-ben - az utolsó évben, amikor a CDC statisztikákat közölt az AIDS-t meghatározó betegségekről - a méhnyakrák csak az összes AIDS-eset 1%-át tette ki (349).

Az AIDS nyilvánvalóan nem fertőző. Olyannyira hihetetlen, amennyire az hogy, még nem született olyan tudományos tanulmány -sem megtervezve, sem lefolytatva, amely megállapítaná, hogy az AIDS – vagy akár HIV - szexuálisan terjed-e. A bizonyíték hiányában az AIDS és az HIV szexuális úton történő terjedése axiómatikus "igazsággá" vált.

8.4 A HIV nem szexuálisan terjed

A retrovírusokról szóló irodalom, amelyhez a HIV is tartozik, több mint száz évre nyúlik vissza (340, 341). Minden ember és állat a Földön 50-től 100-ig vagy akár ezer inaktív retrovírust hordoz a genomjában (350). Megbecsülték, hogy az emberi genom akár 8%-a is retrovírusokból áll (351). Több mint 3000 különböző retrovírust kategorizáltak és mindeddig egy sem bizonyult olyannak, amely betegséget okozna az emberekben.

Legalább 70 éve tudják a tudósok, hogy a retrovírusok nem ölik meg azokat a sejteket, amelyeket megfertőznek és nem terjednek szexuálisan (340). A retrovírusok annyira nem vihetők át szexuálisan, hogy a rá jellemző spektrumú retrovírussal bíró különböző rágcsálók törzseit keresztezhessük és sosem adják át a másik törzset szexuális partnereiknek. Ez igaz az emberekre, az emberszabásúakra, a majmokra és a macskákra is.

A laboratóriumi állatoknál használt kísérleti HIV sosem bizonyultak szexuálisan átvihetőnek a vírusmentes szexuális partnerekre. Az eddig legjobban kontrollált emberi tanulmány, amely megpróbálta mérni a HIV heteroszexuális átadásának hatékonyságát, Nancy Padian és kollégái által született (f352). Ennek a tízéves tanulmánynak a legmegdöbbentőbb eredménye az volt, hogy egyik HIV-negatív szexuális partner sem vált HIV-pozitívvá évekig tartó, HIV pozitív partnereivel történő védekezés nélküli szexuális együttlét után. Ismétlem, egyetlen HIV-negatív szexuális partner sem lett pozitív a tízéves tanulmány során. Tehát az észlelt átadási hatékonyság NULLA volt!

Azonban annak érdekében, hogy elkerüljék a HIV szexuális átvitelének nullaként történő jelentését Padian és kollégái azt feltételezték, hogy a tanulmányukban szereplő HIV pozitív szexpartnerek a tanulmányba történő belépés előtt váltak pozitívvá szexuális kapcsolat révén. A feltételezést felhasználva becsléseket készítettek arról, hogy egy HIV-negatív nőnek 1000 alkalommal kell szexuális kapcsolatot létesítenie HIV-pozitív férfiakkal, mielőtt maga is HIV-pozitív lenne. Még megdöbbentőbb módon azt becsülték, hogy az HIV-negatív heteroszexuális férfiaknak 8000 szexuális érintkezésre lenne szükségük ahhoz, hogy HIV-pozitívvá váljanak. Gyakorlatilag azonos számokat jelentettek mások is (350, 353, 354).

Ezek a számok alapján a CDC becslése, miszerint "egymillió amerikai él HIV-vel", hatalmas problémát vet fel a HIV feltételezett szexuális átvitelére vonatkozóan. Mivel az AIDS riadalom idején körülbelül 280 millió férfi és nő élt az USA-ban, egy HIV-negatív nőnek átlagosan 140.000 alkalommal

kellene véletlenszerű szexuális kapcsolatot létesítenie ahhoz, hogy HIV-pozitívvá váljon és egy férfinak nyolcszor ennyiszer.

Az ilyen abszurdan magas számú szexuális kapcsolat még a prostituáltak számára is megközelíthetetlen. Ebben a kontextusban érthető, hogy még a prostitúciót sem sorolja az Amerikai Központi Betegségellenőrzés (CDC) az AIDS kockázati kategóriái közé. Root-Bernstein szerint (355) *"egy kezemen megtudom számolni azoknak az amerikai és európai heteroszexuálisoknak a számát, akik szexuális kapcsolatban álltak prostituálttal és akiknek nincsenek más elismert kockázati tényezői (pl. kábítószer abúzus), majd később HIV ellenanyagot termeltek volna."*

Az amerikai nem kábítószer-használó prostituáltaknak nincs nagyobb kockázata az AIDS fertőzésre, mint más nőknek (356). Ugyanez igaz Németország, Zürich, Bécs, London, Párizs, Pardenone (Olaszország) és Athén prostituáltjaira is (357-361).

8.5 Kary Mullis kutatása azon bizonyítékért, hogy a HIV okozza az AIDS-et

1988-ban Kary Mullis-nek, az 1993-as kémiai Nobel-díj nyertesének, a polimeráz láncreakció (PCR) feltalálójának irodalmi hivatkozásra volt szüksége annak alátámasztásához, amit éppen megírt: *"A HIV valószínűsíthető okozója az AIDS-nek."* Egyszerűen csak citálni szeretne volna azt a személyt, aki azt bizonyította, hogy a HIV valóban az AIDS „valószínűsíthető oka”.

Hamarosan rájött nagy döbbenetére, hogy azok az egyének, akiket felterjesztettek Nobel-díjra- nem rendelkeztek nevekkel. 1994-ben Mullisnak lehetősége nyílt megkérdezni Luc Montagnier-t, a HIV felfedezőjét, kit kell idéznie. De még Montagnier sem tudta. 2000-ben maga Montagnier is elvetette az AIDS dogmájának központi szerepét, nevezetesen azt, hogy az HIV okozza az AIDS-et (362).¹

¹ Fontos, hogy Montagnier a HIV felfedezésért kapott Nobel díjat 2008-ban,- nem azért mert bebizonyította volna, hogy a HIV AIDS-et okoz.

Mullis egyre hangosabb kritikusa lett Anthony Fauci AIDS-el kapcsolatos félrevezetésének és azoknak, akik a PCR-tesztek használatát támogatták a vírusok kimutatására és más fertőző betegségek diagnosztizálására. Egy interjúban a London Sunday Times-nak Mullis így nyilatkozott (363):

„Nem találok egyetlen virológust sem, aki hivatkozásokkal tudná alátámasztani, hogy az HIV a valószínűsíthető oka az AIDS-nek. Egy ilyen fontos kérdésben kellene lennie valamilyen tudományos dokumentumoknak, kutatási iratoknak, melyeket olyan elérhető emberek írtak, akik ezt igazolni képesek. De ők nem elérhetőek. Ha megkérdezel egy virológust ezekről az információkról, válasz helyett dühös reakcióval szembesülsz.”

Mullis 2019. augusztus 7-én hunyt el, éppen azután, hogy a PCR-tesztelés elindította a globális COVID-19 csalást.

2020 áprilisában Montagnier arra a következtetésre jutott, hogy a SARS-CoV-2 laboratóriumban lett létrehozva, mert HIV genetikai szekvenciáit illesztették be a túske fehérjét kódoló génbe (364). Montagnier 2022. február 8-án hunyt el, mindössze 8 hónappal azután, hogy bírálta a Covid-19 elleni globális nyomást (365).

8.6 A disszidens keresztre feszítése

Duesberg támadása a HIV okozati szerepére teljesen válasz nélkül maradt a tudományos irodalomban - egy hallgatólagos beismerés jött létre a tudósok között, hogy az ő érvei legalábbis meggyőzőek és valószínűleg megcáfolhatatlanok. Mint az AIDS dogmájának a legmagasabb szinten akkreditált, következetes és hatékony kritikusa, Peter Duesberg Anthony Fauci „halállistájának” élén állt. Az Egyesült Államok Egészségügyi és Humánegészségügyi szerve (HHS) úgy döntött, hogy "megfékezi" Duesberg ötleteit, annak érdekében, hogy felfedezése ne kerüljön nyilvánosságra. 1987. április 28-án, két hónappal azután, hogy Duesberg Cancer Research című cikke megjelent, Chuck Kline az Egészségügyi és Humánegészségügyi Intézet titkárságától kiadott egy "Médiafigyelmeztetést" [366]

„Az NCI (National Cancer Institute) támogatott tudósa, Dr. Peter Duesberg a kaliforniai/Berkeley-i egyetemről, publikált egy cikket egy tudományos folyóiratban, amely arra a következtetésre jut, hogy Dr. Gallo és Dr. Montagnier által azonosított HTLV-III/HIV vírus nem az AIDS okozója, és hogy a betegséget "még mindig azonosítatlan ágens" okozza, amely akár lehet, hogy nem is vírus.

Megmagyarázhatatlan módon a cikk a Cancer Research március 1-jei számában jelent meg és nem szerepel specifikus hivatkozás Dr. Robert Gallo-ra, sem másokra, de senki a Minisztériumban vagy a hírügynökségek közül nem volt tudatában ennek, amíg egy New York-i meleg kiadvány nem hozta nyilvánosságra április 27-én hétfőn. Dr. Duesberg nagyra értékelt kutató 17 éve retrovírusokat és onkogéneket kutat az NCI-nél. Ő a részleg "kiváló kutatója" díjazottja. A cikk láthatóan átment a normál előzetes közzétételi folyamaton, azonban az NIH-nél fel kellett volna tűnnie a hivatkozás hiányának.

Drámaíró, meleg aktivista és az Egészségügyi Minisztérium kritikusa, Larry Kramer jelenleg a média figyelmét próbálja felhívni erre, de még igazán nem vették komolyan. Tudom például, hogy beszélt erről Tom Brokaw-nak. Egy hívás érkezett a CDC-hez a Newsdaytől és egyelőre egy sem a sajtóirodába. Nyilvánvalóan rengeteg vitát fog generálni ez a kérdés (ha ez nem a vírus, hogyan tudjuk, hogy a vérkészlet biztonságos? Hogyan tudunk bármit is a terjedésről? Hogyan lehettek ennyire buták, és miért higgyünk nektek újra?), és fel kell készülnünk a válaszáadásra. Már kértem az NIH közszolgálati részlegét, hogy kezdjen el ebben kutakodni.”

továbbítva :

A miniszter,

Miniszter helyettes,

a Kabinetfőnök, az Egészségügyi Minisztérium főtitkára,

Közegészségügyi főorvos,

a Közügyekért felelős államtitkár,

a Fehér Ház

Az II. világháború óta - különösen az utóbbi évtizedekben - a viták elfojtása és az eltérő vélemények üldöztetése szinte minden jelentős tudományterületen elterjedt az Egyesült Államokban. Különösen virulens ez az úgynevezett biomedikai tudományok területén. Több mint három évtizeden keresztül a Nemzeti Egészségügyi Intézet (NIH), a Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) és a Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (CDC) minden rendelkezésre álló eszközt felhasznált arra, hogy megbüntessék vagy legalábbis elhallgattassák Duesberg professzort álláspontjának rendíthetetlen fenntartása miatt. A HIV kérdéskört megelőzően Duesberget, mint magas rangú rákkutatót folyamatosan

támogatta az NIH és még az áhított „Kiemelkedő Kutató” ösztöndíjat is megkapta. Duesberg 1987-ben, a Cancer Research-ben megjelenő AIDS dogmát megkérdőjelező cikkének megírását követően rendkívül gyorsan veszítette el az összes kormányzati finanszírozási támogatást. Az 1990-es évek eleje óta nem volt új diplomás hallgatója. Néhány kiemelkedő tudományos folyóirat befejezte cikkeinek publikálását. A fix állása miatt Duesberget nem lehetett kirúgni, ezért a Berkeley-i Kaliforniai Egyetem folyamatosan perifériára szorította, megalázta és büntette Duesberget, abban reményben, hogy önként távozik.

8.7. AIDS Afrikában

Az emberek többsége nincs tisztában azzal, hogy a Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (CDC) - és az ő vezetését követő WHO - két teljesen különböző AIDS-járványt határozott meg. Egy meghatározás született Amerikában, Európában és más tehetős országokban jelenlévő járványra és egy teljesen különböző definíció az afrikai, ázsiai és latin amerikai országokra. Szerintem érted mi a helyzet. Ennek a furcsa helyzetnek az az oka, hogy az AIDS teljesen más, attól függően, hogy hol élsz. Olyannyira különböző, hogy még a Reagan-kormányzat is arra buzdította a WHO-t, hogy találjon ki egy AIDS meghatározást a „Harmadik Világban”. 1985-ben, a Közép-Afrikai Köztársaság fővárosában, Bangui-ban tartott konferencián az afrikai AIDS-t láz, hasmenés, tartós köhögés és fogyás tünetegyütteseként határozták meg. Ehhez a listához a tuberkulózist a 90-es évek közepén adták hozzá. Ezek a régóta ismert szegénység és alultápláltság talaján kialakult betegségek a mai napig az AIDS diagnózisának alapját képezik Afrikában. Hihetetlen módon még a HIV nem is volt része a definíciónak! A Bangui meghatározás alapján azt lehet mondani, hogy az afrikai AIDS már évszázadok óta létezik.

George Orwell ikonikus 1984-es évében a Newsweek borítója ezt a kérdést tette fel: *„Meglehet-e menteni fekete Afrikát?”* Ez csak néhány hónappal azután történt, hogy a Reagan-adminisztráció kinyilvánította a világnak, hogy az AIDS Afrikában kezdődött és egy vírus okozza. Két évvel később ugyanebben a folyóiratban jelent meg az *„Afrika a Pests Éveiben”* című cikk. A szerzők tájékoztattak minket: *„Nincs olyan hely, ahol a betegség annyira elterjedt lenne, mint dél-nyugat Ugandában, a Rakai régióban, ahol az emberek becsült [nem meghatározott] 30%-a szeropozitív [a HIV-re] (369).”*

1995-ben az Egészségügyi Világszervezet (WHO) olajat öntött a tűzre, kijelentve: *„1991 közepéig becsült 1,5 millió ugandai, vagyis a lakosság körülbelül 9%-a és a szexuálisan aktív lakosság 20%-a HIV-fertőzött volt.”* (370). Hasonló jelentések láttak napvilágot a következő években,

jóslatokba bocsátkozva arról, hogy a lakosság akár 30%-át korai elhalálozás fogja érinteni, súlyos következményekkel a családokra és a társadalomra nézve. A jóslatok gyakorlatilag előre jelezték az ország összeomlását, amelyben a világméretű járvány állítólag eredetét vette.

