

Az mRNS vakcinák toxicitása

D4CE.org



Dr Michael Palmer, MD
Margot DesBois
Prof. Mark Skidmore, PhD
Dr Mary Holland, JD

Prof. Sucharit Bhakdi, MD
Prof. Brian Hooker, PhD
Dr David Rasnick, PhD
Catherine Austin Fitts

fordította Dr Papp Éva, PhD

Az mRNS vakcinák toxicitása

D4CE.org

Szöveg és illusztrációk Dr Michael Palmer, MD

a következők közreműködésével

Prof. Sucharit Bhakdi, MD

Margot DesBois

Prof. Brian Hooker, PhD

Prof. Mark Skidmore PhD

Dr David Rasnick, PhD

Dr Mary Holland, JD

Catherine Austin Fitts

fordította Dr Éva Papp, PhD

© Doctors for COVID Ethics (2023)

Ez a mű a Creative Commons Attribution-Non-Commercial-ShareAlike 4.0 International Licence (CC BY-NC-SA 4.0) alatt áll. Ez azt jelenti, hogy szabadon sokszorosítható és terjeszthető. A tartalmat az olvasó saját műveiben is újra felhasználhatja és terjesztheti, kivéve kereskedelmi célokra. Újrafelhasználás esetén megfelelően meg kell adnia a forrást, hivatkozni kell a licencre, és jeleznie kell az újrafelhasznált anyagon végrehajtott változtatásokat. Kereskedelmi célú újrafelhasználás esetén, beleértve a más nyelvekre történő fordítást is, kérjük, vegye fel a kapcsolatot a szerzőkkel.

E rendelkezések alól kivételt képez a mű kisebb részeinek felhasználása, amely megfelel a tisztességes felhasználásnak. Szintén nem tartoznak ide a műben szereplő képek és idézetek, amelyek a megjelölt különböző más forrásokból származnak. A szerzők úgy vélik, hogy ezeknek az anyagoknak a könyvben való felhasználása a tisztességes felhasználás szabályai szerint megengedett.

További részletek:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

Ez a 2.1-es verzió (2024. július 7.). A legújabb verziót a honlapon találja:

<https://d4ce.org/mRNA-vaccine-toxicity/>

A nyomtatott változat a

<https://tinyurl.com/az-mRNS-vakcinak-toxicitasa>

címen érhető el.

Kérjük, észrevételeit, kérdéseit és javításait a következő email címre küldje: mRNA-vaccine-toxicity@posteo.net

Jeremy Nell (<https://jermwarfare.com/>) borítóillusztrációja, eredetileg a Solari Report (<https://home.solari.com/>) számára. Újra felhasználva Catherine Austin Fitts szíves engedélyével.

Arne Burkhardt professzor emlékére

1944 - 2023

Professzor Arne Burkhardt, a nagy szakértelemmel és tapasztalattal rendelkező német patológus 2021-ben, jól megérdemelt nyugdíjas pihenő éveit megszakítva, kezdte vizsgálni a géntechnológiával módosított COVID-19 oltások folytán bekövetkezett haláleseteket és megbetegedéseket.

Arne fáradhatatlan és szakértő munkája egyértelmű bizonyítékot szolgáltatott az oltások által okozott gyulladásra az erekben és minden fontosabb szervben. Néhány nappal a halála előtt Arne bemutatta eredményeit az Európai Parlamentnek Brüsszelben.

Mély hálával tartozunk Arne-nak elkötelezettségéért, bátorságáért és mélységes emberségéért. Emlékét tisztelettel megőrizzük.

Tartalomjegyzék

Preambulum	ix
Előszó	xii
1 Bevezetés	1
1.1 Az mRNS-vakcinák már elvileg is veszélyesek, vagy a megfigyelt egészségkárosodások csupán véletlenszerűek?	1
1.2 A COVID-19 vakcinák soha nem az Ön egészségéről szóltak	2
1.3 Visszaélés a sürgősségi felhasználási engedélyekkel, majd a gyógyszerforgalmazás szabályozásának, mint védelmi rendszernek teljes összeomlása	3
1.4 Miért íródott ez a könyv?	5
2 A virológia és az immunológia néhány alaptétele	6
2.1 A vírus életciklusa	6
2.2 Vírusokkal szembeni immunitás	12
2.3 Hogyan keletkeznek a rendkívül változatos T-sejt- és B-sejt-készletek?	22
2.4 Immunológiai memória	24
2.5 Kereszt-immunitás	26
2.6 Mi kontrollálja valójában a vírusfertőzéseket: az antitestek vagy a citotoxikus T-sejtek?	28
2.7 A légúti vírusokkal szembeni immunitás: szisztémás illetve nyálkahártya immunitás	30
2.8 Oltási stratégiák	32
2.9 Néhány bizonyíték a Pfizer klinikai vizsgálataiban elkövetett csalásokra	39

3	Az mRNA-vakcinák immunológiai károsító mechanizmusai	42
3.1	Az mRNA-vakcinák az egész testben eloszlanak, és kiemelkedően károsítják az ereket	42
3.2	A tüskefehérje kifejeződése a szervezetben széles körű és hosszan tartó	44
3.3	Az LNP-be csomagolt mRNA-ek az immunrendszer radarja alatt repülnek	46
3.4	Autoimmun betegség kiváltása	48
3.5	A vakcina által kiváltott immunszuppresszió	52
3.6	A COVID-19 mRNA-vakcinák által okozott károsodások alapvető mechanizmusa általánosan igaz minden mRNA-vakcinára	54
4	Az mRNA-vakcinák okozta immunológiai károsodások patológiai bizonyítékai	56
4.1	A szövettanban használt legfontosabb technikák	56
4.2	A bizonyítékok forrásai	59
4.3	Az mRNA vakcináció által kiváltott vaszkulitisz	60
4.4	Az immunrendszer támadása a szervspecifikus sejtek és szövetek ellen	67
5	Az mRNA-vakcinák farmakokinetikája és a lipid nanorészecskék toxicitása	83
5.1	A lipid nanorészecskék szerkezete és működése	83
5.2	Az mRNA-vakcinák farmakokinetikája	90
5.3	Lipid nanorészecskék toxicitása	99
5.4	A COVID-19 mRNA vakcinák nem megfelelő gyártási minőségére vonatkozó bizonyítékok	104
6	Az mRNA-vakcinák genotoxicitása	109
6.1	A szintetikus kationos lipidek genotoxicitása	110
6.2	A vakcina mRNA szekvenciáinak DNS-re történő reverz transzkripciója	112
6.3	Szenyvező plazmid DNS a Pfizer és a Moderna mRNA-vakcináiban	117
6.4	A nem saját gének DNS-kópiái által jelentett ismert és valószínűsíthető kockázatok	119

7	A COVID-19 mRNS vakcina mellékhatásainak epidemiológiája	124
7.1	Bevezetés	124
7.2	Általános nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események, halál, kórházi kezelés, életveszélyes események	124
7.3	Szívvel kapcsolatos nemkívánatos események	129
7.4	Trombotikus események	135
7.5	Neurológiai események	137
7.6	Herpesz zoster (övsömör) események	139
7.7	Szaporodási események	140
7.8	Következtetés	144
8	Hogyan befolyásolják a társadalmi körökben szerzett oltási tapasztalatok, illetve a COVID-19 betegség a COVID-19 elleni oltási döntéseket	146
8.1	Absztrakt	146
8.2	Bevezetés	147
8.3	Módszerek	148
8.4	Eredmények	153
8.5	Diszkusszió	168
8.6	Következtetés	170
8.7	A kiegészítő anyagok összefoglalása	171
8.8	Függelék	176
9	AIDS és HIV: Az orvostudomány megcsúfolásának és felforgatásának programja	178
9.1	Az AIDS nem úgy viselkedik, mint egy új fertőző betegség	180
9.2	AIDS és kábítószerrel való visszaélés	180
9.3	Peter Duesberg tudományos kritikája a HIV/AIDS-hipotézisről	182
9.4	A HIV nem szexuális úton terjed	183
9.5	Kary Mullis bizonyítékot keres arra, hogy a HIV okozza az AIDS-et	184
9.6	Egy másként gondolkodó keresztre feszítése	185
9.7	AIDS Afrikában	187

9.8	Thabo Mbeki szerencsétlen kísérlete az igazság kiderítésére az AIDS-ről	190
9.9	Néhány bizonyíték az AIDS-ortodoxia megkérdőjelezésére	194
10	Összefoglalás és következtetések	197
10.1	Az mRNS-vakcina toxicitásának kulcsfontosságú mechanizmusa	197
10.2	A károsodás immunológiai mechanizmusa teljesen általános	198
10.3	A helyes gyártási gyakorlathoz való visszatérés megszüntetheti az mRNS-vakcinák toxicitását?	199
10.4	Ha az mRNS-vakcinák eleve veszélyesek, miért sűrgetik, sőt kényszerítik ránk őket?	199
10.5	Mit tehetünk?	200
	Utószó	201
	Referenciák	205
	Ábrák jegyzéke	237
	Táblázatok jegyzéke	240

Preambulum

MARY S. HOLLAND, A CHILDREN'S HEALTH DEFENSE ELNÖKE ÉS JOGTANÁCSOSA

Aki ma él, megtapasztalhatta a COVID-hoz kapcsolódó események miatti lezárásokat, a félelemkeltést, a maszkolást, a tesztelést, a cenzúrát, a hatékony kezelések letagadását, a kényszerített kísérleti génalapú injekciókat, valamint a gyakori mellékhatásokat, szövődményeket és haláleseteket. Érthető, ha mindezek miatt PTSD (poszttraumás stressz szindróma) alakul ki sokaknál. Három évnyi borzalom után természetes vágy, hogy mindezt magunk mögött akarjuk hagyni és elfelejteni. E könyv rávilágít arra, hogy a megtörténtek folytatása az emberi társadalomra végzetesen veszélyes lehet. Ez az emberiség elleni - ki nem hirdetett - háború még nem ért véget, így fel kell fegyverkeznünk tudással, ismeretekkel.

A könyv célja, hogy elmagyarázza, mit jelent a COVID-19 mRNS alapú vakcina toxicitása a jövőbeli mRNS-vaksinák szempontjából. Háromféle lehetséges mechanizmust vázol fel, amelyek nagyrészt magyarázzák a történeteket: (1) a lipid nanorészecskék toxicitása; (2) a vakcina által a szervezetben termeltetett tüskefehérjék toxicitása; és (3) az immunrendszer erre adott válasza. A tanulmány arra a következtetésre jut, hogy a legjelentősebb toxikus tényező az immunrendszer válasza a tüskefehérjékre, mivel ez egyrészt megfelel a boncolási eredményekben talált gyulladásoknak és az immunrendszer károsodásának, másrészt pedig megfelel az elméletileg várható károsító mechanizmusoknak.

A könyv végkövetkeztetése komor:

Minden jövőbeli mRNS-vakcina olyan specifikus antigén termelésére fogja kényszeríteni a sejtjeinket, amely egy megsemmisítendő mikroba része, ezért ezek a saját sejtjeink a saját immunrendszerünk célpontjává válnak. Így arra kell számítanunk, hogy minden ilyen vakcina hasonló mértékű autoimmun károsodást fog okozni, mint amelyet a COVID-19 elleni vakcinák esetében tapasztaltunk.

Felismerve, hogy számtalan mRNS-vakcina van készülőben, vagy már forgalomban - influenza, RSV, HIV, malária, rák, allergia, szívbetegség ellen, hogy csak néhányat említsünk -, ez a tudás éppoly ijesztő, mint amennyire kritikusan fontos.

A könyv arra figyelmeztet, hogy:

Mindenekelőtt el kell fogadnunk, hogy a világ egyes kormányainak célkeresztjében vagyunk. Ahelyett, hogy az alattomos és rosszindulatú útmutatásaikra hagyatkoznánk, vigyáznunk kell magunkra és szeretteinkre. Végezzünk saját kutatásokat, és keressük az őszinte egészségügyi tanácsokat, bárhol is találunk ilyeneket, legyen az a tudomány és az orvostudomány bevett színterein belül vagy kívül.

Ön egy nélkülözhetetlen alapművet tart a kezében. A könyv tartalma átfogó, a publikált tudományos irodalom széles körére támaszkodik, ésszerűen rövid és rendkívül olvasmányos - több mint 200 oldalnyi szöveg és 30 oldalnyi hivatkozás -, fontos alapismereteket nyújt a virológia, az immunológia és a toxikológia területéről. A könyv számos kitűnő idézetet, a vírusfertőzések és immun-folyamatok mechanizmusának illusztrációit, valamint a COVID-19 oltástól elhunytak szerveinek szöveteiből készült metszetek fotóit tartalmazza.

A COVID-19 mRNS-vakcina mellékhatásainak epidemiológiájáról szóló fejezet tanulságos, különösen az eddigi hatalmas károk fényében. Itt megtudjuk, hogy világszerte 13 milliárd adag COVID-vakcinát adtak be - majdnem két adag jut minden egyes emberre a Földön. Csak az Egyesült Államokban 650 millió adagot osztottak ki, ami sok millió nemkívánatos eseményt okozott. A károsodások típusai figyelemre méltóak széleskörű előfordulásuk miatt - beleértve a szívizomgyulladást, az egész testben bárhol előfordulható vérrögzépződést, valamint az idegrendszeri, immunológiai és reprodukív károsodásokat. A CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e tények ellenére mégis „biztonságosnak” nevezi a vakcinákat, és legalább évente minden 6 hónapos és annál idősebb embernek ajánlja őket.

David Rasnick utolsó fejezete beszámol arról, hogyan vált az AIDS/HIV „az orvostudomány megcsúfolásának és felforgatásának programjává”, amelyet ma is átélünk. Az 1980-as években Dr. Tony Fauci kezdeményezte, hogy a „tudományt sajtóközlemények útján kell művelni”, egy teljesen bizonyítatlan AIDS-történetet hirdetve és érvényre juttatva. Rasnick meggyőzően kifejti, hogy az AIDS-ortodoxia

hamis, amit 40 év és a befektetett dollármilliárdok ellenére sem sikerült bizonyítani. Ezt írja:

Bármilyen hihetetlenül hangzik is, egyetlen tudományos vizsgálatot sem terveztek vagy végeztek annak megállapítására, hogy az AIDS - vagy akár a HIV - szexuális úton terjed-e vagy sem. ...

A második világháború óta - de különösen az utóbbi évtizedekben - a vita elfojtása és a másként gondolkodók üldözése az Egyesült Államokban gyakorlatilag minden jelentős tudományterületen meghonosodott. Különösen virulens ez az úgynevezett biomedicinális tudományokban. ...

A kormányok, a nagyvállalatok és az akadémia összefonódása, amelyre Eisenhower elnök 1961-ben figyelmeztetett, ma már a világot uralja. ... A COVID-19 csalás az AIDS-csalás nagyszabású változata. ... Egy globális totalitárius hatalomátvétel kellős közepén vagyunk, és a dolgok az elkövetkező hónapokban még sokkal rosszabbra fordulhatnak.

A könyv általános konklúziója Rasnickot idézi:

Nem lehet a hatóságok cselekedeteit „jóindulatú ténykedésük tévedéseként” értelmezni. Túl sok minden történt, ami egyértelműen arra utal, hogy a génalapú COVID-19 vakcinák mögött hátsó szándék áll. A sürgősségtelenül elszórt jóváhagyás, a nyílt fenyegetések, a kényszerítés, a becsületes tudomány önérdékű szempont szerinti szisztematikus cenzúrázása és a számos megölt vagy súlyosan sérült oltásáldozattal kapcsolatos igazság elhallgatása túl hosszú ideje tart ahhoz, hogy ne merüljenek fel kétségek a szándékkal és a céllal kapcsolatban. Kormányaink és a nemzeti és nemzetközi közigazgatási szervek be nem jelentett háborút folytatnak mindannyiunk ellen... Ez a háború már évtizedek óta tart, és számolnunk kell azzal, hogy folytatódni és fokozódni fog.

Bár ez a megalapozott információ riasztó és lehangoló, a tudás hatalom. Ha megbarátkozunk a valósággal, miszerint az mRNS vakcinák által okozott múltbeli és jövőbeli károk szándékosak és kivédhetetlenek, megóvhatjuk magunkat és szeretteinket. Időben figyelmeztessünk, időben készüljünk fel. Olvassák el ezt a könyvet, és tartsák maguknál referenciaként, amíg a világtörténelem e sötét fejezetének végére érve, tovább nem lapozhatnak.

Előszó

E könyv célja az, hogy megvizsgálja és megértse a COVID-19 mRNS-vakcinák által okozott károkat, és hogy ebből az elemzésből levonja a megfelelő tanulságokat az mRNS-vakcinák fertőző betegségek elleni általános alkalmazásával kapcsolatban. Azt állítjuk, hogy a politikai média és a tudományos intézmények nagy része által összeesküvésszerűen folytatott elhallgatás és cenzúra ellenére a COVID-19 mRNS-vakcinák által okozott károk mára minden kétséget kizáróan egyértelművé váltak. Ezt az értékelést mind a statisztikai bizonyítékok, mind a vakcina áldozatainak boncolási és biopsziás anyagaiból készült patológiai leletek alátámasztják.

A statisztikai szempontokkal a 7. és 8. fejezet foglalkozik. A 7. fejezet, amelyhez Margot DesBois (BA) és Professzor Brian Hooker, a Children's Health Defense kutatói járultak hozzá, az olyan adatbázisokban, mint például a CDC (Centers for Disease Control and Prevention, az USA nemzeti egészségügyi hivatala) oltási mellékhatásokat bejelentő rendszerében (VAERS) és a publikált szakirodalomban fellelhető bizonyítékokat vizsgálja. Ezt egészíti ki a Professzor Mark Skidmore által írt 8. fejezet. Fejezetében Prof. Skidmore összefoglalja az amerikai lakosság reprezentatív felmérését a COVID-19 és az ellene beadott vakcinák egészségügyi hatásairól. Megállapítja, hogy csak 2021-ben és csak az Egyesült Államokban közel 300 000 oltással összefüggő haláleset történt. Bár ez a szám természetesen csak közelítő adat, mégis rávilágít arra, hogy a hivatalos becslések, amelyek kizárólag a bejelentett eseményekre támaszkodnak, nagyon jelentősen alulbecsülik a valóságot. Ez a bejelentések rendszerének önkéntes természetéből adódó ismert sajátosság.

A patológiáról szóló 4. fejezet részben a szakirodalmon alapul, de jelentős mértékben Professzor Arne Burkhardt németországi patológus, egy tudományos körökben rendkívül elismert szaktekintély munkáján is, aki számos oltásáldozat boncolási anyagáról szóló, még nem publikált eredményeit bocsátotta rendelkezésünkre. Sajnos Professzor Burkhardtot 2023. május 30-án bekövetkezett váratlan halála

elszakította tőlünk és a folyamatban lévő munkájától. Mélyen elszomrodtunk, ugyanakkor rendkívüli hálával tartozunk kiemelkedő és döntő fontosságú tudományos hozzájárulásáért.

Mind a statisztikai adatok, mind a patológiai leletek elemzéséből arra következtetünk, hogy az ezekkel a vakcinákkal kapcsolatos tapasztalatok a jövőbeni mRNS-vakcinák esetében is hasonló mértékű veszélyt és károsodást jeleznek, függetlenül attól, hogy milyen mikrobiális antigént vagy antigéneket kódolnak majd. Annak érdekében, hogy érveinket a nem szakemberek számára is érthetővé tegyük, a bizonyítékok feltárását az immunológia néhány alapvető szempontjának (2. fejezet), valamint az mRNS-vakcinák és az immunrendszer közötti kölcsönhatásoknak (3. fejezet) a bemutatásával kezdjük.

Az elmúlt négy év egyik legszembetűnőbb tanulsága az orvostudomány minden aspektusának - a kutató orvostudománynak, a klinikai orvoslásnak és a közegészségügynek - a rothadása és felforgatása. A közelmúlt e témába vágó eseményei minden bizonnyal megérdemelték volna a tárgyalást. Erről azonban már sok mindent elmondtak mások. Ezért inkább egy történelmi perspektívát választottunk, Dr David Rasnick AIDS-ről és HIV-ről szóló írása formájában, a 9. fejezetben, a szerző határozottan állást foglal amellett, hogy a COVID esetében tapasztalt manipulációkhoz hasonlóan, de már évtizedekkel ezelőtt, a gyanútlan közönségre hibás tudományos eredményeket és nyílt hazugságokat kényszerítettek, és káros kezeléseket alkalmaznak azóta is azokon, akiket ennek az állítólag halálos vírushatásnak a hordozóivá nyilvánítanak.

Gyakran mondják, hogy a háborúban az igazság az első áldozat. A COVID-korszakban sokan közülünk ráébredtek az emberek elleni háborúra, amelyet megtévesztő „tudományos” és káros „közegészségügyi” intézkedésekkel folytatnak. Dr Rasnick fejezete világossá teszi, hogy ez a háború már régóta folyik, ezért számolnunk kell azzal, hogy folytatódni fog. Ezzel a könyvvel szeretnénk segíteni önöknek, hogy megvédjék magukat és szeretteiket az egészségük, az életük és a szabadságuk elleni ilyen, előre megfontolt támadásoktól.

1 Bevezetés

Az mRNS-technológiát a COVID-19 mRNS-vakcinákban használták először kimondottan fertőző betegség elleni immunizálás céljából. Azonban, az eltelt rövid idő és a sok rossz tapasztalat ellenére, máris számos más fertőző ágens ellen készülnek új vakcinák mRNS-technológiával [1]. Ennek a könyvnek az a célja, hogy segítsen megérteni, hogy az ilyen jövőbeli vakcinák, jelenlegi tudásunk alapján, milyen hatással lehetnek az Ön egészségére. Bár a rendelkezésre álló bizonyítékok egyelőre csak a COVID-19 vakcinákra korlátozódnak, az ezekkel kapcsolatban megfigyelt károsodások olyan alapvető problémákra utalnak a technológiával kapcsolatban, amelyek más kórokozók elleni jövőbeli mRNS oltások esetében is minden valószínűség szerint meg fognak ismétlődni.

1.1. Az mRNS-vakcinák már elvileg is veszélyesek, vagy a megfigyelt egészségkárosodások csupán véletlenszerűek?

Az ebben a könyvben bemutatott tények világossá teszik, hogy a COVID-19 mRNS vakcinák nagyon jelentős egészségügyi károsodásokat okoznak. Elgondolkodhatunk azon, hogy ezeket a károsodásokat vajon ezeknek a vakcináknak a rendeltetésszerű működése okozza-e, vagy inkább bennük lévő, be nem jelentett összetevők vagy szennyeződések? Ezt a kérdést feltétlenül és alaposan meg kell vizsgálni. Egyértelműen többféle szennyeződést dokumentáltak a vakcinákban; továbbá a beoltottak egészségére káros események aránya szokatlanul nagy szórást mutat ugyanazon COVID-19 vakcina típus különböző gyártási tételei között. Ez a tény arra utal, hogy ezeket a tételeket nem egységes szabványok szerint gyártották (lásd az 5.4. szakaszt). E tényezők mindegyike potenciálisan befolyásolhatja a toxicitást. Mi azt állítjuk ebben a könyvben, hogy a megfigyelt súlyos károsodások többsége leginkább úgy értelmezhető, miszerint ezek a vakcinák azt teszik, amire tervezték őket; az egészségkárosodás nem véletlen, hanem az mRNS-technológia velejárója.

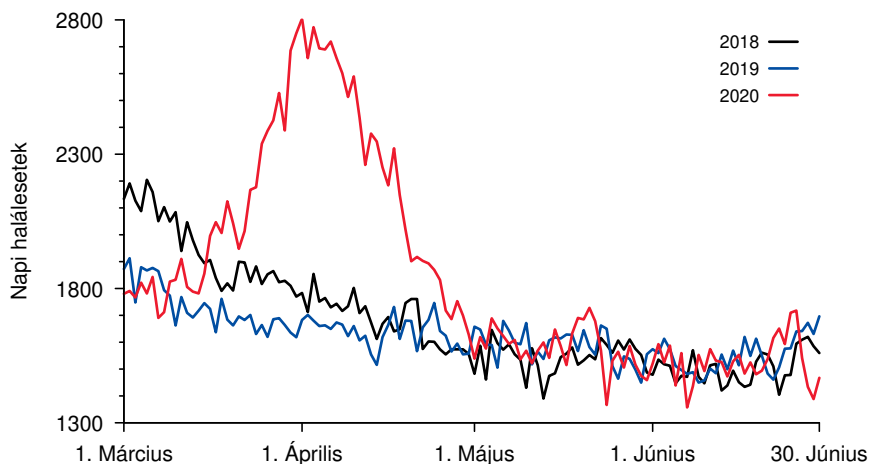
1.2. A COVID-19 vakcinák soha nem az Ön egészségéről szoltak

A COVID-19 „világjárvány“ hivatalos története tudománytalan ostobaságok és nyílt hazugságok elképesztő összessége [2]. Ez már a SARS-CoV-2 vírus állítólagos természetes eredetéről szóló mesékkel kezdődött, amelyek tarthatatlanná váltak, amint Li-Meng Yan kínai virológus és munkatársai közzétették a vírusgenom részletes elemzését, amely egyértelműen laboratóriumi manipuláció nyomait tárta fel [3, 4]. Bár még mindig nem tudjuk biztosan, hogy ki vett részt vagy nem vett részt ennek a kiméra vírusnak a létrehozásában, ez a kérdés nem igazán döntő fontosságú. Az abszurd és előreláthatóan káros „válaszintézkedések“, amelyeket a WHO és a világ legtöbb nemzeti kormánya gyorsan és egymással egyeztetve vezetett be, világosan és korán megmutatták, hogy a vírus és ezek az intézkedések ugyanannak a tervnek a részét képezik. Már 2020 elején Klaus Schwab és Thierry Malleret „COVID-19: The Great Reset“ című könyvükben [5] megírták ezt számunkra:

A koronavírus világjárvány által kiváltott világméretű válság ... monumentális méretű gazdasági zavarokat okoz. ... E sorok írásakor (2020 júniusában) a világjárvány világszerte tovább súlyosbodik. Sokan gondolkodnak azon, hogy mikor térnek vissza a dolgok a normális kerékvágásba. A rövid válasz: soha.

A szerzők nyilvánvalóan hamis állítása, miszerint a „világjárvány 2020 júniusától tovább romlik“ - lásd például az 1.1-es ábrát -, elárulja a helyzetet: Klaus Schwab és cimborái a Világgazdasági Fórumon a COVID-19-et használják mankóként, hogy a világra kényszerítsék előre eltervezett „monumentális méretű gazdasági zavarukat“, és bevezessék a disztópikus „új normális állapotot“. Az olyan korai intézkedések, mint a kisvállalkozások, iskolák és vallási intézmények bezárása, súlyos károkat okoztak megélhetésünkben és életminőségünkben.

A gényalapú COVID-19 vakcinák bevezetésével azonban még rosszabb következett. Bár mára már elsöprő bizonyítékok állnak rendelkezésre az e termékek okozta súlyos egészségkárosodásokról és halálesetekről (lásd a 4. és 7. fejezetet), ezek a bizonyítékok még mindig csak lassan jutnak el a köztudatba (köszönhetően az irányított médiának* szerk). Megállapítható, hogy ezeket a kockázatokat nem egyszerűen elfogadták, hanem szándékosan vállalták. Úgy tűnik, hogy a fejlesztés és engedé-



1.1. Ábra: Az összes halálozási ok szerinti halálozás napok szerint Franciaországban (a tengerentúli területeket is beleértve) márciustól júniusig a 2018-as, 2019-es és 2020-as években. Az ábra Rancourt és munkatársai [6] tanulmánya alapján készült, akik a 2020 márciusi és áprilisi csúcsot a kormány által közvetlenül a COVID-19 „világjárvány” WHO általi „pandémiává” nyilvánítását követően bevezetett izolációs intézkedéseknek tulajdonítják.

lyezés egész folyamatát úgy tervezték, hogy elrejtse a veszélyeket, és siettesse ezeknek a káros vakcináknak a piacra dobását.

1.3. Visszaélés a sürgősségi felhasználási engedélyekkel, majd a gyógyszerforgalmazás szabályozásának, mint védelmi rendszernek teljes összeomlása

Covid vakcinára az első sürgősségi felhasználási engedélyt (Emergency Use Authorisation = EUA) 2020 decemberében adta ki az FDA, ez a Pfizer vakcinájára vonatkozott. Hamarosan más vakcinákra vonatkozó engedélyk, illetve más joghatóságok szabályozó hatóságai által kiadott engedélyk következtek. De valóban indokoltak voltak ezek az elhamarkodott engedélyk? A válasz: nem, méghozzá két okból sem.

1. Már a jóváhagyások előtt tudtuk, hogy nincs valódi vészhelyzet. 2020 közepén-végén több olyan epidemiológiai tanulmány is megjelent, amelyek azt mutatták, hogy a COVID-19 fertőzőes halálozási aránya, az összes korcsoportban együtt, legfeljebb 0,15% és 0,2% közötti nagyságrendű, és a leginkább veszélyeztetettek a társbetegségekkel küzdő idősök [7–9]. Ez az arány nem haladja meg az évente

ismétlődő influenzahullámoknál általában megfigyelt tartományt, amely ellen nem tartják szükségesnek az általános oltást.

2. A COVID-19 kezelhető. Az ilyen kezelésre vonatkozó iránymutatókat tapasztalt orvosok nagy csoportja közösen dolgozta ki, és már 2020-ban közzétették [10]. Kezelési lehetőségek álltak rendelkezésre mind a betegség korai szakaszára, amikor a hangsúly a víruszaporodás gátlásán van, mind a későbbi szakaszra, amikor a gyulladáscsökkentő kezelés a legfontosabb [11]. A korai stádiumban legsikeresebben alkalmazott két gyógyszer a hidroxiklorokin és az ivermektin.

Az ivermektint széles körben alkalmazzák a trópusi parazitás betegségek, például az onchocerciasis (folyami vakság) kezelésére is, és ezért a WHO alapvető emberi gyógyszerek listáján is szerepel, mint a világon az 5 legfontosabb gyógyszer egyike. 2015-ben felfedezői, Satoshi Omura és William C. Campbell Nobel-díjat kaptak érdemeikért. Ez idáig több milliárd tablettát szedtek be belőle főleg afrikai országok szegény lakosai, és főleg a Merck gyógyszergyár által ingyen osztogatott adagokat. A világ egyik legbiztonságosabb gyógyszereként ismert. A COVID-19 esetében a WHO mégis úgy látta jónak, hogy fellépjen ennek a jól ismert és biztonságos humán gyógyszernek a gyógyszerkönyvi ajánlason kívüli alkalmazása ellen, azaz a covid kezelésére való alkalmazása ellen, minden gyakorlati siker ellenére [12]. Egy ilyen állásfoglalás racionálisan nem indokolható, így bizonyos nemzeti, illetve regionális egészségügyi hatóságok - teljesen helyénvaló módon -, felülbírálták, egyes orvosok pedig világszerte figyelmen kívül hagyták a WHO tiltását. A hidroxiklorokin esetében a helyzet hasonló.

A vírusos megbetegedés korlátozott súlyossága és a hatékony kezelés potenciális elérhetősége nem indokolta volna a COVID-19 elleni vakcinák sürgősségi alkalmazását; és ez már az első engedélyek kiadásakor is jól ismert volt. Nemcsak hogy nem volt valós indok a veszélyhelyzeti engedélyek kiadására, de ráadásul a kiadást hiányos és minden kétséget kizáróan csalárd dokumentációra alapozták, amit maguk a gyártók nyújtottak be. A 2.9. szakaszban bemutatunk néhány bizonyítékot a csalásra, amelyet a szabályozóknak észre kellett volna venniük, de nyilvánvalóan nem tettek.

A gyártók, a szabályozó hatóságok és az egészségügyi hatóságok cinikus és meggondolatlan tevékenysége azóta is folytatódik. A terhes

nőket és szoptató anyákat kizárták a vakcinák rövidített és felületes klinikai vizsgálataiból. Ennek ellenére arra ösztönözték őket, hogy közvetlenül a veszélyhelyzeti engedélyek megadása után azonnal oltassák be magukat az mRNS-alapú COVID-19 vakcinákkal, ami elfogadhatatlan kockázatot jelent a termékenységükre és a csecsemők egészségére nézve (lásd a 7.7. szakaszt). Ezt a kockázatot megerősíti az a tény, hogy röviddel a vakcinázás után a szoptató anyák tejében vakcina mRNS-t mutattak ki [13]. Ráadásul, bár a VAERS-ben és más nagy adatbázisokban gyorsan gyűltek a súlyos mellékhatásokról szóló jelentések, a veszélyhelyzeti engedélyt azóta egyre fiatalabb korcsoportokra is kiterjesztették, és most már a csecsemőkre és a kisgyermekekre is vonatkozik.

