

Anlage 6: Risikopotential der COVID-19-mRNA-Impfstoffe aus molekularbiologischer Sicht

Neue Studien und Auswertungen von Gesundheitsdaten finden viele Sicherheitssignale, die darauf hinweisen, dass die Impfstoffe gegen COVID-19 (SARS-CoV-2) ein erhebliches Risikopotenzial haben. Es ist dringend erforderlich, dass die zuständigen Behörden, wie das Paul-Ehrlich-Institut und das Robert Koch-Institut, diesen Hinweisen nachgehen und eine Neubewertung der Sicherheit vornehmen.

In dieser Anlage geht es vorrangig um die mRNA-Impfstoffe, die in Deutschland zu über 90% verimpft werden¹ und von denen die Bundesregierung über 400 Mio. Impfdosen bestellt hat.²

Neueste molekularbiologische Studien sprechen dafür, dass das Spektrum der Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe vielgestaltiger ist, als bisher angenommen wird (I.). Dies beinhaltet Erkrankungen, die auch erst nach längerer Zeit auftreten oder gewöhnlich nicht mit einer Impfung assoziiert werden (II.).³

I. Molekularbiologische Erklärungsansätze für Nebenwirkungen

Erklärungsansätze zum Verständnis für Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe bietet die neueste Forschung zur Wirkweise der genbasierten Impfstoffe und zur Spezifik der Spike-Proteine.

¹ Coronavirus-Impfungen nach Hersteller 2021 | Statista: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1197550/umfrage/impfungen-gegen-das-coronavirus-nach-hersteller/>

² Deutscher Bundestag - Rund 554 Millionen Impfdosen bestellt: <https://www.bundestag.de/presse/hib/kurz-meldungen-878074>

³ Zu mittlerweile bekannten und anerkannten schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören die Herzmuskel- und Herzbeutelentzündungen, Thrombosen (Lungenembolien, Schlaganfälle, Herzinfarkte, sonstige Blutgerinnsel und Blutungen), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie, Blutungen), Vasculitis bzw. Gefäßentzündungen, Myelitis bzw. Rückenmarksentzündungen, neurologische Ausfälle mit Lähmungserscheinungen (speziell Bell's Palsy), Ganzkörperlähmung (Guillain-Barré-Syndrom), Augenerkrankungen auch mit Erblindungen, Lymph- und Adenopathien und nicht zuletzt schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie; insbesondere gegen Polyethylenglycol (PEG), sowie weitere allergische Reaktionen). Hinzu kommen noch weitgehend unerforschte Erkrankungen und Schädigungen infolge der Impfung, wie eine antikörperabhängige Verstärkung von Entzündungsprozessen bei erneuter Infektion (Antibody-dependent-enhancement [ADE], s.u. Abschnitt II.1.), impfinduzierte Immunschwächung (VAIDS), Autoimmunerkrankungen, Krebs, Leukämie, Epilepsie sowie die Beeinträchtigung von Schwangerschaften und der Fruchtbarkeit. Diese Schäden werden gewöhnlich nicht mit einer Impfung assoziiert, können aber aufgrund deren neuartiger Funktionsweise direkt oder indirekt durch die Impfung ausgelöst werden. Sie können auch um Monate bzw. Jahre zeitversetzt nach der Impfung auftreten (Kostoff et al. 2021, 1671ff.) und entsprechend mit großem Zeitabstand zur Impfung die Lebenszeit verkürzen.

I.1. Der Wirkmechanismus der mRNA-Impfstoffe

Die mRNA-Impfstoffe von Biontech und Moderna basieren auf einem neuen Wirkmechanismus, der bisher nur unzureichend für die Anwendung beim Menschen getestet wurde. Es wurden bisher keine langfristigen randomisierten kontrollierten Kohortenstudien, die auch Mehrfachimpfungen (> 2 mal) berücksichtigen, durchgeführt. Daher kann es noch keine nach höchsten medizinischen Standards gesicherten Erkenntnisse über Nebenwirkungen geben.

Die Impf-Präparate schleusen ein stark abgewandeltes Gen (mRNA), das für das Spike-Protein des SARS-CoV-2-Virus kodiert, in den Zellstoffwechsel ein, so dass körpereigene Zellen dieses Protein herstellen und es dann an der Zelloberfläche dem Immunsystem präsentieren.

Die im Impfstoff von Biontech/Pfizer enthaltene modifizierte mRNA wurde so verändert, dass sie besonders langlebig und effizient ist (5'-Cap, 5'- und 3'- UTRs, modifizierte polyA-Kette, Codon-Optimierung). Der Austausch von Uracil durch Pseudouracil in der mRNA-Sequenz führt außerdem dazu, dass die mRNA nicht mehr von zelleigenen Rezeptoren (TLR 7 und 8) als fremdartig erkannt wird, was normalerweise zu einem schnellen Abbau führen würde. Durch diese Modifikationen bleibt die mRNA stabiler und kann über einen längeren Zeitraum abgelesen werden als zelleigene mRNA. Das Ziel dabei ist, in der Zelle eine möglichst große Menge an Spike-Proteinen zu erzeugen. Laut Biontech-Website⁴ sollte die RNA nach wenigen Tagen vollständig abgebaut sein. In einer neuen Studie wurde aber nachgewiesen, dass Impf-mRNA und Spike-Proteine bis zu 6 Wochen in Immunzellen der Lymphknoten nachweisbar sind.⁵

Darüber hinaus sind die Nanopartikel der Lipidhülle des Impfstoffes so ausgelegt, dass dieser von der Einstichstelle in die Lymphknoten wandert und dort seine Ladung, die mRNA, an Zellen des Immunsystems abgibt. Vorrangige Zielorte sind die dendritischen Zellen, die die erste Kontaktebene des Immunsystems mit Krankheitserregern darstellen. Diese beabsichtigte Einwanderung des Impfstoffes in Lymphknoten wurde vom Biontech-Gründer Sahin auf einem Symposium der Helmholtz-Gesellschaft erläutert.⁶ Studien an Tiermodellen haben aber ergeben, dass sich der Impfstoff sehr wohl im ganzen Körper verbreitet und sich dabei in bestimmten Organen, z.B. in der Milz und in der Leber, ansammelt.⁷

Die Pharmakokinetik, also die Verteilung, die Verweildauer und der Abbau der Impfstoffbestandteile im Körper, sind noch nicht ausreichend untersucht. Der EMA (European Medicine

⁴ <https://mrnaverstehen.biontech.de/mrna-wird-vollstaendig-abgebaut>

⁵ Röltgen et al. 2022.