Ma már keveset olvasunk az AIDS-ről Ugandában, mert mindezek a jóslatok hamisnak bizonyultak. A 2002-es népszámlálásban az Uganda Statisztikai Hivatal azt találta (371),

hogy Uganda lakossága az átlagos éves 3,3%-os növekedési ütemben nőtt 1991 és 2002 között. A magas lakosságnövekedési ráta főként a kitartóan magas termékenységi szinteknek (kb. hét gyermek nőként) tulajdonítható, amelyeket az elmúlt négy évtizedben tapasztaltak. . . . Csökkenő tendencia mutatkozott a csecsemőhalandósági arányban, 1991-ben 422 halva születés 1000 szülésre, mely 2002-re . . . 83 halva szülés per 1000-re csökkent.

A népszámlálási jelentés egyértelművé teszi, hogy Uganda lakosságnövekedési üteme, amely 1980 és 1991 között akár 2,5% is lehetett, valóban tovább növekedett a következő évtizedben. Uganda lakosságnövekedési üteme jelenleg a legmagasabbak közé tartozik a világon. Mindazonáltal a „mainstream” média továbbra is arról tájékoztat minket, hogy az egész Szubszaharai Afrikát hatalmas pusztítás és népességcsökkenés érte több mint három évtizeden keresztül az AIDS miatt. Ezen állítások dacára, a statisztikák rendkívül nehézé teszik, egyesek szerint a középkori pestisjárványok méretéhez hasonlítható afrikai AIDS- katasztrófa bizonyítékainak alátámasztását.

2001-ig Afrikában összesen 1 093 522 AIDS-esetet jelentettek (372). Azonban ebben az időszakban - 1980 és 2000 között - a Szubszaharai Afrika lakossága 378 millióról 652 millióra nőtt, ami éves 3.6%-os növekedési ütemnek felel meg! Természetesen, ennek tükrében a természetes halandóság feletti, AIDS-nek köszönhető egymillió többlethalandóságot statisztikailag két oknál fogva is nehéz lenne igazolni:

1) A veszteség eltörpül az ezzel egyidőben mutatkozó elsőprő, 274 milliós túlnépesedéshez képest- mely az USA egész lakosságának száma 1999-ben.

2) Bangui kritériumok alapján az afrikai AIDS nem elkülöníthető a megszokott afrikai morbiditástól és mortalitástól (370)

2019 májusára a Szubszaharai Afrika lakossága 1,08 milliárdra nőtt. A 1980-hoz képest ez 700 millió főnyi növekedést jelent, vagyis kétszeresét

az Egyesült Államok lakosságának! A Szubszaharai Afrika lakossága robbanásszerűen 2,8-szorosára nőtt azóta, hogy a feltételezett AIDS járvány kezdetét vette Afrikában. Szubszaharai Afrika robbanásszerű lakosságnövekedése és az afrikai AIDS és amerikai/európai megfelelője közötti sok epidemiológiai és klinikai különbség kétségbe vonja az afrikai AIDS járvány létezését. Valójában az összes rendelkezésre álló adat összeegyeztethető egy állandó, afrikai szegénységhez kapcsolódó fertőző betegségjárvánnyal, amely egyszerűen csak az „AIDS” új nevet kapta.

8.8 Thabo Mbeki balvégzetű kísérlete, hogy az AIDS igazságára bukkanjon

Ismerve ezt a történelmet és szembesülve az aggasztó ténnyel, hogy az országa „tudósai nem olvasnak”, a dél-afrikai elnök, Thabo Mbeki kénytelen volt feltenni ezt a kérdést 1999-ben: Miért olyan jelentős a különbség az afrikai AIDS és az észak-Amerikai és nyugat-Európai AIDS között? Miért marad az AIDS ugyanabban a kockázati csoportban, amelyben eredetileg megfigyelték? Hogy ezekre a kérdésekre válaszokat kapjon felállította 2000-ben a Köztársasági AIDS Tanácsadó Testületet.

Annak érdekében, hogy az AIDS viselkedését teljesen megértsék, döntés született arról, hogy nemzetközi szakértők csoportját hívják meg Dél-Afrikába, ahol lehetőséget biztosítanak számukra a téma kérdéseinek megvitatására. Ezeknek a tanácskozásonak az eredményeit fel fogják használni arra, hogy tájékoztassák és tanácsokkal lássák el a kormányt az AIDS kezeléséhez szükséges legmegfelelőbb intézkedésekről. Ezt a döntést a Dél-afrikai kormány Kabinetje is jóváhagyta 2000 áprilisában. Világméretű keresés indult annak érdekében, hogy az AIDS és a HIV területén dolgozó kimagasló szakértőket hívjanak össze, akik között voltak kutatók, orvosok, történészek, közgazdászok, közegészségügyi szakemberek és döntéshozók.

Továbbá úgy döntöttek, hogy a HIV-vel élő embereket, valamint a laikusokat is meghívják a testületbe. Dél-Afrika nemrégiben szerzett tapasztalatai az apartheid-i történettel kapcsolatban megtanította Mbetit az ellenvélemények bevonásának szükségességére. Mbeki AIDS Tanácsadó Testületének egyharmadát világszerte olyan tudósok és orvosok alkották, akik megkérdőjelezték az AIDS dogmát. A tanácsadó testület két ülése jelentős írásos jelentéssel zárult (373).

Azonban az eltérő véleményű tudósok bevonása ebbe a tanácsadó testületbe nem tetszett néhány AIDS-ortodoxia képviselőjének és az Amerikai Egyesült Államok kormányának. Az „Orvosok Határok Nélkül”

vezetője az „Egy golyó, egy disszidens” feliratú pólóban vezette az általa szervezett tüntetést a dél-afrikai Durban városában az AIDS Tanácsadó Testületben részt vevő tudósok ellen, akik ugyanazokat a kérdéseket tették fel az AIDS-ről, mint amiket Mbeki tett fel (8.2-es Ábra). Mások azt támogatták, hogy a másképp gondolkozókat bebörtönözzék, vagy megváltoztassák az amerikai alkotmányt annak érdekében, hogy megakadályozzák őket a beszédben. Miközben ezek a tiltakozások és erőfeszítések zajlottak, Mbeki AIDS Tanácsadó Testületének megfigyelői megjegyezték, hogy

„...a testület tanácskozásait minden esetben a Dél-Afrikai AIDS és HIV probléma nagyságának megfelelő pontos és megbízható adatainak hiánya hátráltatta. Az ilyen jellegű adatok és statisztikák ismételt kikérése mind a testület, mind az Egészségügyi Minisztérium által megghiúsult.”



8.2 Ábra Dühös HIV pozitív emberek tüntetnek Durban városában, Dél-Afrikában 2000 július 14 és 20 között azok ellen a tudósok ellen akik bátorzkodnak megkérdőjelezni a HIV és AIDS közötti kapcsolatot. Mail & Guardian, vol. 16, no. 28, 8. oldal

Míg a fősodratú AIDS-kutatók egyetértettek abban, hogy Dél-Afrikának vannak a legjobb statisztikai Afrikában, ugyanezen szakértők elmulasztották megjegyezni, hogy 1994 és 2001 között Dél-Afrikában egy folyamatos, 2%-os népességnövekedési ráta volt megfigyelhető. Az összes halálozási ok növekedett ugyanezen időszak alatt, de ezeknek csak egy kis százaléka volt betudható a HIV-nek.

2000 májusában Pretóriában, Dél-Afrika fővárosában egy nyilvános fórumot hívtak össze. A cél az volt, hogy megvitassák az AIDS központi kérdéseit Afrikában és a rendelkezésre álló legjobb bizonyítékok alapján választ adjanak a kormány azon konkrét kérdéseire, melyek birtokában a kormány az AIDS-szel kapcsolatos irányelveket megtudja határozni. A kormány nemzetközileg elismert AIDS-szakértőket hívott meg, akik a testület kétharmadát képezték, valamint egy "Who's Who" nemzetközi kritikusokat is, akik a résztvevők egyharmadát képezték.

Az AIDS „intézményrendszer” már az első naptól kezdve mindent megtett annak érdekében, hogy felszámolja az elnök, Mbeki AIDS Tanácsadó Testületét. Mivel az a gondolat, hogy az AIDS fertőző és a HIV által jön létre, az Egyesült Államok Egészségügyi Minisztériumából eredt, a Clinton adminisztrációnak meg kellett kérdőjeleznie Mbeki kutatását az AIDS dogmáról és meg kellett akadályoznia az AIDS okainak feltáró nyilvános nyílt vitáját. Azonban Mbeki meghívását az Egyesült Államok vagy az őt követő kormányok nem tudták elutasítani politikai szempontból. Hiszen a világ vezetői akkoriban elkötelezettek voltak a Dél-Afrika új demokráciájának támogatásában, amely nemrég szabadult ki egy fajgyűlölő elnyomás alól. Annak érdekében, hogy ne sértsék meg Dél-Afrika kormányát, az Egyesült Államok vonakodva küldött egy csoport AIDS-szakértőt. Az AIDS főbiztosa, Anthony Fauci feltűnően hiányzott.

A „kibékíteni a kibékíthetlent” kísérlete aláásta Mbeki erőfeszítéseit. Már az elejétől világos volt, hogy a főáramú ülésvezők megállapodtak egymással vagy előzetesen utasították őket, hogy ne vegyenek részt jóhiszeműen a beszélgetésekben. Egy nyilvánvaló provokáció történt az első találkozón rögtön azután, hogy a meghívottak leültek. Három afroamerikai "orvos" - akik úgy viselkedtek, mint az FBI ügynökei, sötét öltönyben és komor arckifejezéssel - az utolsó pillanatban kerültek be az ülésbe. Az, hogy mindannyian feketében voltak, senkit sem hagyott hidegen. A meghívott ülésvezőkkel ellentétben nem voltak névtáblái az újonnan érkezőknek. Néhány afrikai delegált felháborodott az idegenek hirtelen megjelenésén. Már a tudomány találkozó elején zavar keletkezett.

Gyorsan terjedt a pletyka, hogy Clinton elnök kérte Mbekit, hogy vegye fel a név nélküli ülésvezőket. Mhlongo professzor megkérdezte az ülést és a moderátort, hogy igaz-e a pletyka, de nem kapott választ. Végül egy nő jelent meg Mbeki irodájából és azt mondta, hogy valóban Clinton kérte, hogy ezek az emberek csatlakozzanak. Azt leszámítva, hogy fenyegető jelenlétet képviseltek Clinton szemei és fülei „meghosszabbításaként”, nem emlékszem arra, hogy az idegenek bármit is hozzáadtak volna az üléshez.

Amikor az ülés végül elkezdődött, a „főáramú” ülésezők határozottan megtagadták a részvételt és mindent megtettek annak érdekében, hogy kisiklassák medréből a konferenciát. Peter Duesberg épp az első előadását készült tartani, amikor valaki hangosan tiltakozott. A nem annyira semleges moderátor - Stephen Owen, egy kanadai jogászprofesszor - engedett a főáram kérésének, mégpedig, hogy ne mutassanak be adatokat, még a tudományos vita színlelését is lerombolva. Ez szerepelt az ülés eljárásának hivatalos jelentésében (373, 108. oldal):

„Az ülés tanácskozásainak jellege és formátuma nem tette lehetővé azt az alapos tudományos érvelést, amely szükséges lenne sok tudományos kérdés alapjaiban történő megválaszolásához.”

A tanács második találkozója, amely Johannesburgban zajlott, határozottan professzionálisabb megjelenést kölcsönzött, mint az első. Magas szintű dél-afrikai tisztségviselők fejezték ki a kormány haragját és frusztrációját az első találkozón látható „főáramúak” falazása, különösen a második találkozó napirendjének kidolgozására tervezett internetes megbeszélések bojkottálása miatt. A kormány megtudta, hogy a „főáramúak” saját internetes megbeszéléseket szerveztek, amelyekben arra ösztönözték Mbeki ülésezőinek más tagjait, hogy ne vegyenek részt a tanácskozáson. Az AIDS dogmát fegyverként felhasználva, a „fősodratúak” titokban egy internetes kampányban vettek részt, mely a „*Durban Nyilatkozat*”-hoz vezetett, mely Mbeki AIDS Tanácsadó Testületének hiteltelenítését és semlegesítését szolgálta.

Az úgynevezett *Durban Nyilatkozatot* éppen a második ülés előtt hozták nyilvánosságra júniusban. Néhány nappal később megjelent a Nature című folyóiratban is (375). Ennek a 18 bekezdéses szövegnek a célja az volt, hogy végleg megszüntesse az AIDS dogmájának minden kritikáját. Többen az AIDS tanács orthodox tagja közül is az aláírók között szerepeltek. Ezen felbőszülve a dél-afrikai kormány feloldotta az adatok nyilvánosságra hozatalára vonatkozó tilalmat és igyekezett zavarba hozni az ortodox ülésezőket egy igazi tudományos vita bevonásával. Azonban ez már kevés volt és túl későn.