A vakcinák számos gyártási tételében független laborok által végzett vizsgálatok során feltárt különböző szennyeződések (lásd az 5.4. szakaszt) megerősítik azt a nézetet, hogy senki sem ellenőrzi a vakcinák minőségét és gyártási szabványait. Világos tehát, hogy az FDA és más nemzeti és nemzetközi szabályozó hatóságok már nem tartják be a hagyományos etikai és szakmai normákat.

1.4. Miért íródott ez a könyv?

Bár továbbra is szükséges és sürgős a nyilvánosság tájékoztatása a COVID-19 vakcinák által okozott kockázatokról és nyilvánvaló károkról, e könyv megírásának fő oka más volt. Nyilvánvaló, hogy az mRNS-vakcina technológiát hamarosan a SARS-CoV-2-n kívül más kórokozókra is kiterjesztik; e sorok írásakor már folynak klinikai kísérletek ilyen vakcinákkal a citomegalovírus, az Epstein-Barr-vírus, a légúti szincialis vírus (Óriássejtes vírus) és számos más vírus ellen [14]. Ennek a könyvnek a célja az, hogy bemutassa, hogy ezektől a jövőbeli mRNS-vakcináktól ugyanolyan súlyos egészségügyi károsodásokat várhatunk, mint amilyeneket a COVID-19 elleni vakcinák már most is okoznak, még hozzá nagyjából ugyanolyan módon. Szeretnénk segíteni önöknek megérteni, hogy ez az ártalom az mRNS-technológiából ered, és hogy mindent meg kell tenniük annak érdekében, hogy megvédjék gyermekeiket és magukat ezektől a gyógyszernek álcázott mérgektől.

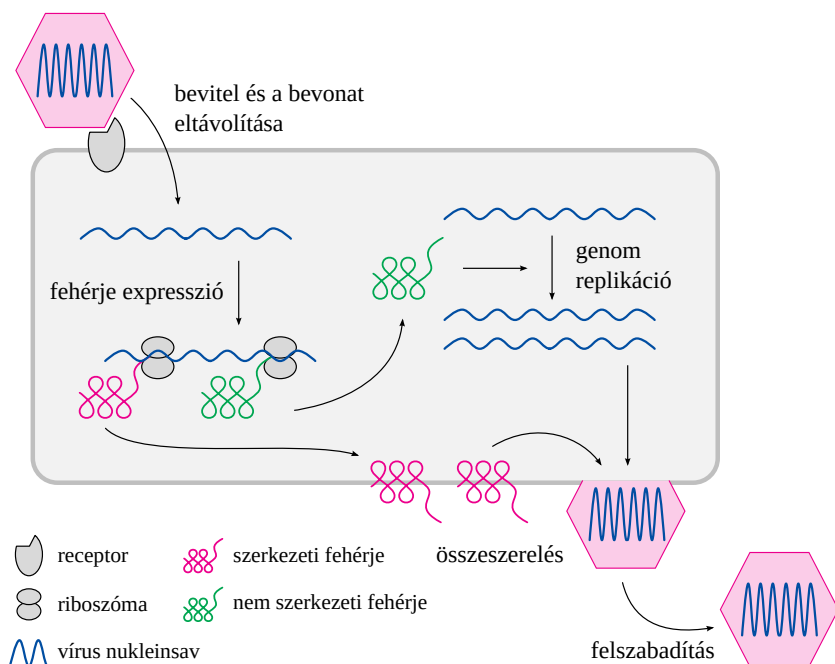
2 A virológia és az immunológia néhány alaptétele

E könyv központi állítása az, hogy a COVID-19 mRNS-vakcinákkal kapcsolatos kockázatok, valamint a tapasztalt ártalmak az immunológia alapelvei alapján előre láthatóak voltak; továbbá, hogy hasonló ártalmakra kell számítani a jövőben, más vírusok vagy nem-vírusos kórokozók ellen beadott mRNS-vakcinák esetében is. Ahhoz, hogy ezt az állítást bizonyítsuk, először röviden áttekintjük, hogyan szaporodnak a vírusok, hogyan küzd az immunrendszer a vírusfertőzések ellen, és végül hogyan győzi le azokat. Az ebben a fejezetben kínált tudásanyag nem lesz átfogó; inkább csak azokat az elemeket mutatjuk be egyszerűsített módon, amelyek döntő fontosságúak és nélkülözhetetlenek a könyv tézisének értékeléséhez. Az alaposabb kifejtésért az olvasót a megfelelő tankönyvek valamelyikéhez kell irányítanunk [15, 16].

2.1. A vírus életciklusa

Az köztudott, hogy a vírusok abban különböznek más mikrobáktól, hogy nem képesek önállóan szaporodni, mivel a vírusrészecskék nem sejtek; csupán egy nukleinsav genomból (RNS vagy DNS) állnak, amelyet egy fehérjéből és gyakran lipidekből (zsírszerű molekulákból) álló burok vesz körül. Mivel nem rendelkeznek az önreprodukcióhoz szükséges szintetizáló gépezettel, ezért csak sejtekben képesek a szaporodásra az alább ismertetett módon. Ehhez a vírusrészecskéknek, vagyis a virionoknak be kell jutniuk a gazdaszervezet sejtjeibe, majd ezeket a sejteket utódvírusok előállítására kell átprogramozniuk. Ez a következő lépéseket foglalja magában (2.1. ábra):

1. A vírus a gazdasejt felszínén lévő fehérje receptorhoz kötődik. Ez segíti a virion bejutását a sejtbe.
2. A virion megszabadul a fehérjeburoktól. Ezáltal felszabadul a vírus nukleinsav genomja, amely most már irányíthatja a vírusfehérjék szintézisét.
3. Nem minden vírusfehérje válik részévé a kész vírusoknak. Azokat a fehérjéket, amik nem alkotói a vírusnak, nem struktúr-fehér-



2.1. Ábra: A víruszaporodás és a fehérje kifejeződésének áttekintése (egyszerűsítve). A vírusrészecske nukleinsav genomból (DNS vagy RNS, kék) áll, amelyet vírusfehérjék (rózsaszín hatszög) zárnak körül. Ezek védik a nukleinsavat, és egyben elősegítik a gazdasejt receptorához való kapcsolódást, ami megkönnyíti a gazdasejtbe való belépést. A sejt belsejében a nukleinsav kikerül a burokból, majd átveszi a sejtanyagcsere irányítását és a sejteket ráveszi, hogy főként a vírusfehérjéket és nukleinsav állományát szintetizálják. A nem struktúr (szerkezeti) vírusfehérjék az intracelluláris szakaszban az előbb említett vírusfehérjék és nukleinsav sokszorosításában vesznek részt, későbbiekben a kész, összeszerelt vírusnak nincs ezekre szüksége. Ezek az új genommasolatok a struktúr-fehérjékkel együtt új virionokká állnak össze, amelyek kiszabadulnak a sejtől, és sorban megfertőznek más sejteket.

jéknek nevezzük; ezek csak a fertőzött sejtben léteznek, és segítik a vírus-részek szintézisét (csomagoló fehérjék, lipidek, denom stb). Azokat a fehérjéket, amelyek beépülnek a vírusrészecskébe, struktúr-fehérjéknek nevezzük.

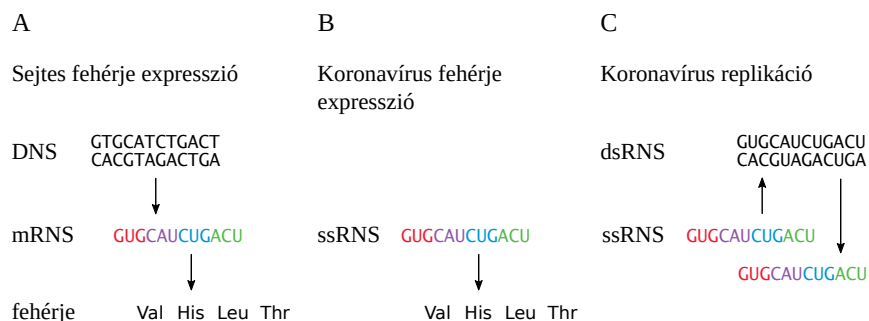
4. A vírus új példányai a sejtfelszínen vagy néha egy intracelluláris kompartmentben gyülekeznek, majd kikerülnek a sejtől. Ezek az utódvírusok aztán megfertőzhetnek más sejteket.

2.1.1. Sejtes illetve vírusos genomszerkezet és fehérjeexpresszió. A 2.1. ábra szándékosan nem részletezi a vírusrészecskékben található nukleinsavakat. Valójában nagy a variabilitás - a vírusok genomja lehet DNS vagy RNS, továbbá lehet egyszálú vagy kétszálú. Ennek a változékonyságnak a következményei igen érdekesek, de itt nem tárgyaljuk őket alaposabban. Itt csak annyit jegyzünk meg, hogy az RNS-vírusok mutációs rátája általában magasabb, mint a DNS-vírusoké, és az egyszálú genommal rendelkező vírusok mutációs rátája magasabb, mint a kétszálúaké. Így az egyszálú RNS-vírusok, beleértve a koronavírusokat, a gyermekbénulás vírusát, és a HIV/AIDS vírust, általában a legmagasabb mutációs rátával rendelkeznek. Ez tovább növeli a vakcinafejlesztés nehézségeit, mivel a vírusok mutációkkal elkerülhetik a vakcina által kiváltott immunitást azáltal, hogy mutálódva megváltoztatják vagy elveszítik azon molekuláris jellemzők egy részét, amelyek ellen az immunitás irányul.¹

A 2.2. ábra összehasonlítja a sejt saját génjeinek működési módját a koronavírus génjeivel, amelyet itt csak példaként mutatunk be. A sejt-gének kifejeződése a genomi DNS-ről a hírvivő RNS-é (mRNS) történő átírás szabályos útját követi, amelyet a fehérjévé történő transláció fejez be. Ezzel szemben a koronavírusok egyszálú RNS-genomot tartalmaznak, amely sablonként szolgál mind a fehérjeexpresszióhoz, mind saját replikációjához. A replikációhoz egy kettősszálú RNS (dsRNS) köztitermék szükséges, amely csak a gazdasejtben létezik, de soha nem csomagolódik a vírusrészecskékbe. Az RNS-függő RNS-polimerázt, amely ezeket a lépéseket végzi, a koronavírus genomjában található egyik nem szerkezeti gén kódolja.

Ahogy az ábra is mutatja, a dsRNS-molekuláknak nincs szerepük a sejtek saját génexpressziójában. Jelenlétük a sejtben ezért vírusfertőzést és folyamatban lévő vírusszaporodást jelez. Figyelemre méltó,

¹ Az, hogy egy vírus hajlamos lesz-e ilyen immunológiai menekülésre, nemcsak a mutációs rátájától, hanem az emberi gazdaszervezethez való alkalmazkodás mértékétől is függ. Például mind az influenza-, mind a kanyaróvírus egyszálú RNS-vírus, magas mutációs rátával, de a kettő közül csak az influenza hajlamos a mutáció általi gyors „antigén-driftre“, míg a kanyaróvírus már gyakorlatilag tökéletesen alkalmazkodott az emberhez, így a legtöbb mutáció nem nyújt számára szelektív előnyt, és ezért nem fog fennmaradni. Úgy tűnik azonban, hogy a SARS-CoV-2 az influenza paradigmáját követi, ahogyan az várható volt a nemrégiben laboratóriumban történő előállítás alapján, amely nem tette lehetővé az emberi gazdaszervezethez való alapos evolúciós alkalmazkodást. (Az influenzavírusoknál a genetikai variációnak van egy másik forrása is, amelyet „antigénváltásként“ ismerünk. Ez elvileg nagy jelentőséggel bír, de e könyv céljai szempontjából nem fontos).



2.2. Ábra: A normál transzláció és retro vírus transzlációjának összehasonlítása. (A) A sejtmagban lévő DNS megfelelő génjéről több lépcsős folyamatban (splicing-ot, egyéb módosításokat követően) mRNS másolódik. Majd az mRNS a mag-pólusokon keresztül a citoplazmába jut, ahol a riboszómák, a kodonokat felismerve lefordítják fehérjévé. (B) Ezzel szemben egy RNS vírus, amint bejut a citoplazmába, a fehérjeszintézis azonnal elkezdődik. Ezt a képességet használják ki az RNS vakcinákban is. (C) A vírus replikációja történhet DNS-en keresztül, vagy direkt módon az RNS-dependens RNS polimeráz enzim segítségével, amit a vírus kódol. A COVID-19 az utóbbi megoldást használja genomja sokszorozására.

hogy testünk sejtjei rendelkeznek olyan receptorokkal, amelyek érzékelik a dsRNS jelenlétét, majd aktiválják mind a nem specifikus, mind az adaptív immunválaszt az adott vírussal szemben (lásd a 2.2.2.1. szakaszt).

2.1.2. A sejtreceptor fehérjék szerepe a vírusszaporodásban. Az imént láttuk, hogy a vírus bejutásának és szaporodásának első lépése a virion kötődése egy sejtreceptor fehérjéhez. Természetesen ezek a sejtfehérjék nem azért léteznek, hogy megkönnyítsék a vírus bejutását; ehelyett különböző szerepeket töltenek be a sejt vagy a szervezet fiziológiájában. Itt álljunk meg egy pillanatra. Nem hagyhatjuk szó nélkül a tudományos folyóiratok cenzúráját. Kezdetben semmit sem lehetett publikálni a COVID-19-el kapcsolatosan. Később is keményen kiszűrték minden, a „hivatalostól” eltérő véleményt. A neves folyóiratokban (talán még ma, 2024-ben is) csak az ACE2 mint COVID19-receptort hangsúlyozó cikkek jelenhetnek meg. Az angiotenzin konvertáló enzim 2 (ACE2) elsődlegesen a vérnyomás szabályozásban résztvevő proteáz. Nagyon sokszor a véráramban található. Szerves része a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (a renin aktiválja az angiotenzint).

Az tagadhatatlan, hogy a COVID19 tüskefehérje kötődik az ACE2-höz, és vannak arra klinikai utalások, hogy a vérnyomást befolyásolja egy vírusfertőzés [17]. Azonban a tüskefehérje igazoltan kötődik még több száz egyéb fehérjéhez is, és nem az ACE2 a legszorosabban kapcsolódó partnere [18, 19].

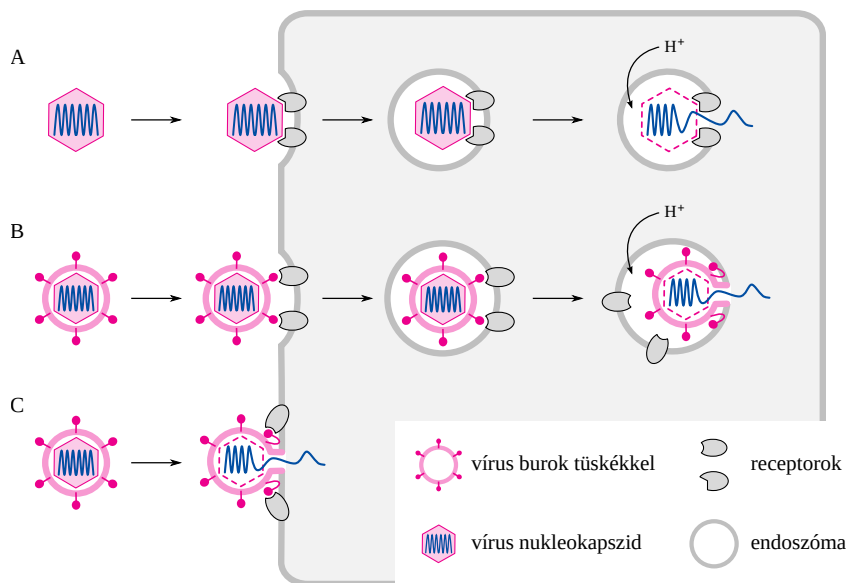
Felmerül a kérdés miért ez a cenzúra? Nos, a válasz egyszerű. Ha a világ tudományos közösségét félreinformalják, akkor nem kell attól félni, hogy bármi érdemlegeset felfedezzenek. Nincs új hatásmechanizmusú vakcina sem, mert azok, akik az ACE2-n keresztül próbálták megközelíteni a vakcina kérdést, nos, ők tévútra kerültek [20]. Rengeteg idő és közpénz ment el ennek a vargabetűnek a kutatására. Lassan viszont gyűltek az adatok az ACE2-történet cáfolatára, aztán átszakadt a gát [21–24].

Természetesen egy cikket sem vontak vissza a tudatos félrevezetéseik miatt. Ugyanakkor tiltották például a hidroxiklorokin alkalmazását COVID betegeknél [25] és az ivermectin felhasználását COVID19 fertőzötteknél [26] továbbá visszavonattak még vagy 10 hasonló témájú cikket [27].

Tehát nem csak a vakcina-terror uralkodott, hanem a tudományterror is. Itt jegyezzük meg, hogy működött egy szürke WEB oldal is, ahol főleg a COVID19 mesterséges voltáról szóló bizonyítékokat publikálták [28].

2.1.3. A legtöbb vírust membránburok vesz körül. A 2.1. ábrán a vírusrészecskét úgy rajzoltuk meg, hogy az csak egy nukleinsavból és egy fehérjeburokból (a kapszidból) áll. Míg sok vírus (pl. a poliovírus és az adenovírusok) valóban csak ezt a két elemet tartalmazza, addig másokat ezen felül egy burok vesz körül, amelynek összetétele hasonló a sejtmembránéhoz, azaz lipidekből és beágyazott membránfehérjékből áll. Ebben az esetben ezek a membránfehérjék kötődnek a sejtreceptorokhoz. Ezeket gyakran nevezik tüskéknek vagy tüskefehérjéknek.

Amellett, hogy a tüskefehérjék a sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódnak, a vírusburok és a sejtmembrán összeolvadását is közvetítik, ami történhet közvetlenül a sejtfelszínen vagy endocitózis után. Ez a fúzió lényeges lépés a vírus nukleinsavnak a vírusrészecskéből a citoszolba történő átvitelében. Nagyon gyakran ez a lépés az endoszómában zajlik, azaz az endocitózis után a vírusrészecskét tartalmazó membránkompartment savasodása irányítja (lásd a 2.3. ábra (B) útját).



2.3. Ábra: A nem burkolt és burkolt vírusok sejtbe jutása. (A): sok nem burkolt vírus (pl. adenovírusok) endocitózissal kerülnek be a sejtbe. Az endoszóma elsavasodása (azaz a benne felhalmozódó protonok) kiváltja a vírusgenom burkának leválását és a vírusgenomnak a citoszolba való átjutását. (B): számos burkolt vírus (pl. influenzavírus) is az endoszomális utat követi. A genom citoszolba történő átvitele akkor történik, amikor a vírusburkoló fehérje összekapcsolódik az endoszóma membránnal. Ezt a lépést a vírus tüskefehérjék molekuláris szerkezetének megváltozása váltja ki, amelyet általában a savasodás is vezérel. (C): egyes burkolt vírusok közvetlenül a sejt felszínén fuzionálhatnak. Mind a (B), mind a (C) útvonal előfordulását feltételezték a koronavírusoknál [15].

A koronavírusok burkoltak. A SARS-CoV-2(COVID-19) vírus sokat emlegetett spike/tüskefehérjéje mellett az envelope, membrán és nukleokapszid proteinek találhatók. A spike/tüskefehérje közvetíti mind a receptorokhoz való kötődést, mind az esetleges membránfúziót. Ahhoz, hogy a membránfúzió létrejöjjön, a tüskefehérjének konformáció változás szükséges.

Itt jegyezzük meg, hogy a heparin gátolja a COVID-19 vírus sejt felszíni megtapadását, ezáltal a sejtbe való felvételét. További gyógyszerek amelyek, hatásosak a fertőzés leküzdésére:

Amilorid gátolja a vírus és/ vagy vakcinák sejtbe jutását (endocitozist) [22]. Aki ezt a gyógyszert használta, azt tapasztalhatta, hogy 2021-22-ben hirtelen hiánycikk lett. (kb. 3-6 Ft/ tableta, hány életet mentett volna meg?) Hivatalosan sem a heparint, sem az amiloridot nem üldözték, szemben az ivermectinnel.

(Hidroxi)-chlorokin gátolja a vírus- (illetve vakcina-) RNS kiszabadulását az endoszómákból (gátolja az elsavasodást) [15, 29]. Az európai gyógyszertárakból ez is hirtelen eltűnt, habár több tonnányi volt a COVID-19 pandémia előtt a raktárakban.

Ivermectin (avermectin) hozzákötődik a tüskefehérjéhez, ezzel akadályozva a sejtfelszíni megtapadást, gátolja az RNS magba történő exportját, ezáltal a szaporodását.

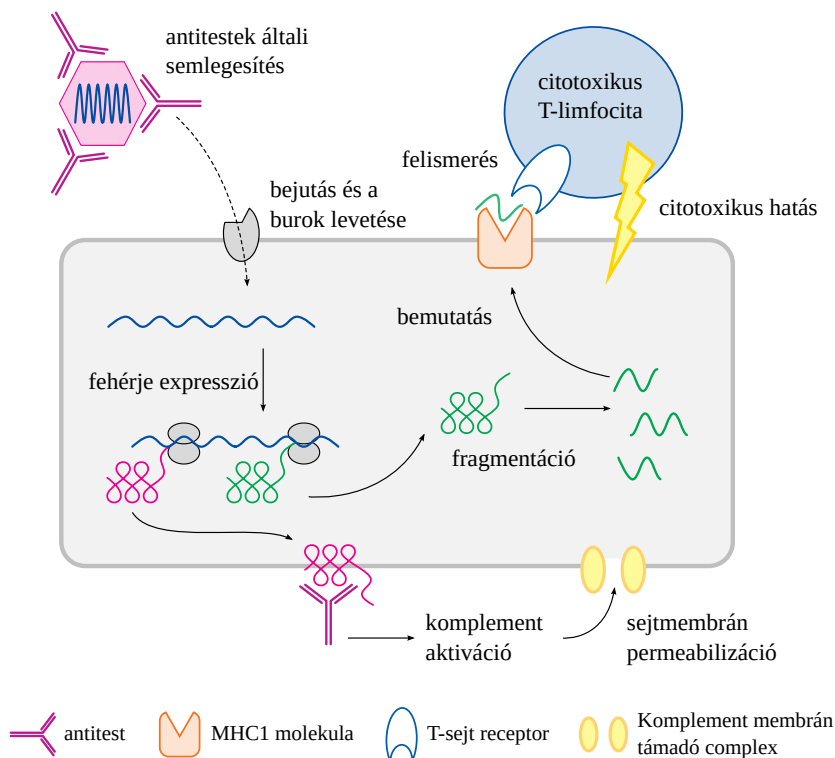
Mind filléres gyógyszerek. Ezek kombinációja valószínűleg rendkívül hatásos lehetett volna a járvány megállításában már a legelső hónapokban, illetve most is az, más vírusfertőzések esetén is. Csak valamiért az ivermectin lett a közellenség, bár az amiloridot és a (hidroxi)-chlorokint is kivonták szép csendben a piacokról. De, ha bárki azt gondolná, hogy csak Magyarországon, vagy az EU-ban, az téved! Gyakorlatilag majdnem mindenhol a világon.

2.2. Vírusokkal szembeni immunitás

Immunrendszerünknek nagy fegyverarszénálja van, amelyek közül sok kifejezetten baktériumok, vírusok vagy más típusú kórokozók ellen védi a szervezetet. Itt most azokra a védekezési mechanizmusokra fogunk összpontosítani, amelyek a vírusfertőzésekre vonatkoznak. Ezek a legfontosabbak az mRNS-vakcinák hatásainak megértése szempontjából. Itt nem csak a COVID-19 ellenes vakcinákról van szó, hanem sokféle lehetséges, tervezett, illetve már kifejlesztett és hamarosan bevezetésre kerülő jövőbeli mRNS-vakcináról is. Ezek között vannak, amelyek a tuberkulózis, a malária vagy egyéb nem-vírusos fertőzések ellen kellene, hogy védelmet nyújtsanak.

A vírusokkal szembeni immunitás vizsgálatát két központi kérdés felvetésével kezdjük:

1. Melyek azok a mechanizmusok, amelyeket az immunrendszer bevet a folyamatban lévő vírusfertőzés megszüntetése érdekében?



2.4. Ábra: Antivirális immunválasz hatásmechanizmusok. Ez az ábra három olyan mechanizmust szemléltet, amelyek segítségével immunrendszerünk felveszi a harcot a vírusfertőzéssel és kiirtja azt. 1. Az antitestek képesek a vírusrészecskékhez kötődni és semlegesíteni azokat, azaz megakadályozni, hogy a vírusok testünk sejtjeihez kötődjenek és azokba behatoljanak. 2. De kötődhetnek az antitestek a sejtfelszínen megjelenő vírusfehérjékhez is, majd aktiválhatják a komplement rendszert, az extracelluláris fehérjék kaszkádját, amely transzmembrán pórusok kialakulását okozza a vírussal fertőzött sejtekben. 3. A sejt belsejében maradó vírusfehérjék fragmentálódhatnak, majd egy speciális fehérjéhez (MHC1-2) kötődve a sejtfelszínen exponálódhatnak. Az élő T-limfocita sejtek felismerik az MHC1-hez kötött fragmentumokat, amelyek aktiválják a T-limfocitákat, és arra készítetik őket, hogy számos citotoxikus fehérjét szabadítsanak rá a vírusfertőzött sejtre.

2. Az immunrendszer a tapasztalatból tanul, így sok esetben csak egyszer betegszünk meg ugyanattól a vírustól, és utána életünk végéig immunisak maradunk rá. Hogyan történik ez a tanulás?

2.2.1. Antivirális immunválaszok mechanizmusai. Immunrendszerünk két kulcsfontosságú stratégiával küzd a vírusfertőzések ellen:

1. megállítja a vírusrészecskéket, mielőtt azok megfertőzhetnék a testünk sejtjeit, és
2. elpusztítja azokat a testi sejteket, amelyek már megfertőződtek, és éppen utódvírusokat gyártanak.

Mindkét stratégia olyan molekulákat és sejteket foglal magában, amelyek specifikusan felismerik és megkötik a szóban forgó vírus antigénjeit, azokat a fehérjéket, amelyekhez specifikus antitestek termelődtek (2.4. ábra). A fertőzött sejtek elpusztítását nagyrészt citotoxikus T-limfociták, más néven ölő T-sejtek végzik. A 2.4. ábra azt szemlélteti, hogyan aktiválódnak ezek. A fertőzött sejt a vírusgenom utasításai szerint vírusfehérjéket fejez ki, de e folyamat során e fehérjemolekulák egy részét apró darabokra aprítja. Ezután ezeket a fehérjetöredékeket (peptideket) egy specifikus hordozófehérjéhez, a multi-hisztokompatibilis fehérjékhez (MHC1-2) kötődve, a sejtfelszínen exponálja. Ezt mindig megteszi, valahányszor egyáltalán fehérjéket szintetizál. Ez az általános mechanizmus döntő fontosságú az immunfelügyelet lehetővé tételéhez: az immunrendszer képes megvizsgálni ezeket a sejtfelszínen lévő peptid-darabokat, és megállapítani, hogy a sejt egészséges-e, azaz olyan ismert fehérjéket termel, amelyek a szervezet számára szükségesek, vagy pedig egy ismeretlen (azaz potenciálisan ellenséges) vírusfehérjét termel. A felügyeletet a citotoxikus T-limfociták végzik. Ezek a sejtek saját specifikus felszíni fehérjékkel, a T-sejt receptorokkal rendelkeznek, amelyek specifikusan felismerik az egyes vírusokból származó peptideket, ha ezeket MHC1 molekulák mutatják fel.

Fontos megérteni, hogy a különböző T-sejt-receptorokkal rendelkező T-sejteknek nagyon nagy a repertoárja, amelyek közül csak egy vagy néhány, esetleg egy sem kötődik egy adott vírus által termelt peptidhez. Amikor egy citotoxikus T-sejt receptora megfelel egy ilyen peptidnek és hozzákötődik, a felismerési esemény egyúttal arra is készíteti a citotoxikus T-sejtet, hogy megtámadja a peptidet felmutató sejtet. A felismerési esemény a citotoxikus T-sejtet osztódásra és szaporodásra is serkenti (erről bővebben alább).

A vírusrészecskék megkötését és elfogását - a semlegesítést - antitestek közvetítik, ezek extracelluláris fehérjék, amelyeket a plazmasejtek

szintetizálnak és választanak ki. Ezek a sejtek a B-limfociták leszármazottai, amelyeket a velük rokon vírusantigénnel való találkozás szintén szaporodásra és érésre készítenek (lásd a 2.7. ábrát). A T-sejtekhez hasonlóan a B-sejteknek is nagyon nagy a különböző felszíni receptorokkal rendelkező rezervoárja, amelyek közül csak egy kis részhalmaz ismer fel egy adott antigént, majd megy át aktiváción.

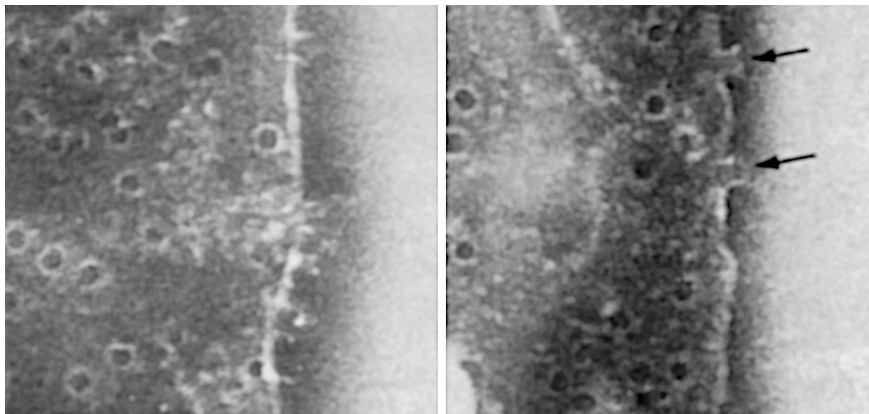
Az antitestek különböző módon járulnak hozzá a vírushatározott sejtek elpusztításához. Az egyik ilyen mechanizmust a 2.4. ábra is szemlélteti. Ez magában foglalja a komplementrendszer, amely számos plazmafehérjéből áll. A komplementrendszer proteázok (fehérjebontó enzimek) öngerjesztő kaskádja. Ezt olyan antitestek aktiválják, amelyek felismerték a hozzájuk tartozó antigéneket, és azokhoz kötődnek, amelyek mikrobiális sejtek felszínén vagy vírushatározások esetén a saját testünk sejtjein találhatóak. A komplement aktiválása egy membrántámadó komplex létrehozásában csúcsosodik ki, amely egy nagy, gyűrű alakú, több fehérjemolekulából álló szerkezet, amely egész egyszerűen lyukat készít a sejtmembránba.

A 2.5. ábra, amely a komplementrendszer hatásmechanizmusáról szóló egyik alapvető tanulmányból származik [30], azt szemlélteti, hogy a komplementrendszer tökéletesen képes a sejt teljes elpusztítására. Amint látható, az antitesteknek és a komplementnek kitett sejtek lyukakkal vannak tele. A lyukak megbontják a sejtmembrán barrier funkcióját, és a sejt elpusztul.

A membránpermeabilizáció szintén a citotoxikus T-sejtek által alkalmazott effektormechanizmusok egyike. A szóban forgó pórusképző fehérje, a perforin szerkezetileg hasonlít a komplement pórus (C9) fő komponenséhez. Ezt a hatást fokozzák a T-sejtből felszabaduló destruktív enzimek, amelyek a perforin pórusokon keresztül juthatnak be a fertőzött célsejtbe. Ezenkívül a citotoxikus T-sejtek olyan mediátorokat szabadítanak fel, amelyek a célsejtet apoptózisba vezetnek.

Az antitestek és a T-sejt receptorok szerkezeti hasonlóságot mutatnak, és mint említettük, mindkettő képes a specifikus antigénfelismerésre. Meg kell azonban jegyeznünk a következő különbségeket közöttük:

1. az antitestek az ép antigénmolekulákat ismerik fel, míg a T-sejt receptorok csak töredékként ismerik fel azokat;



2.5. Ábra: A komplement membránt támadó komplexek pórusokat képeznek a vörösvértesteken. A juh vörösvértestek elleni antitestek a komplementfehérjéket biztosító emberi szérum jelenlétében kötődhetnek az ilyen sejtekhez [31]. A baloldali képen a legtöbb membrántámadó komplexet felülről nézve látjuk. A jobb oldali képen a nyilak olyan egyedi komplexeket jelölnek, amelyek a sejt szélén ülnek; oldalirányban ábrázolva látható, hogy kiállnak a sejtfelszínből.

2. az antitesteknek csak magára az antigénre van szükségük a kötődéshez, míg a T-sejt receptorok csak akkor ismerik fel a hozzájuk tartozó peptideket (fehérjetöredékeket), ha azokat MHC molekulák mutatják fel nekik.