⁶ <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/121745/Biontech-Nanopartikel-sind-schwieriger-herzustellen-als-mRNA>

⁷ Pardi et al. 2015, <https://www.docdroid.net/xq0Z8B0/pfizer-report-japanese-government-pdf>.

Agency), die die Impfstoffe zulässt, liegen dazu bisher keine ausreichenden Daten vor. Biontech beruft sich darauf, dass solche Studien für die Zulassung von Impfstoffen formal nicht erforderlich seien.⁸

Insbesondere die Mehrfachimpfung (> 2 Dosen) wurde in den verkürzten Zulassungsstudien von Pfizer/Biontech und Moderna (beide mit mRNA) nicht untersucht, ebenso wenig die kombinierte Gabe verschiedener Impfstoffe, so dass weiterhin von einer experimentellen Impfung gesprochen werden kann. Darüber hinaus wurden in den letzten Monaten auch Zweifel an der Qualität der Daten aus den Zulassungsstudien von Pfizer (Tozinameran/Comirnaty) und Moderna (Spikevax) geäußert.⁹ Bei einem Pressebriefing im Januar 2022 warnte die EMA davor, dass mehrere Auffrischungsimpfungen (Booster) in zu kurzen Abständen (unter 4 Monaten) zu einer Verschlechterung der Immunantwort gegen SARS-CoV-2 führen und das Immunsystem erschöpfen können.¹⁰

I.2. Toxizität der Spike-Proteine und Exosome

Durch die mRNA-Impfungen bilden Zellen ein virenähnliches Spike-Protein, um es dem Immunsystem zu präsentieren. Die Wirkungsweise des Spike-Proteins auf den menschlichen Zellstoffwechsel ist nur teilweise verstanden. Erwiesen aber ist die Toxizität des Spike-Proteins.

Alle bisher in der EU bedingt zugelassenen COVID-19-Impfstoffe fokussieren auf ein Protein des Virus, das Spike-Protein. Die Wirkungen dieses Proteins auf den menschlichen Zellstoffwechsel sind bis heute nicht vollständig verstanden und wurden von Impfstoffherstellern offensichtlich unterschätzt. Eine toxische bzw. pathogene Wirkung ist nachgewiesen:¹¹ Diese Wirkungen sind für schwere COVID-19-Krankheitsverläufe mitverantwortlich, wenn das Virus oder auch das Spike-Protein in den Blutkreislauf oder in das Lymphsystem gelangt, nachdem es die Barriere des Lungenepithels überwunden hat.¹²

Genau dieselben Gefahren wie bei einem schweren COVID-Verlauf ergeben sich auch für die mit dem Spike-Protein arbeitenden Impfstoffe, denn das infolge der Impfung generierte Spike-Protein kann sich im gesamten Organismus verteilen.¹³ Vielmehr könnte die durch die Impfung angeregte Produktion des Spike-Proteins im Fall der genbasierten Impfstoffe das Ge-

⁸ <https://www.welt.de/politik/deutschland/plus236965309/Corona-Impfungen-Fragezeichen-beim-mRNA-Impfstoff.html>

⁹ Thacker 2021; Doshi 2021; Classen 2021.

¹⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/events/ema-regular-press-briefing-covid-19-11>

¹¹ Kostoff et al. 2021

¹² Lei et al. 2020.

¹³ Ogata et al. 2021.

fahrenspektrum sogar erhöhen. Hierfür spricht etwa der begründete Verdacht, dass eine Impfung Long COVID auslösen kann.¹⁴ Daher hat das PEI - wie auch amerikanische Behörden - kürzlich bekannt gegeben, diese Frage untersuchen zu wollen.¹⁵

Die Spike-Proteine, die außen an der Hülle von SARS-CoV-2 sitzen, ermöglichen die Bindung an ACE2-Rezeptoren, die beim Menschen auf den Oberflächen unterschiedlicher Zellen vorkommen. Dem Binden an diese Rezeptoren folgt, nach wenigen Zwischenschritten, wie zum Beispiel der Aktivierung des Spike-Proteins durch die Serin-Protease TMPRSS2, das Verschmelzen der Virenhülle mit der Zellmembran, so dass das Virus seine Fracht (RNA und Proteine) in die Zelle geben kann. Aktuelle Forschung hat ergeben, dass allein das Binden des Spike-Proteins an den ACE2-Rezeptor Signalketten in den Zellen aktiviert und dann zum Abbau des Rezeptors führt.¹⁶ Das Spike-Protein kann auch an andere Zell-Rezeptoren binden (z.B. TLR4) und Entzündungsreaktionen auslösen.¹⁷ Es besteht aufgrund der Daten aus der Pfizer-Zulassungsstudie der begründete Verdacht, dass diese Impf-Spikes genauso an den ACE2-Rezeptor binden können, wie das Virus-Spike, und in Blutgefäßen, Immunzellen und Nervenzellen Entzündungsreaktionen auslösen können.¹⁸ Das Problem der Spike-Toxizität besteht sehr wahrscheinlich auch für den soeben neu bedingt zugelassenen Proteinimpfstoff Novavax.