A Dél-afrikai Közszolgálati Adó (SABC) engedélyt kapott a kormánytól arra, hogy élő közvetítést adjon az AIDS ülésről. Azonban a „főáramú” tagok megtagadták volna a részvételt, ha ezt engedélyezték volna. Így a kormány engedett és kizárták a SABC-t. Mindazonáltal az ülés összes eseményét videofelvételre rögzítette a kormány. Az ülésen azt mondták, hogy a videókat és a jegyzőkönyveket valamikor nyilvánosságra fogják hozni a világ számára. Ez azonban természetesen nem történt meg. A dél-

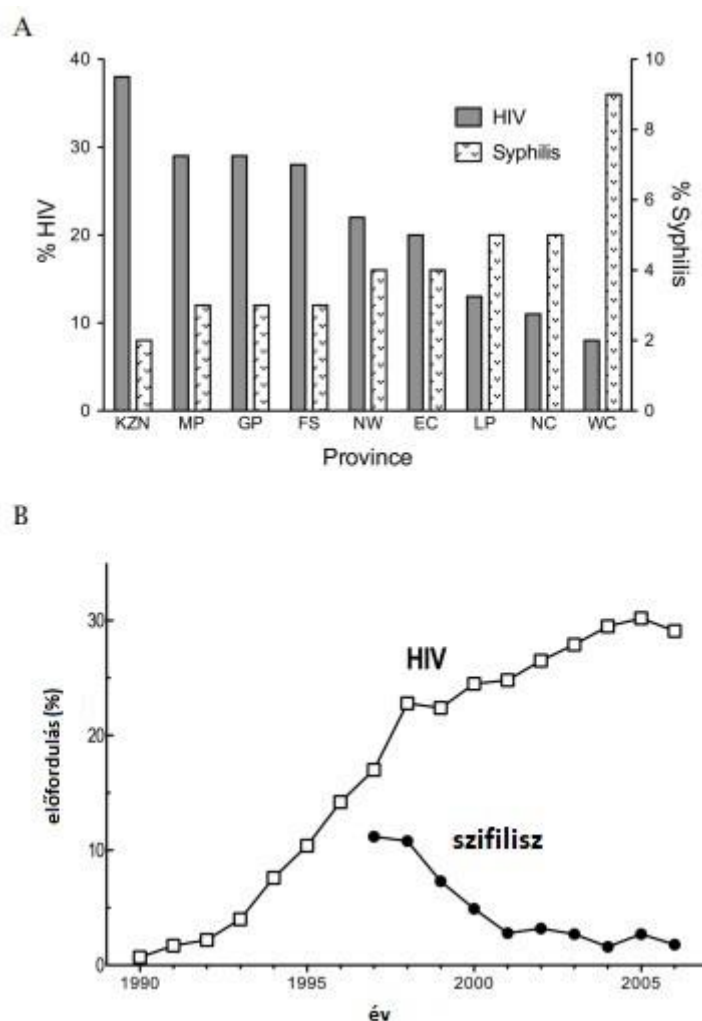
Afrikai állampolgároknak és a világon mindenkinek joga van ahhoz, hogy lássa ezeket a videókat. A „főáramú” csoport ellenállását és viselkedését bemutató felvételek nyilvánosságra hozatala legalább annyira lenne kirobbanó hírű, kínos és káros az Egyesült Államok számára, mint a Nixon Watergate kazettái.

Az AIDS dogma hívei változatlanul a történelem során hatékonynak bizonyult szóbeli lejáratus gyakorlatához folyamodtak. Többek között a másképp gondolkozókat laposföld-hívőknek, tagadóknak, gyilkosoknak, pszichopátáknak, etikátlannak jelölték, akik kezéhez afrikai vér tapad. Ha bármi ebből igaz lenne, Mbeki elnök AIDS Tanácsadó Testülete tökéletes lehetőséget biztosított volna az orthodoxia számára ahhoz, hogy megmutassa Dél-Afrika kormányának és a világ embereinek a meggyőző bizonyítékot arra vonatkozólag, hogy az AIDS valójában fertőző, szexuálisan terjed és hogy a HIV nevű vírus okozza. Megmutathatták volna a Dél-Afrika kormányának azokat a bizonyítékokat is, hogy a HIV elleni toxikus gyógyszerek valójában több jót tesznek, mint kárt, amint azt Mbeki kifejezetten kért. Nehéz látni, hogy ez miért lett volna rossz—ugye?

8.9 Néhány bizonyíték, mely az AIDS ortodoxiát kihívások elé állítja

„Fősodratú” nézőpontból még fontosabb, hogy a dél-afrikai találkozó tökéletes környezetet biztosított volna az ortodoxia számára ahhoz, hogy nyilvánosan eltörölje a másképp gondolkozók álláspontját, miszerint az AIDS nem fertőző, nem szexuálisan terjedő, és nem a HIV okozza. Ehelyett megalkották a Durban Nyilatkozatot. A jelenlévő másképpen gondolkozókon kívül nem tudok olyanról, aki bármikor megintette volna az ortodoxia hívőit azért, mert a tanácson nyilvános keretek között nem voltak képesek szilárd tudományos magyarázatokkal előállni és megdönteni a másképpen gondolkozók álláspontját.

Íme néhány példa azokról a bizonyítékokról, amelyeket az ülésen résztvevő „főáramú tagok” nem akartak nyilvánosan megvizsgálni.



8.3 Ábra:

Negatív összefüggés az és AIDS és szifilisz prevalenciájában Dél-Afrikában (376). **A:** A HIV és AIDS prevalenciája 2000-ben közigazgatási területekként terhes nőknél. Közigazgatási területek: KwaZulu-Natal (KZN), Mpumalanga (MP), Gauteng (GP), Free States (FS), North West (NW), Eastern Cape (EC), Limpopo (LP), Northern Cape (NC), Western Cape (WC), **B:** Nemzeti HIV és szifilisz prevalencia terhesek körében Dél Afrikában 4. 1997 előtti szifiliszre vonatkozó adat nem áll rendelkezésre.

Ha valóban a HIV szexuálisan terjedő lenne, akkor annak előfordulásának hasonlítani kellene más szexuálisan terjedő betegségek előfordulásához. Azonban a 8.3-as ábrán látható, hogy a dél-afrikai terhes nők körében negatív korreláció van a szifilisz, mint szexuálisan terjedő betegség és a HIV előfordulása között (369, 376, 377). Hasonló eredményekről számoltak be Ugandában és Thaiföldön is. Időbeli antikorrreláció is felfedezhető a szifilisz és a HIV előfordulása között (376). Ismét hasonló eredményekről számoltak be Ugandában és Thaiföldön.

Mindezen történelmi és egyértelmű tudományos bizonyítékok teljes hiánya ellenére, miszerint az AIDS fertőző, szexuálisan terjedő és az

afrikai népeiséget elnéptelenedő betegség, az Egyesült Államok Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központja (CDC), Fauci NIAID-ja, valamint az Egészségügyi Világszervezet (WHO) stb. továbbra is állítja, hogy a HIV okozza az AIDS-et (374).

A COVID-19 csalás az AIDS átverése nagy betűkkel írva. Teljes körűen elhallgattatják az összes kritikust, szellemi képességétől függetlenül. Családok és barátságok szakadnak szét azért, mert megkérdőjelezzik a kormány dogmáját a COVID-19-ről. Számos ok miatt és széles körben, megélhetések, szakmák és karrierok törtek ketté milliónyi munkahely megszűnését eredményezve. Egy globális totalitarizmus átvétel közepén vagyunk és a következő hónapok során még rosszabbra fordulnak a dolgok.

9. Összefoglalás és következtetések

A könyv fő célja az volt, hogy segítsen megválaszolni a következő kérdést:

„A Covid -19 mRNS oltás tapasztalatai alapján mit mondhatunk jövő mRNS oltások biztonságával kapcsolatban?”

Most próbáljuk meg megválaszolni ezt a kérdést azok fényében, amiket a korábbi bizonyítékok alapján le tudunk szűrni.

9.1 Az mRNS oltás toxicitásának fő mechanizmusa

Legalább három lehetséges patogenetikai mechanizmust találtunk, amelyek magyarázatot adhatnak a COVID-19 elleni mRNS vakcinák toxicitására, nevezetesen:

1. a lipid nanopartikulák kémiai toxicitása,
2. tüskefehérjék közvetlen toxicitása, melynek kifejeződését a vakcinák váltják ki és
3. a tüskefehérjére adott immunválasz kártékony hatása

Ezek közül a harmadikat tartjuk a legfontosabbnak, az alábbi okok miatt:

1. a harmadik mechanizmus a 3. fejezetben bemutatott elméleti megfontolásokból következik, és
2. magyarázatot ad az intenzív gyulladásos és az immunsejtes infiltráció (főleg lymphociták általi) szövettani megfigyelésekre, különösen a tüskefehérje kifejeződési gócai közelében, amint azt a 4. fejezet dokumentálja.

Harmadik megfontolandó tényező, amely támogatja ezt a mechanizmust, az az emelkedett mellékhatások előfordulása és súlyossága az ismételt vakcinainjekciók után, amint azt a 7. fejezetben írtuk. Ezzel szemben a kationos lipidek kémiai toxicitása független a specifikus immunrendszertől és ezért azt várjuk, hogy hasonló intenzitású lesz minden egyes injekció után.

Ezen felül az AstraZeneca és a Johnson & Johnson által gyártott adenovírus alapú vakcinák viszonylag hasonló mellékhatás profilokkal rendelkeznek az mRNS vakcinákhoz hasonlóan, annak ellenére, hogy nem tartalmaznak kationos lipideket. A tüskefehérje közvetlen toxicitását specifikus antitesteknek kellene gátolniuk; ezért a mellékhatás intenzitásának csökkenni kellene és nem növekedni az ismételt injekciók után. Ezért arra a következtetésre jutunk, hogy összeségében a vezető

patogenetikai mechanizmus az mRNA oltás által kódolt antigént kifejező sejtek elleni immunmediált támadás.

Ez azonban nem jelenti azt, hogy a másik két káros mechanizmust el kellene vetni. A közvetlen tüskefehérje hatások valószínűleg hozzájárulnak az első injekció utáni korai mellékhatásokhoz, különösen azoknál, akiknek nincs előzetes immunitásuk a vírussal szemben. A kationos lipidek toxicitását sem szabad figyelmen kívül hagyni, az alábbi okok miatt:

1. Ezeknél az anyagoknál szinte semmilyen biztonsági tanulmány nem készült a COVID-19 vakcinák hiányos jóváhagyási folyamatai során, de azon kezdetlegeseknél, amelyeket elvégeztek, a toxicitás egyértelmű jeleit láthattuk (lásd a 6.1. részt);
2. A kationos lipidek által indukált reaktív oxigéngyökök (ROS) (lásd a 5.3.3. részt) DNS-károsodást okoznak. Ez a kár még akkor is megmarad, miután maguk a lipidek eltávolításra kerültek, ami azt jelenti, hogy a toxicitás kumulatív;
3. Mivel a kationos lipidek az összes mRNA vakcina szükséges összetevői (lásd a 5.1.4. részt), a toxicitásuk felhalmozódik minden mRNA oltással, nemcsak egyfajta oltás többszöri adásával.

9.2 Az immunológiai károsodás mechanizmusa általánosítható

A 2. és 3. fejezetben láthattuk, az immunválasz kiváltásához egy idegen antigén jelenléte szükséges némi nem-specifikus gyulladásos stimulussal; az antigén fehérje biológiai tulajdonsága, legyen az toxikus vagy sem, nem fontos ebben a kontextusban. Minden jövőbeli mRNA vakcina arra fogja kényszeríteni sejtjeinket, hogy saját specifikus antigént állítsanak elő, ami a célozott mikróbbával kapcsolatos. Ezért azt kell várjuk, hogy mindegyik ilyen vakcina hasonló mértékű immunológiai károsodást fog okozni, mint amit a COVID-19 elleni vakcináknál tapasztaltunk.

9.3 A megfelelő gyártási gyakorlatok visszaállítása megszüntethetné az mRNA oltások toxicitását?

Meglehetősen megdöbbentő megfigyelés a COVID-19 mRNA oltásokkal kapcsolatban az, hogy mennyire erősen szennyezettek. Jól dokumentált szennyeződések közé tartozik a plazmid DNS és fém részecskék jelenléte (5.4.1. szakasz). Ráadásul a különböző gyártási tételszámokhoz kapcsolódó mellékhatások rendkívül nagy változatossága (5.4.2. szakasz) egyértelmű mutatója a változatos gyártási normáknak. Ha

ezeket a szennyeződések eltávolítanánk és ha következetes gyártási szabványokat tartanának be, akkor megszüntethető lenne az mRNS oltások által okozott toxicitás?

Két szempontot kell figyelembe venni. Az első az, hogy az észlelt fő károsodási mechanizmus abból ered, hogy a vakcinák a tervezett módon működnek: a vakcinák elősegítik az antigén kifejeződését testünk sejtjeiben és az antigénre adott immunválasz elpusztítja ezeket a sejteket. Ezért arra kell számítanunk, hogy a jobb és komolyabb normáknak megfelelő termékminőség inkább növeli, semmint csökkenti a mellékhatások számát.

A második megfontolás a DNS szennyeződésre vonatkozik. Ahogy azt a 6.3. szakaszban is jeleztük, a vakcinákban lévő plazmid DNS által jelentett kockázatok kettős természetűek: először is károsíthatják az örökítőanyagot, ami potenciálisan rához és leukémiához vezethet, másodszor pedig az antigén hosszantartó kifejeződése meghosszabbíthatja az immunválasz időtartamát és fokozhatja annak súlyosságát. Ezért ha a DNS hatékonyan eltávolítható lenne a vakcinákból, akkor az valóban enyhíthetné toxicitásukat. Azonban valószínű, hogy a vakcina beadását követő első napokban az antigén kifejeződése főként az mRNS által vezérelt. Sok súlyos mellékhatás a vakcina beadását követő napokban jelentkezik, például a myocarditis, stroke és szívrohamok (lásd a 7. fejezetet). Ezért valószínűtlen, hogy a DNS szennyeződés elkerülése véget vetne az mRNS vakcinák toxicitásának, vagy lecsökkenne a hagyományos oltások mellékhatásainak „elfogadható” szintjére.

9.4 Ha az mRNS vakcinák önmagukban veszélyesek, miért sürgetik és kényszerítik ránk?

Ebben a történelmi pillanatban nincs értelme kertelni. Nem lehet többé úgy felfogni a hatóságok intézkedéseit, mint „őszinte tévedéseket”. Túl sok minden történt, ami egyértelműen arra utal, hogy gonosz szándék húzódik a gén alapú COVID-19 vakcinák mögött. Az indokolatlanul sürgető jóváhagyási procedúra, a nyílt fenyegetések és a kényszerítés, az őszinte tudomány rendszeres cenzúrázása és a számos elhúnyt vagy súlyosan sérült oltási áldozatokkal kapcsolatos igazság eltitkolása túl hosszú ideje tart ahhoz, hogy kétségek merüljenek fel a szándék és a cél felől. Kormányaink és a nemzeti és nemzetközi adminisztratív testületek titkos háborút folytatnak mindannyiunk ellen. Ahogy David Rasnick rámutat a 8. fejezetben, ez a háború évtizedek óta folyik és azt kell várnunk, hogy folytatódik és fokozódik.