Mivel az antitestek maguk is extracelluláris fehérjék, csak akkor találkoznak antigénjeikkel, ha azok vagy a sejtek felszínén, vagy az extracelluláris térben vannak jelen. Ilyen antigénnel az antitestek nagyon hatékonyak lehetnek. Másrészt a 2.4. ábrán bemutatott fragmentációs és MHC1-függő prezentációs mechanizmus lehetővé teszi a citotoxikus T-sejtek számára, hogy hatékonyan reagáljanak az intracelluláris antigénekre. Az antitestek és a citotoxikus T-sejtek tehát egyértelműen egymást kiegészítő funkciókkal rendelkeznek.

2.2.2. A vírusellenes immunválasz aktiválása. Fentebb már megjegyeztük, hogy mind a citotoxikus T-sejteket, mind a B-sejteket a velük rokon antigénnel való érintkezés aktiválja és proliferációra készíti, és hogy a szóban forgó T- és B-sejtek a különböző antigén-specifitású sejtek nagy, már meglévő állományából kerülnek ki. Bár a specifikus antigén felismerése valóban szükséges a T- és B-sejtek aktiválásához, ez

nem a teljes történet: minden specifikus immunválasz immunrendszerünk veleszületett, nem specifikus elemeinek aktiválásával kezdődik.

2.2.2.1. A specifikus immunválaszokat a nem specifikus immunrendszer indítja el. Tapasztalatból tudjuk, hogy egy szennyezett seb nagyon gyorsan begyulladhat - vörös, duzzadt és fájdalmas lehet. Ez a gyors reakció még nem egy specifikus immunválasznak köszönhető. Ehelyett a fertőző mikrobák, amelyek többnyire baktériumok, kezdetben aktiválják a nem specifikus vagy veleszületett immunrendszerünket. Ez kétféleképpen történik:

1. maguk a mikrobiális sejtek szolgálnak kiváltó okként;
2. a baktériumok mérgező vagy invazív tulajdonságai elpusztítják tesztünk egyes sejtjeit. A bomló testi sejtek által felszabaduló molekulák egy része fokozza a gyulladást.

A komplementrendszert a baktériumsejtek felszíne antitestek nélkül is aktiválhatja. A komplement aktiválása nemcsak permeabilizálja ezeket a baktériumsejteket, hanem meg is jelöli őket a makrofágok és neutrofil granulociták általi elpusztításra. Ez a két sejtípus a fagocitózisra specializálódott, azaz felfalják és elpusztítják a mikrobákat. Egy harmadik fagocitáló sejtípus a dendritikus sejtek. Ezek a makrofágokkal rokonok, de ez utóbbiakkal ellentétben elsősorban „hírvivőként“ és nem „harcosként“ működnek; döntő fontosságúak az általuk bekebelezett és lebontott kórokozókkal szembeni ellenanyagválasz kiváltásában (lásd a 2.2.2.3. szakaszt).

Az elölt baktériumsejtekből felszabaduló molekulákat - elsősorban a sejtfal összetevőit, de a bakteriális DNS-t és másokat is - a saját testünk sejtjeiben található különböző mintafelismerő receptorok (PRR) felismerik. Ezek a PRR-ek a fehérjék nagy és szerkezetileg változatos csoportját alkotják; az egyik jól ismert alosztály, amely esetleg ismert lehet, a Toll-szerű receptorok (TLR-ek). Ezeknek a különböző PRR-eknek az aktiválása számos különböző gyulladásos mediátor felszabadulását indukálja, amelyeket együttesen citokinek és kemokinek néven ismerünk. E mediátorok néhány fontos hatása a következő:

1. fokozott érrendszeri permeabilitás. Ez elárasztja a fertőzött szövetet plazmafehérjékkel, köztük antitestekkel és komplementtel;
2. a fagocita sejtek és más immunsejtek vonzása és aktiválása a fertőzés gócpontja felé; és

3. a fertőzés helyén előforduló mikrobiális antigénekre adott specifikus T-sejt- és B-sejtválasz aktiválása.

A vírusfertőzések aktiválják a saját megfelelő PRR-jeiket. E receptorok némelyike reagál a kettős szálú RNS-re, amely normális esetben nem fordul elő az emberi sejtekben, és ezért jelzi az RNS-vírussal való fertőzést.²

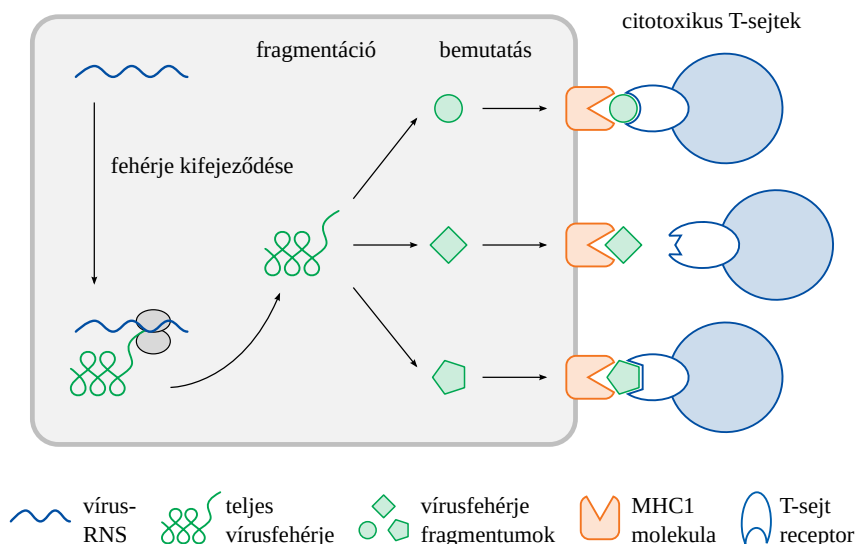
A kettős szálú DNS természetesen előfordul az emberi sejtekben, de normális esetben nem a citoszolban. Jelenléte ebben a sejtalkotóban ezért DNS-vírussal való fertőzést jelez; és ennek megfelelően ezt is egy megfelelő PRR érzékeli [33].

A PRR-ek más típusai olyan molekulákra reagálnak, amelyek normális esetben csak az egészséges testsejtekben vannak jelen, de amelyek a bomló, elhalt sejtekből felszabadulhatnak. A mikrobiális fertőzéssel összefüggésben az ilyen „rejtett saját szignálok” hasznosak az immunválasz felerősítéséhez. Másrészt viszont hozzájárulhatnak az autoimmun betegségek kialakulásához is: ha az autoimmunitás egyszer átlépett egy olyan küszöböt, amelyen túl képes elpusztítani saját testünk sejtjeit, az elpusztult sejtek által felszabadított rejtett „én-jelek” tovább szítják és fenntartják az autoimmun agressziót.

2.2.2.2. A citotoxikus T-sejtek aktiválása. Miután a fertőzésre adott nem specifikus válasz megeremtette a feltételeket, megkezdődik a specifikus immunválasz. Most azt fogjuk megvizsgálni, hogy a megfelelő antigénspecifikus T-sejt- és B-sejt-klónok hogyan aktiválódnak szelektíven, kezdve a citotoxikus T-sejtekkel.

Láttuk, hogy amikor egy sejt fehérjét termel, a fehérjemolekulák egy része kisebb fragmentumokra aprózódik, amelyek a sejt felszínére kerülnek, ahol a citotoxikus T-sejtek által felismerhetővé válnak. Képzeljük el a citotoxikus T-sejt és egy bemutatott fehérjefragmentum közötti kölcsönhatást úgy, mint a zár és a kulcs közötti kölcsönhatást (2.6. ábra). A citotoxikus T-sejtek tárháza számtalan különböző zárat (T-sejt-receptorokat) tartalmaz, amelyekhez gyakorlatilag korlátlan számú lehetséges kulcs (fragmentum) illeszthető. Mégis, bármely adott vírus fehérjei csak korlátozott számú kulcsot adnak, amelyek az összes

² Egyes PRR-ek egyszálú RNS-t detektálnak az endoszómákban, amelyeken keresztül a fertőző vírusok gyakran bejutnak (lásd a 2.3. ábrát). Mivel az mRNS-vakcinák is endoszómális úton jutnak be, potenciálisan ezek is aktiválhatják ezeket a receptorokat. Ez a hatás elnyomható az RNS metil-pszeudouridin módosításával [32], amelyet a Moderna és a Pfizer COVID-19 vakcina is alkalmaz (lásd a 2.8.3.2. szakaszt).



2.6. Ábra: Az MHC1-hez kötött fehérje-fragmentumok és a citotoxikus T-sejtek receptorainak „zár- és kulcs” kölcsönhatása. A testünk T-limfocitáin található T-sejt receptorok együttesen az antigén-specifikusságok igen széles spektrumát fedik le, de az egyes T-sejteken található összes receptormolekula azonos, és ugyanahhoz az antigénhez kötődik. Csak azok a T-sejtek lesznek képesek kötődni és aktiválódni, amelyek a sejtfelszínen lévő MHC1 molekula által prezentált fehérjefragmentumok valamelyikéhez kötődnek.

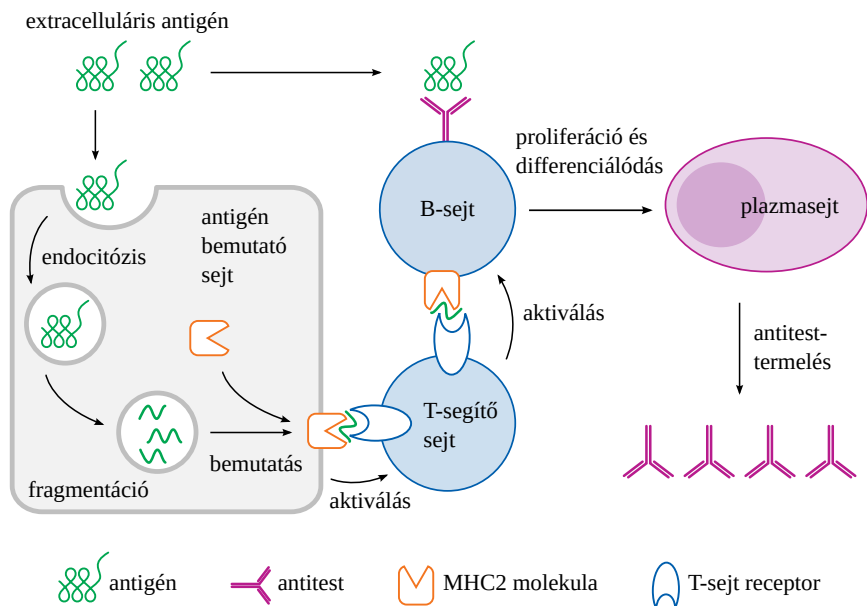
rendelkezésre álló citotoxikus T-sejtnek csak egy ennek megfelelően korlátozott részhalmazát kötik meg és aktiválják.

Feltétlenül meg kell jegyezni, hogy bármely vírusfehérje számos fragmentumot eredményez, amelyeket számos különböző citotoxikus T-sejtklón ismer fel - az aktivált T-sejtek száma csak a rendelkezésre álló antigénspecifikumok teljes készletéhez képest kicsi, de abszolút értékben még mindig jelentős. Egy új vírusmutáns létrehozhat néhány új fehérjefragmentumot, de a többi fragmentum többsége változatlan marad, és ezért továbbra is felismerhető a T-limfocitáink által. Analóg módon egy adott víruscsalád különböző tagjai között általában bizonyos fokú citotoxikus T-sejt-alapú keresztreaktivitás és keresztvédelem létezik (lásd még a 2.5. szakaszt). Így az a narratíva, hogy a SARS-CoV-2 mutációinak megjelenése estén minden új variáns ellen specifikus vakcina kifejlesztésével kell védekezni, kezdettől fogva nevetséges volt.

2.2.2.3. Az ellenanyag-termelés aktiválása. Mint korábban említettük, az antitestek olyan extracelluláris fehérjék, amelyeket a B-limfocitákból, röviden B-sejtekből származó plazmasejtek választanak ki. A T-sejtekhez hasonlóan a B-sejtek is felszíni receptorokat hordoznak, amelyek antigén-specifitása nagyon eltérő lehet a különféle B-sejtek között, de egy B-sejt összes receptora esetében azonos. A T-sejt receptorokkal ellentétben azonban a B-sejt receptorok valójában antitestek. Ha egy B-sejt megfelelő antigénnel találkozik, és a receptor antitestjein keresztül kötődik hozzá, akkor ez a B-sejt aktiválódik: osztódni kezd, és a leánysejtek végül plazmasejtekké alakulnak, és elkezdene szabad antitesteket termelni. A szervezetünkben lévő plazmasejtek által együttesen termelt antitestek mennyisége meglehetősen nagy, még akkor is, ha nincs fertőzés. A vérplazmánk literenként mintegy 10-12 gramm antitestet tartalmaz, és ennek a mennyiségnek a fele körülbelül háromhetente kicserélődik.

Míg egyes B-sejt altípusok esetében az antigénhez való kötődés önmagában elegendő az aktiváláshoz, a legtöbb B-sejtnek további T-helper limfociták általi stimulációra van szüksége. A teljes folyamatot a 2.7. ábra vázolja fel. Azzal kezdődik, hogy a kérdéses antigént egy antigénprezentáló sejt (APC) felveszi, amely lehet dendritikus sejt vagy makrofág. Az APC-n belül az antigén fragmentálódik, majd a sejtfelszínen prezentálódik. A folyamat hasonlít az intracelluláris antigének más testsejteken történő prezentációjához (lásd a 2.4. ábrát); de megjegyzendő, hogy az antigénprezentáló sejtek az MHC-molekula egy másik típusát használják. Míg az intracelluláris antigének citotoxikus T-sejtek számára történő prezentációjában I. típusú MHC-molekulák (MHC1), addig az eredetileg extracelluláris antigének speciális antigénprezentáló sejtek általi prezentációjában II. típusú molekulák (MHC2) vesznek részt. Ezek az MHC2 molekulák inkább a T-helper sejtekkel, mint a citotoxikus T-sejtekkel lépnek szelektív kölcsönhatásba.

Az antigént befogadó B-sejt az antigén feldolgozásával odavonoz egy T-helper sejtet, ugyanúgy, ahogyan azt az APC teszi. Így a B-sejt ugyanazokat az MHC2 komplexeket fogja létrehozni az antigénből származó peptidekkel, mint egy APC, ami lehetővé teszi számára, hogy ugyanazokkal a T-sejt receptorokkal lépjen kölcsönhatásba. Amint egy T-helper egy olyan B-sejthez kötődik, amely megfelelő antigén peptidet mutat, befejezi az adott B-sejt aktiválását. Összefoglalva tehát a B-sejtek aktiválásához mind az antigénprezentáló sejtek, mind a T-



2.7. Ábra: Az antitesttermelés aktiválása. Az extracelluláris antigén kötődik a B-sejt felszínén lévő antitesthez, valamint egy antigénprezentáló sejthez (APC; általában dendritikus sejt). Az APC-n belül az antigén fragmentálódik, majd egy MHC-2-es osztályú molekulához kötődve a sejtfelszínen jelenik meg. Ezt a komplexet egy T-helper sejt ismeri fel, amely ezáltal aktiválódik. A T-sejt viszont aktiválja a B-sejtet, amely ugyanazokat az antigénfeldolgozási és prezentációs lépéseket végzi el, mint az APC. Az ép antigén és a T-helper sejt általi kettős aktiválásra válaszul a B-sejt osztódni kezd. Leszármazottai plazmasejttekké alakulnak, amelyek az eredeti B-sejthez hasonló antigén-specifitású antitesteket szintetizálnak és választanak ki.

helper sejtek „engedélye” szükséges; ez a kissé bonyolult elrendezés az idő előtti és túlzott antitestválaszok megelőzését szolgálja, különösen saját antigénekkal szemben. Azonban még mindezek a biztosítékok is kudarcot vallhatnak, ami autoimmun betegséget eredményezhet.

Ha még egyszer visszatekintünk a 2.4. ábrára, észrevehetjük, hogy az antitestek egy olyan vírusfehérjéhez kötődnek, amely a sejt felszínén található, de nem extracellulárisan helyezkedik el. Hogyan kerülhet egy ilyen sejtfelszíni fehérje az antigénprezentáció MHC2 útvonalaiba? Ez a sejtpusztulás után történik, például miután egy citotoxikus T-sejt elpusztította a szóban forgó vírusfertőzött sejtet. A sejt maradványait ezután a makrofágok és más antigénprezentáló sejtek szétszórják és

eltakarítják. A maradványok egy részének a B-sejtek felszíni receptoraihoz is kötődnie kell ahhoz, hogy az utóbbiakat aktiválják.

2.2.2.4. Az antitest típusok közötti kapcsolat. Figyelemre méltó, hogy egy újonnan kialakult plazmasejt kezdetben csak egy bizonyos típusú antitestet termel, az úgynevezett immunglobulin M-et (IgM); néhány hét múlva átáll egy másik antitestosztályra, leggyakrabban IgG vagy IgA. Az IgM-termelés átmeneti jellege diagnosztikailag hasznos: ha egy adott antigénre adott antitestválasz nagyrészt IgM-ből áll, akkor ez egy elsődleges válasz lehet, amely csak nemrég kezdődött; másrészt, ha nagyrészt nem IgM, akkor már egy ideje tart, és lehet, hogy másodlagos vagy „memóriaválasz” egy olyan antigénre, amellyel az immunrendszer már korábban találkozott (lásd a 2.4. szakaszt).

Megjegyzendő, hogy az osztályváltás nem változtatja meg az antitestek antigénspecifitását; így az IgG vagy IgA továbbra is ugyanazt az antigént fogja kötni, mint az eredetileg képződött IgM.³

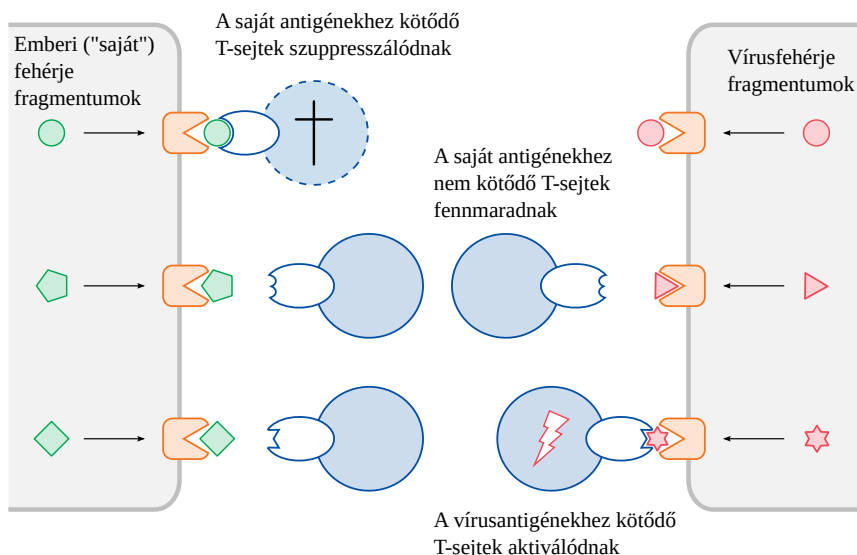
2.3. Hogyan keletkeznek a rendkívül változatos T-sejt- és B-sejt-készletek?

Fentebb a T-sejtek és receptoraik tárházát „kulcs-a-zárhoz” hasonlítottuk, amelyek között szinte bármilyen antigén „kulcs” elfér; és ugyanez vonatkozik a B-limfocitákra is. Ma már tudjuk, hogy a zárok valóban hihetetlen sokfélesége már a magzati fejlődés során kialakul. Hogyan történik ez? A zárok vajon a fehérjefragmentumok (kulcsok) hatására formálódnak, ahogy azok a fejlődés során megjelennek? De akkor a T-sejtek kizárólag „saját” fehérjetöredékeket felismerő receptorokkal lennének felszerelve, mert a magzat az anyaméhben általában védve van a fertőzésektől, ami azt jelenti, hogy semmilyen fertőző ágensekből származó peptid nem áll rendelkezésre a fejlődő T-sejtek betanítására. Ez aligha szolgálhatna hasznos célt. Ha viszont a zárok sokfélesége spontán és véletlenszerűen keletkezne, anélkül, hogy bármilyen kulcsra vagy sablonra lenne szükség, akkor olyan limfociták milliárdjai keletkezhetnének, amelyek felismerik a „nem-saját” antigéneket, vagyis azokat, amelyek idegen ágensekből származnak, beleértve a vírusfehérjéket is.

³ Bár az érő B-sejtek antigénspecifitása elvileg változatlan marad, az antitestek antigénhez való kötődési affinitása az idő múlásával növekszik. Ezt az „affinitásérést” genetikai pontmutációk irányítják.

Negatív klonális szelekció
a csecsemőmirigyben

Pozitív klonális szelekció
fertőzés után



2.8. Ábra: A T-limfociták klonális szelekciója. A T-sejt receptorok sokfélesége kezdetben véletlenszerűen jön létre, ami azt jelenti, hogy sok T-sejt olyan receptorokat fog hordozni, amelyek saját antigénekhez kötődnek. A csecsemőmirigyben ezeket a T-sejteket a saját antigéneket kifejező sejtek „odacsalják”, majd elpusztítják vagy elnyomják őket. Azok a T-sejtek, amelyek nem kötődnek saját antigénekhez, fennmaradnak, és egy későbbi időpontban vírussfertőzésre válaszul aktiválódhatnak és szaporodásra készíthetők.

Érdekes módon ez utóbbi helyzet az igaz. A T-sejt receptorok generálásának véletlenszerűsége azonban azt is jelenti, hogy sok T-sejt felismeri a „saját” antigént - azokat, amelyek a saját DNS-ünk által kódolt fehérjékből származnak. Ezek a „saját” antigént felismerő limfociták egész életük során el vannak nyomva (2.8. ábra). Ebben a kontrollmechanizmusban időnként hibák fordulnak elő, amelyek autoimmun betegséghez vezethetnek. Ha olyan T-sejtek jönnek elő, amelyek reaktívak a májsejtekben kifejeződő antigénnel szemben - akkor ez a helyzet az autoimmun hepatitishez vezet. Ha a hasnyálmirigy inzulintermelő sejtjeivel szemben reaktív T-sejtek kerülnek ki a fedezékből - akkor autoimmun cukorbetegség alakul ki.

Másrészt azonban azok az immunsejtek, amelyek lényegében minden testidegen fehérjével szemben reagálnak, már születéskor jelen

vannak, és készen állnak arra, hogy akcióba lépjenek, ha kihívás éri őket. Éppen ezért a hagyományos oltások már csecsemőkorban is sikeresen elvégezhetők, és az újszülöttek is képesek már ellenállni és legyőzni a vírusfertőzéseket. Így amikor egy koronavírus megjelenik, aktiválódik a T-sejtek korona-ellenes csapata; amikor influenza jelenik meg, aktiválódik az influenza-ellenes csapat, stb. Minden egyes edzés - minden egyes újrafertőződés ugyanazzal - vagy gyakrabban egy rokon vírustörzsszel - megerősíti a csapatot, lehetővé téve a vírus gyorsabb megfékezését és a fertőzés egyre hatékonyabb megszüntetését.

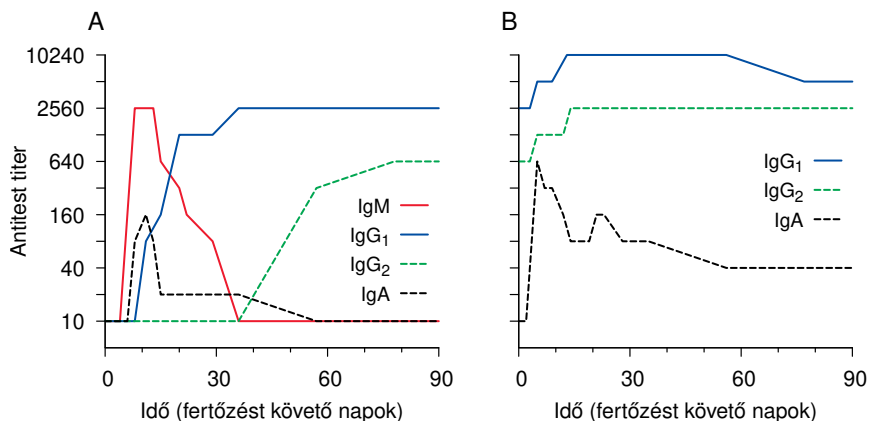
2.4. Immunológiai memória

Az akut fertőzésre adott immunválasz átmeneti. Amint a fertőzést leküzdöttük, a legtöbb aktivált gyulladásos sejtre, beleértve a fent említett T-sejteket, B-sejteket és plazmasejteket, már nincs szükség, és így azok eltávolításra kerülnek. Ez azt is eredményezi, hogy a szóban forgó kórokozóval szemben keringő antitestek szintje idővel csökken. Bizonyos számú T-sejt és B-sejt azonban úgynevezett memóriasejtként megmarad, gyakran élethosszig, és gyors és erőteljes másodlagos immunválaszt tudnak kialakítani, ha újra kapcsolatba kerülnek ugyanazzal a kórokozóval.

Az elsődleges és a másodlagos antitestválasz közötti különbséget a 2.9. ábra szemlélteti. Az ábrázolt kísérletet egy olyan borjúval végezték, amelyet kolosztrum nélkül neveltek, azaz nem vett fel anyai antitesteket. Ezzel akarták elérni, hogy a megfigyelt antitesteket a borjú saját, kezdetben naív immunrendszere termelje.

A borjút szándékosan kétszer is megfertőzték ugyanazzal a vírussal. Az első fertőzés az antitestek némileg késleltetett emelkedését okozta. Kezdetben ezek az antitestek mind az IgM osztályba tartoztak. Az IgM-et aztán IgG antitestek váltották fel, amelyek a kísérlet időskáláján tartósan magasak maradtak, de néhány hónap múlva várhatóan szintén fokozatosan csökkentek. Egy kisebb, átmeneti IgA-válasz is megfigyelhető volt.

A második fertőzés egy rövidített kezdeti késleltetési fázist követően az IgG további növekedését eredményezte. Figyelemre méltó, hogy az IgM antitestek ezúttal egyáltalán nem jelentek meg. Az IgM hiánya a második fertőzésre adott válaszból azt bizonyítja, hogy nem új B-sejtklónok aktiválódtak; ehelyett az antitestválaszt teljes mértékben

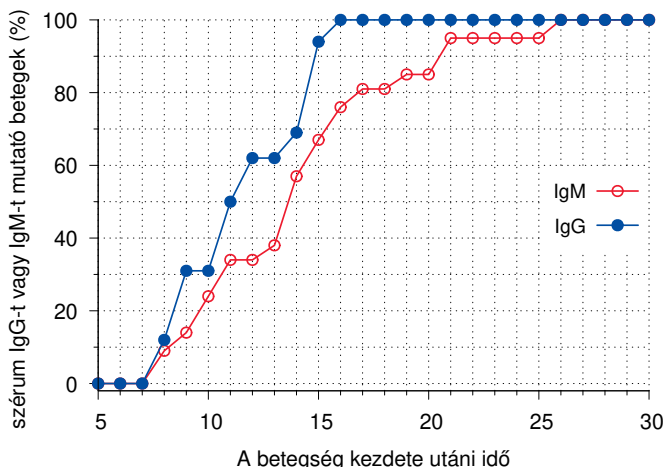


2.9. Ábra: Szérum antitestválaszok az elsődleges és másodlagos vírusfertőzésre. Az ábrán látható kísérletben egy borjút kétszer fertőztek meg ugyanazzal a vírussal (szarvasmarhák légúti szinciciális vírusa), és a szérum antitestek különböző osztályainak koncentrációját mérték az idő múlásával. (A): az első fertőzés az IgM antitestek átmeneti emelkedését okozza, amelyet aztán IgG vált fel. (B): az újr fertőződés az IgG további gyors emelkedését okozza, de az IgM nem jelenik meg újra. Az IgA az első fertőzés után átmenetileg emelkedik, de a második fertőzés után magasabb és tartósabb. Figyeljük meg a logaritmusos y-tengelyt. A [34] 1. ábrájából adaptálva.

a memória-B-sejtek szaporodása irányította, amelyek már korábban átmertek az IgM-ről IgG-re vagy IgA-ra történő osztályváltáson.

A másodlagos T-sejtes válaszok is gyorsabbak és erőteljesebbek, mint az elsődlegesek. A másodlagos immunválasz klinikai korrelátuma általában immunitás - az ugyanazzal a vírussal való újbóli fertőzést még azelőtt megfékezik, hogy az klinikailag manifesztálódna. A legjobb példák erre természetesen a klasszikus gyermekbetegségek, mint a kanyaró és a rubeola. Valamikor a himlő is gyermekbetegségnek volt tekinthető, és az is élethosszig tartó immunitást váltott ki.

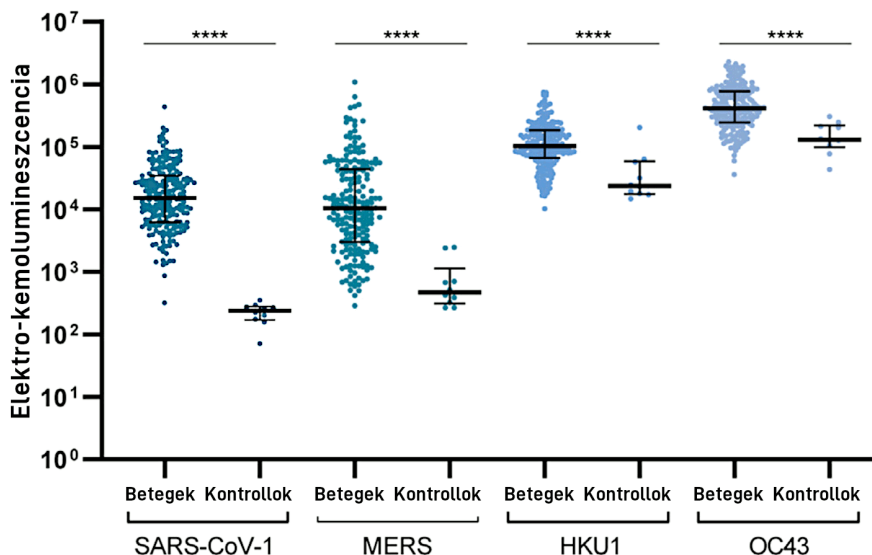
A másodlagos immunválaszok hatékonyságának növelése természetesen az egész vakcinázás logikája: a kevésbé hatékony elsődleges választ a kórokozó (ideális esetben) ártalmatlan származékával váltják ki, így maga a valós kórokozó már az első érintkezéskor is másodlagos választ vált ki. Míg a memória B- és T-sejtek gyakorlatilag élethosszig tartó perzisztenciájáról számoltak be himlőoltás után [35], addig más vírusok, például kanyaró és mumpsz esetén a vakcina által kiváltott immunitás kevésbé tartós lehet [36, 37].



2.10. Ábra: SARS-CoV-2 antitestek a COVID-19 betegek szérumában. Az IgG és IgM értékeket külön-külön mértük a COVID-19 betegek napi vérmintáiban. Minden betegnél végül IgM antitestek alakulnak ki, ahogy az elsődleges immunválasz esetén várható, de az IgG értéke hamarabb emelkedik, mint az IgM, ami arra utal, hogy az immunválasz részben másodlagos jellegű, ami a keresztimmunitásnak köszönhető. Az adatok a [38] 1A. és B. ábrájából származnak.

2.5. Kereszt-immunitás

Az adaptív immunrendszerünk egyik nagyon erőteljes jellemzője a keresztimmunitás: ha egy számunkra új, de egy korábban megismert vírussal rokon vírussal fertőzödünk meg, akkor immunrendszerünk képes felismerni az új vírusnak a régi vírusból ismert molekuláris jellemzőit, és ezek ellen másodlagos választ adni. Ugyanakkor elsődleges választ fog adni azokkal a tulajdonságokkal szemben is, amelyek az új vírusban egyedülállóak és ezért újak. Ez megmagyarázza a 2.10. ábrán bemutatottakhoz hasonló eredményeket. Az ábra a SARS-CoV-2 elleni antitestek kialakulását követi nyomon a COVID-19 betegek egy olyan csoportjában, akiknek a tesztje kezdetben negatív volt ilyen antitestekre. Mind az IgM, mind az IgG emelkedik, de figyelemre méltó módon az IgG gyorsabban emelkedik. Ez a gyors emelkedés az emlékezetből származó immunválaszra jellemző. Másrészt minden egyénél végül IgM is kifejlődik, ami azt jelzi, hogy elsődleges válaszreakció zajlik. Az IgG korai emelkedése tehát a keresztimmunitás eredménye, míg az IgM későbbi emelkedése a SARS-CoV-2 új és egyedi antigénjellemzőire adott elsődleges választ jelenti.