Es wurde mehrfach beobachtet, dass die Spike-Proteine, die durch die Impfung von körpereigenen Zellen gebildet werden, nicht nur an den Zelloberflächen präsentiert werden, sondern sich auch davon lösen können und für einige Tage bis Wochen im Blut nachweisbar sind.¹⁹ Dabei kommt es auch zur Bildung von Exosomen (Vesikeln), die aus einer Lipidmembran bestehen (analog zum Impfstoff, aber aus körpereigenen Membran-Lipiden) und in denen Spikes, mRNA und microRNA enthalten sind.²⁰ Diese Vesikel können sich im ganzen Körper verteilen und wiederum mit Zellen verschmelzen. Die Folge können Entzündungsreaktionen in unterschiedlichen Geweben, unter anderem in Zellen des Nervengewebes sein. Wie die SARS-CoV-2 Spike-Proteine des Virus können auch die impfinduzierten Spikes die Blut-Hirnschranke destabilisieren und so den Eintritt in das Nervengewebe ermöglichen.²¹ Durch Binden an Endothelzellen (an der Innenwand der Blutgefäße) können dort Entzündungsreaktionen aktiviert werden.²² Diese spike-bedingten Entzündungsprozesse können der Grund für eine ganze Reihe an Nebenwirkungen sein, entsprechend der jeweils von der Entzündung betroffenen Organe.

¹⁴ <https://www.science.org/content/article/rare-cases-coronavirus-vaccines-may-cause-long-covid-symptoms>

¹⁵ stern-Recherche zu Impfnebenwirkungen | STERN.de: <https://www.stern.de/gesundheit/stern-recherche-zu-impfnebenwirkungen-31645428.html>

¹⁶ Suzuki et al. 2021.

¹⁷ Zhao et al. 2021.

¹⁸ Suzuki et al. 2021.

¹⁹ Ogata et al. 2021.

²⁰ Mishra et al. 2021.

²¹ Reynolds et al. 2020, Rhea et al. 2021, Buzhdygan et al. 2020.

²² Lei et al. 2020.

I.3. Toxizität des Nano-Lipids ALC-0315

Für die im mRNA-Impfstoff enthaltenen Nano-Lipide sind Genotoxizität sowie krebserregende Wirkung nicht auszuschließen.

Die neuartigen Impfstoffe enthalten sogenannte Nano-Lipide, die die Impfstoff-mRNA umhüllen und die für deren Aufnahme in die Zelle notwendig sind (Transfektion). Diese neu entwickelten Nano-Lipide (ALC 0315 und ALC 0159) sind im Impfstoff von Biontech enthalten und waren bisher noch nicht für den Einsatz beim Menschen zugelassen. Sie wurden aber von der EMA im Zuge der bedingten Zulassung der Impfstoffe mitgenehmigt. Zu diesen Stoffen liegt bis heute keine Pharmakokinetik vor; es besteht der Verdacht, dass sie allergische Reaktionen auslösen können: Der Hilfsstoff ALC-0315 ist ein ionisierbares Lipid, das für die Bindung an mRNA bzw. für die Zellaufnahme des Impfstoffs optimiert wurde und daher vermutlich auch an DNA binden kann. Genotoxizität, also eine Schädigung des Erbguts, ist demnach nicht sicher auszuschließen. In den Sicherheitsdatenblättern von Firmen wie MedChemExpress²³ wird ALC-0315 als „hautreizend“, „stark augenreizend“ und von „nicht vollständig untersuchter Toxizität“ bezeichnet. Studien deuten darauf hin, dass Lipid-Nanopartikel Krebswachstum durch Immunsuppression und Angiogenese fördern können.²⁴ Es ist ferner dringend angezeigt, eine mögliche krebserzeugende Wirkung von ALC-0315 zu untersuchen, wie sie z.B. für DOTAP (Dioleoyl-3-Trimethylammonium-Propan) beobachtet wurde. DOTAP ist eine quaternäre Ammoniumverbindung, die ebenfalls als Transfektions-Agens verwendet werden kann und erhöhte DNA-Strangbrüche hervorrufen kann. Aufgrund der Ähnlichkeit von DOTAP mit protonierten tertiären Aminen wie ALC-0315 deutet dieser Befund auf eine in vivo Toxizität auch von ALC-0315 hin.²⁵ Weiterhin ist bekannt, dass Lipidnanopartikel, die ionisierbare Lipide, wie auch ALC-0315 eines ist, enthalten, starke Entzündungen auslösen können.²⁶

²³ https://file.medchemexpress.com/batch_PDF/HY-138170/ALC-0315-SDS-MedChemExpress.pdf

²⁴ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154996341400433X?via%3Dihub>

²⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963414004274?via%3Dihub>

²⁶ <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103479>

II. Molekularbiologische Erklärungsansätze für ausgewählte Nebenwirkungen

Reaktionen des Immunsystems auf die Impfung weichen substantiell von den Reaktionen auf eine natürliche Infektion ab.²⁷ Die COVID-19-Impfungen stehen im begründeten Verdacht, unerwünschte bzw. unerwartete Reaktionen des Immunsystems auszulösen oder zu einer allgemeinen Schwächung des Immunsystems zu führen. Eine Folge davon wäre, dass diverse Erkrankungen mit der Impfung in Zusammenhang stehen können, die bisher nicht als Nebenwirkungen erkannt und gemeldet wurden, z.B. bisher vom Immunsystem beherrschte Erkrankungen oder Krankheitsdispositionen. Diese neu beobachteten Effekte müssen dringend untersucht werden.

Im Folgenden wird eine Auswahl solcher Nebenwirkungen angeführt, die in begründetem Verdacht stehen, eine Folge der COVID-19-Impfung zu sein. Es werden drei plausible Mechanismen vorgestellt, die zum Teil schon von anderen Impfungen bekannt sind. Dieses Kapitel wird aufgrund der zurzeit stark wachsenden Zahl von Veröffentlichungen zu Nebenwirkungsmechanismen regelmäßig ergänzt.