9.5 Mit tehetünk?

Először is, el kell fogadnunk, hogy kormányaink valóban célkeresztben tartanak bennünket. Ahelyett, hogy megbíznánk álnok és gonosz irányításukban, vigyáznunk kell tehát magunkra és szeretteinkre - saját kutatásokat kell végeznünk és őszinte egészségügyi tanácsokat kell keresnünk, bárhol is találhatóak, legyen az a tudomány és az orvoslás meghatározott területein belül vagy kívül. Reméljük, hogy ezzel a könyvvel segítettünk Önnek előre lépni ezen az úton.

Utószó

„Tanúul hívom ma ellenetek az eget és a földet, hogy előttökbe adtam az életet és a halált és az átkot. Válaszd hát az életet, hogy élhess te és utódaid is!” (Mózes 30:19)

„COVID etikus doktorok által” írt „Az mRNS oltás toxicitás”; című könyv olvasása során több fontos dologra kell figyelni.

Az a bizonyosság, hogy az mRNS technológia halálos és meggyomorít - és hogy ezt azok ismerték, akik készítették és piacra dobták a COVID-19 oltásokat – felbecsülhetetlen információ. Ennek a tudásnak a birtokában képes megvédeni önmagát és szeretteit. Az Ön ilyen cselekedete kiemelten fontos orvosok, tudósok és kutatók hálózata számára, akik azért dolgoztak, hogy megértsék és kommunikálják ezeket a veszélyeket. Számos orvos és tudós, akik az elmúlt három évben segítettek felfedni az mRNS technológia halálos voltát, kutatásuk elején nem számítottak arra, mit találnak. Ezek olyan emberek voltak, akik prominens pozíciókat töltöttek be, vagy már visszavonultak azokból. Bizalmuk volt az intézményrendszerben - a tudományos intézményben, az orvosi intézményben, azokban az akadémiai intézményekben, amelyek támogatják a tudományt és az orvostudományt, valamint a kormányban és annak szabályozó szerveiben.

Elfoglalt életük volt - és bár értették a növekvő korrupció veszélyeit, nem sejtették, hogy egy ilyen módon végrehajtott tömeges atrocitás lehetséges lenne globálisan, beleértve a nyugati világot is. Mégis, amikor felfedezték a tényeket, szembesültek azzal, amivel szembe kellett nézniük és kitartottak. Néhányan közülük most elvesztették pozícióikat és címüket. Elvesztették jövedelmüket és juttatásukat. Számtalan órán át dolgoztak anyagi kompenzáció nélkül. Céltáblái voltak a média rágalmazásnak és dezinformációnak. Néhányan alaptalan vizsgálatok, peres eljárások és büntetőeljárások célpontjai lettek. Néhányan elveszítették orvosi engedélyüket. Néhányan otthonaikat, családjaikat és barátaikat veszítették el. Azt hiszem, hogy néhányukat megmérgezték, sőt meggyilkolták. Emellett mindegyikük mély gyászt és frusztrációt élt át, amikor azok a barátok és családtagok, akik nem vették figyelembe figyelmeztetéseiket, megbetegedtek és meghaltak.

Az áldozatuk összessége ajándékuk is egyben - ingyen –így megvan a lehetősége, hogy önmagát és szeretteit megvédjen és másokat is

buzdíthat ugyenerre. Ahogyan mindegyikünk átadja ezt az felbecsülhetetlen ajándékot más férfiaknak és nőknek, a jó egészség és élet esélyét növeljük - személyről személyre, családról családra, közösségről közösségre. Ez az ő remélt jutalmuk - hogy tudományos és orvosi hozzájárulásaik eredményeként Ön és szerettei élnek- és hogy a gyermekei egészségesen és termékenyen fognak felnőni és olyan jövőbeli generációkat fognak létrehozni, akik ugyanilyenek.

Amihez hozzájutott az felbecsülhetetlen ismeret lehet, de nem kényelmes. Az, hogy az mRNS technológia megnyomorít és halálos lehet, mélyreható következményekkel jár. Azt, hogy ki alkalmazza ezt a technológiát, gyököresen megváltoztatja annak megértését, hogy kiben bízhatunk - nem csak az mRNS technológiáról, hanem egy sokkal szélesebb körű problémáról is szó van, amelyek számos aspektust érintenek mindennapi életünkben és pénzügyeinkben.

Bizalmi listán szereplők intézmények közül nem szerepelnek kormányaink, beleértve a katonaságot és az egészségügyet szabályozó szerveket. Nem szerepelnek a listán a gyógyszeripari vállalatok. Kívül esnek azok az orvosok és kórházak is, akiket gazdagon fizettek az mRNS vakcinák előmozdításáért, még azelőtt, hogy a káros és gyakran halálos COVID-19 kezeléseket elkezdték volna. Kívül esik a média is, amely az emberek szívéen és elméjén keresztül háborút kreált, félelmet generálva, hogy belekényszerítsék őket és gyermekeiket egy mRNS „gyilkoló dobozba”.

Sok más bátor ember is volt, aki nem lepődött meg azon, hogy az mRNS technológia sérüléseket okoz és halálos lehet. Ide tartozik ennek a könyvnek az előszavát író Mary Holland.

Mary egy nagyszabású átfogó könyv, a „*Turtles All the Way Down*” társszerkesztője, amelyben felsorolják az oltási ipart alátámasztó hazugságokat (eredetileg héber nyelven jelent meg 2019-ben).

Én is abba a csoportba tartozom, akiket nem lepett meg az mRNS technológia szándékosan romboló hatása. Miután trillió dollárok kezdtek hiányozni az amerikai kormányzattól, 2000- ben elkezdtem figyelmeztetni az amerikaiakat, hogy a nyugdíjaink és a társadalombiztosítási hálók egyszerű matematikai képleteken alapulnak. Ha továbbra is engedjük, hogy trilliókat lopjanak el, akkor a pénzügyi mérlegek más módszerekkel lesznek kiegyensúlyozva. Ezek magukba foglalják a pénzügyi és egészségügyi juttatások visszafogását vagy elinflálását, a késleltetett nyugdíjkorhatár bevezetését, a várható élettartam szándékos csökkentését vagy mindezekezek valamely kombinációját. Valóban, az

elmúlt két évtizedben számos politika - egy „*Nagy Méregezés*” révén- egy folyamatos visszaeséshez vezetett az elvárt élettartam terén.

Jelenleg az amerikai gyermekek legalább 54%-nak egy vagy több krónikus betegsége van. Amikor 2007 és 2018 között befektetési tanácsadóként dolgoztam, olyan ügyfeleim voltak, akiknek gyermekei oltásból eredő sérüléseket szenvedtek és első kézből láttam ezeknek a sérüléseknek a pusztító személyes és pénzügyi következményeit. Végül a tiszta látású tudósok csoportjában ott volt az közgazdász Dr. Mark Skidmore is. 2017 óta Dr. Skidmore segített dokumentálni azon dollár trilliókat, amelyek hiányoznak az amerikai kormány költségvetéséből. Emellett a Covid -19 és a Coivd -19 oltások hatásfelmérése, melyet 2022-ben és 2023-ban publikált, segített annak rögzítésében, hogy a COVID-19 vakcinák és azokkal kapcsolatos kényszerítő intézkedések milyen kimagasló szinten okoztak betegséget, rokkantságot és halált.

Ahogy Ön szembenéz azzal a kihívással, hogy megvédje magát és családját az mRNS technológiától, sok kérdés fog felmerülni azzal kapcsolatban, hogy hogyan védheti meg önmagát és szeretteit egy olyan intézménnyel szemben, amely nem csak hogy átvert minket, hanem puccskísérletet hajt végre - beleértve az emberi jogok és tulajdonjogok alapvető megváltoztatását is.

A washingtoni lelkeszem mindig azt szokta mondani: „*Ha van mivel szembenézni, Isten meg tudja javítani*”. Az „mRNS oltás toxicitás” lezárásaként imádkozunk, hogy szembe tudjon nézni a mRNS technológia kockázataival és szélesebb következményeivel, és hogy ezt a tudást felhasználva védjen meg annyi embert, amennyit csak lehetséges. Ha jelenleg ebben a gyilkoló gépezetben dolgozik vagy azt anyagilag támogatja, imádkozunk, hogy idejét és forrásait azokba az irányokba fordítsa, amelyek életet adnak és bőséget teremtenek.

Válassza az életet és támogassa ugyanebben azokat, akiket szeret. A jövőnk múlik ezen.

Irodalomjegyzék

- [1] Moderna Inc.: Moderna 2023 proxy statement. 2023. url: <https://archive.org/details/moderna-proxy-statement-2023>.
- [2] T. Binder: The Prevailing Corona Nonsense Narrative, Debunked in 10 or 26 Minutes. 2021. url: <https://doctors4covidethics.org/theprevailing-corona-nonsense-narrative-debunked-in-10-or26-minutes/>.
- [3] L. Yan et al.: Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route. Preprint (2020). doi: 10.5281/zenodo.4028830.
- [4] L. Yan et al.: SARS-CoV-2 Is an Unrestricted Bioweapon: A Truth Revealed through Uncovering a Large-Scale, Organized Scientific Fraud. Preprint (2020). doi: 10.5281/zenodo.4073131.
- [5] K. Schwab and T. Malleret: COVID-19: The Great Reset. Forum Publishing, 2020.
- [6] D. G. Rancourt et al.: Evaluation of the virulence of SARS-CoV-2 in France, from all-cause mortality 1946-2020. 2020. url: <https://denisrancourt.ca/entries.php?id=10>.
- [7] R. B. Brown: Public health lessons learned from biases in coronavirus mortality overestimation. Disaster Med. Public Health Prep. (2020), 1–24. pmid: 32782048.
- [8] J. P. A. Ioannidis: Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. Bull. World Health Organ. (2020), BLT.20.265892. url: https://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.20.265892.pdf.
- [9] J. P. A. Ioannidis: Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. Eur. J. Clin. Invest. 5 (2021), e133554. pmid: 33768536.
- [10] P. A. McCullough et al.: Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Reviews in cardiovascular medicine 21 (2020), 517–530. pmid: 33387997. 161 References

- [11] P. E. Marik et al.: A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 35 (2021), 20587384211048026. pmid: 34569339.
- [12] Anonymous: WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID19 within clinical trials. 2021. url: <https://www.who.int/newsroom/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectinonly-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>.
- [13] N. Hanna et al.: Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk. *JAMA pediatrics* (2022). pmid: 36156636.
- [14] U.S. National Library of Medicine: ClinicalTrials.gov. 2022. url: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
- [15] D. M. Knipe and P. M. Howley: *Fields Virology*. Wolters Kluwer, 2013.
- [16] P. J. Delves et al.: *Roitt's Essential Immunology*. Wiley Blackwell, 2017.
- [17] P. Marik: An overview of the MATH+, I-MASK+ and I-RECOVER Protocols (A Guide to the Management of COVID-19). 2021. url: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols-%E2%80%93A-Guide-to-the-Management-ofCOVID-19.pdf>.
- [18] S. Bhakdi and J. Trantum-Jensen: Molecular nature of the complement lesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 75 (1978), 5655–5659. pmid: 281714.
- [19] J. Trantum-Jensen et al.: Complement lysis: the ultrastructure and orientation of the C5b-9 complex on target sheep erythrocyte membranes. *Scandinavian journal of immunology* 7 (1978), 45–6. pmid: 635472.
- [20] K. Karikó et al.: Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23 (2005), 165–75. pmid: 16111635.
- [21] T. G. Kimman et al.: Local and systemic antibody response to bovine respiratory syncytial virus infection and reinfection in calves with and without maternal antibodies. *Journal of clinical microbiology* 25 (1987), 1097–106. pmid: 2954996.
- [22] S. Crotty et al.: Cutting edge: long-term B cell memory in humans after smallpox vaccination. *J. Immunol.* 171 (2003), 4969–73. pmid: 14607890.

- [23] L. Yang et al.: Waning immunity and re-emergence of measles and mumps in the vaccine era. *Curr. Opin. Virol.* 40 (2020), 48–54. pmid: 32634672.
- [24] S. Vygen et al.: Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Euro Surveill.* 21 (2016), 30156. pmid: 26987576.
- [25] J. Qu et al.: Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* 71 (2020), 2255–2258. pmid: 32337590. 162 References
- [26] S. S. Nielsen et al.: SARS-CoV-2 elicits robust adaptive immune responses regardless of disease severity. *EBioMedicine* 68 (2021), 103410. pmid: 34098342.
- [27] M. Dugas et al.: Less severe course of COVID-19 is associated with elevated levels of antibodies against seasonal human coronaviruses OC43 and HKU1 (HCoV OC43, HCoV HKU1). *Int. J. Infect. Dis.* 105 (2021), 304–306. pmid: 33636357.
- [28] J. Mateus et al.: Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* 370 (2020), 89–94. pmid: 32753554.
- [29] A. Grifoni et al.: Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 181 (2020), 1489–1501.e15. pmid: 32473127.
- [30] C.-T. Tseng et al.: Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 7 (2012), e35421. pmid: 22536382.
- [31] C. Y. Yong et al.: Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front. Microbiol.* 10 (2019), 1781. pmid: 31428074.
- [32] M. Cloutier et al.: ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection— comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis. *Cytokine* 136 (2020), 155256. pmid: 32866898.
- [33] W. S. Lee et al.: Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat. Microbiol.* 5 (2020), 1185–1191. pmid: 32908214.

- [34] J. A. Tetro: Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes and infection* 22 (2020), 72–73. pmid: 32092539.
- [35] H. Ulrich et al.: Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and AntibodyDependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A* 97 (2020), 662–667. pmid: 32506725.
- [36] A. B. Schuren et al.: Recent advances in viral evasion of the MHC Class I processing pathway. *Curr. Opin. Immunol.* 40 (2016), 43–50. pmid: 27065088.
- [37] Y. Kurono: The mucosal immune system of the upper respiratory tract and recent progress in mucosal vaccines. *Auris nasus larynx* (2021). doi: 10.1016/j.anl.2021.07.003.
- [38] J. R. McGhee et al.: The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine* 10 (1992), 75–88. pmid: 1539467.
- [39] M. H. Kim et al.: Superior immune responses induced by intranasal immunization with recombinant adenovirus-based vaccine expressing full-length Spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *PLoS One* 14 (2019), e0220196. pmid: 31329652. 163 References
- [40] L. Meyer-Arndt et al.: Cutting Edge: Serum but Not Mucosal Antibody Responses Are Associated with Pre-Existing SARS-CoV-2 Spike CrossReactive CD4+ T Cells following BNT162b2 Vaccination in the Elderly. *J. Immunol.* 208 (2022), 1001–1005. pmid: 35121642.
- [41] E. Martinuzzi et al.: A Single Dose of BNT162b2 mRNA Vaccine Induces Airway Immunity in SARS-CoV-2 Naïve and recovered COVID-19 subjects. *Clin. Infect. Dis.* (2022). pmid: 35579991.
- [42] N. V. V. Chau et al.: Transmission of SARS-CoV-2 Delta Variant Among Vaccinated Healthcare Workers, Vietnam. 2021. doi: 10.2139/ssrn.3897733.
- [43] A. Singanayagam et al.: Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect. Dis.* (2021). doi: 10.1016/s1473-3099(21)00648-4.