2.11. Ábra: SARS-CoV-2 fertőzés által kiváltott keresztreaktív IgG antitestek. 203 bizonyítottan SARS-CoV-2 fertőzött személy és egy negatív kontrollcsoport szérumbmintáiban vizsgálták a SARS-CoV-1, MERS, HKU1 és OC43 humán koronavírusok tüskefehérjéivel szembeni antitestek szintjét. Mind a négy antigén esetében az antitest titerek magasabbak voltak a fertőzött betegeknél, mint a kontrolloknál, ami azt jelzi, hogy a SARS-CoV-2 tüskefehérjével szembeni antitestek kereszt-reagálnak a többi koronavíruséval. Az ábra a [39]-ből származik.

A 2.11. ábra adataiból kitűnik, hogy mely specifikus vírusok alapozták meg leginkább a SARS-CoV-2 fertőzésre adott memória-típusú reakciót. Ebben a vizsgálatban a COVID-19-es betegek szérumbmintáit olyan antitestekre vizsgálták, amelyek kereszt-reagálnak négy másik humán koronavírus, nevezetesen a SARS-CoV-1, a MERS, a HKU1 és az OC43 spike-fehérjéivel. A SARS-CoV-2 fertőzés minden esetben jelentősen megnövelte az ellenanyagszinteket a SARS-CoV-2-vel nem fertőzött egyének kontrollcsoportjában megfigyeltekhez képest. Mi több, a HKU1 és az OC43 endémiás vírustörzsek esetében még a negatív kontrollcsoportban is meglehetősen magas ellenanyagszintet mutattak ki, ami széles körű korábbi fertőzésre és immunitásra utal ezekkel a törzsekkel szemben. Ha valaki, aki ilyen immunitással rendelkezik és SARS-CoV-2-vel fertőződik meg, akkor a korábban a HKU1 vagy OC43 által indukált keresztreaktív memória B-sejtek újra aktiválódnak és ismét antitesteket termelnek. Figyelemre méltó, hogy az ilyen ke-

resztreaktív antitestek jelenléte a COVID-19 betegség csökkent klinikai súlyosságával korrelál [40].

A SARS-CoV-1 (az eredeti SARS-vírus) és a MERS esetében, amelyek soha nem voltak fertőzőek az emberi populációban, az ellenanyagszintek alacsonyak voltak a kontrollcsoportban. Ezekben az esetekben a keresztreaktív antitestek szintjének erős emelkedését a COVID-19 betegek körében maga a SARS-CoV-2 okozhatta. Ezért arra számíthatunk, hogy a gyógyult COVID-19 betegek bizonyos fokú keresztvédelmet élveznek a SARS vagy a MERS ellen, ha bármelyik vírus visszatérne, például egy másik „szigorúan védett” biológiai fegyverekkel foglalkozó laboratóriumból megszökve.

A SARS-CoV-2 és más koronavírusok közötti keresztimmunitást a T-limfociták tekintetében is dokumentálták [41, 42]. Valószínűleg a széles körű, már meglévő T- és B-sejtes keresztimmunitás magyarázza a COVID-19 meglehetősen jóindulatú klinikai lefolyását a legtöbb betegnél.

2.6. Mi kontrollálja valójában a vírusfertőzéseket: az antitestek vagy a citotoxikus T-sejtek?

Láttuk, hogy a vírusfertőzések mind antitestképződést, mind T-sejtválaszt váltanak ki. Mi az egyes válaszok jelentősége a vírusfertőzés megfékezésében és leküzdésében? A válasz: ez attól függ.

2.6.1. Elsődleges illetve másodlagos immunválasz. Egy adott vírussal való első fertőzéskor (és keresztimmunitás hiányában) nincsenek olyan antitestek, amelyek megkötnék és semlegesítenék a vírusrészecskéket, mielőtt azok bejutnának a sejtjeinkbe. Ezért mire az immunválasz kialakul, már jelentős számú sejt fertőződhetett meg, amelyeket aztán meg kell semmisíteni. Ez a feladat elsősorban a citotoxikus T-sejtekre hárul, bár az antitestfüggő citotoxikus mechanizmusok is hozzájárulnak ehhez (lásd a 2.4. ábrát). Másrészt, ha már korábban is találkoztunk a fertőző vírussal, és az antitestek szintje még mindig elegendő, vagy rövid időn belül növelhető, akkor ezek az antitestek hatékonyan korlátozhatják a vírus terjedését, és ezért domináns szerepük van [16, 358. o.].

2.6.2. Antitest-függő védekezés. A válasz a vírus fajtájától is függ. Bár minden vírus specifikus antitesteket indukál, egyes vírusokat ezek nem semlegesítenek hatékonyan. Ez azért fordulhat elő, mert az im-

immunrendszer bizonyos sejtjeinek az a feladata, hogy felvegyék az antitest-antigén komplexeket, és elpusztítsák azokat. Ha egy olyan vírusrészecskét, amelyhez antitestek kötődtek, egy ilyen sejt felvesz, de a vírusnak sikerül elkerülnie a megsemmisítést, akkor elkezdhet szaporodni az adott immunsejtben. Összességében tehát ahelyett, hogy a sejtjeinket megvédenék a vírustól, ilyen esetben az antitestek elősegítik a vírus szaporodását és súlyosbítják a betegséget. Ezt a hatást nevezzük antitest-függő fokozásnak (ADE). Klinikai szempontból az ADE hiperinflammatorikus választ („citokinvihart“) okozhat, amely fokozhatja a tüdőnk, májunk és testünk más szerveinek károsodását.

A dengue-láz egy természetes vírusfertőzés, amelyet gyakran kísér az antitest-függő fokozás; ez azt eredményezi, hogy a visszatérő fertőzések súlyosabbak lesznek, mint az elsődlegesek. A dengue-vírus, a légúti szincialis vírus (RSV) és a kanyaró elleni oltás után is megfigyeltek ADE-t. A koronavírusok is hajlamosak a vakcina által kiváltott ADE-re; ezt az eredeti SARS-vírus (SARS-CoV-1), a MERS-vírus és a macska koronavírus esetében írták le [43, 44]. Ezek mindegyike szoros rokonságban áll a SARS-CoV-2 vírussal. Különösen a SARS-CoV-1 nagymértékben homológ a SARS-CoV-2-vel, a genom szintjén 82%-os szekvencia azonosítást mutat, és a gazdasejteken mindkét vírus köti az ACE2-t. A COVID-19 fertőzéssel és vakcinázással kapcsolatos antitest-függő fokozódás kockázatát a szakirodalomban kifejezetten felismerték már a génalapú COVID-19 vakcinák bevezetése előtt [45–48], azonban a nagyon rövid klinikai vizsgálatok során ezt a veszélyt nem vizsgálták ki megfelelő alaposítással.

2.6.3. A vírusok kijátsszák a citotoxikus T-sejteket . Míg az ADE lehetővé teszi egyes vírusok számára, hogy elkerüljék az antitestek által közvetített semlegesítést, más vírusok megakadályozzák a citotoxikus T-sejtek aktiválódását azáltal, hogy beavatkoznak a 2.4. ábrán vázolt MHC1-függő antigén feldolgozási és prezentációs útvonalba. Jól ismert példák erre a herpeszvírus és a himlővírus családok tagjai [49].

Az immunrendszerünknek erre is van válasza - a természetes öltősejtek (NK-sejtek). Ezek olyan limfociták, amelyek sajátos felszíni receptorokkal rendelkeznek, amelyek képesek érzékelni az MHC1 molekulák hiányát a szervezetünk egyes sejtjein, ami azt jelzi, hogy az MHC1-függő útvonal összezavarodott ezekben a sejtekben. Az NK-sejt ezáltal aktiválódik, hogy elpusztítsa ezeket a sejteket. Az NK-sejtek a

fertőzött sejtek felszínén lévő vírusfehérjékhez kötött antitestek által is aktiválódnak.⁴

Összefoglalva, az elsődleges fertőzések és az ADE-t kiváltó vírusok esetében a citotoxikus T-sejtek a legfontosabbak, míg a másodlagos fertőzések és azon vírusok esetében, amelyek ki tudják kerülni a citotoxikus T-sejtek hatását, az antitestek játszanak domináns szerepet.

2.7. A légúti vírusokkal szembeni immunitás: szisztémás illetve nyálkahártya immunitás

Számos vakcina, köztük a COVID-19 vakcinák is, olyan vírusok ellen irányulnak, amelyek elsősorban a légutak nyálkahártyáját fertőzik meg, mielőtt a véráram útján esetleg a szervezet más szerveire is áttérjednének. Ebben az összefüggésben meg kell jegyeznünk, hogy az immunrendszer azon sejtjei, amelyek a légutak (valamint az emésztő- és húgyúti szervek) nyálkahártyáin és azok alatt helyezkednek el, némileg függetlenül működnek azoktól az immunsejtektől, amelyek a test belsejét védik.

A nyálkahártya- és a szisztémás immunitás közötti funkcionális különbség egyik legfontosabb jellemzője a szervezetben jelen lévő antitestek két fő kategóriájának megkülönböztetése. Az első kategóriába tartozó antitesteket a nyálkahártyán belül, közvetlenül annak legfelső sejtrétege (a hám) alatt elhelyezkedő plazmasejtek termelik. Ezek az antitestek - a szekréción (kiválasztott) immunglobulin A (IgA) - a nyálkahártya felszínére szekretálódnak. Így a helyszínen találkoznak a levegőben (vagy ételmiszerrel) terjedő vírusokkal, és képesek lehetnek megakadályozni a vírus megkötését és a nyálkahártyán belüli sejtek megfertőződését.

A második kategóriába tartozó antitestek - IgG és keringő IgA - a véráramban fordulnak elő. Ezek az antitestek potenciálisan ellensúlyozhatják a vírusok véráram útján történő terjedését, például amikor a nyálkahártya-immunitás nem képes visszaszorítani a légúti fertőzést, vagy nem képes azt kizárólag a nyálkahártya sejteire korlátozni.

⁴ Az antitestek és az NK-sejtek együttes hatását „antitestfüggő, sejtközvetített citotoxicitásnak” (ADCC) nevezik. Ezenkívül az NK-sejtek rendelkeznek a vírusnukleinsavak és egyes vírusfehérjék mintázatfelismerő receptoraival is. Ez lehetővé teszi számukra, hogy még a teljes körű adaptív immunválasz kialakulása előtt felvegyék a harcot a vírusfertőzéssel szemben - részt vesznek mind a veleszületett, mind az adaptív immunválaszban.

A legfontosabb, hogy az izomba - azaz a test belsejébe - beadott vakcinák csak IgG-t és keringő IgA-t indukálnak, de szekréción IgA-t nem. Az ilyen vakcinák által indukált antitestek ezért nem tudják és nem is fogják hatékonyan védeni a légutak sejtjeit a levegőben terjedő vírusok fertőzése ellen [50, 51]. Ezek tények és nem is különösebben újak. Már 30 évvel ezelőtt McGhee és munkatársai [51] is erre a következtetésre jutottak:

Meglepő, hogy a nyálkahártya immunrendszerének ismerete ellenére szinte az összes jelenlegi vakcinát parenterális úton [azaz injekció formájában] adják be az embereknek. A szisztémás immunizálás lényegében hatástalan a nyálkahártyás immunválaszok indukálására. Mivel a fertőző mikroorganizmusok többségével a nyálkahártya felszínén találkozunk, logikus lenne megfontolni, hogyan lehetne kiváltani vakcinázással a védő antitestek termelését és T-sejtes immunválaszokat a nyálkahártya szöveteiben is.

Az intramuszkuláris injekció sikertelenségét a szekréción IgA kiváltásában ismét megerősítette a Közel-Keleti Légúti Szindróma (MERS) [52] közelmúltbeli vizsgálata, amelyet a COVID-19-hez hasonlóan egy kétes eredetű koronavírus okoz. Az ebben a vizsgálatban használt kísérleti vakcina génalapú volt, akárcsak a jelenleg a COVID-19 ellen alkalmazott főbb vakcinák. A Pfizer COVID-19 vakcinájával nyálkahártya-antitesteknek csak gyenge és rövid ideig tartó indukcióját mutatták ki [53, 54]. Mivel vagy egyáltalán nincs, vagy csak kevés szekréción IgA képződik, nincs okunk azt várni, hogy a vakcinázás hatékonyan gátolja a vírusnak a nyálkahártyán belüli szaporodását. Ezért számítani kellett arra, és ez időközben nyilvánvalóvá is vált [55, 56] hogy a vakcinák kudarcot fognak vallani a SARS-CoV-2 koronavírus felső légúti fertőzésének megelőzésében, és ezáltal a vírus terjedésének megakadályozásában.

Az egyetlen dolog, ami hatékonyan kiváltja a szekréción IgA antitesteket (sIgA), a természetes légúti fertőzések, vagy esetleg internálisan alkalmazott vakcinák, amelyek azonban egyelőre kísérleti jellegűek [52].⁵ Az egészséges egyének nyálkahártyáját következőképpen a gyakori légúti vírusok ellen irányuló antitestek borítják. Ezeknek az an-

⁵ Az egyik olyan vakcina, amelyet biológiailag megfelelő módon adtak be, a Sabin-féle élő vakcina volt a gyermekbénulás ellen: szájon át adták be, ami a természetes poliovírus fertőzési útját utánozza. A súlyos biztonsági aggályok miatt (lásd alább) azonban ez a vakcina mára elavult.

titesteknek a fertőzésmegelőző képessége azonban korlátozott, ezért a légúti vírusokkal való fertőzések az élet során ismételten előfordulnak.

A szekrécios IgA szisztémás vírusfertőzések elleni küzdelemben betöltött alárendelt szerepét az a tény is kiemeli, hogy a sIgA termelésére képtelen, igen gyakori genetikai rendellenességgel (szelektív sIgA hiány) rendelkező egyének fogékonysága a súlyos légúti fertőzésekkel szemben rájuk mégsem túlzottan veszélyes. A légúti nyálkahártyán túlra terjedő súlyos fertőzések az ilyen egyéneknél is a szisztémás immunrendszerrel találkoznak, amely a test belsejét védi, és amely a fenti génhibával rendelkező betegeknél érintetlen marad. Ide tartoznak a véráramban található antitestek, azaz az IgG és a keringő IgA.

2.8. Oltási stratégiák

Most a vírusellenes vakcinák különböző típusait fogjuk megvizsgálni, kezdve a hagyományos vakcinákkal. Bár nem ezek állnak e könyv középpontjában, rövid tárgyalásuk hasznos háttérrel nyújt az mRNS-vakcinák értékeléséhez.

A hagyományos vírusellenes vakcináknak két alaptípusa van, melyek között kulcsfontosságú a különbségtétel: léteznek egyrészt a fertőző vagy „élő” vírussal működő vakcinák, másrészt a nem fertőző vagy „elölt” vakcinák. Mindkét típust széles körben használják, és mind-egyiknek megvannak a maga előnyei és hátrányai.

2.8.1. „Elölt” vakcinák. Ezek a vakcinák vírusból származó antigénekből állnak, amelyek nem képesek a szaporodásra. Az ilyen vakcinák előállításának hagyományos módszere a kémiai inaktíválás - a szóban forgó vírust tojásban vagy megfelelő sejtkultúrában tenyésztik, majd valamilyen vegyszerrel kezelik, amely reakcióba lép a vírusrészecskékkel, és ezáltal elpusztítja a sejtek megfertőzésére és a szaporodásra való képességüket. A megfelelő eljárást egy nemrégiben megjelent, inaktívált COVID-19 vakcina kifejlesztéséről szóló jelentés írja le [57]. A kínai Sinovac cég által jelenleg forgalmazott vakcina ilyen típusú. Egy másik fontos példa a gyermekbénulás elleni Salk-vakcina, amely visszazerezte vezető szerepét a Sabin-féle élő polio vakcinával szemben, az utóbbi súlyos biztonsági hiányosságai miatt (lásd a 2.8.2.3. szakaszt).

A hagyományos „elölt” vakcinák potenciális kockázata, hogy egyes fertőző részecskék túlélhetik a kémiai inaktíválási folyamatot. Ez a kockázat hiányzik az aleggység-vakcinák esetében, amelyek a rekombináns

DNS-technológia megjelenésével váltak megvalósíthatóvá. Jó példa erre a hepatitis B vakcina. Egyetlen antigén komponense a vírusrészecske felszíni antigénje, amelyet in vitro rekombinánsan fejeznek ki; az előállítás folyamat egyetlen szakaszában sincs jelen ép vírusgenom, és így fertőző részecske sem.

Míg mind a kémiai inaktiválás, mind a rekombináns alegység expressziója csökkentheti vagy akár meg is szüntetheti nemcsak a vírus fertőzőképességét, hanem a vírusfehérjék toxikus tevékenységét is, ez utóbbi nem magától értetődő. Külön megjegyezzük, hogy a „Novavax“ alegység vakcinát, amely a SARS-CoV-2 tüskefehérjét tartalmazza egyedüli antigénként, kapcsolatba hozták szívizomgyulladásos esetekkel [58], ahogy a génapú COVID-19 vakcinákat is [59, 60].

Hogyan reagál az immunrendszer ezekre az elölt vakcinákra? Extracelluláris antigénekként dolgozza fel őket, azaz antigén prezentáló sejtek veszik fel és dolgozzák fel őket, majd a rokon T-helper és B-sejtek aktiválódását indukálják, ami ellenanyag-termeléshez vezet (lásd a 2.2.2.3. szakaszt). Ezzel szemben a citotoxikus T-sejtek aktiválódása nem, vagy csak nagyon kis mértékben történik meg. Továbbá, mivel ezeket a vakcinákat szubkután vagy intramuszkulárisan adják be, a nyálkahártya immunitás indukciója gyenge vagy hiányzik.⁶

2.8.2. Élő vírus vakcinák. Ezek a vakcinák tényleges vírusok, amelyek vagy a szóban forgó kórokozó vírus legyengített változatai, vagy a kórokozótól eltérő, de azzal rokon természetes vírusok. Ez utóbbi esetet legjobban Edward Jenner találmánya szemlélteti, amikor a természetes tehenhimlő vírust használta fel a himlő elleni oltásra. Ez az eljárás a keresztimmunitás kiváló illusztrációja is (lásd a 2.5. szakaszt). Azok a Vaccinia vírustörzsek, amelyeket a huszadik században a himlő elleni vakcinázásra használtak, más, tisztázatlan eredetű természetes himlővírusokból származnak [64].

Ezzel szemben a Sabin-féle gyermekbénulás elleni vakcina és a kanyaró elleni vakcina olyan élő vakcinák, amelyeket laboratóriumban, nem emberi sejtkultúrákon történő sorozatos átoltás útján állítottak elő.

⁶ A nyálkahártya-immunitás általi részleges védetségéről számoltak be például inaktívált gyermekbénulás elleni vakcinával [61]. A citotoxikus T-sejtek bizonyos fokú aktiválása keresztprezentációval lehetséges, azaz az antigéneknek az MHC2 útvonalról az MHC1 antigénprezentációs útvonalra történő „átterjedésével” és a T-sejtek aktiválásával [62, 63]. Meg kell azonban jegyezni, hogy a gyermekbénulás esetében a fő cél nem a nyálkahártya-fertőzésnek, hanem a fertőzésnek a véráram útján a központi idegrendszerbe való terjedésének gátlása (lásd a 2.8.4. szakaszt). Ezt a Salk-vakcina valóban könnyen eléri.

A csillapítás elve egyszerűen az, hogy „ösztönözzük” a vírust arra, hogy alkalmazkodjon a nem emberi gazdasejtek környezetéhez. Legalább néhány spontán mutáció, amely segíti a vírus jobb növekedését a nem emberi sejtekben, csökkenti a vírus emberi gazdaszervezetekben való szaporodási képességét. Így, ha a vírus utólag kerül be az emberbe, általában csak enyhe fertőzéseket fog okozni, amelyek azonban még mindig elegendőek ahhoz, hogy védő immunválaszt indukáljanak.

Mivel az élő vírusvakcinák valódi vírusok, hajlamosak mind antitest-, mind citotoxikus T-sejtválaszt kiváltani; vagyis az immunválasz jobban hasonlít az eredeti kórokozóra adott válaszhoz, és ezért várhatóan erőteljesebb és tartósabb lesz. Bár ez a megfontolás az élő vakcináknak kedvez az elölt vakcinákkal szemben, az élő vakcináknak mindazonáltal megvannak a maguk sajátos hátrányai.

2.8.2.1. Atipikusan súlyos fertőzés arra fogékony személyeknél.

A vakcinavírus virulenciája az egészséges egyének esetében eléggé alacsony lehet, de a hajlamosító betegségekben, például immunbetegségekben vagy bőrbetegségekben szenvedők súlyosan megbetegedhetnek az oltást követően. A himlő elleni oltás például ellenjavallt atópiás ekcémában (neurodermitisben) szenvedő személyeknél, mivel náluk a vakcinavírus szisztémás bőrbetegséget, az úgynevezett eczema vaccinatorumot okozhatja [65]. A felismerhető hajlam nélküli egyéneknél is okozott a himlőoltás myocarditist és encephalitist, azaz a szív és az agy fertőzését, gyakran súlyos és néha halálos következményekkel.

2.8.2.2. A vakcinavírus terjedése az emberi populációban. Mivel a vakcina élő vírus, az oltott egyénekről átterjedhet a környezetükben tartózkodókra, és esetleg az utóbbiakról tovább terjedhet az egész emberi populációra. Bár felületes vizsgálat azt sugallhatja, hogy az ilyen átvitel jó módszer az élő vakcinák hatékonyságának növelésére [66, 67], de a következő okok miatt elfogadhatatlan kockázatokat rejt magában: a vakcina átterjedhet olyan személyekre, akiket a vakcina súlyos megbetegedésnek tesz ki (lásd fentebb), és a vírus az emberi populációban való terjedése során akár teljes virulenciáját is visszanyerheti. Sajnos ez utóbbi kockázat nem csupán hipotetikus.

2.8.2.3. A gyengített vírustörzs visszaváltozása virulens emberi vírusá. Fentebb megjegyeztük, hogy a gyengítés folyamata a vírus nem emberi sejtekben történő sorozatos átoltásán alapul, amely véletlenszerű mutációkat generál, amelyek fokozzák a növekedést ezekben a

sejtkultúrákban, ugyanakkor csökkentik az emberi virulenciát. Ezzel szemben, ha egy ilyen gyengített vírust emberbe oltanak be, akkor ez egy sorozatos passzázst indít el emberi sejtekben, amely olyan mutációkat szelektál, amelyek visszafordítják vagy kompenzálják azokat, amelyek a gyengülést okozták. Ez a hatás felerősödik, ha a vírus átvihető oltott egyénekről nem oltott egyénekre.

Az ilyen vakcinából származó revertánsok előfordulása jól dokumentált az orális poliomyelitis elleni vakcinák esetében, és néhány ilyen revertáns nagy járványokat okozott az emberi populációban. Egy részletes tanulmány, amely az ilyen járványok egy Nigériában előforduló csoportjáról készült, 403 bénulásos megbetegedést és becslések szerint 700 000 teljes fertőzést dokumentált. A tanulmány továbbá arra utalt, hogy a revertáns vírustörzsek többször is megjelentek a járványok során [68]. Ez a példa illusztrálja a probléma súlyosságát, ami miatt a világ visszatért a biztonságosabb, „előlt” vírust tartalmazó gyermekbénulás elleni vakcinához.

2.8.3. Génalapú vakcinák. Valószínűleg Ön is tudja, hogy a COVID-19 ellen két különböző típusú génalapú vakcinát használnak. Nevezetesen a Szputnyik, AstraZeneca és a Johnson & Johnson által gyártott adenovírus-alapú vakcinákat, valamint a Pfizer és a Moderna által gyártott mRNS-vakcinákat. A tárgyalást erre a két típusra korlátozzuk, annak ellenére, hogy vannak más kísérleti változatok is.

2.8.3.1. Adenovírus alapú vakcinák. Az adenovírus részecskék kettős szálú DNS-genomot tartalmaznak, amelyek a gazdasejtekben szabadulnak ki. A fertőzött sejt először mRNS-re írja át a vírusgenomot, amelyről aztán vírusfehérjék szintetizálódnak (lásd a 2.12. ábrát). Az adenovírus alapú vakcinákban a természetes adenovírus genom több génjét kicserélték a szóban forgó vakcinaantigént kódoló génekre. Az adenovírus alapú COVID-19 vakcinák esetében ez a SARS-CoV-2 tüskefehérjét kódoló gén.

Figyelemre méltó, hogy egy ilyen rekombináns adenovírus részecskével fertőzött sejt mind a SARS-CoV-2 tüskefehérjét, mind az adenovírus hordozó („vektor”) azon fehérjéit termeli, amelyek génjei a rekombináns genom részei maradnak. Ennek megfelelően immunválaszt váltanak ki mindezen fehérjék ellen. Az adenovírus-fehérjék ellen az első injekciót követően létrehozott antitestek egy része semlegesítheti

a rekombináns vírusrészcskéket, és ezért csökkenti az emlékeztető injekciók hatékonyságát.

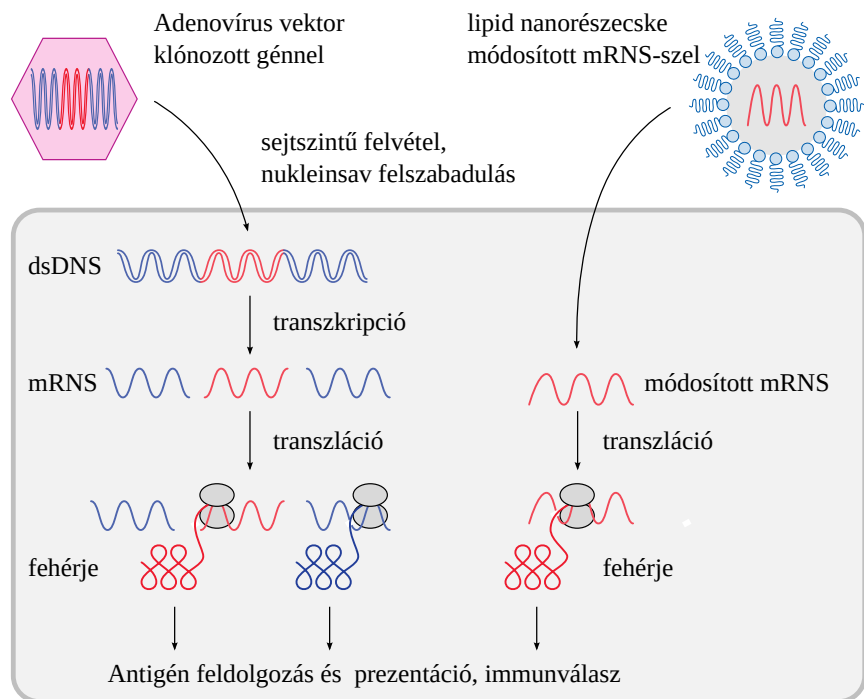
Megjegyezzük továbbá, hogy a természetben előforduló adenovírus gének némelyikének törlése a rekombináns genomból „életképtelené” teszi ezt a vakcinavírust - képes megfertőzni az emberi sejteket és fehérjeszintézist indukálni bennük, de nem képes szaporodni és utódvírionokat létrehozni. Ez azt jelenti, hogy az immunválasz kiváltásához szükséges teljes vírusrészcské-mennyiséget egyszerre kell beadni, ahelyett, hogy fokozatosan épülne fel *in vivo*, ahogyan az egy természetes vírusfertőzés vagy egy hagyományos élő vírusvakcina esetében történne. Az ilyen nagy dózisú vírusanyag beadása súlyosbíthatja a mellékhatásokat.

2.8.3.2. mRNS vakcinák (definíció szerint ezeket nem tekinthetjük vakcináknak!). Az mRNS-vakcinarészcské szintetikus mRNS-t tartalmaz, amelyet különböző típusú lipidekből álló héj, lipid nanorészcské (LNP) zár körül. Ezek a lipidek védik az RNS-t az extracelluláris térben, és megkönnyítik annak felvételét a gazdasejtbe. Ez a felvétel lényegében nem korlátozott - bármely sejt képes felvenni ezeket az mRNS/lipid nanorészcskéket (a lipid összetételtől függően mutat szövet-specifitást). Bizonyos szervek - pl. a máj, a lép és a petefészek - sejtjei különösen nagy mennyiségben képesek felhalmozni az alkalmazott Pfizer és Moderna LPN-eket, az 5.2.1. szakaszban kifejtett okok miatt.

A sejt belsejébe már a szintetikus mRNS jut be, majd a természetes mRNS-hez hasonlóan elindul róla a fehérje szintézise. A COVID-19 mRNS-vakcinák esetében ez a SARS-CoV-2 tüskefehérje. Megjegyzendő azonban, hogy mind a Pfizer, mind a Moderna COVID-19 vakcinák esetében a szintetikus mRNS egy sajátos módosítást tartalmaz: a természetes mRNS-ben található négy nukleozid közül az egyiket, nevezetesen az uridint mesterségesen 1-metil-pseudouridinnel helyettesítették.⁷

Ez a transláció szintjének igen jelentős növekedését okozza - sokkal több tüskefehérje fog termelődni, mint egy természetes uridint tartalmazó mRNS esetében [69, 70].

⁷ A Pfizer és a Moderna vakcinákban található mRNS-ek két további módosítást tartalmaznak: nukleotidszekvenciájuk kodonoptimalizált az emberi sejtekben történő maximális expresszióhoz, és két stratégiai pontmutációt hordoznak, amelyek stabilizálják a spike fehérje fúzió előtti konformációját, azaz gátolják a spike fehérje molekuláris alakjának változását, amely normális esetben a vírusburkoló- és a sejtmembrán fúzióját kíséri (lásd a 2.3. ábrát).



2.12. Ábra: A génalapú vakcinák hatásmechanizmusai. Balra: az adenovírus alapú vakcinák rekombináns kettős szálú DNS-genomjukban egy cargo gént (piros) tartalmaznak, amely a sejtben a sejtgénekhez hasonlóan fejeződik ki. Jobbra: az mRNA-vakcinák egy módosított mRNA-ból állnak, amelyet egy lipidekből álló burokba burkolnak, ami megkönnyíti az mRNA felvételét a gazdasejtbe. Ezután közvetlenül antigén fehérjékké fordítják le. Az antigénfeldolgozás és -prezentáció a 2.4. és 2.7. ábrán bemutatott módon történik.

A szintetikus mRNA nem kódol más fehérjét, mint a tüskefehérjét- az adenovírus alapú vakcinákkal ellentétben az mRNA-vakcinák működésében nem vesz részt más vírusfehérje. Mivel az mRNA nem szaporodik a gazdasejtben,⁸ a szükséges mennyiségű fehérje-antigén előállításához szükséges teljes nukleinsav mennyiséget ismét egyszerre kell beadni.

2.8.3.3. A génalapú vakcinák által kiváltott immunválasz. A génalapú vakcinák mindkét formája antigénfehérje intracelluláris termelését

⁸ Ez - legalábbis hivatalosan - a nyilvánosság számára szállított COVID-19 vakcinákra vonatkozik. A Pfizer azonban kifejlesztett és klinikai vizsgálatokat végzett önerősítő mRNA-vakcinákkal, amelyek további vírusgéneket kódolnak. Ilyen vakcinákat korlátozott klinikai kísérleteken kívül még nem alkalmaztak.

indukálja; ezért elvileg alkalmasak a robusztus citotoxikus T-sejtválasz MHC1-mediált indukciójára (lásd a 2.4. ábrát). Mivel azonban az összes génalapú COVID-19 vakcina által kódolt tüskefehérje a sejtfelszínre jut, többnyire az antigénprezentáció MHC2 útvonalába kerül. Ezért a T-helper sejtek preferenciális aktiválódására és erős antitestválaszra, de a citotoxikus T-sejtek meglehetősen gyenge indukciójára számíthatunk. A rendelkezésre álló korlátozott bizonyítékok szerint valóban ez a helyzet [71].⁹

Bár a génalapú vakcinák felületesen hasonlíthatnak a természetes vírusokra vagy az élő vírus vakcinákra, az ördög a részletekben rejlik - a hatásmódok látszólag apró különbségei mélyreható befolyással vannak a mellékhatások valószínűségére és eloszlására. Ezt a 3.3. szakaszban tárgyaljuk.

2.8.4. A vakcinával kiváltott immunitás mértéke és a vakcinázás indokai. A vakcinázás ideális eredménye a tökéletes immunitás lenne, azaz a szóban forgó vírus többé nem lenne képes megfertőzni a vakcinát kapó személyeket. A beoltottak ezáltal nemcsak a klinikai megbetegedéstől lesznek védettek, hanem a vírusnak is meggátolják a szaporodási lehetőségét. Ha a lakosság elég nagy hányada kapott ilyen oltóanyagot, akkor az eredménynek csorda-immunitásnak kellene lennie: annak valószínűsége, hogy a fertőzés minden egyes esete újabb esetet szül - az alapvető szaporodási szám - 1 alá csökken, ami azt jelenti, hogy a fertőzés inkább eltűnik, minthogy az egész lakosságon végigsöpörjön. Elméletileg a csorda-immunitás olyan vakcinával is lehetséges, amely csupán csökkenti, de nem szünteti meg teljesen a fertőzést a beoltott emberekben; azonban nehéz meggyőző valós példákat találni.