II.1. Antibody dependent enhancement (ADE), Autoimmunreaktionen und Schwächung des Immunsystems

Die Antikörper gegen das Virus, die durch die Impfung gebildet werden, können unerwünschte Wirkungen haben:

- 1.) sie können eine Virusinfektion verstärken,**
- 2.) sie können Autoimmunreaktionen auslösen,**
- 3.) ferner besteht der Verdacht, dass das Immunsystem durch die Impfung geschwächt wird, mit der Folge einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit und der Verstärkung vorhandener Krankheitsdispositionen.**

II.1.1. ADE

ADE (antibody dependent enhancement, Antikörper-abhängige Verstärkung) ist ein seit den 60er Jahren bekanntes Phänomen, das eine verstärkte Virus-Infektion hervorruft und seither für viele virale Krankheitserreger, wie z. B. SARS-CoV-1 und MERS-CoV, aber auch für viele unerwünschte Impfstoff-Effekte beschrieben wurde.²⁸ Die effektivsten Antikörper des Immunsystems haben die Eigenschaft, ein Virus zu neutralisieren: Das Virus kann nicht mehr an Zellen andocken, wenn die neutralisierenden Antikörper selbst an die Regionen des Virus binden, die für eine Bindung an menschliche Zellen notwendig sind. So verhindern die Antikörper das Anbinden des Virus an die Wirtszellen und damit dessen Vermehrung. Diese hochwirksame Strategie des Immunsystems wird dann eingeschränkt, bzw. durch ADE ins Gegenteil

²⁷ Ivanova et al. 2021; Assis et al. 2021.

²⁸ Khandia et al. 2018; Karthik et al. 2020.

verkehrt, wenn die Bindungsfähigkeit der neutralisierenden Antikörper schwächer wird, z.B. durch Mutationen des Virus oder wenn die Anzahl der Antikörper abnimmt.²⁹ Dann kann es dazu kommen, dass das Virus mithilfe der Antikörper besser in Immunzellen eindringen kann, denn Antikörper haben die entsprechenden Bindungsstellen.

ADE war bereits bei der – gescheiterten - Entwicklung von verschiedenen früheren Corona-Impfstoffen ein wiederkehrendes Problem.³⁰ Die bisherige Datenlage macht es plausibel, dass auch bei SARS-CoV-2 eine ADE durch Spike-erzeugte Antikörper zu erwarten sein kann, und zwar entweder durch eine Infektion oder durch eine Impfung.

Im Jahr 2014 wurde bei Untersuchungen zu SARS-CoV-1 gezeigt, dass die Infektion des Coronavirus über Antikörper verstärkt werden kann.³¹ Insbesondere die Antikörper gegen das Spike-Protein des Virus sind an diesem Vorgang beteiligt.³² Fällt der Antikörperspiegel unter eine bestimmte Konzentration, verstärkt sich die Infektion und Zellschäden nehmen zu. Die Autoren sahen das als kritisches Signal für die Entwicklung von Impfstoffen, die über das Spike-Protein funktionieren. Es ist bekannt, dass ADE bei Impfstoffen auftreten kann, die auf der ursprünglichen Spike-Sequenz des Wuhan-Stamms basieren, obwohl das Virus mittlerweile vielfach mutiert ist – weshalb dringend zur Anpassung der Impfstoffe geraten wird.³³ Weitere aktuelle Studien zu SARS-CoV-2 weisen darauf hin, dass Antikörper gegen das Spike-Protein ursächlich für ADE sein können.³⁴

Es sind mehrere Mechanismen bekannt, die schwere Infektionsverläufe durch ADE-Entzündungsreaktionen auslösen können:³⁵ Zum einen können Antikörper eine verstärkte Aufnahme des Virus in Immunzellen unterstützen und so paradoxerweise die Vermehrung des Virus verstärken, wie es zum Beispiel beim Dengue-Virus dokumentiert ist. Zum anderen können Antikörper die Immunantwort übermäßig verstärken und zu Entzündungsreaktionen beitragen (dokumentiert für Masern-Viren und RSV). In beiden Fällen sind Antikörper beteiligt, die das Virus, bzw. dessen Bindung an Zellrezeptoren, nicht vollständig neutralisieren können. Dies wurde bei Mutationen des Virus beobachtet, die für die Entstehung neuer Serotypen verantwortlich sind,³⁶ wie es aktuell auch bei Omikron der Fall ist.

Detaillierte Studien dazu müssen dringend von den dafür verantwortlichen Behörden, wie z.B. dem PEI, durchgeführt werden, um den Verdacht, dass eine Spike-Protein-basierte Impfung zu ADE führen kann, gegebenenfalls auszuräumen oder aber zu bestätigen. Vorher kann eine umfassende und medizinisch fundierte Risikoabschätzung für eine Impfung nicht vorgenommen werden.

²⁹ Karthik et al. 2020.

³⁰ Ricke 2021; Kelleni 2021.

³¹ Wang 2014.

³² Wan et al. 2020.

³³ Yahi et al.; Kelleni 2021.

³⁴ Wang, Z. 2020.

³⁵ Lee et al. 2020; Xu et al. 2021; Ricke 2021.

³⁶ Xu et al. 2021.

II.1.2. Autoimmunreaktionen

Weitere Studien werfen die Frage auf, ob die Immunisierung über das Spike-Protein unerwünschte autoimmune Reaktionen auslösen kann.³⁷ Es wurde nachgewiesen, dass Teile des Spike-Proteins große Ähnlichkeit (Sequenzhomologie) zu körpereigenen Proteinen aufweisen.³⁸ Bildet das Immunsystem Antikörper gegen diese homologen Virus-Antigene, kann es zu Autoimmunreaktionen kommen, bei denen die Auto-Antikörper an körpereigene Proteine oder andere Moleküle binden, die dann vom Immunsystem angegriffen werden. Die Neigung des Immunsystems, vermehrt Auto-Antikörper zu bilden, ist zum Teil genetisch bedingt, kann aber durch Antigene (z. B. Virusproteine) verstärkt werden. Autoimmunreaktionen waren auch die Ursache für Narkolepsie, eine schwere unerwartete Nebenwirkung des Impfstoffes gegen die Schweinegrippe H1N1, Pandemrix. Es wurde auch beobachtet, dass Auto-Antikörper Immunzellen direkt angreifen können und dabei die Bildung von INF α hemmen, einem zentralen Botenstoff in der Immunreaktion (siehe Abschnitt II.1.3.). Es ist schon länger bekannt, dass Auto-Antikörper nach einer Virusinfektion Herzmuskelzellen angreifen können und dadurch Myokarditis auslösen.³⁹ Eine Vielzahl von Auto-Antikörpern wurde mittlerweile auch bei COVID-19-Patienten gefunden,⁴⁰ so dass hier – wie von vielen Wissenschaftlern gefordert - dringender Forschungsbedarf besteht: **Es ist notwendig zu klären, welche Antikörper durch die Impf-Spike-Proteine erzeugt werden, wie häufig Autoimmunreaktionen sind und ob diese im Zusammenhang mit Mehrfachimpfungen stehen, und welche Personengruppen durch Auto-Antikörper besonders gefährdet sind. Vorher kann eine umfassende und medizinisch fundierte Risikoabschätzung für eine Impfung nicht vorgenommen werden.**