- [44] H. Wang et al.: Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CoV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell* 182 (2020), 713–721.e9. pmid: 32778225.
- [45] E. Twentyman et al.: Interim Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Novavax COVID-19 Vaccine in Persons Aged ≥ 18 years—United States, July 2022. *MMWR* 71 (2022), 988–992. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a2.
- [46] D.-H. Kang et al.: Fulminant Giant Cell Myocarditis following Heterologous Vaccination of ChAdOx1 nCoV-19 and Pfizer-BioNTech COVID-19. *Medicina* 58 (2022). pmid: 35334625.
- [47] S. Kazama et al.: Biopsy-Proven Fulminant Myocarditis Requiring Mechanical Circulatory Support Following COVID-19 mRNA Vaccination. *CJC Open* 4 (2022), 501–505. pmid: 35187464.
- [48] H. Jafari et al.: Polio eradication. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. *Science* 345 (2014), 922–5. pmid: 25146288.
- [49] P. Guermonprez and S. Amigorena: Pathways for antigen cross presentation. *Springer Semin. Immunopathol.* 26 (2005), 257–71. pmid: 15592842.
- [50] D. Sengupta et al.: Proteasomal degradation within endocytic organelles mediates antigen cross-presentation. *EMBO J.* 38 (2019), e99266. pmid: 31271236.
- [51] L. Qin et al.: Evolution of and evolutionary relationships between extant vaccinia virus strains. *J. Virol.* 89 (2015), 1809–24. pmid: 25410873.
- [52] M. J. Babic: Eczema vaccinatum: a reaction to the smallpox vaccine. A report of a rare but potentially lethal consequence. *Am. J. Nurs.* 107 (2007), 30–1. pmid: 17667384. 164 References
- [53] S. L. Nuismer et al.: Eradicating infectious disease using weakly transmissible vaccines. *Proc. Biol. Sci.* 283 (2016). pmid: 27798311.
- [54] A. J. Basinski et al.: Evaluating the promise of recombinant transmissible vaccines. *Vaccine* 36 (2018), 675–682. pmid: 29279283.

- [55] C. C. Burns et al.: Multiple Independent Emergences of Type 2 VaccineDerived Polioviruses during a Large Outbreak in Northern Nigeria. *J. Virol.* 87 (2013), 4907–4922. pmid: 23408630.
- [56] O. Andries et al.: N1 -methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice. *J. Control. Release* 217 (2015), 337–344. pmid: 26342664.
- [57] N. Pardi et al.: Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J. Exp. Med.* 215 (2018), 1571–1588. pmid: 29739835.
- [58] Anonymous: EMA Assessment report: COVID-19 Vaccine Moderna. 2021. url: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport / spikevax - previously - covid - 19 - vaccine - moderna - epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- [59] Anonymous: FDA briefing document: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2020. url: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.
- [60] Anonymous: EMA Assessment report: Comirnaty. 2021. url: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report / comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- [61] P. D. Thacker: Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. *BMJ* (2021), n2635. doi: 10.1136/bmj. n2635.
- [62] M. Palmer et al.: On the use of the Pfizer and the Moderna COVID19 mRNA vaccines in children and adolescents. 2022. url: [https : / / doctors4covidethics . org / on - the - use - of - the - pfizer - and-the-moderna-covid-19-mrna-vaccines-in-children-andadolescents/](https://doctors4covidethics.org/on-the-use-of-the-pfizer-and-the-moderna-covid-19-mrna-vaccines-in-children-andadolescents/).
- [63] A. F. Ogata et al.: Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. *Clin. Infect. Dis.* 74 (2022), 715–718. pmid: 34015087.
- [64] S. Bansal et al.: Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. *J. Immunol.* 207 (2021), 2405–2410. pmid: 34654691.

- [65] M. Palmer and S. Bhakdi: Long-term persistence of the SARS-CoV2 spike protein: evidence and implications. 2021. url: [https : / / doctors4covidethics . org / long - term - persistence - of - the - sars-cov-2-spike-protein-evidence-and-implications-2/](https://doctors4covidethics.org/long-term-persistence-of-the-sars-cov-2-spike-protein-evidence-and-implications-2/). 165 References
- [66] K. Röltgen et al.: Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* (2022). pmid: 35148837.
- [67] E. Magen et al.: Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. *Vaccines* 10 (2022). pmid: 35891299.
- [68] M. A. Bruusgaard-Mouritsen et al.: Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin. Exp. Allerg.* (2021). pmid: 33394522.
- [69] L. Klimek et al.: Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and IgGmediated complement activation. *Allergy* (2021). pmid: 33657648.
- [70] A. Troelnikov et al.: Basophil reactivity to BNT162b2 is mediated by PEGylated lipid nanoparticles in PEG allergic patients. *J. Allerg. Clin. Immunol.* (2021). pmid: 33991580.
- [71] M. Li et al.: Myocarditis or Pericarditis Following the COVID-19 Vaccination in Adolescents: A Systematic Review. *Vaccines* 10 (2022). pmid: 36016204.
- [72] B. Shilhavy: 43,898 Dead, 4,190,493 Injured Following COVID Vaccines in European Database of Adverse Reactions. 2022. url: <https://healthimpactnews.com/2022/43898-dead-4190493-injuredfollowing-covid-19-vaccines-in-european-database-of-adverse-reactions/>.
- [73] Y. Wang et al.: Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 1 (2004), 304–7. pmid: 16225774.
- [74] M. F. Cusick et al.: Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 42 (2012), 102–11. pmid: 22095454.
- [75] K. T. Coppieters et al.: Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS* 120 (2012), 941–9. pmid: 23051179.

[76] G. Halpert and Y. Shoenfeld: SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun. Rev.* 19 (2020), 102695. pmid: 33130000.

[77] Y. Chen et al.: New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 165 (2022), 386–401. pmid: 34957554.

[78] J. Lyons-Weiler: Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *Journal of translational autoimmunity* 3 (2020), 100051. pmid: 32292901.

[79] D. Kanduc and Y. Shoenfeld: Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol. Res.* 68 (2020), 310–313. pmid: 32946016. 166
References

[80] L. E. Muñoz et al.: Autoimmunity and chronic inflammation—two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE. *Autoimmun. Rev.* 10 (2010), 38–42. pmid: 20817127.

[81] C. A. Cañas et al.: Patients with relapsing polychondritis and previous cartilage trauma present more autoimmunity phenomena. *Rheumatol. Int.* 32 (2012), 541–3. pmid: 21267573.

[82] F. Tanriverdi et al.: Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur. J. Endocrinol.* 162 (2010), 861–7. pmid: 20176736.

[83] R. W. Frenck et al.: Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N. Engl. J. Med.* (2021). pmid: 34043894.

[84] K. Ali et al.: Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N. Engl. J. Med.* (2021). pmid: 34379915.

[85] S. Ndeupen et al.: The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience* 24 (2021), 103479. pmid: 34841223.

[86] F. Bril et al.: Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? *J. Hepatol.* 75 (2021), 222–224. pmid: 33862041.

[87] P. Caron: Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. *Endocrine* (2022). pmid: 35763241.

[88] M. E. Mingot-Castellano et al.: COVID-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. *Vaccines* 10 (2022). pmid: 35746569.

[89] A. Pujol et al.: Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.* 45 (2022), 875–882. pmid: 34792795.

[90] A. Català et al.: Cutaneous reactions after SARS-COV-2 vaccination: A cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br. J. Dermatol.* (2021). pmid: 34254291.

[91] K. Ajmera et al.: Gastrointestinal Complications of COVID-19 Vaccines. *Cureus* 14 (2022), e24070. pmid: 35573556.

[92] Y.-T. Hung et al.: Haemorrhagic bullous pyoderma gangrenosum following COVID-19 vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2022). pmid: 35398933.

[93] J. Mitchell and Q.-Y. Yue: Appendicitis as a possible safety signal for the COVID-19 vaccines. *Vaccine X* 9 (2021), 100122. pmid: 34746743.

167 References

[94] U. Krüger: COVID vaccination and turbo cancer: pathological evidence. 2022. url: [https : / / doctors4covidethics . org / covid - vaccination-and-turbo-cancer-pathological-evidence/](https://doctors4covidethics.org/covid-vaccination-and-turbo-cancer-pathological-evidence/).

[95] Z. Qin et al.: Pre-exposure to mRNA-LNP inhibits adaptive immune responses and alters innate immune fitness in an inheritable fashion. *PLoS Pathog.* 18 (2022), e1010830. pmid: 36054264.

[96] A. V. Letarov et al.: Free SARS-CoV-2 Spike Protein S1 Particles May Play a Role in the Pathogenesis of COVID-19 Infection. *Biochemistry Mosc* 86 (2021), 257–261. pmid: 33838638.

[97] S. Belham: Histology World. 2022. url: <http://www.histology-world.com/>.

- [98] T. Iino et al.: Polyarteritis nodosa with aortic dissection: necrotizing vasculitis of the vasa vasorum. *J. Rheumatol.* 19 (1992), 1632–6. pmid: 1361205.
- [99] B. M. Voorzaat et al.: Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Presenting with MPO-ANCA Associated Vasculitis and Aortic Dissection. *Case Rep. Med.* 2017 (2017), 8140641. pmid: 28367219.
- [100] A. Ramandi et al.: Aortic dissection and Covid-19; a comprehensive systematic review. *Current problems in cardiology* (2022), 101129. pmid: 35139402.
- [101] M. A. Tuncer et al.: Causality Association Between COVID-19 Infection and Aortic Dissection. *Anatol. J. Cardiol.* 26 (2022), 338–339. pmid: 35435848.
- [102] M. Takahashi et al.: An autopsy case report of aortic dissection complicated with histiolymphocytic pericarditis and aortic inflammation after mRNA COVID-19 vaccination. *Leg. Med. Tokyo* 59 (2022), 102154. pmid: 36191411.
- [103] K. Chida et al.: Rupture of Vertebral Artery Dissecting Aneurysm after mRNA Anti-COVID-19 Vaccination: A Report of Two Cases. *NMC Case Rep. J.* 9 (2022), 95–100. pmid: 35646499.
- [104] K. M. Chue et al.: Spontaneous rare visceral pseudoaneurysm presenting with rupture after COVID-19 vaccination. *ANZ J. Surg.* 92 (2022), 915–917. pmid: 34480824.
- [105] B. H. Kim and M. C. Yoo: Intracranial Hemorrhage Due to Potential Rupture of an Arteriovenous Malformation after BNT162b2 COVID-19 mRNA Vaccination in a Young Korean Woman: Case Report. *Vaccines* 10 (2022). pmid: 35334996.
- [106] S. Oshida et al.: Intracranial aneurysm rupture within three days after receiving mRNA anti-COVID-19 vaccination: Three case reports. *Surg. Neurol. Int.* 13 (2022), 117. pmid: 35509565. 168 References
- [107] R. Takeyama et al.: Intracerebral hemorrhage due to vasculitis following COVID-19 vaccination: a case report. *Acta Neurochir. Wien* 164 (2022), 543–547. pmid: 34783899.

- [108] L. Roncati et al.: A Three-Case Series of Thrombotic Deaths in Patients over 50 with Comorbidities Temporally after modRNA COVID-19 Vaccination. *Pathogens* 11 (2022). pmid: 35456110.
- [109] Y. N. Aye et al.: Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination. *QJM* (2021). pmid: 34586408.
- [110] J. G. Sung et al.: Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination. *Am. J. Cardiol.* 156 (2021), 129–131. pmid: 34364657.
- [111] Y. Kawamura et al.: A case of ST segment elevation myocardial infarction within 24 h of a third dose of COVID-19 mRNA vaccine. *Cardiovasc. Revasc. Med.* (2022). pmid: 35718694.
- [112] Anonymous: OpenVAERS COVID Vaccine Data. 2021. url: <https://www.openvaers.com/covid-data>.
- [113] Z. Kolahchi et al.: Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 439 (2022), 120327. pmid: 35752132.
- [114] A. Alhashim et al.: Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) After the First Dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine without Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome (TTS) in a Healthy Woman. *Am. J. Case Rep.* 23 (2022), e934744. pmid: 35136010.
- [115] J. Finsterer and S. Nics: Venous sinus thrombosis after the second jab of an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine. *Brain Hemorrhages* 3 (2022), 36–38. pmid: 34901793.
- [116] M. I. A. Qureshi et al.: Venous sinus thrombosis after the first dose of Pfizer BioNTech vaccine. *BMJ Case Rep.* 15 (2022). pmid: 35606039.
- [117] L. Dias et al.: Cerebral Venous Thrombosis after BNT162b2 mRNA SARSCoV-2 vaccine. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30 (2021), 105906. pmid: 34111775.
- [118] E. Y. Ahn et al.: Pulmonary embolism and inferior vena cava thrombosis in a young male patient after mRNA-1273 (Moderna) immunization: A case report. *Tuberc. Respir. Dis. Seoul* (2022). pmid: 35822319.