Az olyan vakcina, amely nem szünteti meg a fertőzést, még mindig védelmet nyújthat a jelentős klinikai megbetegedésekkel szemben. A járványos gyermekbénulás vírusa például kezdetben a bél nyálkahártyáját fertőzi meg, és a vírus onnan ürül és szaporodik. Ez a bélfertőzés azonban nem jelent többet egy hasmenéses epizódnál. A jellegzetes bénulásos megbetegedés csak akkor következik be, ha a vírus erről a kezdeti terjedési helyről először a véráramba, majd a központi idegrendszerbe terjed. Amint azt a 2.7. szakaszban említett-

⁹ Egy látszólagos ellenpéldát lásd a 4.4.6. szakaszban, amely egy olyan klinikai esetet tárgyal, amelyben a májban a tüskefehérje ellenes citotoxikus T-limfocitákat mutattak ki, de magát a tüskefehérjét nem.

tük, az intramuszkulárisan beadott vakcinák nem váltanak ki hatékony nyálkahártya-immunitást, így a poliovírus sok beoltott személyben még mindig képes szaporodni [61]. Az intramuszkulárisan beadott élőlt poliovakcina azonban hatékonyan indukál antitesteket, amelyek a véráramban keringenek, és ezek megbízhatóan semlegesítik a vírust, mielőtt az megfertőzhetné a központi idegrendszert és bénulósos betegséget okozhatna.

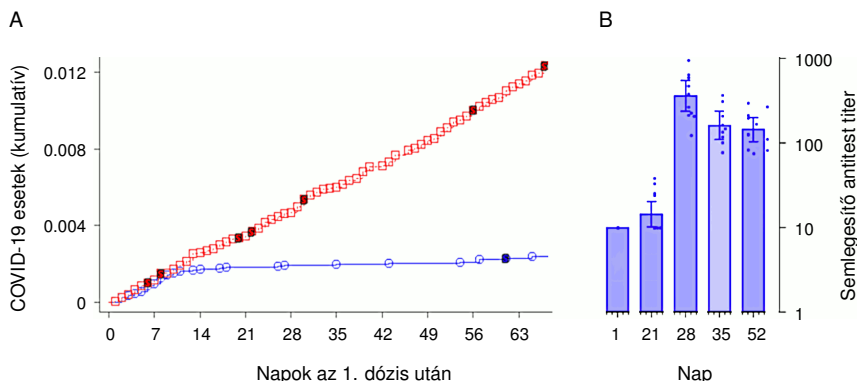
Egy olyan vakcinára azonban, amely nem előzi meg a súlyos betegséget, mégis enyhítheti azt; nehéz reális példákat találni, legalábbis a vírusok területéről. A bakteriális betegségek tekintetében érvényes példa lehet az eredeti tuberkulózis elleni vakcina, amely egy attenuált élő vakcina.

A csordaimmunitás egyik fontos előnye, hogy nemcsak a vakcinát felvevőket védi, hanem a vakcinát nem kapókat is, beleértve azokat is, akiknél a vakcinázás nem ajánlott, mert hajlamosak a vakcina mellékhatásaira. Magától értetődő azonban, hogy csak akkor lehet érveket felhozni a kötelező oltás előírása mellett az egészséges többség számára a veszélyeztetett kevesek védelme érdekében, ha a csordaimmunitás valóban megvalósítható. A COVID-19 vakcinák, amelyeket kíméletlenül kényszerítettek a lakosságra, a közelébe sem kerültek ennek a követelménynek.

2.9. Néhány bizonyíték a Pfizer klinikai vizsgálataiban elkövetett csalásokra

Miután áttekintettük a vírus-ellenes immunválasz néhány alapelvét, most készen állunk arra, hogy kritikusan értékeljük a Pfizer által a szabályozó hatóságok felé a sürgősségi felhasználás engedélyezésének kérelmezésekor benyújtott néhány klinikai vizsgálati adatot. Az FDA [72] és az EMA [73] jelentéseiben egyaránt előforduló kulcsfontosságú ábra a COVID-19 kumulatív előfordulását hasonlítja össze a vakcinázott és a placebocsoportban. Ez a grafikon, amely az EMA jelentésében 9. ábraként szerepel, itt a 2.13 (A). ábrán látható. Az első injekciót követő 12. napig a két csoport kumulatív incidenciája szorosan követi egymást. A 12. nap után azonban csak a placebocsoportban halmozódnak fel folyamatosan az új esetek, míg a grafikon meredeksége hirtelen szinte nullára csökken a vakcinacsoportban.

Ez a szignifikáns megfigyelés arra utal, hogy az immunitás nagyon hirtelen és egyenletesen, pontosan a 12. napon alakult ki a beoltottak



2.13. Ábra: A Pfizer klinikai vizsgálataiban elkövetett csalás bizonyítékai. A 9. ábra (A; a COVID-19 kumulatív előfordulása a vakcinázott és a placebocsoportok között) és a 7. ábra (B; semlegesítő antitesttiterek az első injekció [D1] napján és az azt követő különböző napokon) részleges reprodukciója az EMA értékelő jelentéséből [73]. Figyeljük meg a logaritmikus y-tengelyt a B ábrán.

körében. Mivel a második injekció beadása 19 vagy több nappal az első után történt, ez azt jelenti, hogy az első injekció elegendő a teljes immunitás kialakításához. Ez a következtetés azonban nincs kimondva, sőt a Pfizer egyáltalán nem közöl adatokat azokról a vizsgálati személyekről, akik csak egy injekciót kaptak.

A teljes immunitás hirtelen kialakulása a szóban forgó mikrobával vagy vakcinával való első expozíciót követő 12. napon biológiailag egyáltalán nem hihető eredmény. A vizsgálatban résztvevők többségéről azt állítják, hogy nem volt nyoma korábbi COVID-19 fertőzésnek. Bár sokuknak volt bizonyos fokú keresztimmunitása, a teljes körű specifikus immunválasz fokozatosan és lassabban alakult volna ki (vö. 2.10. ábra). Az EMA jelentés 7. ábráján, amelyet itt a 2.13 (B). ábraként reprodukálunk, pontosan ilyen mintázatról számoltak be ugyanezen vakcina esetében, ugyanezen klinikai vizsgálat során. Az ábra a SARS-CoV-2 elleni semlegesítő antitestek növekedését mutatja a vakcina első injekciója előtt és az azt követő különböző időpontokban.

A fentieket figyelembe véve azt kell várnunk, hogy a semlegesítő antitestek vérszintjének tükröznie kell a vírussal szembeni klinikai immunitás mértékét. A 2.13 (B). ábrán azonban egyáltalán nem ezt látjuk. Az első injekciót követő 21. napon, azaz 9 nappal a 2.13 (A). ábrán látható teljes klinikai immunitás hirtelen kialakulása után a semlegesítő

antitestek mennyisége a vérben alig emelkedett a háttérszint fölé. A semlegesítő antitestek maximális szintje csak az első injekciót követő 28. napon figyelhető meg, amikor a legtöbb vizsgálati személy már megkapta a második injekciót. A sejt (T-sejt) immunitás időbeli lefolyásáról nem számoltak be, de az ellenkezőjére vonatkozó pozitív bizonyíték hiányában feltételezhető, hogy hasonlít az antitestválaszéhoz.

Összefoglalva, a teljes klinikai immunitás hirtelen, az első injekció beadását követő 12. napon történő kialakulása önmagában is nagyon valószínűtlen, és ennek az állításnak a hitelességét tovább rontják az ugyanezen vizsgálat részeként végzett antitest-vizsgálatok. Az állítást ezért csalárdnak kell tekinteni. Ebben az összefüggésben azt is megjegyezzük, hogy több olyan személy, aki a Pfizer számára szerződéses munkát végzett a klinikai vizsgálatokban, a *British Medical Journal*-nak beszélt az e vizsgálatok során előfordult szabálytalanságokról. Ezek közé tartozott a rossz laboratóriumi irányítás, a késedelmes és szándékosan meghamisított adatbevitel, valamint a tüneteket mutató betegek utóvizsgálatainak teljes hiánya [74]. Egyikük a következőképpen foglalta össze a történeteket: „Nem hiszem, hogy jó, tiszta adatok voltak ... Ez egy őrült zűrzavar“.

A Moderna klinikai vizsgálataiban esetében sem jobb a helyzet. A mindkét gyártó által elkövetett adatcsalásra vonatkozó további bizonyítékokat lásd Palmer és munkatársai közleményében [75].

3 Az mRNS-vakcinák immunológiai károsító mechanizmusai

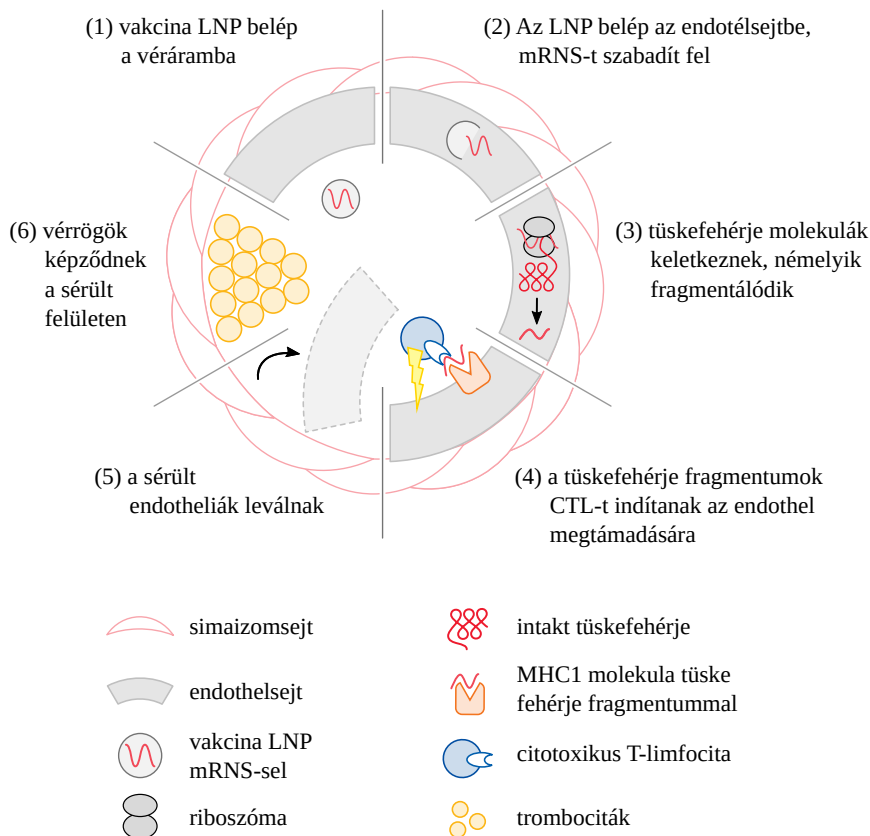
Az előző fejezetben láttuk, hogy a „nem-saját“ antigéneket kifejező sejteket az immunrendszerünk megtámadja és elpusztítja. A vírusfertőzéseknel ez egy szükséges rossz, mert a megfertőzött sejtek eliminációjához vezet. Enyhítő körülmény, hogy a legtöbb vírus a szöveteknek és sejttípusoknak csak egy korlátozott spektrumát veszi célba, és a legtöbb szövet képes regenerálódni, így a sebek ezt követően begyógyulhatnak.

Az mRNS-vakcinák támogatói általában azzal érvelnek, hogy ezek a szerek nem tesznek mást, mint utánozzák a tényleges vírusfertőzések során bekövetkező eseményeket. Az idegen fehérje expressziója így állítólag rövid életű és főként az intramuszkuláris injekció beadásának helyére korlátozódik. Súlyos mellékhatásokra ezért nem kell számítani. Semmi sem lehet azonban ennél félrevezetőbb és távolabb az igazságtól.

3.1. Az mRNS-vakcinák az egész testben eloszlanak, és kiemelkedően károsítják az ereket

Ma már széles körben ismert, miszerint az az állítás, hogy az mRNS/lipid nanorészecskék az injekció beadásának helyén maradnak, kétségtelenül és bizonyítottan valótlan. Ezek a vakcinák gyorsan terjednek az injekció beadásának helyéről a regionális nyirokcsomókba és a vérkeringésbe (lásd az 5.2.1. szakaszt). Ráadásul a legtöbb vírussal ellentétben az mRNS-vakcina nanorészecskéket bármely sejttípus felveheti, beleértve az endotéliumokat is, amelyek az erek legbelső sejtrétegét alkotják.

Az endotélium bevonása azonnal megkülönbözteti az mRNS injekciót a legtöbb természetes fertőzéstől. A 2.1. szakaszban megjegyeztük, hogy a vírusok a gazdasejtjeik felszínén lévő specifikus receptormolekuláktól függenek, ami korlátozza az általuk megfertőzhető sejtek és szövetek körét. Nagyon kevés vírus veszi célba az endothelsejteket, de



3.1. Ábra: Hogyan károsítják az mRNA-vakcinák az ereket és okoznak véralvadást. Miután a vakcina lipid nanorészecskéi bejutottak a keringésbe (1), az endotélsejtek felveszik őket, és az mRNA felszabadul (2). Az antigén fehérje (pl. a SARS-CoV-2 tüskefehérje) ezután kifejeződik (3) és a sejtfelszínre transzportálódik, ahol az endotélsejtek ellen antitestek és komplement vagy citotoxikus T-sejtek által indukált immuntámadást vált ki (4). A károsodott endotélsejtek leválnak (5), ami lehetővé teszi a vakcinarészecskék kiszivárgását a szomszédos szövetekbe. Az érfal mélyebb rétegeit is kiteszi a vérnek, ami trombocita-aggregációt (6) és véralvadást vált ki.

azok, amelyek igen, veszélyes vérzéses lázakat okozhatnak; a Dengue-, az Ebola- és a Marburg-vírus a példák. Az erek endothéliumát megfertőző intracelluláris baktériumok szintén életveszélyes betegségeket okoznak (pl. tífusz és Rocky Mountain foltos láz). Az e kórokozók által okozott klinikai betegségeket vérzés jellemzi, gyakran tromboembóli-

ás szövődményekkel súlyosbítva, ami feltűnően hasonlít a COVID-19 mRNA-vakcinák néhány főbb akut mellékhatásához.

Mind a fertőző vérzéses lázak, mind az mRNA injekciók esetében a károsodási mechanizmus meglehetősen egyszerű: a „nem saját“ antigéneket bemutató endotélsejteket az immunrendszer megtámadja (3.1. ábra). Amint azt korábban tárgyaltuk, ez az immuntámadás különböző arányban magában foglalhatja az antitestek által közvetített komplement-aktivációt, a citotoxikus T-sejteket és más effektor mechanizmusokat. Az endotél sérülés nyomán kialakuló vérrögök keringési zavarokat eredményeznek, amelyek néha súlyos és visszafordíthatatlan következményekkel járnak, mint a trombózis, szívroham, stroke. Az erre vonatkozó bizonyítékok egyértelműek: a tüskefehérje kifejeződése az erek sejtjeiben, az ezeket a sejteket érő immunrendszeri támadás és a vérrögök kialakulása mind jól látható a biopsziából és boncolásból származó szövetmintákban (lásd a 4.3. szakaszt).

3.2. A tüskefehérje kifejeződése a szervezetben széles körű és hosszan tartó

Az mRNA-vakcinamoddellen végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a lipid nanorészecskék az intramuszkuláris injekció beadása után gyorsan bejutnak a véráramba. Ezt követően különböző mértékben felhalmozódnak bizonyos szervekben, többek között a májban, a lépben és a petefészkekben. A vakcinarészecskék különböző szervekben való felhalmozódását befolyásoló tényezőket később tárgyaljuk (lásd az 5.1. szakaszt). Azonban legalábbis maguk az erek minden szervben és minden szövetben ki vannak téve a vakcinának, így az idegen antigén széles körű kifejeződését kell várnunk. A COVID-19 mRNA-vakcinák esetében az ilyen széles körű expressziót valóban közvetlenül kimutatták; a bizonyítékok egy részét a 4. fejezetben ismertettjük.

Egy másik fontos szempont, hogy az antigén milyen hamar fejeződik ki, és ez az expresszió mennyi ideig tart. Ogata és munkatársai [76] a SARS-CoV-2 tüskefehérje expresszióját már az injekció beadásának napján is kimutatták vérmintákban. Ebben az összefüggésben meg kell jegyeznünk, hogy a tüskefehérje aktiválása proteolitikus enzimek (vagy proteázok) általi hasítással történik. Ennek során két fragmentum keletkezik, amelyeket S1-nek és S2-nek nevezünk. Az S2 fragmentum a sejt felszínén marad, míg az S1 fragmentum felszabadul; ez az a fragmentum, amelyet Ogata és munkatársai kimutattak a vérmintákban.

Az ezekben a mintákban kimutatható mennyiség az első héten tetőzött, majd gyorsan csökkent. Ez a rövid látszólagos időtartam azonban valószínűleg a keringő antitestek szintjének egyidejű emelkedése miatt következett be. Ezek az antitestek valószínűleg az antigénhez kötődtek, és ezáltal megzavarták a kimutatási módszert, amely maga is az antigénnek bizonyos specifikus antitestekkel történő befogásán alapult.

Bansal és munkatársai [77] egy másik tanulmányt közöltek a vérmin-
táknban kimutatható tüskefehérje mennyiségének időbeli változásáról. Ogata és munkatársaival ellentétben ők csak a kezdeti vakcinainjek-
ciót követő két hét elteltével mutattak ki emelkedést. A legmagasabb
szinteket a második injekciót követő két hét után találták. Bansal és
munkatársai azonban még a második injekciót követő négy hónap
elteltével is jelentős szinteket mutattak ki - hasonlóan a kezdeti két hét
után észleltekhöz. E szerzők eredményei két szempontból is eltérnek
Ogata és munkatársai eredményeitől: először is, az antigént sokkal
hosszabb idő után mutatták ki, mint Ogata és munkatársai; másodszor,
Bansal és munkatársai nem tapasztalták Ogata korai csúcspontját.

Ez a két eltérés a két vizsgálatban alkalmazott eltérő mintavételi
és vizsgálati módszerekkel magyarázható. Ogata és munkatársai az
antitest koncentráció vizsgálatot olyan szérumbmintákon végezték, ame-
lyek nem estek át semmilyen előzetes feldolgozáson. Ezzel szemben
Bansal és munkatársai először úgynevezett exoszómákat - sejtekből
származó membránhólyagokat - izoláltak a szérumból, amelyeket aztán
immunblottal vizsgáltak, azaz a fehérjék SDS-gélelektroforézisét köve-
tően a tüskefehérje elleni antitestekkel történt, in vitro azonosításával.

Ogata és munkatársai kutatásának eredménye, hogy a tüskefehérje
már korán kifejeződik, lehetséges és valós, mivel ők a tüskefehérje tel-
jes frakcióját vizsgálták, nem csak az exoszómákban lévő frakciót. Más-
részt azonban, a késői expresszió tekintetében, Bansal és munkatársai
tanulmánya előnyösebb módszertanilag, mivel az általuk alkalmazott
SDS-gélelektroforézis valószínűleg kiküszöbölte a szérumantitestek
interferenciáját a tüskefehérje kimutatásakor.

A végeredmény az, hogy mind az Ogata és munkatársai által je-
lentett korai expresszió, mind a Bansal és munkatársai által jelentett
késői expresszió hiteles. Mindkét vizsgálat részletesebb tárgyalása
máshol olvasható [78]. Az mRNS-vakcinációt követően a tüskefehérje
meglehetősen hosszan tartó expressziójáról számoltak be Röltgen és
munkatársai is [79], akik 60 nappal a második injekció után még min-

dig kimutatták a tüskefehérjét a nyirokcsomókban, és ugyanebben az időpontban kimutatták a tüskét kódoló mRNA folyamatos jelenlétét is. Hasonlóképpen Magen és munkatársai [80] egy hónappal a vakcinázás után is erős tüskefehérje-expressziót és az RNS folyamatos jelenlétét mutatták ki. Vizsgálatuk egy vakcina által kiváltott myositisben (izomgyulladásban) szenvedő betegre vonatkozott, és szövetmintákat az injekció beadásának helyétől távol eső vázizomzatból vették.

Az mRNA és így az antigén expressziójának ilyen hosszú ideig tartó fennmaradása feltételezhetően nem függ a kódolt antigén típusától. Ehelyett valószínűleg a hordozási technológia általános tulajdonsága. A hosszan tartó antigénkifejeződés (tüskefehérje) katasztrofális következményeit az alábbiakban vizsgáljuk meg.

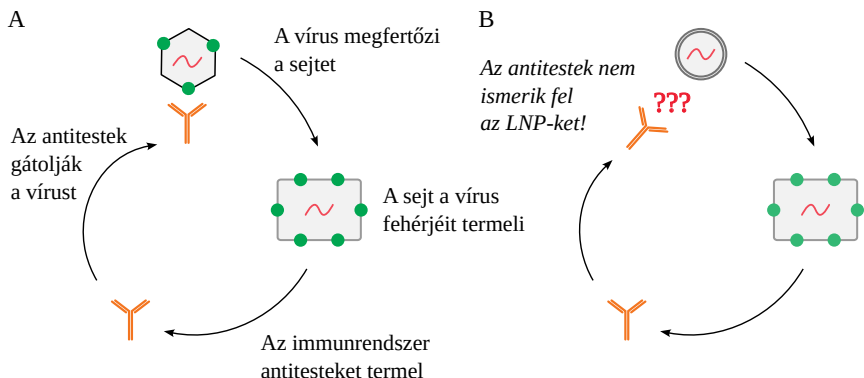
3.3. Az LNP-be csomagolt mRNA-ek az immunrendszer radarja alatt repülnek

Egy másik lényeges különbség a valódi vírusok és az mRNA-vakcinák között az, hogy a vírusokat a bennük található nukleinsavak által kódolt fehérjemolekulák borítják, míg az utóbbiakét nem. Ennek a különbségnek a következményeit a 3.2. ábra szemlélteti.

Korábban megjegyeztük, hogy a vírusok jellemzően csak egyszer okoznak jelentős betegséget, nevezetesen akkor, amikor először fertőzödünk meg velük. Ez azért van így, mert az első találkozáskor még nem rendelkezünk antitestekkel vagy más specifikus immunmechanizmusokkal, amelyek megakadályozhatnák, hogy a vírus behatoljon és elszaporodjon a testünk sejtjeiben. Az első fertőzés után azonban memória B-sejtjeink lesznek, amelyek minden ismételt fertőzésre gyors antitestválaszt tudnak adni; az antitestek ekkor megkötik és semlegesítik a vírusrészecskéket.

Ahhoz, hogy ez az antitest által közvetített semlegesítés működjön, a vírus részecskéinek tartalmazniuk kell a vírus által kódolt antigének legalább egy részét, és ki kell tenniük azokat a részecske külső felszínére. Ez valóban így van minden tényleges vírus esetében. Ezzel szemben az mRNA-vakcina részecskéit csak lipidmolekulákból álló burok veszi körül, amelyek nem hatékony antigének.¹ Ezért, még ha a vakcina első injekciója antitesteket is indukál a kódolt antigén ellen,

¹ Néhány egyénnek valóban vannak már meglévő antitestjei néhány lipid ellen, különösen azok ellen, amelyek polietilén-glikolt (PEG) tartalmaznak. Az ilyen antitestek allergiás reakciókat okozhatnak a vakcinákkal szemben [81–83].



3.2. Ábra: Az mRNA-vakcinák az immunrendszer radarja alatt repülnek, azaz az LNP-be csomagolt mRNS-eket az immunrendszer nem veszi észre. (A): A valódi vírusrészecskék tartalmazzák a vírusgenom által kódolt fehérjék egy részét. Ennek következtében a vírus csak az első fertőzéskor tud hatékonyan behatolni a sejtjeinkbe, mivel az így termelődő antitestek ismételt érintkezéskor elkapják a vírusrészecskéket. (B): A vírusrészecskékkel ellentétben az mRNA vakcinarészecskék nem tartalmazznak fehérjeantigént. Ezért a meglévő antitestek nem tudják megakadályozni, hogy a részecskék ismételten behatoljanak testünk sejtjeibe, és így kitegyék azokat az immunrendszer pusztításának.

ezek az antitestek nem lesznek képesek felismerni és semlegesíteni a vakcinarészecskéket, amikor újabb adagot adnak be. Az injekció tehát változatlan hatékonysággal fog bejutni a testünk sejtjeibe. Amikor ezután az antigén kifejeződik és megjelenik e sejtek felszínén, az antitestek csak ekkor ismerik fel az antigént, akkor viszont az immunrendszer teljes pusztító erejét e sejtek ellen irányítják.

A fentiek feltételezik, hogy az antigén valóban megjelenik a sejt-felszínén. Ez valóban így van a COVID-19 tüskefehérje esetében, de lehet, hogy ez nem érvényes egy olyan jövőbeli mRNA-vakcina esetében, amely egy másik antigént kódol, ami a sejt belsejében marad. Ebben az esetben azonban arra kell számítanunk, hogy az antigén feldolgozásra kerül és MHC1-hez kapcsolódó peptidek formájában kerül bemutatásra; ezek azután a citotoxikus T-sejtek figyelmét is felkeltik. Így, függetlenül attól, hogy a B-sejtek vagy a T-sejtek dominálnak-e a memóriaválaszban - a végeredmény az, hogy az mRNA-vakcina által kódolt antigénnel szembeni előzetes immunitás súlyosbítja a kórokozónak való ismételt kitettség által okozott károsodást. Ennek az elméleti előrejelzésnek megfelelően a jelentések szerint a vakcina által kiváltott szívizomgyulla-

dás kockázata a második mRNA-vakcina injekciót követően meghaladja az első (lásd Li és munkatársai [84], valamint a 7.3. szakaszt).

Dióhéjban tehát, míg a specifikus immunitás enyhíti vagy teljesen megelőzi az ismételt vírusfertőzések által okozott betegségeket, addig az mRNA-vakcina ismételt beadása az okozott károkat súlyosbítja. Meg kell említeni, hogy az ilyen előzetes immunitást nem kell, hogy egy korábbi vakcinainjekcióval idézzék elő; a hatás nagyjából ugyanaz lesz, amikor valaki, aki korábban már megfertőződött a szóban forgó vírussal, megkapja az első mRNA-vakcinainjekciót. Így a COVID-19 oltásokkal összefüggésben a hatóságok részéről annak elutasítása, hogy az ilyen természetes immunitással rendelkezőket mentesítsék az oltási kötelezettség alól, valószínűleg jelentősen megnövelte a súlyos mellékhatások számát.

Azt is megjegyezzük, hogy az itt tárgyalt probléma kevésbé akut az adenovírus vektor alapú genetikai vakcinák esetében. Bár ezeknél a vakcináknál sem része az antigén a fertőző részecskének, az adenovírusvektor fehérjei ellen kiváltott antitestválasz ismételt beadáskor hajlamos lesz semlegesíteni a vektorvírus fehérjeit. Ez természetesen nem az adenovírusvektor-technológia támogatásaként értendő; a COVID-19 elleni vírusalapú injekciók ugyanolyan mértékű súlyos mellékhatásokat okoztak, mint az mRNA-vakcinák [85].

3.4. Autoimmun betegség kiváltása

3.4.1. Háttér. Az előző fejezetben megjegyeztük, hogy az autoimmun betegséget a „saját fehérjét“ antigénként rendellenesen felismerő T- és B-limfociták megjelenése és szaporodása okozza. Az autoimmun betegségek általában különböző mértékű sejt- és szövetpusztulással járnak, amelyet ugyanazok az effektormechanizmusok idéznek elő, amelyek a vírusfertőzött sejtek eltávolítására keletkeztek. Egyes esetekben azonban az autoantitestek kisebb funkcionális zavarokat is okozhatnak, mint például az idegsejtek és az izomsejtek közötti jelátvitel gátlása myasthenia gravisban, vagy a növekedés és a hormontermelés túlzott aktiválása a pajzsmirigyben a Graves-kórban. Egy másik paradigma szerint egy autoimmun betegség, amely lehet ugyan átmeneti, de esetleg elhúzódó, visszafordíthatatlanul károsítja a szervfunkciókat. Jó példa erre a hasnyálmirigy szigetsejtjeinek inzulintermelő β -sejtjei elleni autoimmun reakció, amely 1-es típusú cukorbetegséget okoz, ami egy életre szóló állapot.

Amint a fenti példákból kitűnik, az autoimmun betegségek célpontjait képező saját antigének gyakran szervspecifikusak. Egy másik példa a tiroglobulin fehérje, amely csak a pajzsmirigyben fordul elő, és amely kulcsfontosságú saját fehérje; ha ellene antitest termelődik, akkor e szerv pusztulásához vezet pl. a Hashimoto thyreoiditis nevű autoimmun betegségben. A vörsejteket is célba veheti az autoimmun betegség. Egyes autoantitestek például elpusztíthatják a véralvadáshoz nélkülözhetetlen trombocitákat (vérlemezkéket). Az eredmény „trombocitopénias purpura“, azaz spontán vérzés lesz a bőr alatt és más helyeken. Más autoantitestek aktiválhatják a trombocitákat (az összecsapzódást elősegítik), ebben az esetben vérrögök figyelhetők meg. Ezek szükségtelen és túlzott aktiválása is kimeríti a trombocitákat, így a klinikai kép a véralvadás és a vérzés kombinációja lehet. Ez utóbbit figyelték meg a COVID-19 vakcinázást követően, és „vakcina-indukált trombotikus trombocitopéniának“ (VITT) nevezték el.

Azonban nem minden autoimmun betegség szervspecifikus. Egyes formáknál az autoantigének az egész szervezetben megtalálhatók, ami azt jelenti, hogy az ellenük irányuló autoimmun támadás számos különböző szervet érint. Jó példa erre a szisztémás lupus erythematosus (SLE). Az SLE-re jellemzőek a DNS és a foszfolipidek elleni antitestek, amelyek minden sejtben és szövetben jelen vannak. Amint az a több szerv érintettségéből következik, az SLE nagyon súlyos betegség.

3.4.2. Fertőzések által kiváltott autoimmun betegségek. A legtöbb autoimmun betegségnek erős genetikai összetevője van, másrészt azonban szinte mindegyiknek szüksége van valamilyen további kiváltó okra ahhoz, hogy manifesztálódjon. Ilyen kiváltó okok lehetnek fertőző ágensek. Ilyen például az A csoportú streptococcus, amely akut reumás lázat okozhat. Ez az autoimmun betegség átmeneti, de akár visszafordíthatatlan károsodást is okozhat a szívben.

Az akut reumás láz és számos más autoimmun betegség esetében a központi mechanizmus feltételezhetően a molekuláris mimikri [86, 87]. Ebben a patogenetikai mechanizmusban a fertőző ágens egy saját antigénje nagyon hasonlít a szervezet egyik saját fehérjéjéhez/antigénjéhez, így azok a T-sejt- vagy B-sejt-klónok, amelyek receptorai felismerik a kettő valamelyikét, a másikat is felismerik. Az ilyen keresztreaktív limfocita-klónok már a fertőzés kitörése előtt is jelen vannak. Ebben a szakaszban azonban nem aktívak - ehelyett

nyugalmi állapotban vannak, amelyet más, szabályozó T-limfociták kényszerítettek rájuk, hogy megvédjék a saját antigént kifejező testsejteket.

A tolerancia a saját antigénnel szemben megszakadhat, amikor a fertőző ágens és vele együtt a keresztreaktív mikrobiális antigén megjelenik a színen. A fertőzés gyulladást okoz, ami nem-specifikus lökést ad az immunválasz elindításához (vö. 2.2.2.1. szakasz). A sok különböző T- és B-sejtklón között, amelyeket ez a válasz toboroz és aktivál, ott lesznek azok a szunnyadó klónok, amelyek felismerték a keresztreaktív mikrobiális antigént. Ezek aztán nemcsak a mikrobát, hanem a megfelelő saját antigént kifejező testsejteket is megtámadják. A minden adaptív immunválaszban rejlő késleltetés miatt az autoimmun betegség jellemzően a fertőzés után néhány héttel fellángol. Az akut reumás láz például 1-5 héttel az azt kiváltó, általában jelentéktelen streptococcus fertőzés után diagnosztizálható.

Széles körben feltételezik, hogy az 1-es típusú cukorbetegség patogenezisében molekuláris mimikri is előfordul. Számos vírust hoztak már ezzel összefüggésbe, köztük a Cocksackie-vírusokat, a citomegalovírust és a rotavírusokat. Ugyanakkor más mechanizmusok is szóba jöhetnek, különösen a hasnyálmirigy szigetsejtjeinek az adott vírussal való tartós fertőzése is megfontolás tárgyát képezi [88].