II.1.3. Unerwünschte Veränderungen des Immunsystems

Es mehren sich Hinweise, dass die Impfungen zu unerwünschten Veränderungen des Immunsystems führen. Ein wichtiger Faktor dabei ist eine verringerte Ausschüttung von Typ I-Interferon (INF α). Diese Signalstoffe (aus der Gruppe der Zytokine) sind an der Entwicklung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen beteiligt, die durch Abgabe von Antikörpern einen zentralen Teil der erworbenen Immunreaktion darstellen⁴¹ und ebenso an der Entwicklung von T-Immunzellen beteiligt sind.⁴²

Es ist auch schon länger bekannt, dass Impfungen unerwünschte Effekte auf das angeborene Immunsystem haben können. So wurde gezeigt, dass die mRNA-Impfung diesen angeborenen Teil des Immunsystems, der auch zu einem gewissen Grad lernfähig ist, umprogrammieren kann.⁴³ Dies hängt ebenfalls mit der verminderten Produktion von Typ I-Interferonen zusammen und kann dazu führen, dass Virusinfektionen in den Schleimhäuten der Atemwege schlechter abgewehrt werden können.

³⁷ Segal / Shoenfeld 2018; Khamsi 2021.

³⁸ Vojdani et al. 2020; Ehrenfeld et al. 2020.

³⁹ Paque / Miller 1991.

⁴⁰ Zuo et al. 2020; Wang, E. et al. 2021; Murphy / Longo 2021.

⁴¹ Jago et al. 2003

⁴² Graalman et al. 2021.

⁴³ Föhse et al. 2021.

Seneff *et al.*⁴⁴ beschreiben in einer sehr detaillierten Meta-Studie, wie es durch die Impfung zu einer Verringerung von Typ I-Interferonen (INF α) kommen kann. Diese Störung kann eine Schwächung des Immunsystems auslösen, so dass Krankheiten, die bisher vom Immunsystem unter Kontrolle gehalten wurden (z.B. Herpesviren⁴⁵, Tumorzellen, aber auch die Folgen von Auto-Immunreaktionen⁴⁶) wieder oder neu ausbrechen können. Dies kann auch dazu führen, dass Erkrankungen als Nebenwirkung auftreten, welche bisher selten oder gar nicht mit der Impfung in Zusammenhang gebracht und deswegen übersehen wurden. Dazu zählt auch Krebs; so enthält die amerikanische Datenbank VAERS für 31 Jahre (1990-2021) 368 gemeldete Krebsfälle durch alle Impfungen, jedoch für die COVID-19-Impfungen allein in einem Jahr 735. Seneff *et al.*⁴⁴ erklären, weshalb aufgrund der Abnahme der Typ I-Interferone durch die COVID-Impfstoffe Tumorzellen aktiviert werden können.

II.2. Myokarditis, Thrombosen und Thrombozytopenien

Die Spike-Proteine, die durch die Impfung erzeugt werden, sind auch an Nebenwirkungen wie Myokarditis und Thrombose beteiligt.

Impfinduzierte Spike-Proteine können sich von der Zelloberfläche lösen und in Vesikeln bzw. Exosomen (siehe oben Abschnitt I.2.) oder frei im Blutkreislauf oder im Lymphsystem vorkommen.⁴⁷ An den Zellen, die den ACE2-Rezeptor exprimieren, kann das Spike-Protein binden. Das kann mehrere Signalketten auslösen, die zu Entzündungsreaktionen, Thrombosen und Thrombozytopenien führen, unter anderem weil das Angiotensin-Renin-System gestört wird.⁴⁸ Dieses System wird durch ACE2 reguliert, wobei ACE2 hier als Enzym fungiert, das Angiotensin II in Angiotensin₁₋₇ umwandelt. In diesen Regelkreislauf greift man beispielsweise mit Blutdrucksenkern ein, die das Enzym ACE hemmen, das für die Bildung von Angiotensin II zuständig ist. Kommt es durch Spike-Bindung an ACE2 zu einer Blockade bzw. zum Abbau von ACE2, steigt der Angiotensin II-Spiegel. Es ist bekannt, dass dadurch Thrombosen, Entzündungen, Gefäßverengungen und Fibrose gefördert werden.⁴⁹

Insbesondere für junge Männer gilt aufgrund der hohen Kapillardichte des Herzmuskels ein erhöhtes Risiko für Myo-/Perikarditis, das durch einen kurzen Abstand zwischen den Impfungen gesteigert wird (daher empfiehlt die amerikanische Impfkommision einen Mindestabstand von zwei Monaten). Die realen Fallzahlen dürften gegenüber den Meldungen beim PEI (2011 gemeldete Fälle, 18 Todesfälle) um ein Vielfaches höher liegen. Hierauf deutet der massive und durch Studien belegte Anstieg von kardiovaskulären Hospitalisierungen hin. So weist

⁴⁴ Seneff *et al.* 2022.

⁴⁵ Oftmals aktivieren die Impfungen Herpes Zoster (Varicella zoster virus) sowie Herpes simplex, vgl. etwa: Fathy *et al.*

⁴⁶ Vgl. z.B. zum Graves Disease / Basedow Syndrom (Autoimmun-Krankheit, die durch eine Überfunktion der Schilddrüse hervorgerufen wird): Vera-Lastra *et al.* 2021.

⁴⁷ Angeli *et al.* 2021.

⁴⁸ Suzuki *et al.* 2021.