- [119] R. Scendoni et al.: Multiple sites of thrombosis without thrombocytopenia after a second dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 36 (2022), 3946320221128534. pmid: 36123789.
- [120] T.-G. Lee et al.: Acute gastric and non-mesenteric colonic infarction following mRNA COVID-19 vaccination. *Asian J. Surg.* 45 (2022), 1469–1470. pmid: 35618584. 169 References
- [121] H. Suzuki et al.: The pathophysiology of IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22 (2011), 1795–803. pmid: 21949093.
- [122] S. Nakatani et al.: New-onset kidney biopsy-proven IgA vasculitis after receiving mRNA-1273 COVID-19 vaccine: case report. *CEN Case Rep.* (2022). pmid: 35075622.
- [123] K. Sugita et al.: Development of IgA vasculitis with severe glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *CEN Case Rep.* (2022). pmid: 35275366.
- [124] B. J. DeOre et al.: SARS-CoV-2 Spike Protein Disrupts Blood-Brain Barrier Integrity via RhoA Activation. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 16 (2021), 722–728. pmid: 34687399.
- [125] S. Raghavan et al.: SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Degradation of Junctional Proteins That Maintain Endothelial Barrier Integrity. *Frontiers Cardiovasc. Med.* 8 (2021). pmid: 34179146.
- [126] H. Jiang and Y.-F. Mei: SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses* 13 (2021), 2056. pmid: 34696485.
- [127] R. N. Kostoff et al.: Why are we vaccinating children against COVID-19? *Toxicol. Rep.* 8 (2021), 1665–1684. pmid: 34540594.
- [128] J. Rose and P. A. McCullough: A Report on Myocarditis Adverse Events in the U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) in Association with COVID-19 Injectable Biological Products. *Current problems in cardiology* (2021), 101011. url: <https://tinyurl.com/Rose-McCullough-Myocarditis>.
- [129] H. Walach et al.: Experimental Assessment of Carbon Dioxide Content in Inhaled Air With or Without Face Masks in Healthy Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* (2021). pmid: 34190984.

- [130] M. Skidmore: The role of social circle COVID-19 illness and vaccination experiences in COVID-19 vaccination decisions: an online survey of the United States population. *BMC Infect. Dis.* 23 (2023), 51. pmid: 36694131.
- [131] A. F. Ogata et al.: Ultra-Sensitive Serial Profiling of SARS-CoV-2 Antigens and Antibodies in Plasma to Understand Disease Progression in COVID19 Patients with Severe Disease. *Clin. Chem.* 66 (2020), 1562–1572. pmid: 32897389.
- [132] H. Koiwaya et al.: Serial histopathologic assessment of fulminant myocarditis after the first mRNA COVID-19 vaccine dose. *Eur. Heart J.* 43 (2022), 1995. pmid: 35178573.
- [133] C. Baumeier et al.: Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022), 6940. pmid: 35805941. 170 References
- [134] R. Ameratunga et al.: First Identified Case of Fatal Fulminant Necrotizing Eosinophilic Myocarditis Following the Initial Dose of the PfizerBioNTech mRNA COVID-19 Vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an Extremely Rare Idiosyncratic Hypersensitivity Reaction. *J. Clin. Immunol.* (2022). pmid: 34978002.
- [135] A. K. Verma et al.: Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 1332–1334. pmid: 34407340.
- [136] S. Choi et al.: Myocarditis-induced Sudden Death after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings. *J. Korean Med. Sci.* 36 (2021), e286. pmid: 34664804.
- [137] J. R. Gill et al.: Autopsy Histopathologic Cardiac Findings in Two Adolescents Following the Second COVID-19 Vaccine Dose. *Arch. Pathol. Lab. Med.* (2022). pmid: 35157759.
- [138] M. Mörz: A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against Covid-19. *Vaccines* 10 (2022), 2022060308. doi: 10.3390/vaccines10101651.
- [139] C. So et al.: COVID-19 mRNA vaccine-related interstitial lung disease: Two case reports and literature review. *Respirol. Case Rep.* 10 (2022), e0938. pmid: 35355663.

- [140] T. Shimizu et al.: Interstitial pneumonitis after COVID-19 vaccination: A report of three cases. *Allergol. Int.* 71 (2022), 251–253. pmid: 34772608.
- [141] N. M. Hughes et al.: Radiation Recall Pneumonitis on FDG PET/CT Triggered by COVID-19 Vaccination. *Clin. Nucl. Med.* 47 (2022), e281–e283. pmid: 34739397.
- [142] K. Shinada et al.: Radiation recall pneumonitis after COVID-19 vaccination. *Thorac. Cancer* 13 (2022), 144–145. pmid: 34791816.
- [143] C. R. Steber et al.: Rapid Development of Clinically Symptomatic Radiation Recall Pneumonitis Immediately Following COVID-19 Vaccination. *Cureus* 13 (2021), e14303. pmid: 33968515.
- [144] K. McGovern et al.: Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: a focused review. *Future Sci. OA* 5 (2019), FSO378. pmid: 31245041.
- [145] S. Jarius et al.: MOG encephalomyelitis after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2): case report and comprehensive review of the literature. *J. Neurol.* (2022). pmid: 35737110.
- [146] G. M. Asioli et al.: Anti-LGI1 encephalitis following COVID-19 vaccination: a case series. *J. Neurol.* (2022). pmid: 35751687.
- [147] K. Poli et al.: Multiple Autoimmune Syndromes Including Acute Disseminated Encephalomyelitis, Myasthenia Gravis, and Thyroiditis Following Messenger Ribonucleic Acid-Based COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Front. Neurol.* 13 (2022), 913515. pmid: 35711270. 171 References
- [148] A. Vogrig et al.: Acute disseminated encephalomyelitis after SARSCoV-2 vaccination. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 208 (2021), 106839. pmid: 34325334.
- [149] J. Werner et al.: New-onset refractory status epilepticus due to autoimmune encephalitis after vaccination against SARS-CoV-2: First case report. *Front. Neurol.* 13 (2022), 946644. pmid: 36051224.
- [150] J.-J. Gao et al.: Acute encephalitis after COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *Hum. Vaccin. Immunother.* (2022), 2082206. pmid: 35700455.

- [151] K. H. Meyer zum Büschenfelde et al.: Hepatitis C virus (HCV) and autoimmune liver diseases. *Arch. Virol. Suppl.* 4 (1992), 201–4. pmid: 1333322.
- [152] F. B. Bianchi: Autoimmune hepatitis: the lesson of the discovery of hepatitis C virus. *J. Hepatol.* 18 (1993), 273–5. pmid: 8228118.
- [153] A. Jurado et al.: Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection: study of HLA antigens. *J. Hepatol.* 26 (1997), 983–91. pmid: 9186828.
- [154] Anonymous: FDA briefing document: Moderna mRNA-1273. 2020. url: <https://www.fda.gov/media/144452/download>.
- [155] L. Martin-Navarro et al.: In situ detection of vaccine mRNA in the cytoplasm of hepatocytes during COVID19 vaccine-related hepatitis. *J. Hepatol.* (2022). pmid: 36116717.
- [156] T. Boettler et al.: SARS-CoV-2 vaccination can elicit a CD8 T-cell dominant hepatitis. *J. Hepatol.* 77 (2022), 653–659. pmid: 35461912.
- [157] E. Vuille-Lessard et al.: Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. *J. Autoimmun.* 123 (2021), 102710. pmid: 34332438.
- [158] H. Shroff et al.: Liver injury following SARS-CoV-2 vaccination: A multicenter case series. *J. Hepatol.* 76 (2022), 211–214. pmid: 34339763.
- [159] J. M. Pinazo-Bandera et al.: Acute hepatitis with autoimmune features after COVID-19 vaccine: coincidence or vaccine-induced phenomenon? *Gastroenterol. Rep. Oxf* 10 (2022), goac014. pmid: 35498817.
- [160] A. Izaguirre et al.: Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination. *J. Autoimmun.* 132 (2022), 102874. pmid: 35985054.
- [161] L. Camacho-Domínguez et al.: COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. *Journal of translational autoimmunity* 5 (2022), 100140. pmid: 35013724.
- [162] F. Fimiano et al.: Autoimmune hepatitis or drug-induced autoimmune hepatitis following Covid-19 vaccination? *Liver Int.* 42 (2022), 1204– 1205. pmid: 35230737.

- [163] C. Efe et al.: Liver injury after SARS-CoV-2 vaccination: Features of immune-mediated hepatitis, role of corticosteroid therapy and outcome. *Hepatology* (2022). pmid: 35567545. 172 References
- [164] A. Mahalingham et al.: First report of post-transplant autoimmune hepatitis recurrence following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Transpl. Immunol.* 72 (2022), 101600. pmid: 35390478.
- [165] G. S. Zin Tun et al.: Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J. Hepatol.* 76 (2022), 747–749. pmid: 34619252.
- [166] F. S. Tan et al.: Acute interstitial nephritis after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 15 (2022). pmid: 35589264.
- [167] F. S. Mira et al.: A Case of Acute Interstitial Nephritis After Two Doses of the BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 14 (2021), 421–426. pmid: 34887676.
- [168] R. Fenoglio et al.: New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am. J. Nephrol.* 53 (2022), 325–330. pmid: 35354140.
- [169] T. Schaubsluger et al.: De novo or recurrent glomerulonephritis and acute tubulointerstitial nephritis after COVID-19 vaccination: A report of six cases from a single center. *Clin. Nephrol.* 97 (2022), 289–297. pmid: 35142282.
- [170] A. Anderson et al.: Post-COVID-19 vaccination occurrence of splenic infarction due to arterial thrombosis. *BMJ Case Rep.* 14 (2021). pmid: 34876440.
- [171] G. Kroumpouzos et al.: Cutaneous Complications of mRNA and AZD1222 COVID-19 Vaccines: A Worldwide Review. *Microorganisms* 10 (2022). pmid: 35336199.
- [172] N. Nishimura et al.: IgA Vasculitis Following COVID-19 Vaccination. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* (2022). pmid: 35253880.
- [173] D. Revilla-Nebreda et al.: New-onset acral lesions on hands after administration of mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2: clinical images and histopathological study of three cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 35 (2021), e747–e749. pmid: 34310777.

- [174] T. Grieco et al.: COVID-19 infection and BNT162b2 vaccine triggering sarcoid-like lesions in the same patient. Response to: Sarcoid-like reaction in a patient recovering from COVID-19 pneumonia. *JAAD case reports* 23 (2022), 162–163. pmid: 35079616.
- [175] S. Chopra et al.: Cutaneous skin manifestation following messenger RNA Moderna SARS-CoV-2 vaccine with dermal hypersensitivity reaction histopathology. *JAAD case reports* 16 (2021), 24–25. pmid: 34414254.
- [176] V. Larson et al.: Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J. Cutan. Pathol.* 49 (2021), 34–41. pmid: 34292611.
- [177] M. N. Alrashdi et al.: Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report 173 References and literature review. *Clin. Rheumatol.* 41 (2022), 1577–1582. pmid: 35175446.
- [178] A. Kreuter et al.: Induction and exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following mRNA-based or adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination. *Clin. Exp. Dermatol.* 47 (2022), 161–163. pmid: 34291477.
- [179] I. Sagy et al.: New-onset systemic lupus erythematosus following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case series and literature review. *Rheumatol. Int.* 42 (2022), 2261–2266. pmid: 36098769.
- [180] Y. J. Chee et al.: SARS-CoV-2 mRNA Vaccination and Graves' Disease: A Report of 12 Cases and Review of the Literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 107 (2022), e2324–e2330. pmid: 35235663.
- [181] V. Francia et al.: The Biomolecular Corona of Lipid Nanoparticles for Gene Therapy. *Bioconjug. Chem.* 31 (2020), 2046–2059. pmid: 32786370.
- [182] C. H. Kao et al.: Visualization of the transport pathways of low density lipoproteins across the endothelial cells in the branched regions of rat arteries. *Atherosclerosis* 116 (1995), 27–41. pmid: 7488331.
- [183] I. Snelting-Havinga et al.: Immunoelectron microscopic visualization of the transcytosis of low density lipoproteins in perfused rat arteries. *Eur. J. Cell Biol.* 48 (1989), 27–36. pmid: 2743992.

- [184] E. Vasile et al.: Visualization of the binding, endocytosis, and transcytosis of low-density lipoprotein in the arterial endothelium in situ. *J. Cell Biol.* 96 (1983), 1677–89. pmid: 6853599.
- [185] K. Kucharz et al.: Post-capillary venules are the key locus for transcytosis-mediated brain delivery of therapeutic nanoparticles. *Nat. Commun.* 12 (2021), 4121. pmid: 34226541.
- [186] N. Hartl et al.: From adsorption to covalent bonding: Apolipoprotein E functionalization of polymeric nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier. *Adv. Ther. Wein* 4 (2021). pmid: 33542947.
- [187] B. Obermeier et al.: Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat. Med.* 19 (2013), 1584–96. pmid: 24309662.
- [188] N. R. Saunders et al.: The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history. *Front. Neurosci.* 8 (2014), 404. pmid: 25565938.
- [189] M. Schlich et al.: Cytosolic delivery of nucleic acids: The case of ionizable lipid nanoparticles. *Bioeng. Transl. Med.* 6 (2021), e10213. pmid: 33786376.
- [190] B. M. Bruininks et al.: A molecular view on the escape of lipoplexed DNA from the endosome. *Elife* 9 (2020). pmid: 32297853.
- [191] Anonymous: SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 [Summary statement of the pharmacokinetic study] (Japanese). 2020. 174 References url: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf.
- [192] Anonymous: SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 Summary statement of the pharmacokinetic study [English translation]. 2020. url: <https://archive.org/details/pfizer-confidentialtranslated>.
- [193] Anonymous: Nonclinical Evaluation Report BNT162b2 [mRNA] COVID19 vaccine (COMIRNATY™). 2021. url: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf>.
- [194] T. P. Buzhdygan et al.: The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 146 (2020), 105131. pmid: 33053430.

- [195] D. Petrovski et al.: Penetration of the SARS-CoV-2 Spike Protein across the Blood-Brain Barrier, as Revealed by a Combination of a Human Cell Culture Model System and Optical Biosensing. *Biomedicines* 10 (2022). pmid: 35052867.
- [196] T. E. Fertig et al.: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. *Biomedicines* 10 (2022), 1538. pmid: 35884842.
- [197] J. A. S. Castruita et al.: SARS-CoV-2 spike RNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. *APMIS* 131 (2023), 128–132. pmid: 36647776.
- [198] P. Rzymiski and A. Fal: To aspirate or not to aspirate? Considerations for the COVID-19 vaccines. *Pharmacol. Rep.* (2022). pmid: 35320581.
- [199] B. Workman: Safe injection techniques. *Nurs. Stand.* 13 (1999), 47–53; quiz 54. pmid: 10497490.
- [200] M. R. Weir: Intravascular injuries from intramuscular penicillin. *Clin. Pediatr. Phila* 27 (1988), 85–90. pmid: 3276426.
- [201] T. Middleton et al.: Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice. *Eur. J. Endocrinol.* 172 (2015), 511–7. pmid: 25637074.
- [202] C. Li et al.: Intravenous injection of COVID-19 mRNA vaccine can induce acute myopericarditis in mouse model. *Clin. Infect. Dis.* (2021). pmid: 34406358.
- [203] C. Lubich et al.: The Mystery of Antibodies Against Polyethylene Glycol (PEG) - What do we Know? *Pharm. Res.* 33 (2016), 2239–49. pmid: 27271335.
- [204] P. Sellaturay et al.: Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J. Allerg. Clin. Immunol.* 9 (2021), 670–675. pmid: 33011299. 175 References
- [205] G. T. Kozma et al.: Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nanobiopharmaceuticals. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 154-155 (2020), 163–175. pmid: 32745496.