Különböző autoimmun jelenségekről és betegségekről számoltak be a COVID-19 fertőzésekkel kapcsolatban és a betegség elleni vakcinázást követően [89, 90], ahol a molekuláris mimikri kulcsmechanizmusnak bizonyult [89, 91]. Bár ez az ok-okozati összefüggés elvileg elképzelhető, a SARS-CoV-2 tüskefehérje aminosav-szekvenciájának a humán fehérjékkel való összehasonlításával előre jelezhető potenciális antigéndeterminánsok száma nagyon hasonló a más koronavírusok tüskefehérjéivel kapott számokhoz.² Ha tehát a SARS-CoV-2 valóban „az autoimmun vírus“, ahogy Halpert és Shoenfeld [89] állítja, akkor

² Egy közzétett számítógépes tanulmány azt állította, hogy a SARS-CoV-2 tüskefehérje sokkal nagyobb szekvencia-hasonlóságot mutat az emberi fehérjékkel, és ezért nagyobb az immunológiai keresztreakció lehetősége, mint az állatokéval [92]. Ezek az állítólagos eredmények azonban még az emberrel nagyon közeli rokonságban álló csimpánzokra is kiterjednek. Nem tudtuk reprodukálni ezeket az eredményeket - sem a SARS-CoV-2 tüskefehérje nem tartalmaz nagyobb szekvencia-hasonlóságot az emberi, mint a csimpánzfehérjékkel, sem pedig nem haladja meg a többi más koronavírus tüskefehérjéivel megfigyelt hasonlóság mértékét. Így a SARS-CoV-2 szokatlanul nagy hajlamát az autoimmunitás kiváltására nem a kiszámítható keresztreaktív epitópok száma magyarázza.

ezt nem a keresztreaktív immunológiai determinánsok mennyiségének, hanem más tényezőknek kell tulajdonítani.

3.4.3. Az elpusztult sejtekből felszabaduló saját antigének hiányos kiürülése. A 2.2.1. szakaszban tárgyaltuk, hogy azok az antigének, amelyek egész életciklusuk során a testsejtjeinkben maradnak, csak az MHC1 felszíni molekulák általi fragmentáció és prezentáció után találkoznak az immunrendszerrel; antitestekkel általában nem találkoznak. Ezeknek az antigéneknek a távoltartása az antitestek termelődését előidéző sejtektől az öntolerancia fontos szempontja. Ennek az elközlönítésnek a fenntartása érdekében a széteső testsejteket azonnal és rendezetten el kell távolítani.

A sejtörmelék rendezett eltávolításának egyik fontos mechanizmusa az apoptózis. Amikor a sejtek programozott sejthalálon mennek keresztül, például a citotoxikus T-sejtek hatására, a sejt darabok olyan molekuláris markereket mutatnak, amelyek a fagociták számára azonosítják őket, mint önmaguktól származóakat. A fagociták ekkor nem reagálnak úgy, mint egy patogén mikroba bekebelezésére, és ezért nem aktiválják a T-helper sejteket, hogy antitestválaszt indukáljanak.

Ha ez a rendezett kiürítési mechanizmus túlterhelődik, és ezért a sejtörmeléket hagyjuk „megrohadni“, mielőtt eltávolítanánk, akkor lehet, hogy már nem ismerjük fel, hogy önmagunkból származik. A fagociták ekkor a törmelékben található „rejtett szelf“ antigénnel szemben antitestek termelését indíthatják el (lásd a 2.2.2.1. szakaszt). Ezek az autoantitestek tovább fokozzák a gyulladást, ami viszont még több sejtet pusztít el, és még több sejtörmeléket szabadít fel; ennek az ördögi körnek a végeredménye teljes értékű autoimmun betegség lehet. E mechanizmusnak megfelelően számos olyan génhiba, amely a fagocitikus tisztulási útvonalat zavarja, elősegíti az SLE manifesztációját [93].

Elvileg bármilyen szöveti sérülés elindíthatja ezt az autoimmunításhoz vezető utat; ide tartoznak a fertőzések, a vakcinációk és nyilvánvalóan még a fizikai traumák is [94, 95]. Ebben az összefüggésben megjegyezzük, hogy a COVID-19 mRNS-vakcina klinikai vizsgálatainak számos résztvevője magas lázat tapasztalt [96, 97]. Mind a sejtpusztítás immunológiai mechanizmusa, mind a lipid nanorészecskék toxikus aktivitása [98] hozzájárulhat az e lázas reakciók hátterében álló gyulla-

dáshoz. Az ilyen eredmények alapján arra kell számítanunk, hogy a vakcinázást követően gyakoriak lesznek az autoimmun jelenségek.

3.4.4. A COVID-19 vakcinák által kiváltott autoimmun betegségek.

Az orvosi szakirodalom valóban számos esetről számol be a COVID-19 mRNA-vakcinák által kiváltott autoimmun betegségekről. Szervspecifikus példákért lásd [99–102]; általános áttekintésért lásd [90]. A diagnózisok között szerepel az 1-es típusú cukorbetegség, pajzsmirigygyulladás, Guillain-Barré-szindróma, hepatitis, szisztémás lupus erythematosus (SLE), trombocitopénias purpura (azaz a vérlemezkék antitestek által közvetített pusztulása) és sok más. Néhány konkrét példát a 4. fejezetben tárgyalunk.

3.5. A vakcina által kiváltott immunszuppresszió

3.5.1. Az immunszuppresszió megnyilvánulásai a COVID-19 vakcinázást követően. Míg a COVID-19 vakcinák által kiváltott autoimmun jelenségek bekerültek az orvosi szakirodalom főáramába, addig egy másik lehetséges következmény, nevezetesen az immunszuppresszió esetében ez még nem áll fenn. Az immunszuppresszió legegyszerűbb jelét az övsömör röviddel a vakcinázást követően fellépő számos esetről szóló beszámoló adja; a dokumentált esetek nagy sorozatát lásd [103]. Az övsömör a varicella zoster vírus (VZV) reaktiválódásával jön létre. E vírus kezdeti fertőzése bárányhimlőt okoz. Bár klinikailag ez egy általános, de önkorlátozó betegség, a vírus a gerincvelő közelében lévő érzőideg-csomókban (ganglionokban) marad vissza. A legtöbb ember immunrendszerének sikerül a vírust tartósan kordában tartania, és megakadályoznia, hogy valaha is újra megjelenjen a színen. Néhány személynél azonban, jellemzően középkorúaknál vagy időseknél a vírus ismét kitörhet a szabadba, és övsömört okozhat. A bőrváltozások úgy néznek ki, mint a bárányhimlőnél, de terjedésük jellemzően egy dermatomra korlátozódik, vagyis arra a bőrterületre, amely egyetlen érzékszervi idegcsomópontnak felel meg. Az övsömör előfordulása jelezheti az immunrendszert legyengítő szisztémás alapbetegség jelenlétét, és célszerű minden övsömörös beteget megvizsgálni az ilyen betegség további jelei miatt.

Az övsömör mellett a COVID-19 vakcinázás után gyakran az emésztőrendszert érintő bakteriális fertőzésekről is beszámoltak [104–106]. Az ilyen eseteket is okozhatja immunszuppresszió, de a vérrögök és

az érintett területek megzavart perfúziója is hozzájárulhat; a közzétett jelentések alapján nem lehet egyértelmű ok-okozati összefüggést megállapítani.

Számos tapasztalt patológus osztotta meg a COVID-19 vakcinák kezdete óta a növekvő esetszámokra és a rákos megbetegedések rosszindulatúságának növekedésére vonatkozó megfigyeléseit (lásd pl. [107]). Úgy tűnik, hogy sok ilyen eset olyan rákos megbetegedések - néha évtizedek utáni - újbóli aktiválódásával jár, amelyeket korábban gyógyultnak tekintettek. A sejtes immunitás mechanizmusai, amelyek a rákos sejteket kordában tartják, alapvetően ugyanazok, mint amelyek a vírusfertőzéseket ellenőrzik és leküzdik. Ezért ezek a jelentések is jelentős immunszuppresszióra utalnak a vakcinázást követően.

3.5.2. Lehetséges mechanizmusok. Mint fentebb említettük, az immunszuppressziót még nem ismerik el a COVID-19 vakcinák által okozott jelentős problémaként, és nincs tudomásunk olyan publikált kísérleti kutatásról, amely az ok-okozati összefüggés kérdésével foglalkozna. Azonban több immunszuppressziót okozó mechanizmus is valószínűsíthető (és nem zárják ki egymást).

3.5.2.1. Telített sávszélesség. Az immunrendszer aktiválódás mértékének globális korlátai vannak. Ha az immunrendszer erőforrásait egy idegen antigén tartós, vakcina által kiváltott kifejeződésére összpontosítja a test több szövetében és szervében, akkor ez elvonja az erőforrásokat az egyidejűleg behatoló tényleges kórokozók elleni küzdelemtől.

3.5.2.2. Limfocita testvérgyilkosság. Korábban tárgyaltuk, hogy a vakcinával kódolt idegen antigént kifejező mRNS-t expresszáló testsejteket a citotoxikus T-sejtek és más citotoxikus immunhatású mechanizmusok megtámadják. Maguk a limfociták sem mentesülnek ez alól; ha felveszik az mRNS-vakcinát, akkor ők is más limfociták célpontjaivá válnak. Ily módon az immunrendszer önmagát pusztítaná el. Immunhisztokémia segítségével (lásd a 4.1.2. szakaszt) Arne Burkhardt patológus magas szintű tüskefehérje expressziót figyelt meg a nyirokcsomókban és a lépben, a szervezet legnagyobb nyirokszervében. Ez a megállapítás alátámasztja a nyiroksejtek testvérsajt-gyilkosságát, mint az immunszuppresszió fontos mechanizmusát.

3.5.2.3. Immunszuppresszió lipid nanorészecskékkel. A lipid nanorészecskék immunszuppresszív hatását Qin és munkatársai bizonyították

[108]. Ezek a szerzők a limfocita-aktivációt és az antitestválaszt mérték egy kísérleti, influenzavírus antigént kódoló mRNA-vakcinára. Ezt a kísérleti úton kiváltott immunválaszt csak lipid nanorészecskék (és egy másik kísérleti mRNA-vakcina) előzetes injekciójával elfojtották. Érdekes módon az immunszuppresszív hatás kifejezettebb volt, amikor mindkét injekciót ugyanabba a testrészbe adták be, ami arra utal, hogy részben a regionális nyirokcsomóknak az első injekció által okozott károsodása volt a felelős. Az immunválaszok jellegének változásai azonban akkor is megfigyelhetőek voltak, amikor a második injekciót egy másik testrészbe adták, és figyelemre méltó módon még az LNP-vel injektált egerek utódaira is átöröklődtek.

A limfociták rendkívüli érzékenységgel reagálnak az apoptotikus ingerekre - például nagyon kis dózisú ionizáló sugárzás programozott sejthalálra készítheti őket. Amint azt az 5.3.3.1. szakaszban tárgyaljuk, a kationos lipidek toxicitását a reaktív oxigénfajok közvetítik, és ugyanez igaz az ionizáló sugárzásra is. Ezért a limfociták más sejteknél könnyebben áldozatul eshetnek a lipid nanorészecskék toxicitásának.

Ebben az összefüggésben azt is meg kell jegyeznünk, hogy a specifikus immunitás elnyomása ellenére a kationos lipidek ugyanakkor elősegítik a nem specifikus gyulladást (lásd az 5.3.2. szakaszt). Ez a megállapítás, valamint az immunszabályozás Qin és munkatársai által dokumentált örökletes változásai arra utalnak, hogy az LNP-történet többről szól, mint pusztán a limfociták elpusztításáról.

3.6. A COVID-19 mRNA-vakcinák által okozott károsodások alapvető mechanizmusa általánosan igaz minden mRNA-vakcinára

Mivel az ebben a fejezetben tárgyalt összes károsodásra vonatkozó bizonyíték a COVID-19 mRNA-vakcinákra vonatkozik, felmerülhet a kérdés, hogy mit várhatunk a jövőben más patogén mikrobák elleni mRNA-vakcináktól. A COVID-19 vakcinák toxicitását az általuk kódolt specifikus antigénnek tulajdonítsuk, vagy az mRNA-technológia velejárója az ilyen súlyos károsodás?

Véleményünk szerint bármely mRNA-vakcina esetében az eredmény nagyjából ugyanaz lesz, mint a COVID-19 vakcinák esetében. Igaz, hogy maga a tüskefehérje az immunrendszer segítsége nélkül is képes kiváltani a véralvadást és a gyulladást [109]. Mindazonáltal a 4. fejezetben bemutatásra kerülő bizonyítékok arra utalnak, hogy a szövetek és az erek súlyos, kiterjedt és tartós károsodását leginkább a tüskefehérjét

termelő sejtek elleni immunrendszeri támadás okozza. Ez a támadás egyszerűen azért következik be, mert a tüskefehérje nem egy önálló antigén; és mivel minden más mRNA-vakcina szükségszerűen kódolja a saját nem-önálló antigénjét, amely a célzott mikrobából származik, arra kell számítanunk, hogy ugyanezzel a mechanizmussal és hasonló mértékben fog kárt okozni.

4 Az mRNS-vakcinák okozta immunológiai károsodások patológiai bizonyítékai

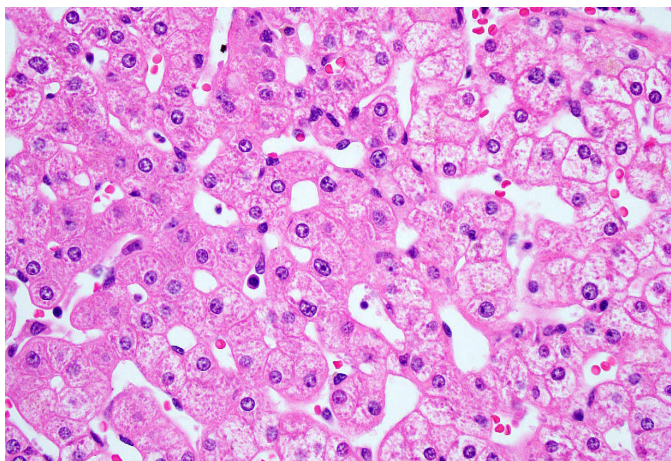
A patológusok elhunyt betegek szerveit és szöveteit, valamint élő betegek szövetmintáit (biopsziák) vizsgálják a betegségek okainak megállapítása érdekében. Míg a boncolás során a beteg szervek makroszkópos vizsgálata fontos és általában elegendő a halál okainak, például a tüdőembóliának vagy a szívinfarktusnak a diagnosztizálásához, a szövettani vizsgálat, azaz a szövetminták mikroszkópos vizsgálata sokkal több részletet tárhat fel. A mikroszkópos vizsgálat kombinálható biokémiai és immunológiai technikákkal a betegség specifikus molekuláris markereinek előfordulása és eloszlása kimutatására.

Bár a COVID-19 oltások mellékhatásaiban szenvedő vagy meghalt betegekben végzett szövettani vizsgálatok csak lassan jelentek meg az orvosi szakirodalomban, mostanra már jelentős bizonyítékok állnak rendelkezésre, amelyek fényt derítenek a betegség kiváltásának mechanizmusaira. Amint látni fogjuk, a szervezet saját sejtjei és szövetei elleni immuntámadás a fő visszatérő téma.

4.1. A szövettanban használt legfontosabb technikák

Ahhoz, hogy egy szövetmintát mikroszkóp alatt vizsgálhassunk, azt először finom, egyenletes vastagságú szeletekre kell metszeni. E lépés előkészítéseként a szövetmintát általában először fixálószerrel, gyakran formaldehiddel kezelik, majd paraffinba ágyazzák. A fixálószer megakadályozza a minta kémiai és szerkezeti degradációját, a paraffin pedig megszilárdítja azt a metszéshez.

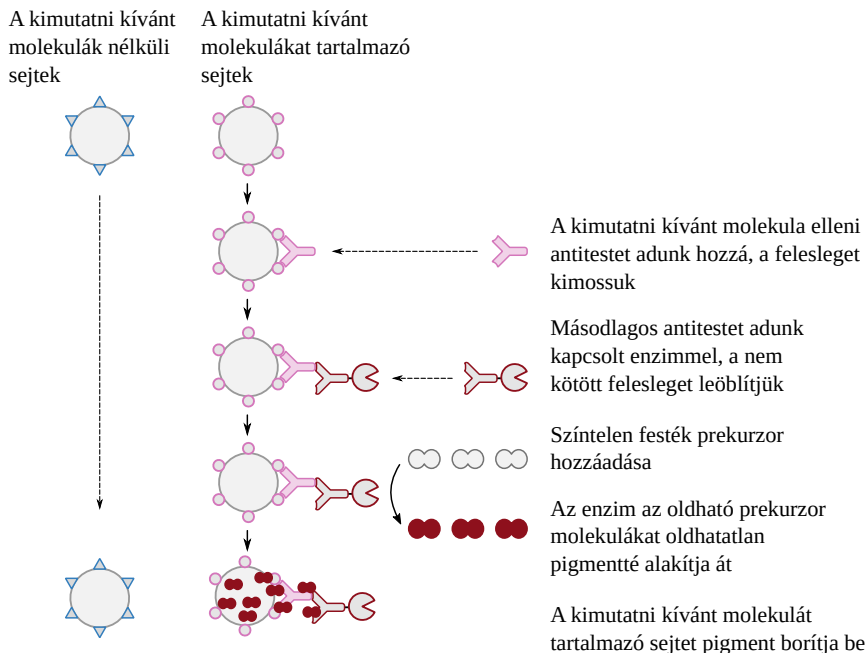
4.1.1. Kémiai festés. Egy másik fontos szempont a vizuális kontraszt. A legtöbb sejt és szubcelluláris struktúra áttetsző, és a mikroszkóp alatt nem sok részletet lehet elkülöníteni. A kontraszt fokozása érdekében a szövetmintákat általában kémiai festékek keverékével festik meg. Töltésük és egyéb tulajdonságaik alapján ezek a festékmolekulák szelektíven kötődnek a különböző intra- és extracelluláris struktúrákhoz.



4.1. Ábra: Egészséges májszövet (HE-festés). A sejtmagok lila színűek, míg a sejt többi része (a citoplazma) rózsaszínű. Ezen a képen a legtöbb sejt körvonalai láthatóak. Ez nem mindig lehetséges, de a sejtmagokat mindig látni lehet. A szétszórt kis élénkpiros pöttyök a vörös vérsejtek. Ezek üres terekben, a máj szinuszoidjaiban helyezkednek el. Élő szövetben a szinuszoidok teljesen vérrel teltek, ebben a mintában azonban a vér nagy része már kiürült. A kép a [110]-ból származik.

Széles körben használt a „hematoxilin és eozin (HE)“ festési módszer, ahol a két színezéket egyszerre használják. Az előbbi kékes színű, és főként a nukleinsavakhoz és más negatív töltésű molekulákhoz kötődik, míg az utóbbi vörös színű, és a fehérjékhez kötődik. A szokásos eredmény az, hogy a sejtmagok, amelyek nagy mennyiségű DNS-t tartalmaznak, kéken vagy lilán jelennek meg, míg a többi struktúra nagy része túlnyomórészt vörösre festődik (4.1. ábra). A zsírlerakódások és zsírcseppek festetlenek maradnak. Míg a HE-módszer a rutin szövettani vizsgálatokhoz hasznos, addig számos egyéb érdekes, speciális célú kémiai festék létezik, amelyek jobban kiemelik bizonyos fiziológiás vagy patológias sejtszöveti struktúrákat.

4.1.2. Immunhisztokémia. Az immunhisztokémia egy fontos technika, amely nagyon jelentősen növeli a szövettani vizsgálatok hatékonyságát, és amelyre számos példát fogunk látni. Ez a módszer az antitestek sajátosságait használja ki az olyan sejtek szelektív festésére, amelyek egy adott, érdeklődésre számot tartó molekulát tartalmaznak. Például, míg a HE-festésen minden limfocita egyformán néz ki,



4.2. Ábra: Az immunhisztokémia vázlatos ábrázolása, amely egy olyan módszer, amellyel specifikus antitestek segítségével szelektíven kimutathatók a szövetmintákban az érdeklődésre számot tartó specifikus molekulák. A részleteket lásd a szövegben.

addig a CD3 sejtfelszíni antigén immunhisztokémiai kimutatásával a T-limfociták megjelölhetőek, de a B-limfociták nem. A CD4, illetve a CD8 kimutatása a T-helper és a citotoxikus T-limfociták további, egymástól való megkülönböztetésére használható. Továbbá, mint látni fogjuk, a vírusantigének, például a SARS-CoV-2 tüskefehérje expressziója is megfigyelhető.

A módszer alapvető lépéseit a 4.2. ábra szemlélteti. A szövet met-szetét először egy olyan antitesttel exponáljuk, amely specifikusan felismeri az érdeklődésre számot tartó molekulát. Megfelelő időt hagyunk a kötődésre, a nem kötött antitest-felesleget lemoszuk. Ezután egy másodlagos ellenanyagot adunk hozzá, amely felismeri az elsőt, hagyjuk, hogy kötődjön, és a nem kötött maradékot ismét lemoszuk. Ezt a másodlagos ellenanyagot kémiai egy enzimhez (katalitikus fehérjéhez) kapcsolták, amely képes egy színtelen, oldható prekursor molekulát (gyakran diaminobenzidin) oldhatatlan pigmentté alakíta-

ni, amely *in situ* lerakódik.¹ Ez az enzimreakció egy sokszorosító lépésként szolgál: egyetlen enzim molekula sok festékmolekulát képes megkötni, így viszonylag nagy mennyiségű pigmentet termel, azaz még kis számú érdekes molekula is könnyen kimutatható segítségével.

4.2. A bizonyítékok forrásai

A következőkben nagyrészt szakmailag lektorált orvosi szakirodalomból származó esetleírásokra és áttekintésekre támaszkodunk. Emellett többször hivatkozunk egy boncolási vizsgálatsorozatra, amelyet Dr. Arne Burkhardt, a patológia emeritus professzora végzett több kolléga segítségével. Bár Burkhardt eredményei még nem jelentek meg lektorált folyóiratcikkek formájában, azokat más patológusok és orvosok bemutatták és ellenőrizték, és e fejezet szerzője számára is hozzáférhetőek voltak.

Bár Burkhardt megállapításainak többségét minőségileg megerősítik a szakmailag lektorált cikkekben leírtak, munkája értékes kvantitatív perspektívával járul hozzá azokhoz. Jelen írás időpontjáig Burkhardt 43 olyan személy boncolási anyagát értékelte ki, akik egy vagy több COVID-19 vakcina injekció beadása után haltak meg. A halotti bizonyítványban szereplő diagnózis egyik esetben sem utalt ezekre az oltásokra, de a gyászoló családok Burkhardtot kérték fel egy másodlagos szakvélemény elkészítésére. Alapos vizsgálat alapján Burkhardt arra a következtetésre jutott, hogy 22 esetben biztos vagy nagyon valószínű, hogy az oltóanyag okozta a halált, további 7 esetben pedig lehetséges. Csak 3 esetben zárta ki az ok-okozati összefüggést, míg a fennmaradó 11 esetben nem lehetett, vagy még nem lehetett végleges megállapítást tenni.

A 43 elhunyt beteg közül 29 esetében ismert volt, hogy egy vagy több mRNS-vakcina injekciót kapott, de másfélét nem. Ezen az al csoporton belül Burkhardt 14 esetben tartotta biztosnak vagy nagyon valószínűnek, hogy a halál oka az oltás volt. Ezek a számok elgondolkodtatóak

¹ Felmerülhet a kérdés, hogy az enzimet miért kötik kémiaiilag egy másodlagos ellenanyaghoz, és miért nem közvetlenül az antigénspecifikus első ellenanyaghoz. Ez elvileg valóban lehetséges lenne, de kényelmesebb az enzimet egy másodlagos antitesthez kapcsolni, mivel egy ilyen konjugátum nagyon sok különböző antigénspecifikus primer antitesttel használható, amelyeket nem kell kémiaiilag módosítani. Például, ha nem T-helper sejteket, hanem citotoxikus T-sejteket szeretnénk kimutatni, akkor a CD4-specifikus primer antitestet egyszerűen kicserélnénk egy CD8-at felismerőre; minden más lépés és reagens változatlan maradna.

lehetnek azok számára, akik eddig elfogadták a mainstream narratívát, miszerint a súlyos mellékhatások „rendkívül ritkák“.

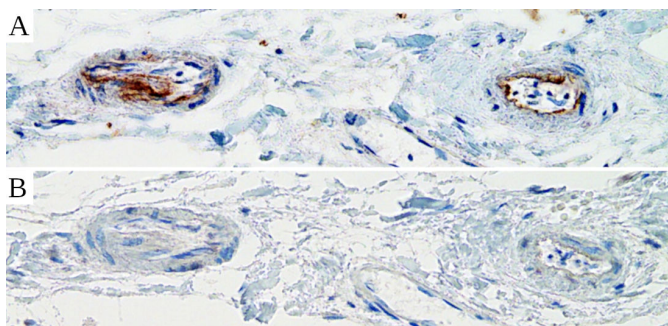
4.3. Az mRNA vakcináció által kiváltott vaszkulitisz

A 3.1. szakaszban már beszéltünk arról, hogy a vakcinák károsító hatása kiemelkedő mértékben érinti az ereket, mivel a vakcinák kezdetben a véráram útján kerülnek szétosztásra; az ér endothel sejtsíkjai - az ér fal legbelső rétege - ezután felveszik a vakcina lipid nanorészecskéit, és elkezdik kifejezni a tüskefehérjét. Az ezeket a sejteket érő immunrendszeri támadás a vaszkulitist, azaz az erek gyulladását idézi elő. Ebben a szakaszban néhány ezt alátámasztó bizonyítékot tekintünk át.

4.3.1. A vakcina-indukált tüskefehérje kifejeződése az érrendszeri endotél sejtekben. A 4.3. ábra a tüskefehérje kifejeződését mutatja két kis ér endotheliumában, amelyek egy nagyobb ér (koszorúér) falában helyezkednek el. Az ábra (A) paneljében látható barna pigment a tüskefehérjét festi. A (B) panelen immunhisztokémiával próbálták kimutatni a SARS-CoV-2 vírus nukleokapszidját. A barna pigment hiánya azt jelzi, hogy a nukleokapszid nem fejeződik ki.

A vírusfertőzés során a vírus által kódolt összes fehérjének együttesen kell kifejeződnie, beleértve a tüskefehérjét és a nukleokapszidot is. Ezzel szemben a génalapú COVID-19 vakcinák csak a tüskefehérjét kódolják. Az tehát, hogy a tüskefehérjét itt önmagában lehet csak kimutatni, a nukleokapszidot nem, megerősíti, hogy annak kifejeződését a vakcinázás okozta, nem pedig a vírussal való, nem diagnosztizált fertőzés.

4.3.2. Vaszkulitisz, vérrögök és disszekció: boncolási példák eredményei. A 4.4. ábra a COVID-19 vakcinázást követően elhunyt személyek kis és nagy ereiből származó HE-festésű szöveti metszeteit mutatja. Az (A) panel egy normál artéria keresztmetszetét mutatja. Egy erős, tömör izomréteget látunk, amely intenzívebb vörös színt mutat, mint a környező kötőszövet. A szomszédos (B) panelen egy valamivel nagyobb, vaszkulitisz által érintett artéria falát látjuk. A bal alsó részen némi izomszövet ép maradt, de a szövet nagy részét gyulladásos sejtek, köztük limfociták infiltrálták, és szétesőben van. A (C) panel egy hasonlóan érintett kis eret mutat; a nagyobb nagyításon látható a limfociták, valamint a granulociták és a histiociták infiltrációja. A (D) panel egy másik nagy ér, amelyben vaszkulitisz van; a fal pusztulása kevésbé

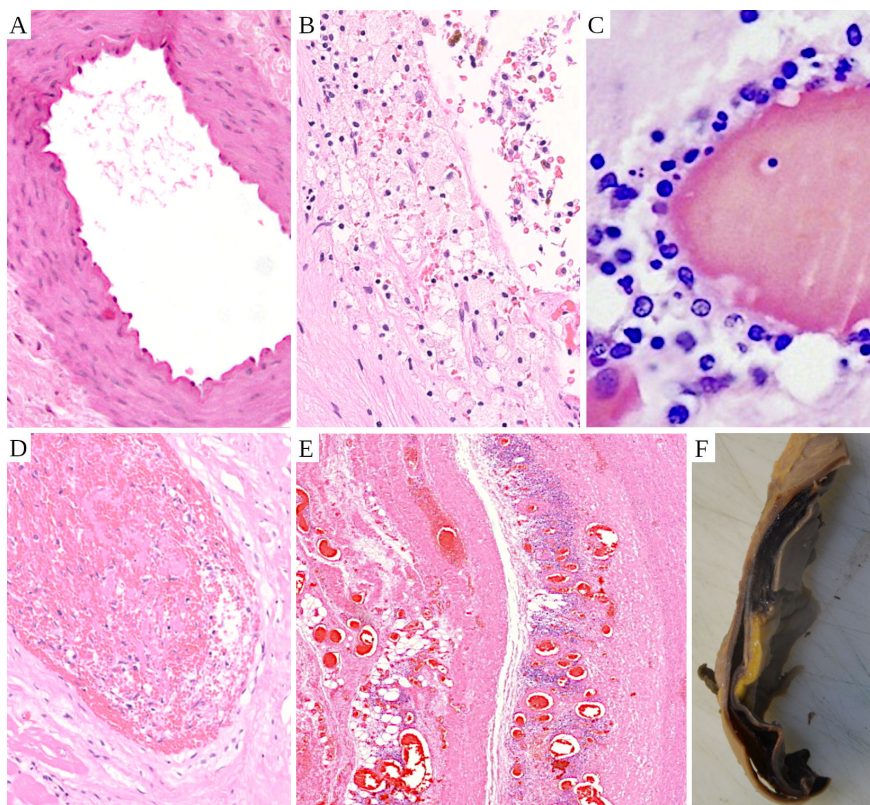


4.3. Ábra: Egy nagyobb ér (koszorúér) falában elhelyezkedő két kis ér keresztmetszete. Immunhisztokémiai vizsgálat a SARS-CoV-2 tüskefehérje (A) és a nukleokapszid (B) kimutatására. Csak a tüskefehérje mutatható ki, ami azt jelzi, hogy annak kifejeződését a vakcina okozta, nem pedig a vírussal való fertőzés. Dr. Michael Mörz jóvoltából.

előrehaladott, mint a (B) panelen, de nagy vérrög képződését okozta, amely teljesen elzárja a lument.

Az (E) panel egy vakcinázott személy aortájának falmetszetét mutatja. A képet alacsony nagyítással készítették, és ennek megfelelően a beszivárgó limfociták itt apró kék foltok felhőiként jelennek meg. A gyulladt szöveten egy repedés fut végig. A repedés makroszkóposan is látható az ábra (F) paneljén, amely ugyanazt az eret mutatja, mint az (E). A repedésen belül látható sötét színű anyag alvadt vér. Ezt a klinikai képet aorta disszekciónak nevezik.

4.3.3. Aorta disszekció és -repedés. Bár a disszekció más artériákban is előfordulhat, gyakran az aortát érinti, amely a test legnagyobb ere. Az aorta kapja a legnagyobb nyomás alatt álló vért, amelyet a legerősebb szívkamra (a bal kamra) lök ki, ezért erős mechanikai igénybevételnek van kitéve. Ha az aorta fala gyulladás miatt meggyengül, akkor az aorta e terhelés alatt meghibásodhat. A meghibásodás az ér belső rétegének (az intima) megrepedésével kezdődik. A nyomás alatt álló vér a repedésbe, majd onnan az alatta lévő izmos rétegbe, a médiumba nyomul. Ahogy nyomul tovább, a vér két különálló hüvelyre hasítja az érfalat. Ez a szétválási zóna az aorta teljes hosszában, sőt azon túl az ágaiba is áterjedhet. Ha a sérült ér külső hüvelye megmarad, akkor az azonnali sebészeti kezelés megmentheti a beteget, de ha kiszakad, akkor az ezt követő belső vérzés azonnal végzetes lesz.