⁴⁹ Verdecchia *et al.* 2020.

eine Studie in Hongkong nach, dass das Risiko junger Männer zwischen 12 und 17 Jahren bei 1/2700 liegt⁵⁰ (die STIKO hingegen gibt an: 1/13.000). Studien aus den USA kommen ebenfalls auf ein Risiko von 1/2650 für Jungen im Alter von 12-17 Jahren resp. 1/1860 für junge Männer zwischen 18 und 24.⁵¹ Die Herzentzündungen werden oftmals nicht bemerkt, können aber bei Punktbelastung des Herzens zum plötzlichen Herztod führen.⁵² Ein akuter viral/immunologisch induzierter Entzündungsvorgang kann in einigen Fällen in eine chronische Verlaufsform übergehen, welche im Falle der akuten Myokarditis letztlich erst nach Monaten oder Jahren zu einer „dilatativen Kardiomyopathie“ und im weiteren Verlauf zum Herzversagen führen kann.⁵³ Inwieweit eine immunologische Reaktion dies im Einzelnen begründet, ist sehr schwer nachzuweisen, da allein wiederholte Herzmuskelbiopsien zum Nachweis geeignet sind. Diese werden aus Sicherheitsgründen typischerweise nicht vorgenommen.

Auch Blutplättchen tragen den ACE2-Rezeptor. Es konnte gezeigt werden, dass nach Binden des Spike-Proteins die Plättchenaggregation aktiviert wurde, was ebenfalls zu Thrombosen führen kann.⁵⁴ In Makrophagen (Fresszellen), die ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems sind, kann das Spike-Protein über einen anderen Rezeptor, TLR4, entzündungsfördernde Signale auslösen, sowohl durch die Aktivierung von Signalketten als auch durch die Bildung von Cytokinen.⁵⁵ Das Spike-Protein kann über den Rezeptor CD147 an Zellen des Herzbeutels binden und deren Funktion stark beeinträchtigen.⁵⁶ Grundsätzlich muss auch in Betracht gezogen werden, dass übersehene Mikrothrombosen Gewebsteile in vielen Organen schädigen können.

Eine neue Studie hat im Maus-Modell nachgewiesen, dass intravenöse Injektion der ImpfmRNA zu starken Schäden an Herzmuskelzellen und zu Herzmuskelentzündung führt, was durch eine zweite Gabe verstärkt wurde.⁵⁷ Da die Verletzung eines Blutgefäßes bei der Impfung in den menschlichen Oberarmmuskel nicht ausgeschlossen werden kann und somit immer das Risiko besteht, dass ein Teil der Impfdosis direkt in den Blutkreislauf gerät, wird von den Autoren empfohlen, bei der Impfung zu aspirieren. Dabei wird nach dem Einstich die Spritze kurz aufgezogen, um zu kontrollieren, ob Blut zu sehen ist, was auf eine Verletzung eines Blutgefäßes hindeutet. Auch die STIKO empfiehlt seit Mitte Februar 2022 neuerdings die Aspiration bei der Impfung.⁵⁸

⁵⁰ Chua et al. 2021.

⁵¹ Sharff et al. 2021

⁵² Asatryan et al. 2021.

⁵³ Blauwet / Cooper 2010; Schultheiss et al. 2021.

⁵⁴ Zhang et al. 2020

⁵⁵ Shirato / Kizaki 2021.

⁵⁶ Avolio et al. 2021.

⁵⁷ Li et al. 2020

⁵⁸ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07_22.pdf?__blob=publicationFile

II.3. Die „original antigenic sin“ / Ursprungs-Antigen-Sünde

Das Gedächtnis des Immunsystems merkt sich die Eigenschaften eines neuen Virus. Wenn das Virus mutiert, produziert das Immunsystem trotzdem weiterhin Antikörper gegen das Virus vom Erstkontakt. Das Gleiche gilt auch, wenn der erste Kontakt mit einem Impfstoff war. Dies kann die nachlassende Wirkung der Impfung erklären und führt zu einem Wettrennen zwischen Mutationsrate des Virus und einer rechtzeitigen Impfstoffanpassung.

Ein Phänomen, das bei verschiedenen Infektionskrankheiten beobachtet wurde, ist die sogenannte „original antigenic sin“ (Ursprungs-Antigen-Sünde).⁵⁹ Die Virus-Proteine, zum Beispiel das Spike-Protein, werden als Antigene bezeichnet („antigen“, kurz für „antibody generating“, also Antikörper-auslösend). Das Immunsystem lernt beim ersten Kontakt mit einem neuen Virus dessen Antigene kennen und bildet dagegen Antikörper. In den B-Gedächtniszellen wird diese Information gespeichert, so dass im Falle einer weiteren Infektion mit diesem Virus sofort passende Antikörper zur Verfügung stehen. Die „original antigenic sin“ bezeichnet die Eigenschaft des Immunsystems, bei einer späteren Infektion mit mutierten Viren wieder diejenigen Antikörper herzustellen, die zur originalen Virusvariante passen, mit der der Erstkontakt stattgefunden hat. Diese Immunantwort ist auch dann zu beobachten, wenn der Erstkontakt mit einer Impfung stattgefunden hat und das Immunsystem später durch ein mutiertes Virus wieder aktiviert wird. Auch bei SARS-CoV-2 konnten beide Phänomene beobachtet werden.⁶⁰ Das heißt, wenn der Erstkontakt eine Infektion mit einer frühen Virusvariante war, wurden bei einer folgenden Infektion mit einer späteren Variante (z. B. Alpha oder Delta) diejenigen Antikörper hergestellt, die zur früheren Variante passen. Allerdings ist diese natürliche Immunisierung robuster, weil das Immunsystem das ganze Virus zur Bildung von Antikörpern zur Verfügung hat und nicht nur das Spike-Protein. Mutationen fallen so weniger ins Gewicht. Wenn der Erstkontakt des Immunsystems mit dem Spike-Protein des Impfstoffes war, hat das Immunsystem bei späteren Virusinfektionen vor allem die Antikörper gegen das Antigen aus dem Impfstoff (Spike-Protein) hergestellt und nicht gegen die vielen anderen Proteine, aus denen das Virus besteht. Bisher sind alle Impfstoffe gegen das Spike-Protein des Ursprungsvirus aus Wuhan (Wuhan-Hu1) ausgerichtet. Dieses Virus ist aber seit Sommer 2020 nicht mehr nachgewiesen worden, weil es von erfolgreicheren Varianten verdrängt wurde (Alpha, Beta, Delta, Omikron). Ein großer Nachteil der aktuellen mehrfach verabreichten Spike-Impfstoffe ist folglich, dass die Wirksamkeit der Antikörper gegen neue Virus-Varianten nachlässt, was mittlerweile auch vielfach dokumentiert ist.