- [206] T. L. Cheng et al.: Accelerated clearance of polyethylene glycol-modified proteins by anti-polyethylene glycol IgM. *Bioconjug. Chem.* 10 (1999), 520–8. pmid: 10346886.
- [207] C. Loney et al.: Cationic lipids activate intracellular signaling pathways. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012), 1749–58. pmid: 22634161.
- [208] D. Christensen et al.: Cationic liposomes as vaccine adjuvants. *Expert review of vaccines* 10 (2011), 513–21. pmid: 21506648.
- [209] M.-G. Alameh et al.: Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity* 54 (2021), 2877–2892.e7. pmid: 34852217.
- [210] J. Jarczak et al.: Defensins: natural component of human innate immunity. *Hum. Immunol.* 74 (2013), 1069–1079. pmid: 23756165.
- [211] F. Milletti: Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. *Drug Discov. Today* 17 (2012), 850–60. pmid: 22465171.
- [212] S. Rajagopal et al.: Eight gram-negative bacteria are 10,000 times more sensitive to cationic detergents than to anionic detergents. *Can. J. Microbiol.* 49 (2003), 775–9. pmid: 15162202.
- [213] J. Yu et al.: Integrative proteomics and metabolomics analysis reveals the toxicity of cationic liposomes to human normal hepatocyte cell line L02. *Molecular omics* 14 (2018), 362–372. pmid: 30247494.
- [214] C. C. Winterbourn: Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat. Chem. Biol.* 4 (2008), 278–86. pmid: 18421291.
- [215] W. L. Nyhan: Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol. Genet. Metab.* 86 (2005), 25–33. pmid: 16176880.
- [216] M. C. Filion and N. C. Phillips: Toxicity and immunomodulatory activity of liposomal vectors formulated with cationic lipids toward immune effector cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1329 (1997), 345–56. pmid: 9371426.
- [217] G. A. Hazelton and C. A. Lang: Glutathione contents of tissues in the aging mouse. *Biochem. J.* 188 (1980), 25–30. pmid: 7406884.

- [218] I. Urits et al.: A Review of Patisiran (ONPATTRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol. Ther.* 9 (2020), 301–315. pmid: 32785879.
- [219] D. Adams et al.: Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 20 (2021), 49– 59. pmid: 33212063. 176 References
- [220] H. Lin et al.: Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener. Dis. Manag.* 10 (2020), 289–300. pmid: 32519928.
- [221] J. F. Apgar et al.: Quantitative Systems Pharmacology Model of hUGT1A1- modRNA Encoding for the UGT1A1 Enzyme to Treat Crigler-Najjar Syndrome Type 1. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 7 (2018), 404– 412. pmid: 29637732.
- [222] D. Garde: Lavishly funded Moderna hits safety problems in bold bid to revolutionize medicine. 2017. url: <https://www.statnews.com/2017/01/10/moderna-trouble-mrna/>.
- [223] W. Webb: Moderna’s “Hail Mary”. 2021. url: [https : / / unlimitedhangout.com/modernas-hail-mary/](https://unlimitedhangout.com/modernas-hail-mary/).
- [224] Anonymous: Investigation of metallic contaminations found in vectorand mRNA-based COVID-19-“vaccines”: Preliminary Results. 2022. url: [https : / / doctors4covidethics . org / investigation - of - metallic-contaminations-found-in-vector-and-mrna-basedcovid-19-vaccines-preliminary-results/](https://doctors4covidethics.org/investigation-of-metallic-contaminations-found-in-vector-and-mrna-basedcovid-19-vaccines-preliminary-results/).
- [225] K. McKernan et al.: Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. 2023. doi: 0.31219/osf.io/b9t7m.
- [226] M. Schmeling et al.: Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Eur. J. Clin. Invest.* (2023), e13998. pmid: 36997290.
- [227] A. Stewart et al.: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 271 (1956), 447. pmid: 13358242.

- [228] A. Stewart and G. W. Kneale: Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. *Lancet* 1 (1970), 1185–8. pmid: 4192374.
- [229] E. B. Harvey et al.: Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N. Engl. J. Med.* 312 (1985), 541–5. pmid: 3969117.
- [230] R. Wakeford: Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat. Prot. Dosimetry* 132 (2008), 166–74. pmid: 18922822.
- [231] Y. Suzuki et al.: The micronucleus test and erythropoiesis. Effects of erythropoietin and a mutagen on the ratio of polychromatic to normochromatic erythrocytes (P/N ratio). *Mutagenesis* 4 (1989), 420–4. pmid: 2516221.
- [232] J. A. Heddle et al.: The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 123 (1983), 61–118. pmid: 6888413.
- [233] S. Sommer et al.: Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020). pmid: 32102335. 177 References
- [234] C. T. Inglut et al.: Immunological and Toxicological Considerations for the Design of Liposomes. *Nanomaterials* 10 (2020). pmid: 31978968.
- [235] D. Baltimore: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 226 (1970), 1209–11. pmid: 4316300.
- [236] S. Spiegelman et al.: Characterization of the products of RNA-directed DNA polymerases in oncogenic RNA viruses. *Nature* 227 (1970), 563–7. pmid: 4317039.
- [237] Y. Sakaki et al.: The LINE-1 family of primates may encode a reverse transcriptase-like protein. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 51 Pt 1 (1986), 465–9. pmid: 2438081.
- [238] P. Klennerman et al.: A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *Nature* 390 (1997), 298–301. pmid: 9384383.
- [239] M. B. Geuking et al.: Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. *Science* 323 (2009), 393–6. pmid: 19150848.

- [240] C. Esnault et al.: Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes. *Nat. Genet.* 24 (2000), 363–7. pmid: 10742098.
- [241] R. Cordaux and M. A. Batzer: The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nature reviews. Genetics* 10 (2009), 691–703. pmid: 19763152.
- [242] W. Ding et al.: L1 elements, processed pseudogenes and retrogenes in mammalian genomes. *IUBMB Life* 58 (2006), 677–85. pmid: 17424906.
- [243] I. Ovchinnikov et al.: Genomic characterization of recent human LINE1 insertions: evidence supporting random insertion. *Genome Res.* 11 (2001), 2050–8. pmid: 11731495.
- [244] C. R. Beck et al.: LINE-1 Elements in Structural Variation and Disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 12 (2011), 187–215. pmid: 21801021.
- [245] J. R. Kemp and M. S. Longworth: Crossing the LINE Toward Genomic Instability: LINE-1 Retrotransposition in Cancer. *Front. Chem.* 3 (2015), 68. pmid: 26734601.
- [246] S. Kubo et al.: L1 retrotransposition in nondividing and primary human somatic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (2006), 8036–41. pmid: 16698926.
- [247] I. Georgiou et al.: Retrotransposon RNA expression and evidence for retrotransposition events in human oocytes. *Hum. Mol. Genet.* 18 (2009), 1221–8. pmid: 19147684.
- [248] V. A. Belyi et al.: Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathog.* 6 (2010), e1001030. pmid: 20686665.
- [249] M. Horie et al.: Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 463 (2010), 84–7. pmid: 20054395.
- References
- [250] M. Horie and K. Tomonaga: Non-retroviral fossils in vertebrate genomes. *Viruses* 3 (2011), 1836–48. pmid: 22069518.
- [251] A. Katzourakis and R. J. Gifford: Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet.* 6 (2010), e1001191. pmid: 21124940.

- [252] S. Chiba et al.: Widespread endogenization of genome sequences of non-retroviral RNA viruses into plant genomes. *PLoS Pathog.* 7 (2011), e1002146. pmid: 21779172.
- [253] E. V. Koonin: Taming of the shrewd: novel eukaryotic genes from RNA viruses. *BMC Biol.* 8 (2010), 2. pmid: 20067611.
- [254] H. Liu et al.: Widespread horizontal gene transfer from double-stranded RNA viruses to eukaryotic nuclear genomes. *J. Virol.* 84 (2010), 11876–87. pmid: 20810725.
- [255] O. Dhellin et al.: Functional differences between the human LINE retrotransposon and retroviral reverse transcriptases for in vivo mRNA reverse transcription. *EMBO J.* 16 (1997), 6590–602. pmid: 9351839.
- [256] L. Zhang et al.: Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118 (2021). pmid: 33958444.
- [257] M. Aldén et al.: Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. *Curr. Issues Mol. Biol.* 44 (2022), 1115–1126. pmid: 35723296.
- [258] D. C. Hancks and H. H. Kazazian: Active human retrotransposons: variation and disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 22 (2012), 191–203. pmid: 22406018.
- [259] M. Palmer and J. Gilthorpe: COVID-19 mRNA vaccines contain excessive quantities of bacterial DNA: evidence and implications. 2023. url: <https://doctors4covidethics.org/covid-19-mrna-vaccinescontain-excessive-quantities-of-bacterial-dna-evidenceand-implications/>.
- [260] P. J. Southern and P. Berg: Transformation of mammalian cells to antibiotic resistance with a bacterial gene under control of the SV40 early region promoter. *J. Mol. Appl. Genet.* 1 (1982), 327–41. pmid: 6286831.
- [261] H. Heller et al.: Chromosomal insertion of foreign (adenovirus type 12, plasmid, or bacteriophage lambda) DNA is associated with enhanced methylation of cellular DNA segments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92 (1995), 5515–9. pmid: 7777540.

- [262] Z. Wang et al.: Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Ther.* 11 (2004), 711–21. pmid: 14724672. 179 References
- [263] N. Van de Water et al.: A 20.7 kb deletion within the factor VIII gene associated with LINE-1 element insertion. *Thromb. Haemost.* 79 (1998), 938–42. pmid: 9609225.
- [264] K. Müller et al.: Foreign DNA integration. Genome-wide perturbations of methylation and transcription in the recipient genomes. *J. Biol. Chem.* 276 (2001), 14271–8. pmid: 11278495.
- [265] F. J. T. Staal et al.: Sola dosis facit venenum. Leukemia in gene therapy trials: a question of vectors, inserts and dosage? *Leukemia* 22 (2008), 1849–1852. pmid: 18769449.
- [266] S. Hacein-Bey-Abina et al.: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J. Clin. Invest.* 118 (2008), 3132–42. pmid: 18688285.
- [267] R. Sipehia and G. Martucci: High-efficiency transformation of human endothelial cells by Apo E-mediated transfection with plasmid DNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 214 (1995), 206–11. pmid: 7669041.
- [268] M. Takahashi et al.: Transformation of MC3T3-E1 cells following stress and transfection with pSV2neo plasmid. *Anticancer Res.* 22 (2002), 585– 98. pmid: 12014626.
- [269] C. H. Miao et al.: Long-term and therapeutic-level hepatic gene expression of human factor IX after naked plasmid transfer in vivo. *Mol. Ther.* 3 (2001), 947–57. pmid: 11407909.
- [270] X. Ye et al.: Complete and sustained phenotypic correction of hemophilia B in mice following hepatic gene transfer of a high-expressing human factor IX plasmid. *J. Thromb. Haemost.* 1 (2003), 103–11. pmid: 12871546.
- [271] A. Ehrhardt et al.: Episomal persistence of recombinant adenoviral vector genomes during the cell cycle in vivo. *J. Virol.* 77 (2003), 7689–95. pmid: 12805471.
- [272] Y. Q. Li et al.: [The function of T7 promoter as cis-acting elements for polymerase II in eukaryotic cell]. *Yi Chuan Xue Bao* 27 (2000), 455–61. pmid: 10979193.

- [273] A. C. on Immunization Practices: ACIP Evidence to Recommendations for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2021. url: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19-pfizerbiontech-etr.html>.
- [274] E. Mathieu et al.: A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat. Hum. Behav.* 5 (2021), 947–953. pmid: 33972767.
- [275] H. Cheng et al.: Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Phase III Trials: A Meta-Analysis. *Vaccines* 9 (2021). pmid: 34206032.
- [276] H. Kouhpayeh and H. Ansari: Adverse events following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 109 (2022), 108906. pmid: 35671640. 180 References
- [277] J. Fraiman et al.: Serious Adverse Events of Special Interest Following mRNA Vaccination in Randomized Trials. SSRN (2022). url: <https://ssrn.com/abstract=4125239>.
- [278] Food and D. Administration: Emergency Use Authorization for PfizerBioNTech COVID-19 Vaccine Review Memo. 2020. url: <https://www.fda.gov/media/144416/download>.
- [279] H.-L. Wong et al.: Surveillance of COVID-19 vaccine safety among elderly persons aged 65 years and older. *Vaccine* 41 (2023), 532–539. pmid: 36496287.
- [280] N. V. Center: Search the VAERS Database. 2023. url: <https://medalerts.org/vaersdb/index.php>.
- [281] E. Romero et al.: Safety of mRNA Vaccines Administered During the First Twenty-Four Months of the International COVID-19 Vaccination Program. *IJVTPr* 3 (2023), 891–910. doi: 10.56098/ijvtpr.v3i1.70.
- [282] D. Montano: Frequency and Associations of Adverse Reactions of COVID19 Vaccines Reported to Pharmacovigilance Systems in the European Union and the United States. *Frontiers in public health* 9 (2022), 756633. pmid: 35186864.
- [283] N. Barda et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 1078–1090. pmid: 34432976.

[284] J. Montgomery et al.: Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 6 (2021), 1202–1206. pmid: 34185045.

[285] K. Jablonowski and B. S. Hooker: Delayed Vigilance: A comment on myocarditis in association with the COVID-19 injections. *IJVTPr* 2 (2022). doi: 10.56098/ijvtpr.v2i2.61.

[286] Food and D. Administration: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic. 2021. url: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>.

[287] C. for Disease Control: CDC Director Statement on Pfizer's Use of COVID19 Vaccine in Adolescents Age 12 and Older. 2021. url: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0512-advisory-committee-signing.html>.

[288] C. for Disease Control: Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. 2021. url: <https://web.archive.org/web/20210623132215/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>. 181 References

[289] M. E. Oster et al.: Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA* 327 (2022), 331–340. pmid: 35076665.