4.4. Ábra: A kis és nagy erek vaszkulitisze. Egy normál ér keresztmetszete (A), valamint a vaszkulitisz megnyilvánulásai COVID-19 vakcinázást követően a kis (C) és nagy (B, D, E, F) vérerekben. Minden mikroszkópos metszetet HE-festéssel festettünk. (A): normális artéria kompakt és szabályos izomréteggel. A belső felület töretlen és jól körülhatárolt; hullámos alakja post mortem hatás. (B): egy vaszkulitiszes artéria fala. A szövet fellazult és „molyrágta”; limfociták (sötét kerek pontok) és makrofágok szállták meg. (C): egy kisebb ér vaszkulitisze (a képen nagyobb nagyításban). Az érfalat limfociták és granulociták egyaránt infiltrálják. (D): egy nagyobb ér vaszkulitisze vérrögöt okozott, amely kitölti a lument. (E): egy aorta falának keresztmetszete, kis nagyításban ábrázolva. A beszívargó limfociták apró kék pöttyök felhőjeként jelennek meg. A legnagyobb kék felhőtől balra egy függőleges repedés fut végig a szöveten. (F): egy repedés makroszkóposan is látható az aorta falának ezen a kivágott részén, amely egy aorta disszekcióban szenvedő betegből származik. További magyarázatokat lásd a szövegben. Hivatkozások: Az (A) panel [110]-ból, a (B) és (D) Dr. Ute Krüger-től, a (C) Dr. Michael Möerz-től, az (E) és (F) pedig Dr. Arne Burkhardt-től származik.

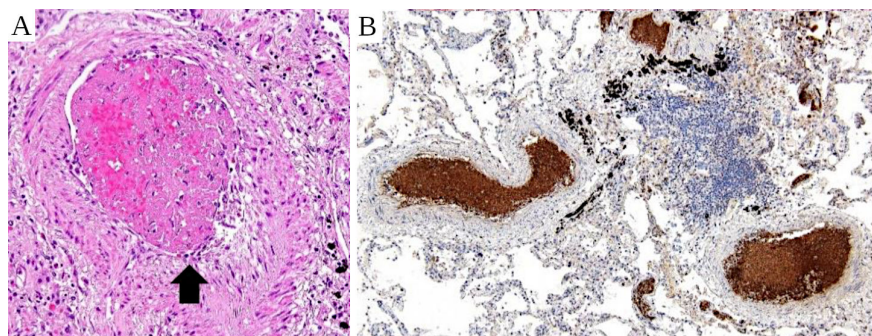
Aorta disszekcióról korábban már beszámoltak a vaszkulitisz más formáival kapcsolatban [111, 112], és újabban a COVID-19 fertőzéssel kapcsolatban is [113, 114]. Az aorta disszekciója és megrepedése általában meglehetősen ritka, de Prof. Burkhardt három ilyen esetet talált összesen 29 betegnél, akik az mRNA-vakcina beadása után haltak meg. (Ez a három haláleset az utolsó injekció beadása utáni 7. és 25. nap között következett be). Az egyik ilyen esetet immunhisztokémiai módszerrel is megvizsgálták, és az aortafal kimetszett szegmensében tüskefehérjét mutattak ki. Egy japán patológuscsoport egy másik ilyen esetről is beszámolt [115].

Kisebb artériák disszekciójáról és megrepedéséről, amelyet néha már meglévő érrendszeri rendellenességek is elősegítettek, több olyan betegnél is beszámoltak, akik COVID-19 mRNA-vakcinát kaptak [116–120]. Prof. Burkhardt is több ilyen esetet talált boncolási sorozatában.

4.3.4. Vérrögök. Az mRNA-vakcinák által kiváltott vaszkulitiszről kiderült, hogy mindenféle eret érint, kicsiket és nagyokat egyaránt; így vérrögöket találunk a kis és nagy erekben is. A 4.4 (D) ábra egy nagyobb érben lévő vérrögöt mutat; több kisebb érben lévő vérrög látható a 4.5. ábrán, amely Roncati és munkatársai [121] esetjelentéséből származik, és a tüdő szöveti metszeteit mutatja. Az ábra (B) panelén egy nagy limfocita-halmazt is láthatunk magában a tüdőszövetben. Hasonló megfigyeléseket tett Burkhardt professzor is.

Aye és munkatársai [122] a COVID-19 vakcinázást követően 35 szívinfarktusos esetet vizsgáltak; közülük 31-en kaptak mRNA-vakcinát. Ezen esetek többsége az injekció beadását követő 24 órán belül következett be. Ugyanez igaz a Sung és munkatársai [123] által közölt két esetre is; mindkét beteg Moderna vakcinát kapott. Kawamura és munkatársai [124] egy másik esetről számolnak be a Pfizer vakcinával kapcsolatban. A korai manifesztáció a VAERS adatbázis [125] által gyűjtött adatokban is látható; hogy ez mennyiben köszönhető az ilyen korai esetek preferenciális jelentésének, jelenleg nem ismert. A Burkhardt professzor által áttekintett boncolásokban szintén gyakori megfigyelés volt a szívinfarktus, leggyakrabban a szívkoszorúerek gyulladásával összefüggésben.

Kolahchi és munkatársai [126] a COVID-19 vakcinázással összefüggésben áttekintést tettek közzé az akut ischaemiás stroke-ról - azaz az agyi artéria elzáródása miatt bekövetkező stroke-ról. Míg a beszámoló-



4.5. Ábra: Vérrögök a tüdőszövetben. (A): egy vérrög elzár egy kis artériát a tüdőben. Az ér falán vaszkulitisz jelei láthatók. (B): Több tüdőér elzáródása trombusok által. A barna pigment immunhisztokémiai festés eredménye, amely a 4-es trombocita faktort mutatja ki, jelezve, hogy a vérrögök trombocitákban gazdagok. A középponttól jobbra lévő kék felhő nagyméretű limfocita-infiltrátum. Az ábra Roncati és munkatársai [121] alapján készült.

jukban szereplő 43 beteg többsége adenovírus-vektor vakcinát kapott, nyolc olyan beteg is volt, aki mRNS-vakcinát kapott. Figyelemre méltó, hogy e nyolc beteg közül ötnél már az első vakcina beadása után stroke alakult ki, amit valószínűleg a már meglévő természetes immunitás is elősegített (vö. 3.3. szakasz).

Egy másik gyakori, vérrögekképződéssel összefüggő agyi rendellenesség a vénás szinusz trombózis; itt nem artéria, hanem egy nagy véna trombusa zárja el a vénát. Az ischaemiás stroke-hoz hasonlóan ezt a betegséget is gyakrabban figyelték meg a vírusvektoros vakcinákkal kapcsolatban, de vannak esetjelentések mRNS-vakcináció után is [127–130].

Arteriális és vénás elzáródásokról számos más anatómiai helyen is beszámoltak; Ahn és munkatársai [131] például a vena cava inferior trombózisáról számoltak be, tüdőembóliával járó esetről egy olyan fiatal betegnél, aki Moderna mRNS-vakcinát kapott. Scendoni és munkatársai [132] egy idős, de egyébként egészséges nőt írtak le, akinél a Pfizer vakcina beadását követően hasonló manifesztáció alakult ki. A gyomor-bél traktuson belüli többszörös artériás elzáródás drámai, végül halálos kimenetelű esetéről számoltak be Lee és munkatársai [133]. Súlyos következményekkel járó artériás és vénás elzáródások több esetét találta Burkhardt professzor is boncolási sorozata során.

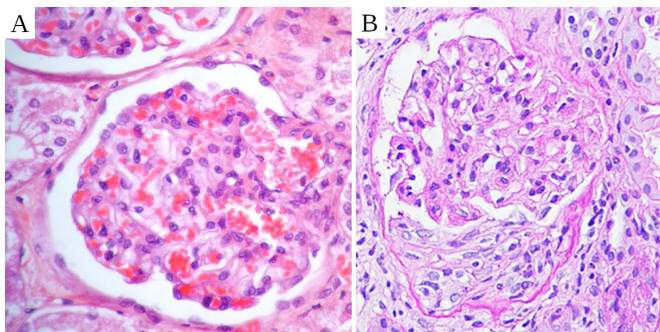
4.3.5. A vaszkulitisz változékonysága. A fentiekben láttunk példákat az erek belső rétegét érintő gyulladásra - amely különösen valószínűsíti a vérrögök kialakulását -, valamint a nagy artériák izmos középső rétegét (a médiumot) érintő gyulladásra, amely disszekcióhoz és repedéshez vezethet. Más esetekben a gyulladás elsősorban az ér legkülső rétegére (adventitia) összpontosulhat. Egy betegnél, különböző helyeken, mindhárom érréteg érintett lehetett. Burkhardt egy vagy több érrétegben talált vaszkulitist az összesen 29 beteg közül 24 elhunyt betegnél, akik kizárólag mRNS-vakcinát kaptak, és az összesen 43 vakcinázott beteg közül 37-nél.

A vaszkulitist kiváltó patogenetikai mechanizmus is némileg változó. Az immuntámadást elsősorban a limfociták végezhetik, de dominálhatnak az antitestek és a komplement rendszer is. Az utóbbi esetben neutrofil vagy eozinofil granulociták és makrofágok (histiociták) kifejezett infiltrációja is megfigyelhető. Nem ritka a vegyes infiltráció, amely mindezen gyulladásos sejttypusokat tartalmazza.

Egy másik lehetséges változat az IgA-vaszkulitisz. Ez az autoimmun betegség egy sajátos formája, amelyben az immunglobulin A, az egyik fő antitestváltozat (lásd a 2.7. szakaszt) autoantigénként funkcionál. A betegségre genetikailag hajlamos egyéneknél az IgA ellen irányuló autoantitestek képződését mikrobiális fertőzések vagy oltások válthatják ki [134]. Az IgA-ból és az ellene termelődő autoantitestekből álló keringő immunkomplexek lerakódhatnak a vesében, különösen a vese glomerulusaiban, amelyek a vizelettermelés első lépéseként a vérplazma laterális áramlású szűrését végzik. Az eredmény IgA nefropátia lesz. Az egyes glomerulusokat körülvevő, normálisan folyadékkal teli térben kóros sejtburjánzás lesz látható (lásd a 4.6. ábrát). A szűrőapparat ebből eredő funkcionális károsodása miatt vesejtek vagy plazmafehérjék jelenhetnek meg a vizeletben.

Az IgA-vaszkulitisz másik megnyilvánulása, amely önmagában vagy a nefropátiával együtt jelentkezhet, a jellegzetes bőrkiütések, amelyekben a sérült kis erekből a bőr kötőszöveti rétegébe szivárgó vér látható. Két ilyen esetről, amelyek mRNS-vakcinációt követően fordultak elő, Nakatani és munkatársai [135] és Sugita és munkatársai [136] számoltak be.

4.3.6. A tüskefehérje toxicitásának szerepe a vaszkulitiszben és a véralvadásban. Eddig a patogenezis tárgyalása során a tüskefehérjére,

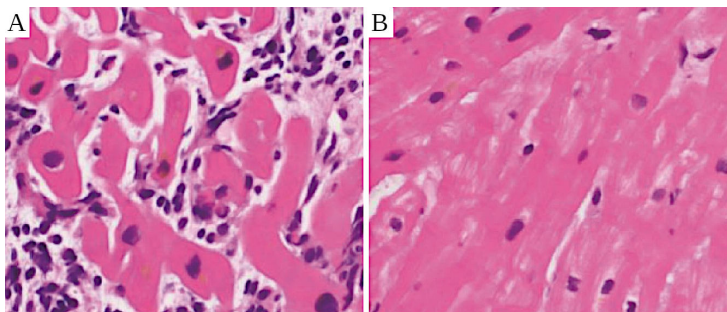


4.6. Ábra: IgA nefropátia az mRNS vakcinázást követően. (A): normális glomerulus [110]. Tekervényes arteriolából áll, amelynek falai ultraszűrőmembránként működnek. A szűrletet a Bowman-kapszula által körülvelt üres térben fogja fel. (B): egy glomerulus IgA nephropathiában mRNS vakcinációt követően [135]. A Bowman-kapszula alsó harmadát a gyulladás következtében proliferáló sejtek töltik ki.

mint idegen antigénre adott immunválaszra összpontosítottunk. Emellett azonban a tüskefehérje belső toxicitással is rendelkezik. Figyelemre méltóan sokféle toxikus tevékenységet tulajdonítottak neki, beleértve például a vér-agy gát sérülését [137, 138] és a DNS-javítás gátlását [139].² Az érkárosodással összefüggésben azonban a fő gondot a tüskefehérjének az ACE2-receptorhoz való kötődése jelenti, amely számos sejttypuson előfordul, beleértve az endotélsejteket és a vérlemezkéket is. Az ilyen kötődés gátolja magának az ACE2-nek az enzimaktivitását, ami elősegíti a véralvadást és esetleg a gyulladást is [109].

Amint azt a 3.2. szakaszban tárgyaltuk, a tüskefehérje S1 fragmentuma az mRNS-vakcináció után néhány napig kimutatható a véráramban; ezután a szintek gyorsan csökkennek, ahogy a fehérje elleni antitestek megjelennek [76, 144]. Feltehetően ezek az antitestek nemcsak a keringő tüskefehérje kimutatását, hanem annak aktivitását is gátolják. Így a legvalószínűbb az, hogy a vakcinázást követő néhány napon belül bekövetkező mellékhatások közvetlen okozati összefüggésben vannak a tüskefehérje toxicitásával, különösen azoknál a betegeknél, akik az első vakcinainjekciót kapták, és akiknek nem volt már meglévő termé-

² A *Viruses* című folyóirat honlapján, ahol a Jiang és Mei [139] által idézett tanulmányt publikálták, a „retracted” (visszavont) jelzővel van ellátva. A „visszavonás” tudományos indoklása azonban nem meggyőző; valószínűleg a színpadok mögötti politikai nyomás hatására történt. Több hasonló eset is előfordult már, hogy tudományosan megalapozatlanul „visszavonták” a COVID-dal kapcsolatos cikkeket [140–143].



4.7. Ábra: Szívizom biopsziák egy szívizomgyulladásos esetből az mRNS vakcinázást követően. (A): az akut stádiumban (8 nappal a vakcinázás után) a szívizomsejtek között limfociták és egyéb gyulladásos sejtek láthatók. (B): 58 nappal a vakcinázás után a gyulladás visszahúzódott. A képek Koiwaya és munkatársai [145] alapján készültek.

szetes immunitásuk. A szívinfarktus és a stroke különösen gyakori ebben az időszakban. Azok a nemkívánatos mellékhatások, amelyek a tüskefehérjére adott immunválasz kialakulása után jelentkeznek, legnagyobb valószínűséggel főként az immunválasznak köszönhetőek.

4.4. Az immunrendszer támadása a szervspecifikus sejtek és szövetek ellen

Bár a vaszkulitisz és a véralvadás bármelyik szervet károsíthatja, vannak bizonyítékok a szervspecifikus sejtek közvetlenebb károsodására is. Egyes esetekben ez a károsítás a tüskefehérje ilyen szervspecifikus sejtekben való kifejeződéséhez kapcsolódik; példák erre a szív- és vázizomzat izomsejtjei, a lépben lévő limfociták és az agyban lévő glia-sejtek. Eddig azonban csak nagyon kevés publikált esettanulmányban tettek kísérletet arra, hogy a tüskefehérjét kimutassák mRNS-vakcinák által károsított betegekből származó szövetmintákban. Ennek megfelelően a legtöbb szerv esetében jelenleg nem ismert, hogy a szervspecifikus sejtek milyen mértékben expresszálhatják a tüskefehérjét. A vaszkulitiszhez hasonlóan, a vakcina révén okozott gyulladás által kiváltott valódi autoimmunitás szintén hozzájárulhat a szervkárosodáshoz.

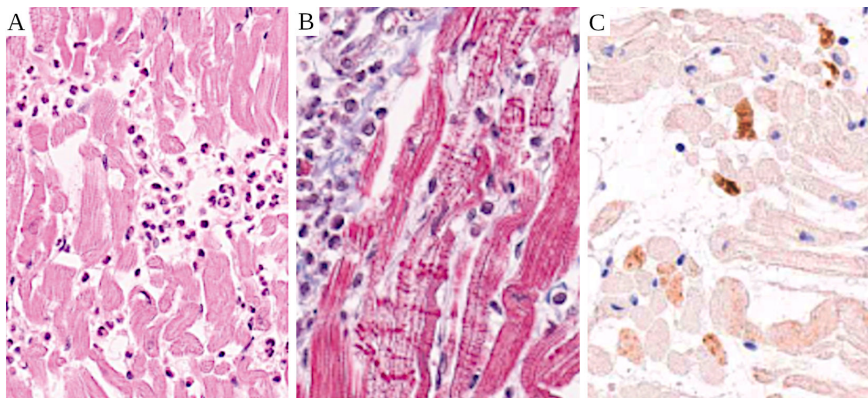
A következőkben néhány jelentős és tanulságos patológiai vizsgálatot tárgyalunk - a teljességre való törekvés nélkül - olyan szerveken, amelyek érintettségét többször is megfigyelték.

4.4.1. Szívizomgyulladás. Baumeier és munkatársai [146] szívizomgyulladásos betegek szívbiopsziáiban dokumentálták tüskefehérje expresszióját szívizomsejtekben COVID-19 vakinációt követően. Mind az mRNS, mind az adenovírus alapú vakinákat megtalálhatjuk a bejelentett esetek között. A Baumeier és munkatársai által jelentettnél szélesebb körű és erősebb expressziót mutattak ki Burkhardt és munkatársai egy még nem publikált tanulmányban, halálos kimenetelű myocarditisből származó szövetmintákban. Itt a nukleokapszid expressziót is megvizsgálták, de negatívnak találták, ami megerősítette, hogy a tüskefehérje expresszióját a vakinázás okozta.

A vasculitishez hasonlóan a myocarditis szövettani képe is meglehetősen változatos. Az izomszövetben látható gyulladásos sejtek jellemzően többféle formát tartalmaznak. Egyes esetekben a limfociták dominálnak (lásd a 4.7. ábrát), míg más esetekben főként granulociták és histiociták (lásd a 4.8. ábrát). Több esetben is beszámoltak az eozinofil granulociták erőteljes jelenlétéről [147, 148].

A limfociták, amennyiben jelen vannak, túlnyomórészt T-sejtek. Ezek közül legalább egy esetben a citotoxikus T-sejtek voltak túlsúlyban, amint a CD8 sejtfelszíni antigén kifejeződéséből kitűnik [60]. A túlnyomórészt granulocitákat és histiocitákat mutató gyulladásos infiltrátum összeegyeztethető egy olyan immunválasszal, amelyet elsősorban az antitestek és a komplement rendszer vezérelnek, mivel mindkettő kemotaktikus (azaz vonzó) jeleket ad a gyulladásos sejtek számára. Ezzel az értelmezéssel összhangban a Choi és munkatársai [149] által közölt eset nemcsak neutrofil granulocitákban és histiocitákban gazdag gyulladásos infiltrátumokat mutatott, hanem a komplementfehérjék aktiválódását és lerakódását is a sérült szívizomsejtek felszínén (4.8 (C). ábra).

A legegyszerűbb magyarázat erre az eredményre az, hogy ezek a sejtek kifejezték a tüskefehérjét; a tüskemolekulákhoz kötődő antitestek ezután kiváltották a komplement rendszer aktiválódását. Ebben az összefüggésben figyelemre méltó, hogy a komplement rendszer membrántámadása által keletkezett pórusok extracelluláris kalciumot engednek be a sejtbe. Az intracelluláris kalciumfelesleg a kontrakciós sávok nekrozísának elismert oka, ami a Choi és munkatársai által bemutatott szövettani képen (lásd a 4.8 (B). ábrát) kiemelkedő jellegzetesség volt. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy Choi és munkatársai nem kísérelték meg ennek a mechanizmusnak a bizonyítását, és nem

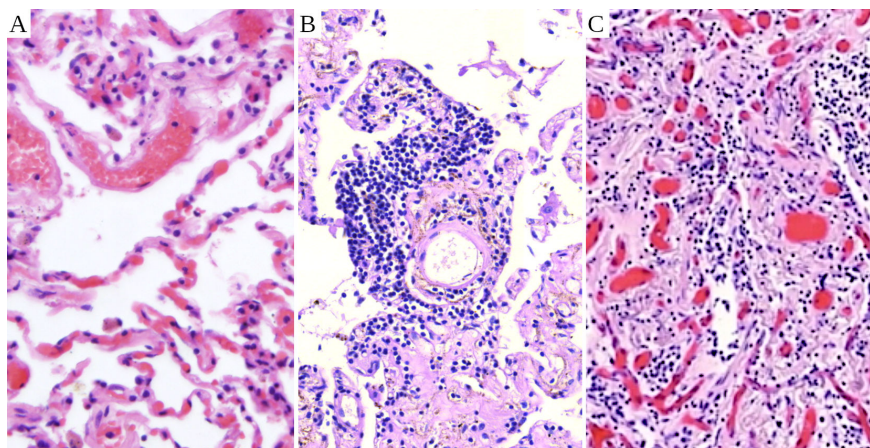


4.8. Ábra: Az mRNS-vakcinációt követő, gyorsleforduló, végzetes szívizomgyulladás esete (szövettani vizsgálat a boncolás után). (A): neutrofil granulociták és hisztiociták (makrofágok) infiltrálják a szívizomszövetet. (B): vízszintes vörös csíkok jelzik a szívizomsejtek sejthalálát (kontrakciós sávok nekrosisok). Masson trikrómfestés. (C): a komplement faktor C4 lerakódásai a szívizomsejteken (immunhisztokémia). Minden kép Choi és munkatársai [149] alapján készült.

nyilatkoztak arról a kérdésről sem, hogy hogyan történt a komplement-aktiváció.

A gyulladás hasonló mintázatról számoltak be Gill és munkatársai [150] az mRNS-vakcinációt követő két halálos kimenetelű szívizomgyulladásos esetben. Ezek a szerzők azt sugallják, hogy eredményeik „hasonlítanak a szív katekolamin-károsodására”. A „katekolaminok” kifejezés magában foglalja az epinefrint, a noradrenalint és a dopamint. A túlzott katekolamin-felszabadulással járó betegségek - különösen az epinefrint és noradrenalint termelő mellékvesék daganatai - valóban okozhatnak szívkárosodást, de a Gill és munkatársai által feltételezett kapcsolat gyenge, figyelembe véve a két korábban egészséges fiatal férfi halálos kimenetelét. Véleményünk szerint a Gill és munkatársai által közölt kóros leletek könnyebben magyarázhatók a tüskefehérjét kifejező szívizomsejteket ért, antitestek által közvetített immunrendszeri támadással. Ez a kérdés megérdemli, hogy jövőbeni szövettani vizsgálatok segítségével tisztázzák.

Egy nemrégiben bejelentett esetben, ahol encephalitis és myocarditis is előfordult, a szív gyulladásos elváltozásai főként a kis erekre összpontosultak, amelyekről szintén kimutatták, hogy tüskefehérjét expresszálnak [151]. Azonban még ott is, ahol ezek a kis erek nem vol-



4.9. Ábra: Egészséges tüdőszövet (A) és tüdőalveolitisz (B, C) mRNA vakcinázást (Moderna) követően. Az (A)-ban levegővel teli tereket (az alveolusok) látunk, amelyeket finom alveoláris szeptumok határolnak beágyazott, vérrel teli kapillárisokkal. Több, valamivel nagyobb ereit is látunk. A (B) panelen sűrű limfocita infiltrátumokat látunk. A szeptumokat fibrózis (hegszövet) vastagítja. A (C) panelen a fibrózis még előrehaladottabb, a levegővel teli terek szinte teljesen eltűntek. Az (A) panel a [110]-ból; a (B) és (C) panel Burkhardt professzor jóvoltából.

tak elzáródva, sérült izomsejteket írtak le, összehúzódnási sávokkal (vö. 4.8 (B) ábra). Ez azt mutatja, hogy a vaszkulitisz és a szervspecifikus sejtek közvetlen gyulladásos károsodása nem zárja ki egymást.

Összefoglalva, a vakcina által kiváltott szívizomgyulladás szövettani képe jelentős eltéréseket mutat. A limfocitás gyulladás leginkább a vírusok által okozott myocarditisre hasonlít, amelyek a génalapú vakcinák megjelenése előtt a betegség uralkodó okozói voltak. A komplement-aktiváció által vonzott granulociták és más típusú sejtek túlsúlyos infiltrációjával járó gyulladás megmagyarázható a tüskefehérje-expresszióra adott antitest-közvetített immunválasszal. A sejt- és szervkárosodásokról eddig rendelkezésre álló összesített bizonyítékok összhangban vannak a 2.2.1. szakaszban már vázolt főbb immunhatásmechanizmusokkal; azonban a gyulladás különböző mintázatainak hátterében álló immunológiai mechanizmusok teljes feltárásához további mélyreható vizsgálatokra van szükség.

4.4.2. Tüdőgyulladás (pneumonitis). A tüdő nemcsak a COVID-19 súlyos eseteiben [11], hanem az oltást követő mellékhatásokban is

kiemelkedően érintett. Az előbbi nem meglepő, mivel a SARS-CoV-2 egy légúti vírus. A vakcinázás esetén a gyakori érintettség egyik oka az lehet, hogy a tüdő képezi az első kapilláris ágyat, amellyel a vakcinarészecskék a véráramba jutás után találkoznak. Ráadásul a perifériás nagy vénákban kialakuló, majd leváló trombusok a véráramban a tüdőbe jutnak, ahol megrekednek; ezt nevezzük tüdőembóliának.

Burkhardt a 29 beteg közül 17 mRNS-vakcinált betegnél észlelt valamilyen formában tüdőérintettséget. Míg ezen esetek egy részét valóban embólia vagy a vaszkulitisz helyi megnyilvánulásai okozták, tizenegy esetben limfociták általi infiltrációt és magának a tüdőszövetnek a gyulladását észlelték. A nem fertőző ágensek által okozott gyulladásos tüdőbetegséget pneumonitisznek nevezik; ha a gyulladás középpontjában az alveolusok állnak, akkor az alveolitisz kifejezést is használják.

A fenti 4.5 (B). ábra már mutatott egy példát a limfociták által infiltrált tüdőszövetre. Burkhardt egyik esetét a 4.9. ábra szemlélteti. Ez a beteg egy 80 éves nő volt, aki 40 nappal a halála előtt kapta meg a Moderna vakcina két adagja közül a másodikat. A tüdőgyulladásán kívül ez a nő szívizomgyulladásban is szenvedett; mindkettő lehetett a halálának a fő oka. Az ábrán a tüdő limfocitákkal való bőséges beszűrődését látjuk. Láthatunk továbbá fibrózist, azaz a gyulladás által kiváltott hegszövet képződését, amely olyan mértékben megvastagította az alveolusok közötti szeptumokat, hogy azok között kevés levegővel teli tér maradt.

Az mRNS-vakcina által kiváltott tüdőgyulladás egy esetéről számoltak be So és munkatársai, hasonló, de valamivel kevésbé súlyos szövettani leletekkel a tüdőbiopsziában [152]. Fontos, hogy a betegük túlélte és meggyógyult a kortikoszteroidokkal történő kezelést követően. Shimizu és munkatársai [153] három klinikailag hasonló esetet írtak le, de nem végeztek biopsziát; jelentésükben csak radiológiai képeket mutatnak be.

A tüdő érintettségének egy sajátos formája, amelyről többször is beszámoltak mRNS-vakcinációt követően [154–156], a sugárzásból visszamaradt pneumonitis (előzetesen sugárkezelésből visszamaradt kórkép néven ismert). A besugárzás önmagában, nagy dózisban elegendő a pneumonitis kiváltásához, de ez jellemzően gyógyul, gyakran bizonyos fokú fibrózissal. Amikor az ilyen betegek ezt követően bizo-

nyos gyógyszereket kapnak, akkor a gyulladás kiújulhat a korábban besugárzott területen.

Az eddig ismert gyógyszerek, amelyek ezt az állapotot előidézik, többnyire citotoxikus rákellenes gyógyszerek. Újabban bizonyos monoklonális antitestek alkalmazása után is megjelent, amelyeket terápiásan a rákos sejtekkel szembeni immunválasz fokozására használtak [157]. Bár a mechanizmus, amellyel a COVID-19 mRNS-vakcinák ezt a meglepő reakciót okozzák, még tisztázásra vár, a hatás e vakcináknak az immunrendszerrel való kölcsönhatására utal, amelynek természete még nem ismert.

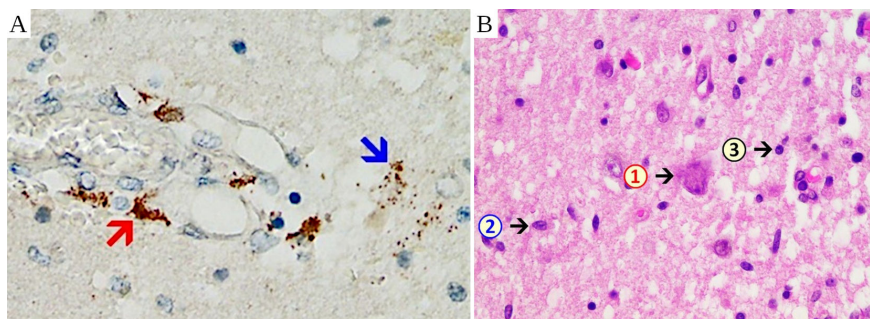
4.4.3. Agyvelőgyulladás (encephalitis). Az agyszövet két fő sejtípust tartalmaz, a neuronokat (idegsejteket) és a glia sejteket. Az idegsejtek természetesen központi szerepet játszanak az agyműködésben, de a glia-sejtek - egy heterogén csoport - számos nélkülözhetetlen támogató funkciót látnak el. Ezek egyike a vér-agy gát (BBB) kialakítása, amelyet az erek endotéliumaival közösen végeznek. A BBB védi az agyat számos, a véráram által szállított méréganyagtól. Az mRNS-vakcina nanorészecskékkel kapcsolatban azonban valószínűleg nem elégséges a hatása; erről részletesebben az 5.1.3. szakaszban lesz szó.

A COVID-19 vakcinázást követően az agyban megfigyelt károsodási formák hasonlítanak a más szerveknél is megfigyeltre: érgyulladás és -elzáródás, közvetlen immunrendszeri támadás és autoimmun betegség. Mi itt az utóbbi két patogenetikai mechanizmusra összpontosítunk.

4.4.3.1. A tüskefehérje elleni immunreakcióból eredő agyvelőgyulladás. Ha a vakcinarészecskéknek sikerül elhagyniuk az ereket, és a környező agyszövet sejtjeihez jutnak, akkor számítani kell arra, hogy az immunrendszer megtámadja és elpusztítja ezeket a sejteket. Hogyan lehetne bizonyítani, hogy ez megtörtént egy adott agyvelőgyulladásos esetben? A következő kritériumok alapján egy ilyen diagnózis legalábbis nagy valószínűséggel állítható fel:

1. a vakcina beadását követő napoktól néhány hétig tartó klinikai manifesztáció;
2. limfociták és más gyulladásos sejtek kimutatása az agyszövetben;
3. a gyulladásos góciókban a tüskefehérje kimutatása.

Meg kell jegyezni, hogy a 2. és 3. kritérium csak szövettani vizsgálatokkal teljesíthető. Az agy esetében ezeket általában csak a boncolás



4.10. Ábra: Nekrotizáló agyvelőgyulladás esete mRNA vakcinázást követően.

(A): A SARS-CoV-2 tüskefehérje kimutatása immunhisztokémiai módszerrel, egy kis ér falában (piros nyíl) és a környező agyszövet több glia-sejtjében (kék nyíl). (B): encephalitikus fókusz (HE festés). 1: nekrotikus idegsejt; a sejtmag eltűnt. 2: mikroglia sejt; ez a sejtípus a szokásosnál nagyobb arányban fordul elő. 3: egy limfocita. A képek Mörz [151] eseteirásából adaptálva.

után végzik el, mivel az e szerven végzett biopsziák természetesen különösen nagy nehézségekkel járnak.

Bár ez a mechanizmus nagyon is fontos lehet, az ezt alátámasztó bizonyítékok egyelőre csekélyek, mivel a patológusok nem keresték azokat. A közelmúltban azonban megjelent az első olyan eseteírás, amely megfelel a fenti kritériumoknak [151]. A 4.10. ábra néhány eredményt reprodukál. Ez a nagyon aprólékos vizsgálat a 4.3.1. szakaszban tárgyalt nukleokapszid negatív kontroll alkalmazásával azt is kizárta, hogy a tüskefehérje kimutatott expresszióját magával a vírussal való fertőzés okozta volna, és nem a vakcinázás.

A szóban forgó beteg eredetileg az AstraZeneca adenovírus alapú vakcinájából kapott egyetlen injekciót, majd a Pfizer mRNA-vakcinájából két injekciót. Az utolsó injekciót hét hónappal az első után és három héttel a halál beállta előtt adták be. Az agyi kapillárisokban és a környező glia-sejtek egy részében is kimutatható volt a tüskefehérje markáns expressziója, amelyet valószínűleg elsősorban az mRNA-vakcina legutóbbi adagja okozott. Meg kell jegyezni, hogy bár a neuronok sejtpusztuláson mentek keresztül, mégsem mutatták ki közvetlenül a tüskefehérje expresszióját. Három lehetséges magyarázat látszik:

1. a neuronok kifejezték a tüskefehérjét, és ezért az immunrendszer közvetlenül megtámadta őket, de megsemmisülésük meggátolta a tüske észlelését;

2. a neuronok kifejezték a tüskefehérjét, de az antigén expressziója a felszínen többnyire MHC1-hez kapcsolódó peptidek formájában történt; vagy
3. a neuronok nem expresszálták a tüskefehérjét, és nem közvetlenül támadták meg őket, hanem inkább a gyulladás általános kiterjedésének következtében pusztultak el.