Ein angepasster Impfstoff gegen den neuen Serotyp Omikron hätte bestenfalls Anfang Dezember 2021 zur Verfügung gestanden, als die Omikron-Welle an Fahrt aufnahm (erste Meldungen von Omikron gab es Anfang November). Heute (Anfang März 22) steht immer noch kein angepasster Impfstoff zur Verfügung, und die Testphase ist noch nicht beendet. Biontech erklärt, dass die Anpassung des mRNA-Impfstoffes auf neue Varianten 6 Wochen dauere, und

⁵⁹ Arevalo et al. 2020; Zhang et al. 2019

⁶⁰ Röltgen et al. 2022.

die Impfstoffproduktion weitere 6 Wochen.⁶¹ Da bis heute kein an den neuen Virus-Serotyp Omikron angepasster Impfstoff vorliegt, ist grundsätzlich zu bezweifeln, ob eine sinnvoll einsetzbare Strategie der Impfstoffanpassung zu erwarten ist – zumal das Virus schneller mutiert, als von Virologen erwartet. Prof. Drosten erklärte im November letzten Jahres im ZDF zu Omikron, er sei „überrascht, so viele Mutationen in dem Virus zu sehen.“⁶² Insbesondere in dem Teil des Virengenoms, das für das Spike-Protein kodiert, sind sehr viele Mutationen aufgetreten⁶³, die zu einer sogenannten „immune escape“-Variante geführt haben.⁶⁴ An neue Varianten angepasste Impfstoffe können also nur mit größerer Verzögerung hergestellt werden und die – wie im Falle Omikron – sprunghafte Virusevolution kann in diesem Wettrennen schnell die erhofften Impfwirkungen zunichtemachen.

Literatur

- Angeli, F. et al., 2021, SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. In: European Journal of Internal Medicine 88, 1–8. doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.019
- Arevalo, C.P. et al., 2020. Original antigenic sin priming of influenza virus hemagglutinin stalk antibodies. In: PNAS 117, 17221–17227.
- Asatryan, B. et al., 2021. Inflammation and Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review. In: Circulation. 2021;144:1646–1655. Originally published 15 Nov 2021. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890>
- Assis, R. et al., 2021. Distinct SARS-CoV-2 antibody reactivity patterns elicited by natural infection and mRNA vaccination. In: npj Vaccines 6, 132. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00396-3>
- Avolio, E. et al., 2021. The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. In: Clin Sci (Lond) (2021) 135 (24): 2667–2689. <https://doi.org/10.1042/CS20210735>
- Blauwet, L. A. / Cooper, L. T., 2010. Myocarditis. In: Prog Cardiovasc Dis 2010;52:274–88. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.006>
- Buzhdygan, T.P. et al., 2020. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood–brain barrier. In: Neurobiology of Disease 146. doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131
- Chua, G.T. et al., 2021. Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. In: Clinical Infectious Diseases, 2021; ciab989, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab989>
- Classen, B. 2021. US COVID-19 Vaccines Proven to Cause More Harm than Good Based on Pivotal Clinical Trial Data Analyzed Using the Proper Scientific Endpoint, “All Cause Severe Morbidity”. Trends Int Med. 2021; 1(1): 1-6.
- Doshi, P. 2021. Does the FDA think these data justify the first full approval of a covid-19 vaccine? <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/08/23/does-the-fda-think-these-data-justify-the-first-full-approval-of-a-covid-19-vaccine/>

⁶¹ Virusmutationen: Impfstoffe lassen sich schnell an Mutationen anpassen - Forschung & Lehre (forschung-und-lehre.de); <https://mrnaverstehen.biontech.de/anpassung-von-mrna-impfstoffen-sars-cov-2-varianten>

⁶² Drosten zu Omikron: "Ich bin schon ziemlich besorgt" - ZDFheute: <https://www.zdf.de/nachrichten/panorama/corona-drosten-omikron-booster-100.html>

⁶³ <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global?m=div>.

⁶⁴ Wang R et al 2021.

Anlage 6: Risikopotential der COVID-19-mRNA-Impfstoffe aus molekularbiologischer Sicht