[290] M. Li et al.: Myocarditis and Pericarditis following COVID-19 Vaccination: Inequalities in Age and Vaccine Types. *J. Pers. Med.* 11 (2021). pmid: 34834458.

[291] W. Straus et al.: Analysis of Myocarditis Among 252 Million mRNA-1273 Recipients Worldwide. *Clin. Infect. Dis.* 76 (2023), e544–e552. pmid: 35666513.

[292] G. Witberg et al.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 2132–2139. pmid: 34614329.

[293] A. Krug et al.: BNT162b2 Vaccine-Associated Myo/Pericarditis in Adolescents: A Stratified Risk-Benefit Analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 52 (2022), e13759. pmid: 35156705.

- [294] G. T. Chua et al.: Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. *Clin. Infect. Dis.* 75 (2022), 673–681. pmid: 34849657.
- [295] M. S. Kim et al.: Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. *J. Med. Virol.* 94 (2022), 1085–1095. pmid: 34709664.
- [296] C. L. F. Sun et al.: Increased emergency cardiovascular events among under-40 population in Israel during vaccine rollout and third COVID-19 wave. *Sci. Rep.* 12 (2022), 6978. pmid: 35484304.
- [297] Ø. Karlstad et al.: SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 7 (2022), 600–612. pmid: 35442390.
- [298] D. Mevorach et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 2140–2149. pmid: 34614328.
- [299] F. T. T. Lai et al.: Adverse events of special interest following the use of BNT162b2 in adolescents: a population-based retrospective cohort study. *Emerg. Microbes Infect.* 11 (2022), 885–893. pmid: 35254219.
- [300] F. T. T. Lai et al.: Carditis After COVID-19 Vaccination With a Messenger RNA Vaccine and an Inactivated Virus Vaccine : A Case-Control Study. *Ann. Intern. Med.* 175 (2022), 362–370. pmid: 35073155.
- [301] K. Goddard et al.: Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. *Vaccine* 40 (2022), 5153–5159. pmid: 35902278.
- [302] A. Simone et al.: Acute myocarditis following a third dose of COVID-19 mRNA vaccination in adults. *Int. J. Cardiol.* 365 (2022), 41–43. pmid: 35870635. 182 References
- [303] M. Massari et al.: Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12 to 39 years in Italy: A multi-database, self-controlled case series study. *PLoS Med.* 19 (2022), e1004056. pmid: 35900992.

[304] M. Patone et al.: Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation* 146 (2022), 743–754. pmid: 35993236.

[305] stuff: Myocarditis. 2022. url: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22129-myocarditis>.

[306] O. Tuvali et al.: The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J. Clin. Med.* 11 (2022). pmid: 35456309.

[307] T. M. Tu et al.: Incidence of Cerebral Venous Thrombosis Following SARS-CoV-2 Infection vs mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Singapore. *JAMA network open* 5 (2022), e222940. pmid: 35297971.

[308] J. Hippisley-Cox et al.: Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: selfcontrolled case series study. *BMJ* 374 (2021), n1931. pmid: 34446426.

[309] J. D. Berild et al.: Analysis of Thromboembolic and Thrombocytopenic Events After the AZD1222, BNT162b2, and MRNA-1273 COVID-19 Vaccines in 3 Nordic Countries. *JAMA network open* 5 (2022), e2217375. pmid: 35699955.

[310] S. Dutta et al.: Analysis of Neurological Adverse Events Reported in VigiBase From COVID-19 Vaccines. *Cureus* 14 (2022), e21376. pmid: 35198288.

[311] R. Hosseini and N. Askari: A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination. *Eur. J. Med. Res.* 28 (2023), 102. pmid: 36841774.

[312] M. Patone et al.: Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 27 (2021), 2144–2153. pmid: 34697502.

[313] K. Sato et al.: Facial nerve palsy following the administration of COVID19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. *Int. J. Infect. Dis.* 111 (2021), 310–312. pmid: 34492394.

[314] R. Shibli et al.: Association between vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and Bell's palsy: a population-based study. *The Lancet regional health. Europe* 11 (2021), 100236. pmid: 34751262.

[315] Anonymous: Prednisone. 2023. url: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/prednisone>.

[316] E. Y. F. Wan et al.: Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination With BNT162b2 Increased Risk of Bell's Palsy: A Nested Case-Control and Self-Controlled Case Series Study. *Clin. Infect. Dis.* 76 (2023), e291–e298. pmid: 35675702. 183 References

[317] Y.-H. Lai et al.: Peripheral Nervous System Adverse Events after the Administration of mRNA Vaccines: A Systematic Review and MetaAnalysis of Large-Scale Studies. *Vaccines* 10 (2022). pmid: 36560584.

[318] Y. Yanir et al.: Association Between the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine and the Risk of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 148 (2022), 299–306. pmid: 35201275.

[319] M. Hertel et al.: Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 36 (2022), 1342–1348. pmid: 35470920.

[320] E. Y. F. Wan et al.: Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A selfcontrolled case series and nested case-control study. *Lancet Reg. Health West. Pac.* 21 (2022), 100393. pmid: 35128500.

[321] F. P. Polack et al.: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 383 (2020), 2603–2615. doi: 10.1056/nejmoa2034577.

[322] L. R. Baden et al.: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 384 (2021), 403–416. pmid: 33378609.

[323] To Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of BNT162b2 Against COVID-19 in Healthy Pregnant Women 18 Years of Age and Older. 2022. url: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754594>.

[324] M. Demasi: Whatever happened to Pfizer's covid vaccine trial in pregnant women? 2023. url: <https://maryannedemasi.substack.com/p/exclusive-whatever-happened-to-pfizers>.

[325] P. Inc.: Comirnaty package insert. 2022. url: <https://www.fda.gov/media/154834/download>.

[326] M. Inc.: Spikevax package insert. 2022. url: <https://www.fda.gov/media/155675/download>.

[327] C. for Disease Control: Covid-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. 2022. url: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.

[328] U. Government: Coronavirus vaccine—summary of Yellow Card reporting. 2023. url: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>.

[329] J. A. Thorp et al.: COVID-19 Vaccines: The Impact on Pregnancy Outcomes and Menstrual Function. *J. Am. Phys. Surg.* 28 (0), 28–34. 184 References

[330] VAERS interface at CDC WONDER: Data as of April 7, 2023, retrieved using search terms “Infertility” and “Spontaneous Abortion” for “COVID19 Vaccine” and “All Vaccine Products” in “All Territories.” 2023. url: <https://wonder.cdc.gov/vaers.html>.

[331] A. Mascolo et al.: Maternal, fetal and neonatal outcomes among pregnant women receiving COVID-19 vaccination: The preg-co-vax study. *Front. Immunol.* 13 (2022), 965171. pmid: 36263025.

[332] K. M. N. Lee et al.: Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci. Adv.* 8 (2022). doi: 10.1126/sciadv.abm7201.

[333] T. Parotto et al.: COVID-19 and the surge in Decidual Cast Shedding. *The Gazette of Medical Sciences* 3 (2022), 107–117. doi: 10.46766/thegms. pubheal.22041401.

[334] M. DeSilva et al.: Evaluation of Acute Adverse Events after Covid-19 Vaccination during Pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 387 (2022), 187–189. pmid: 35731916.

[335] M. Sadarangani et al.: Safety of COVID-19 vaccines in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) network cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 22 (2022), 1553–1564. pmid: 35964614.

- [336] A. Dick et al.: Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancyobstetric outcomes from a large cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 22 (2022), 166. pmid: 35227233.
- [337] A. Dick et al.: Safety of third SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 4 (2022), 100637. pmid: 35398583.
- [338] I. Gat et al.: Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. Andrology (2022). pmid: 35713410.
- [339] C. for Disease Control: Ensuring COVID-19 Vaccine Safety in the US. 2022. url: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety.html>.
- [340] P. Duesberg: Infectious AIDS: Have We Been Misled? North Atlantic Books, 1995. url: <https://www.duesberg.com/books/pdbinfaids.html>.
- [341] P. Duesberg: Inventing the AIDS Virus. Regnery Publishing, 1996. url: https://www.researchgate.net/publication/261948355_Inventing_the_AIDS_Virus.
- [342] D. Rasnick: Constant 1 million HIV+ in the USA 1986-2019. 2019. url: <http://www.davidrasnick.com/aids/constant-one-millionhiv.html>.
- [343] D. J. DeNoon: 50,000 New HIV Infections Each Year in U.S. 2011. url: <https://www.webmd.com/hiv-aids/news/20110803/50000-newhiv-infections-each-year-in-us>. 185 References
- [344] J. Prejean et al.: Estimated HIV incidence in the United States, 2006-2009. PLoS One 6 (2011), e17502. pmid: 21826193.
- [345] Anonymous: A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. MMWR 31 (1982), 305–7. pmid: 6811844.
- [346] I. Young: The Poppers Story: the Rise and Fall and Rise of the 'Gay Drug'. 1995. url: <https://duesberg.com/articles/iypoppers.html>.
- [347] J. Lauritsen: The AIDS war: propaganda, profiteering and genocide from the medical-industrial complex. Asklepios, New York, 1993. url: <http://www.paganpressbooks.com/jpl/TAW-1.PDF>.

[348] M. Chappelle: Book Review of “The AIDS War; Propaganda, profiteering, and genocide from the medical industrial complex” by John Lauritsen. Bloomsbury Review (1994). url: [https : / / www . paganpressbooks . com/TAWREV1.HTM](https://www.paganpressbooks.com/TAWREV1.HTM).

[349] Anonymous: HIV/AIDS Surveillance Report: U.S. HIV and AIDS cases reported through December 1997. 1997. url: [https : / / www . cdc . gov / hiv / pdf / library / reports / surveillance / cdc - hiv - surveillance-report-1997-vol-9-2.pdf](https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-1997-vol-9-2.pdf).

[350] D. Rasnick: Is AIDS or even HIV Sexually Transmitted? Debate in the BMJ & JAIDS 2001-2004. 2005. url: <https://archive.org/details/rasnack-2005>.

[351] M. Guliyev et al.: Human endogenous retrovirus-H insertion screening. Mol. Med. Rep. 7 (2013), 1305–9. pmid: 23358623.

[352] N. S. Padian et al.: Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. Am. J. Epidemiol. 146 (1997), 350–7. pmid: 9270414.

[353] D. Gisselquist et al.: HIV infections in sub-Saharan Africa not explained by sexual or vertical transmission. Int. J. STD AIDS 13 (2002), 657–66. pmid: 12396534.

[354] J. A. Jacquez et al.: Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1988 7 (1994), 1169–84. pmid: 7932084.

[355] R. Root-Bernstein: Rethinking AIDS: the tragic cost of premature consensus. The Free Press/Macmillan, 1993. url: <http://www.duesberg.com/subject/rrbbrethink.html>.

[356] H. Miller et al.: AIDS: The Second Decade. National Academies Press (US), 1990. pmid: 25144007.

[357] S. Barton et al.: HTLV-III antibody in prostitutes. Lancet 326 (1985), 1424. pmid: 2867414.

[358] S. Day et al.: Prostitute women and public health. BMJ 297 (1988), 1585. pmid: 3147086. 186 References

[359] K. C. Hyams et al.: HIV infection in a non-drug abusing prostitute population. Scand J Infect Dis 21 (1989), 353–4. pmid: 2756346.

[360] W. Kopp and E. Dangi-Erlach: [HTLV-III monitoring in prostitutes in Vienna]. *Wien. Klin. Wochenschr.* 98 (1986), 695–8. pmid: 3466478.

[361] R. Lüthy et al.: Prevalence of HIV antibodies among prostitutes in Zürich, Switzerland. *Klin. Wochenschr.* 65 (1987), 287–8. pmid: 3495694.

[362] E. Burkett: Is HIV guilty? 1990. url: <https://archive.org/details/burkett-1990>.

[363] N. Hodgkinson: AIDS: can we be positive? 1992. url: <https://archive.org/details/hodgkinson-1992>.

[364] P. Pradhan et al.: Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. *bioRxiv* (2020). doi: 10.1101/2020.01.30.927871.

[365] C. McGovern: Nobel Prize winner: Mass COVID vaccination an ‘unacceptable mistake’. 2021. url: <https://www.lifesitenews.com/news/nobel-prize-winner-mass-covid-vaccination-an-unacceptable-mistake-that-is-creating-the-variants/>.

[366] C. Kline: Department of Health & Human Services / Media Alert. 1987. url: <http://www.duesberg.com/about/hhsalert.html>.

[367] P. H. Duesberg: Retroviruses as carcinogens and pathogens: expectations and reality. *Cancer Res.* 47 (1987), 1199–220. pmid: 3028606.

[368] Anonymous: WHO Workshop on AIDS in Central Africa; Bangui, Central African Republic 22 To 25 October 1985. 1985. url: <https://archiveorg/details/who-1985>.

[369] D. Rasnick and C. Fiala: But—what about Africa? 2003. url: <https://www.altheal.org/statistics/africar&f.htm>.

[370] D. Rasnick and C. Fiala: But—what about Africa? Update (2006). 2006. url: <https://archive.org/details/rasnack-2006>.

[371] Anonymous: Uganda Population and Housing Census 2002. 2002. url: <https://www.parliament.go.ug/cmis/browser?id=73df60ae3c3b-459c-a315-292c4f9d600b%3B1.0>.

[372] Anonymous: Global situation of the HIV/AIDS pandemic, end 2001. Part I. *Wkly Epidemiol Rec* 76 (2001), 381–6. pmid: 11775288.

[373] Anonymous: Presidential AIDS Advisory Panel Report. 2001. url: <https://archive.org/details/presidential-2001>.

[374] P. H. Duesberg et al.: AIDS since 1984: no evidence for a new, viral epidemic—not even in Africa. *Ital. J. Anat. Embryol.* 116 (2011), 73–92. pmid: 22303636.

[375] Anonymous: The Durban Declaration. *Nature* 406 (2000), 15–6. pmid: 10894520. 187 References

[376] S. Mhlongo et al.: HIV a sexually transmitted disease? An analysis of the latest antenatal screening for HIV and syphilis from South Africa. *Int. J. STD AIDS* 14 (2003), 574–6. pmid: 129353

[377] Anonymous: Report / National HIV and Syphilis Prevalence Survey South Africa 2006. 2006. url: <https://archive.org/details/south-africa-2006>