- Ehrenfeld, M. et al., 2020. COVID-19 and autoimmunity. In: *Autoimmunity Reviews* 19 102597. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>
- Fathy, R. A. et al., 2021. Varicella zoster virus and herpes simplex virus reactivation after vaccination with COVID-19: review of 40 cases in an international dermatologic registry. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jan;36(1):e6-e9. Epub 2021 Oct 5. <https://doi.org/10.1111/jdv.17646>
- Föhse, F.K. et al., 2021. The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses. medRxiv preprint May 6, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256520>
- Graalman, T. et al., 2021. B cell depletion impairs vaccination-induced CD8+ T cell responses in a type I interferon-dependent manner. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:1537-1544. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220435>
- Ivanova, E.N. et al., 2021. Discrete immune response signature to SARS-CoV-2 mRNA vaccination versus infection. medRxiv preprint April 21, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255677>.
- Jego, G. et al., 2003. Plasmacytoid Dendritic Cells Induce Plasma Cell Differentiation through Type I Interferon and Interleukin 6. In: *Immunity*, Vol. 19, 225–234.
- Kelleni, M.T. 2021. SARS CoV-2 Vaccination Autoimmunity, Antibody Dependent COVID-19 Enhancement and Other Potential Risks: Beneath the Tip of the Iceberg. In: *Int J Pul & Res Sci.* 2021; 5(2): 555658. <https://doi.org/10.19080/IJOPRS.2021.05.555658>
- Khamsi, R. 2021. Rogue antibodies could be driving severe COVID-19. In: *Nature* 590, 29-31 (2021). <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00149-1>.
- Khandia, R. et al., 2018. Modulation of Dengue/Zika Virus Pathogenicity by Antibody-Dependent Enhancement and Strategies to Protect Against Enhancement in Zika Virus Infection. In: *Front. Immunol.*, 23 April 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00597>
- Khartik, K. et al., 2020. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. In: *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS* 2020, VOL. 16, NO. 12, 3055–3060. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1796425>
- Kostoff, R. N. et al., 2021. Why are we vaccinating children against COVID-19? In: *Toxicology Reports*, Volume 8, 2021, Pages 1665-1684. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.08.010>
- Kuba, K. et al., 2005. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. In: *Nature Medicine* volume 11, pages875–879 (2005). <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- Lee, W. Sh. et al., 2020. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. In: *Nature Microbiology* volume 5, pages 1185–1191 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>.
- Lei, Y. et al., 2020. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE2. Preprint bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.12.04.409144>
- Li, D. et al., 2021. Plasmacytoid Dendritic Cells Induce Plasma Cell Differentiation through Type I Interferon and Interleukin 6. In: *Cell* 184, 4203–4219. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.021>
- Mishra, R. et al., 2021. SARS-CoV-2 Spike Targets USP33-IRF9 Axis via Exosomal miR-148a to Activate Human Microglia. In: *Front. Immunol.*, 14 April 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700>
- Murphy, W. J. / Longo, D. L. 2021. A Possible Role for Anti-idiotypic Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. In: *N Engl J Med* 386;4. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2113694>
- Ogata, A.F. et al., 2021. Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. In: *Clin Infect Dis.* 2021 May 20;ciab465. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>
- Paque, R. E. / Miller, R. 1991. Autoanti-Idiotypes Exhibit Mimicry of Myocyte Antigens in Virus-Induced Myocarditis. In: *J Virol.* 1991 Jan;65(1):16-22. <https://doi.org/10.1128/JVI.65.1.16-22.1991>
- Reynolds, J. L., / Mahajan, S. D. 2020. SARS-COV2 Alters Blood Brain Barrier Integrity Contributing to Neuro-Inflammation. In: *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09975-y>

Anlage 6: Risikopotential der COVID-19-mRNA-Impfstoffe aus molekularbiologischer Sicht

- Rhea, E.M. et al., 2021. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier in mice. In: *Nat Neurosci* 24, 368–378. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>
- Ricke, D. O. 2021. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies. In: *Front. Immunol.*, 24 February 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640093>
- Röltgen, K. et al., 2022. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018>
- Schultheiss, H.-P. et al., 2021. Viral Myocarditis-From Pathophysiology to Treatment. In: *J Clin Med* 2021 Nov 11;10(22):5240 (25 pages). <https://doi.org/10.3390/jcm10225240>
- Segal, Y. / Shoenfeld, Y. 2018. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune cross-reaction. In: *Cell Mol Immunol* 15(6):586–94. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151>
- Seneff, St. et al., 2022. Innate Immune Suppression by SARS-CoV-2 mRNA Vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes and microRNAs. In: *Authorea*. January 21, 2022. <https://doi.org/10.22541/au.164276411.10570847/v1>
- Sharff, K.A. et al., 2021. Risk of Myopericarditis following COVID-19 mRNA vaccination in a Large Integrated Health System: A Comparison of Completeness and Timeliness of Two Methods. In: *Medrxiv.org preprint*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.21.21268209>
- Shirato, K. / Kizaki, T. 2021. SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit induces pro-inflammatory responses via toll-like receptor 4 signaling in murine and human macrophages. In: *Heliyon*, (2):e06187. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06187>
- Suzuki, Y. J. et al., 2021, SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. In: *Vaccines* 2021, 9, 36. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>
- Thacker, P. D. 2021. COVID-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer’s vaccine trial. In: *BMJ* 2021;375:n2635. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2635>
- Vera-Lastra, O. et al., 2021. Two Cases of Graves’ Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. In: *Thyroid* 31(9): 1436-1439. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0142>
- Verdecchia, P. et al., 2020. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. In: *European Journal of Internal Medicine* 76 (2020) 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
- Vojdani, A. et al., 2021. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. In: *Front. Immunol.* 11:617089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>
- Wan, Y. et al., 2020. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. In: *J Virol*.94(5):e02015-19. Print 2020 Feb 14. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>
- Wang, Sh.-F. et al., 2014. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 451(2) (22 August 2014) 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090>
- Wang, Z. 2020. ACE2 can act as the secondary receptor in the FcγR-dependent ADE of SARS-CoV-2 infection. In: *iScience* 25(1): 103720. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103720>
- Wang, E.Y., et al., 2021. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. In: *Nature* 595 (2021) 283-288. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y>
- Wang, R. et al., 2021. Mechanisms of SARS-CoV-2 Evolution Revealing Vaccine-Resistant Mutations in Europe and America. In: *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 12(49) (2021) 11850-7. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.1c03380>
- Xu, L. et al., 2021. Antibody dependent enhancement: Unavoidable problems in vaccine development. In: *Advances in Immunology*. Volume 151. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2021.08.003>

Anlage 6: Risikopotential der COVID-19-mRNA-Impfstoffe aus molekularbiologischer Sicht

Yahi, N. et al., 2021. Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination? In: J Infect. Nov; 83(5) (2021) 607-635. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.010>

Zhang, S. et al., 2020. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. In: J Hematol Oncol 13, 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>

Zhang, A. et al. 2019. Original antigenic sin: how first exposure shapes lifelong anti-influenza virus immune responses. In: J. Immunol. 202, 335-340. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801149>

Zhao, Y. et al., 2021. SARS-CoV-2 spike protein interacts with and activates TLR41. In: Cell Research 31:818–820; <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00495-9>

Zuo, Y. et al., 2020. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. In: SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE. 18 Nov 2020, Vol 12, Issue 570. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>

(Aus der AG Molekularbiologie und Medizin)