A második alternatíva kitaláltnak tűnhet, de egy májszöveten végzett vizsgálat elvileg alátámasztotta (lásd a 4.4.6. szakaszt). Érdekesnek tűnik további vizsgálatokkal meghatározni érvényességét az agyszövetre vonatkozóan.

4.4.3.2. Autoimmun agyvelőgyulladás. Ebben a patogenetikai mechanizmusban az agyvelőgyulladás és az oltás közötti kapcsolat kevésbé közvetlen: a vakcina először gyulladást vált ki, amelynek nem feltétlenül kell közvetlenül az agyat érintenie; és e gyulladással összefüggésben nemcsak a tüskefehérje, hanem a szervezet egy vagy több saját fehérjéje vagy más biomolekulája (autoantigének; lásd a 3.4. szakaszt) ellen is immunválasz indul. Az immunrendszer ezután megtámadhatja ugyanezeket az autoantigéneket az eredetileg nem érintett célszervekben, amelyek közé tartozhat az agy is, és itt is gyulladást válthat ki.

A klinikai tünetek, valamint a rutin módszerekkel kapott boncolási eredmények valószínűleg nagyon hasonlóak lesznek, mint a tüskefehérjére adott közvetlen immunreakció esetén. Hogyan dönthetnénk el tehát, hogy az agyvelőgyulladást a tüskefehérje vagy inkább egy autoantigén váltja-e ki? Valódi autoimmun encephalitis esetén a következő leletekre kell számítani:

1. a szóban forgó autoantigénnel szembeni autoantitesteknek kimutathatónak kell lenniük a vérmintákban;
2. a tüskefehérje nem mutatható ki a gyulladásos elváltozásokban;
3. az oltással való időbeli kapcsolat kevésbé szoros lehet, mivel az autoantigének folyamatosan termelődnek a szervezetben.

Jarius és munkatársai [158] autoantitest-pozitív agyvelőgyulladás esetéről számoltak be egy olyan betegnél, aki kezdetben két adag AstraZeneca adenovírus alapú vakcinát kapott, majd egy adag Pfizer mRNS-vakcinát. Ennél a betegnél az autoantigén egy, az agyban kifejeződő fehérje, a myelin oligodendrocyta glikoprotein (MOG) volt.

Ezek a szerzők áttekintést adtak húsz korábban bejelentett esetről is, amelyekben ugyanez az autoantigén szerepelt. Ezek közül három esetben mRNS-vakcinát alkalmaztak, míg a fennmaradó tizenhét eset az AstraZeneca vakcinájához kapcsolódott. Mivel ezen esetek egyike sem volt halálos kimenetelű, a gyulladásos agyi elváltozásokban a tüskefehérje expressziójának pozitív vagy negatív szövettani bizonyítékát nem volt lehetséges kimutatni, de ez nem is volt elvárható.

Asioli és munkatársai [159] négy agyvelőgyulladásos esetről számoltak be, amelyekben az LGI1 fehérje elleni autoantitesteket mutattak ki. Ezek közül három eset, amelyek mind ugyanabból az olasz városból (Bologna) származtak, mRNS-vakcinák beadása után következett be. Egy különösen feltűnő esetről, amely agyi gyulladással járt, Poli és munkatársai számoltak be [160]. Ennél a betegnél egyszerre három különböző autoimmun betegség alakult ki - demielinizáló agyvelőgyulladás, myasthenia gravis és pajzsmirigygyulladás. Nem mutattak ki azonban olyan specifikus autoantitesteket, amelyek ebben az esetben az agyvelőgyulladásért felelősek lettek volna.

4.4.3.3. Antitest-negatív autoimmun agyvelőgyulladás. Ezt a diagnózist több, mRNS-vakcinák beadását követő agyvelőgyulladásról szóló esetbeszámolóban is felállították [161–163]. Minden bizonnyal ésszerű feltételezni, hogy néhány ilyen esetet azonosítatlan autoantigének okozhattak. Másrészt szövettani vizsgálat nélkül gyakran lehetetlen eldönteni, hogy egy adott esetet egy ismeretlen autoantigén vagy a vakcinában kódolt tüskefehérje elleni immunreakció okozott-e.

Összességében, bár mind a tüskefehérjére adott közvetlen immunválasz, mind a valódi autoimmunitás bizonyítottan az oltás utáni agyvelőgyulladás oka lehet, a betegség általános előfordulási gyakoriságához való hozzájárulásuk nem állapítható meg a rendelkezésre álló korlátozott bizonyítékok alapján.

4.4.4. Májgyulladás (hepatitisz). A legtöbb más belső szervhez képest a májat meglehetősen gyakran érinti gyulladás, amely előfordulhat fertőző vagy nem fertőző okokból. A különböző formák rövid áttekintése hasznos háttérrel nyújt az mRNS-vakcinák által kiváltott májgyulladás bizonyítékainak megítéléséhez.

4.4.4.1. Vírusos hepatitisz. Számos hepatitiszvírus létezik, amelyek vagy szájon át (leggyakrabban a hepatitisz A vírus), vagy szennyezett vérrel vagy tűkkel (hepatitisz B és C vírus) terjednek. A hepatitisz A

általában akut és önszabályozó. A hepatitisz B és C is lehet átmeneti, de egyes betegeknél krónikus lefolyású, amely egészen májzsugorodásig és szervi elégtelenségig fajulhat.

4.4.4.2. Toxikus hepatitisz. A máj központi szerepet játszik a gyógyszerek és mérgek metabolikus lebontásában. Az ezen lebontási utak mentén keletkező köztitermékek kémiai igen reaktívak lehetnek, és toxikus májgyulladást okozhatnak. A gyakorlatban a leggyakoribb eset az alkohol által kiváltott toxikus hepatitisz, amelynek lebomlása során acetaldehid keletkezik, mint reaktív köztes termék. A toxikus hepatitisz korai stádiumában általában reverzibilis a kiváltó kémiai anyag megvonásával.

4.4.4.3. Autoimmun hepatitisz. A májgyulladásnak ezt a formáját a májszövetben előforduló autoantigénekre adott immunreakció okozza. Általában több autoantigénről van szó, és ezekkel az autoantigénnel szemben antitestek találhatók a vérben. A szóban forgó autoantigének többsége nemcsak a májban, hanem más szövetekben is előfordul. Ennek ellenére a betegség jellemzően csak a májat érinti, aminek további, genetikai vagy külső tényezőkre kell visszavezethetőnek lennie.

A valódi autoimmun hepatitisz jellemzője az elhúzódó klinikai lefolyás - mivel a gyulladást nem egy vírus okozza, amelyet ki lehet irtani, sem egy gyógyszer, amelyet vissza lehet vonni, a betegség hajlamos elhúzódni és visszaesni.

4.4.4.4. Autoimmunitás vírusos és toxikus hepatitiszben. Bár elméletben a hepatitisz fenti formái okuk szerint pontosan besorolhatók, a gyakorlatban jelentős átfedések vannak. Ezt jól illusztrálja több olyan vizsgálat, amely nem sokkal a hepatitisz C vírus (HCV) felfedezése után jelent meg: a korábban autoimmun hepatitiszszel diagnosztizált betegek jelentős hányadánál most már HCV-t találtak, amelyet sok esetben a betegség okozójának tekintettek [164-166].

Korábban már tárgyaltuk, hogy a fertőző kórokozók hogyan segíthetik elő az autoimmun betegség kialakulását mind a szövetkárosodás, mind a keresztreakcióban lévő antigének révén (3.4.2. szakasz). A vírusos hepatitiszben a szövetkárosodás biztosan bekövetkezik. Amint fentebb említettük, a toxikus hepatitiszt reaktív gyógyszerlebontási intermedierek okozzák, amelyek szintén sejt- és szövetkárosodást okoznak. Ráadásul az ilyen köztitermékek kötődhetnek önazonos antigénekhez, amelyek ezáltal megváltoznak, és az immunrendszer

számára nem önazonosnak tűnnek. Ez aztán olyan immunválaszhoz vezethet, amely a kémiaiilag módosított antigén ellen irányul, de amely kiterjedhet a nem módosított önantigén előfutárára is. Így a vírusos és a toxikus hepatitisz számos esetében valamilyen autoantitestek is jelen vannak; de ezeket inkább következménynek tekintik, mint a megfigyelt gyulladás okának.

Ebből következik, hogy az autoantitestek kimutatása önmagában nem képes megbízhatóan megkülönböztetni a valódi autoimmun hepatitiszt a vírusos vagy gyógyszer okozta betegségformáktól. Továbbá a májsejtek elleni immuntámadás hasonló szövettani hatásokat eredményez, függetlenül attól, hogy azt saját, módosított saját vagy valódi nem saját antigének váltják-e ki.

4.4.5. Milyen hatással lehetnek az mRNS-vakcinák a májra? Az 5. fejezetben azt tárgyaljuk, hogy az mRNS-vakcinák az intramuszkuláris injekció beadása után hogyan oszlanak el a szervezetben. Egyelőre csak annyit jegyzünk meg, hogy az összes szerv közül a májban halmozódik fel a legtöbb vakcinarészecske szöveti egységnyi tömegre vetítve, eltekintve magától az injekció beadásának helyétől. Ilyen magas szöveti koncentrációban a vakcina nanorészecskéiben található szintetikus kationos lipidek valószínűleg sejt- és szövetkárosodást okoznak. A Pfizer [73, 55. o.] és a Moderna [167, 49. o.] állatkísérleteiben valóban megfigyelték a májsejtek károsodását; és az Európai Gyógyszerügynökség jelentése szerint [73] a Pfizer saját szakértői ezt kifejezetten a vállalat saját fejlesztésű és korábban nem vizsgált kationos lipidjének tulajdonították.

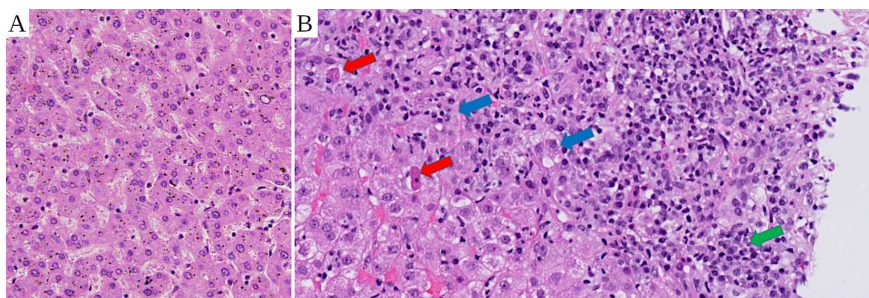
A fentiekben láttuk, hogy a hatékony immunválasz kiváltásához egyrészt egy nem specifikus „veszélyjelzésre“, másrészt egy specifikus antigénre van szükség (lásd a 2.2.2.1. szakaszt). A kationos lipidek citotoxikus hatása biztosíthatja a nem specifikus jelet [98]. Az mRNS tüskefehérjévé történő lefordítása természetesen hatékony célantigént biztosít. E két inger együttes hatása a májsejteket megtámadó erőteljes immunválasz. Az ezt követő gyulladás felerősíti a szövetkárosodást, és elősegíti a saját antigénekre adott másodlagos immunválaszt, azaz az autoimmunitást. Így a klinikai esetek legalább egy részében autoantitestekre számíthatunk.

Marad a betegség időtartamának kérdése. Bár a gyártók és a szabályozó hatóságok túlságosan optimisták voltak a vakcina mRNS-

expressziójának csak napokig tartó időtartamára vonatkozó előrejelzéseikkel (lásd a 3.2. szakaszt), az expresszióknak valóban átmenetinek kell lennie. Így, hasonlóan a toxikus hepatitiszhez, amely az azt okozó szer megvonásával megszűnik, a vakcina által kiváltott gyulladásnak is el kell tűnnie, amint az mRNS expressziója csökken. Továbbá arra számíthatunk, hogy a gyulladás reagálni fog az immunszuppresszív, kortikoszteroidokkal történő kezelésre, ahogyan ez a toxikus hepatitisz, valamint a vakcina által kiváltott encephalitis és pneumonitis néhány bejelentett esetében is történt (lásd fentebb).

4.4.6. A vakcina mRNS expressziójának bizonyítéka az oltás utáni hepatitiszben. Az oltást követő hepatitiszről szóló publikált esetjelentések száma meglehetősen magas, de e tanulmányok többsége nem tartalmaz olyan molekuláris részleteket, amelyekből következtetni lehetne a patogenetikai mechanizmusra. Két esetjelentés kiemelkedik ebből a szempontból. Az első, amelyet Martin-Navarro és munkatársai publikáltak [168], a vakcina mRNS-ének in situ hibridizációval történő kimutatását írja le egy májbiopsziában. Az mRNS a vizsgált szövetmintában teljes egészében bőségesen megtalálható. A tanulmány nem kísérte meg a tüskefehérje mennyiségi mérését.

A második tanulmány [169] ott folytatja, ahol az első abbahagyta - bizonyítja a tüskefehérje kifejeződését ezekben a májsejtekben, de közvetve és egy érdekes csavarral: nem magának a tüskének a jelenlétét mutatja ki a májszövetben, hanem inkább a fehérjére specifikus citotoxikus T-limfocitákét (CTL); pontosabban egy bizonyos kis peptidre specifikusét, amely a tüskefehérje intracelluláris fragmentációjából keletkezik (lásd a 2.2.2.2. szakaszt). A szerzők immunhisztokémiai módszerrel is megpróbálták kimutatni az intakt tüskefehérje jelenlétét, de az eredmény negatív volt. Hasonló, hivatalosan nem publikált eredményt osztott meg korábban Prof. Burkhardt is egy előadásában, aki a májsejteken belül a tüske expressziójának legfeljebb gyengén pozitív jelét figyelte meg. Ezek az eredmények együttesen arra utalnak, hogy a májsejtek nem expresszálják nagy mennyiségben az ép tüskefehérjét, de a kifejezett mennyiség fragmentált töredékei elegendőek a specifikus CTL-ek vonzásához és aktiválásához. Az mRNS-vakcinák által kiváltott immunológiai sejt- és szövetkárosodás e könyvben felvetett kulcsfontosságú mechanizmusát tehát ezek a bizonyítékok alátámasztják.



4.11. Ábra: Autoimmun jellegű hepatitisz mRNS-vakcinációt követően. (A): egészséges májszövet metszete, referenciaként (adaptálva [110]-ből). (B): vakcinával kiváltott hepatitisz. Limfociták és plazmasejtek bőven vannak a felső és a jobb oldali rész közelében. Piros nyilak: sejtpusztuláson (apoptózis) áteső májsejtek. Zöld nyíl: plazmasejt (példa). Kék nyilak: májsejt rozetták (a gyulladás morfológiai markerei). A kép Vuille-Lessard és munkatársai közleménye [170] alapján készült.

4.4.7. Az mRNS-vakcina által kiváltott hepatitiszről szóló klinikai esetleírások. A COVID-19 vakcinázást követő hepatitiszről szóló esetjelentések száma igen nagy; az ilyen esetek áttekintését lásd [171–174]. Ezekben a beszámolókból sokan bemutatják a szövettani leleteket, amelyek összességében meglehetősen szabályosak és hasonlóak. A beszűrődő gyulladásos sejtek között limfociták, plazmasejtek és néha eozinofil granulociták is előfordulnak. Az infiltrátumok általában a portális véna ágai körül koncentrálnak, amely a vért a belekből a máj felé vezeti el. Egy reprezentatív példa a 4.11. ábrán látható.

A legtöbb jelentés „autoimmun hepatitisz”-nek könyveli el a leleteket, habár számos ilyen esetben az autoantitestek alig, vagy egyáltalán nem mutathatók ki, ami nélkül ez a diagnózis nem áll meg. Izagirre és munkatársai [173] például öt esetről számolnak be egyetlen kórházból, de csak egy esetben találtak egyáltalán autoantitesteket. Fimiano és munkatársai [175] egyetlen olyan esetről számolnak be, amelynél nagyon magas volt a SARS-CoV-2 elleni antitestek szintje, de a tiroglobulinon kívül más autoantitestet nem találtak, amely fehérje csak a pajzsmirigyben található, a májban nem. Bár előzetes diagnózisuk autoimmun hepatitisz, ami inkább gyógyszer okozta mint sem, legvalószínűbb azonban az immunrendszer támadása a tüskefehérjéket termelő májsejtek ellen. Feltételezzük, hogy ellenkező bizonyíték hiányában ez a magyarázat az autoantitest-negatív hepatitisz legtöbb más

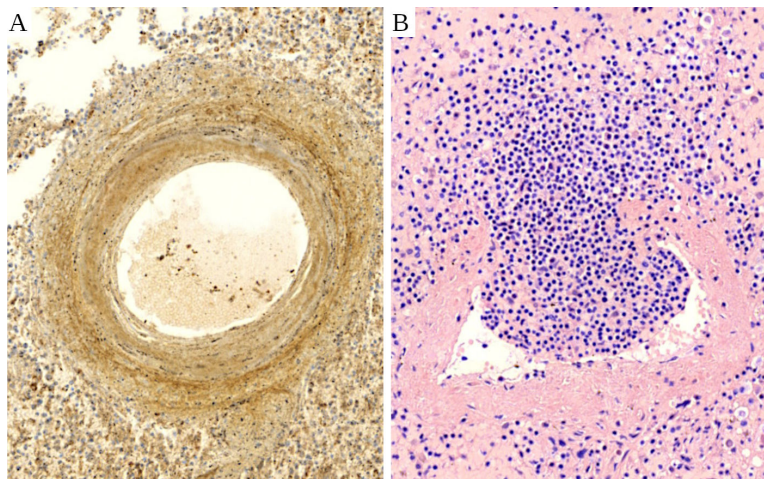
esetére is érvényes, és valószínűleg számos olyan esetre is, amelyekben csak az autoantitestek szűk spektrumát mutatják ki.

Efe és munkatársai [176] több klinikai központból származó, összesen 87, COVID-19 vakcinázást követő hepatitiszes esetről adtak áttekintést. Ezek közül 34-nél nem mutattak ki autoantitesteket. A klinikai lefolyás ezekben az esetekben valamivel enyhébb volt, mint azokban, amelyekben autoimmunitás bizonyított volt, de egyébként a klinikai és patológiai leletek spektruma hasonló volt. A szerzők azt találták, hogy a kortikoszteroid-kezelésre jól reagáltak és hosszútávon jó eredményeket értek el; ez egybevág a többi beszámolóval is. Meg kell említeni, hogy az Efe és munkatársai által közölt esetek többségét mRNS-vakcinák okozták, de 23%-uk az AstraZeneca által gyártott adenovírus alapú vakcina miatt következett be.

Bár a patogenetikai mechanizmusról szóló tárgyalások általában véve homályosak, a legtöbb jelentés elismeri a vakcinázással való kapcsolatot, még azokban az esetekben is, amelyekben autoantitesteket mutatnak. Néhány esetben azt, hogy a vakcina a kiváltó ok, az ismételt injekciókat követő ismétlődő hepatitiszrohamok támasztják alá; lásd például [169, 177, 178]. Összefoglalva tehát, a rendelkezésre álló, vakcinák által kiváltott májbetegségről szóló esetjelentésekből származó bizonyítékok szorosan illeszkednek a fentiekben kifejtettekhez, amelyek az mRNS-vakcinák elfogadott hatásmechanizmusából, valamint a májsejtekben való ismert felhalmozódásukból erednek.

4.4.8. Vesebetegség. A 4.6. ábra az IgA nefropátia egy esetét szemlélteti, amely a glomerulonefritisz egyik formája, azaz a vese glomerulusaira összpontosuló, autoimmunitás által okozott gyulladás. A vesegyulladás másik fő formája az intersticiális nephritis, amelyből Tan és munkatársai [179] egy esetet mutatnak be, amely az AstraZeneca adenovírus vakcina után fordult elő, Mira és munkatársai [180] pedig egy másikat, amelyet a Pfizer vakcinával kapcsolatban figyeltek meg.

Fenoglio és munkatársai [181] tizenhét esetben számoltak be biopsziával igazolt glomerulonefritisről, intersticiális nefritisről és a nefropátia egyéb formáiról a COVID-19 vakcinázást követően. Ezek közül tizenhárom olyan betegeknél fordult elő, akik mRNS-vakcinát kaptak. A tanulmány számos más vesebetegséggel kapcsolatos esetről szóló beszámolóra is hivatkozik. Egy másik klinikai központból származó hat esetből álló sorozatról számoltak be Schaubsluger és



4.12. Ábra: A lép vakcina által kiváltott vasculitise. A lép artériájának keresztmetszetei. (A): immunhisztokémia a tüskefehérje kimutatására. Erős expresszió figyelhető meg, némi eltéréssel az érfal koncentrikus rétegei között, amelyek így „hagymahéj” mintázatot alkotnak. Erős expresszió figyelhető meg a környező nyirokszövetben is. (B): HE festés. Nagy limfocitás infiltrátum látható, amely áttöri az artéria falát és elzárja a lument.

munkatársai [182]. Az egyes kórházakból származó ilyen nagy esetsorozatok arra utalnak, hogy a vakcinázást követő vesebetegség nem ritka.

4.4.9. A lép érintettsége. E mű írásakor a PubMed a vakcinázást követő lépinfarktusról csak egyetlen esettanulmányt talált [183], valamint számos olyan súlyos hemolitikus anémiáról vagy trombocitopéniáról szóló beszámolót, amely a lép eltávolítását tette szükségessé, de magának a lépnek a gyulladásos megbetegedéséről nem számoltak be. Prof. Burkhardt azonban több olyan egymáshoz hasonló esetet talált, amelyekben a lépben a vaszkulitisz nagyon szembetűnő tünetei voltak láthatóak, amelyek közül az egyiket a 4.12. ábra szemlélteti. Felmerül tehát a kérdés, hogy a vakcinával összefüggő halálesetek után hány boncoláskor vizsgálták egyáltalán kellő alaposággal a lépet.

4.4.10. Bőrtünetek. A COVID-19 mRNS-vakcinák beadása után különböző bőrbetegségekről számoltak be. A klinikai megfigyelések átfogó áttekintését Kroumpouzou és munkatársai adták, de szövettani adatok nélkül, [184]. Szövettani vizsgálatokat is tartalmazó tanulmányok a vaszkulitisz számos változatát találták [135, 185], valamint a bőr

legfelső rétegének, az epidermisznek és a bőr kötőszöveti támasztó rétegének, a dermisznek a gyulladásos infiltrációját is [186–188].

Számos jelentésben leírták a pemphigoid [184, 189] eseteit, amely egy autoimmun reakció, amely a felhámot a bőrhöz rögzítő, létfontosságú fehérjék ellen irányul, és amelynek megszakadása felhólyagosodást okoz. A pemphigoidot gyakran gyógyszerek okozzák, feltehetően a reaktív gyógyszer-metabolitok és a szóban forgó autoantigének reakciója révén, ahogyan azt fentebb a toxikus hepatitisz kapcsán tárgyaltuk (lásd a 4.4.4.2. szakaszt).

Bár a legtöbb bejelentett bőrtünet átmeneti és nem súlyos, mégis megérdemlik a diagnosztikai figyelmet. A bőrből minimális kockázattal és kis erőfeszítéssel biopsziát lehet venni. Az ilyen mintákban immunhisztokémiai módszerrel kimutatott tüskefehérje-expresszió és hagyományos festéssel kimutatott vaszkulitisznek befolyásolnia kell a vakcina által esetleg károsan érintett egyéb szervekre vonatkozó diagnosztikai megfontolásokat. A bőr például gyakran érintett a szisztémás lupus erythematosusban (SLE), amelyet mRNS-vakcinák és adenovírusvektor-vakcinák beadása után is többször megfigyeltek [190–192]. Az SLE általában glomerulonefritist okoz, de a vesén kívül más szerveket is érinthet.

4.4.11. Egyéb szervek. A fentieken kívül más szervekre vonatkozó szövettani jelentések viszonylag ritkák. Ez nem jelenti azt, hogy ezek a szervek nem lehetnek gyakran érintettek; Chee és munkatársai [193] például tizenkét esetben számoltak be Graves-kórról, a pajzsmirigy autoimmun betegségéről egyetlen szingapúri klinikáról; ezek mindegyike olyan betegeknél fordult elő, akik mRNS-vakcinát kaptak. Hasonlóképpen Caron [100] is áttekintette a pajzsmirigybetegségről szóló esetjelentések tekintélyes számát.

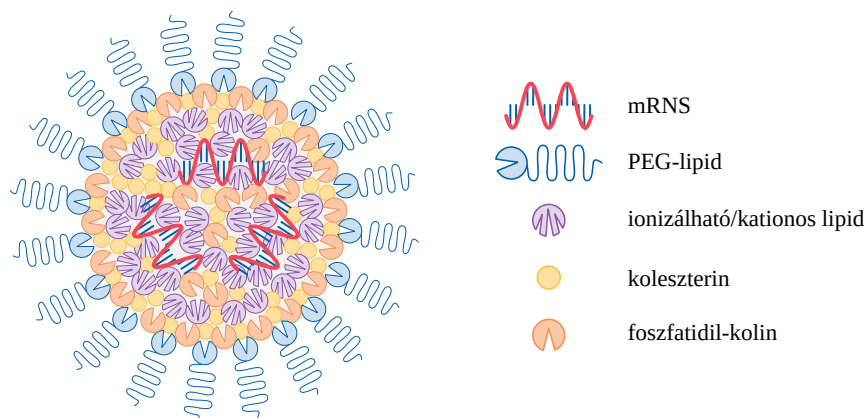
5 Az mRNS-vakcinák farmakokinetikája és a lipid nanorészecskék toxicitása

Az előző fejezetekben azokra az autoimmunológiai mechanizmusokra összpontosítottunk, amelyek révén az mRNS-vakcinák betegséget váltanak ki. Ezek a mechanizmusok lényegében azonosak a különböző szervekben; és mivel az erek nagymértékben érintettek, egyértelmű, hogy a betegség bármely szervben kialakulhat. Mindazonáltal a vakcina toxicitásának jobb megértéséhez fontos figyelembe vennünk, hogy a vakcinarészecskék a szervezetben hol halmozódnak fel a legmagasabb szintre, és mennyi ideig maradnak ott. Az ilyen jellegű kérdések a farmakokinetika tárgyát képezik, amellyel ebben a fejezetben foglalkozunk. Ezen kívül megvizsgáljuk az mRNS-vakcina toxicitásának további mechanizmusait is, amelyek az mRNS kifejeződésétől eltérő tényezőkből erednek.

Az mRNS-vakcinák farmakokinetikája és kémiai toxicitása is szorosan összefügg a lipid nanorészecskék tulajdonságaival, ezért itt kezdjük vizsgálódásainkat.

5.1. A lipid nanorészecskék szerkezete és működése

Az mRNS-vakcinákban alkalmazott lipid nanorészecskék összetételét az 5.1. ábra szemlélteti. Egy ilyen részecske négy különböző lipidkomponenst tartalmaz: két természetes (koleszterin és foszfatidil-kolin) és két szintetikus komponenst (lásd az 5.2. ábrát). A legkisebb mennyiségben egy szintetikus lipidet találunk, amely egy vízben oldódó polimerhez, a polietilén-glikolhoz (PEG) kapcsolódik, és amely a nanorészecske felületén helyezkedik el. A másik három lipid a nanorészecske belsejében található. A koleszterin és a foszfatidil-kolin a nanorészecske stabilizálására szolgál. A második szintetikus lipid ionizálható, ami azt jelenti, hogy kétféle elektromos töltésállapotban fordulhat elő. Közel semleges pH-nál, amely az extracelluláris térben és a citoszolban uralkodik, többnyire töltés nélküli lesz. Azonban savas környezetben ezek a lipidmolekulák hidrogénionokat (H^+) kötnek meg, és ezáltal pozitív



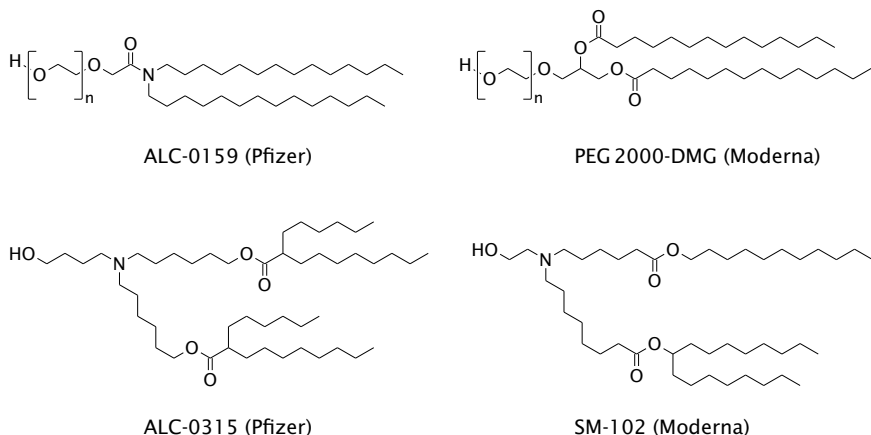
5.1. Ábra: Az mRNA lipid nanorészecske szerkezete. A részecske felületét szintetikus lipid borítja, amelynek a hidrofób (víztaszító) részéhez polimer polietilénlikol (PEG) kapcsolódik. A nanorészecske belsejében a negatív töltésű mRNA elsősorban a második típusú szintetikus lipiddel lép kölcsönhatásba, amely protonált (azaz H^+ ionhoz kötött) állapotban pozitív töltést hordoz. A koleszterin és a foszfatidil-kolin a természetben előforduló lipidek, amelyeket a stabilitás érdekében adnak hozzá a nanorészecskéhez.

töltésűvé válnak. Kölcsönös elektrosztatikus tasztításuk hatására a lipid nanorészecske szétesik, és az mRNA kiszabadul a lipid-burokból (lásd később).¹

5.1.1. A biomolekuláris korona kialakulása és szerepe a szervezet megtévesztésében. A vakcinában található lipid nanorészecskék egyik fontos jellemzője a „biomolekuláris korona” kialakulása, amely a szervezet néhány saját fehérjéjéből áll [194]. A folyamatot a PEG-hez kapcsolt szintetikus lipidmolekulák segítik elő, amelyek kezdetben a részecskék felületét borítják. Ez a fajta lipid vízben jobban oldódik a PEG miatt, mint a többi, ezért válik vízzoldékonnyá a nanorészecske. A PEG-íllt lipid leválhat a részecskékről, ami hidrofóbabb lipidek - azaz „zsírosabb” vagy víztaszítóbb lipidek - foltjait teszi láthatóvá. A hidrofób részek vonzzák a fehérjemolekulákat, amelyek szintén rendelkeznek bizonyos hidrofób felülettel (5.3. ábra).

Erre a szerepre jól megfelelnek az apolipoproteinek. Ezek a fehérjemolekulák, mint általában a lipoproteinek, a szervezet saját lipidszállító

¹ Az ionizálható lipidek azon molekulái, amelyek közvetlenül kölcsönhatásba lépnek a lipidrészecske belsejében lévő negatív töltésű mRNA-sel, valószínűleg még semleges pH-n is pozitív töltésűek.

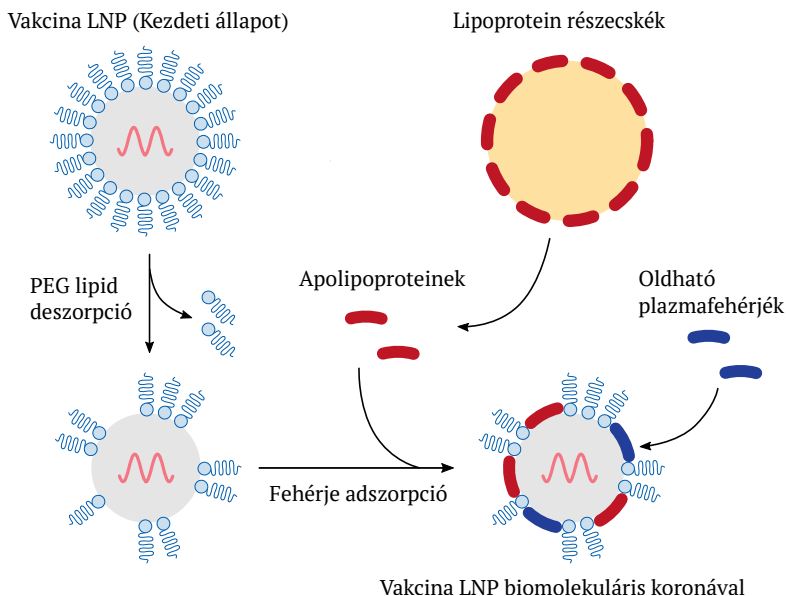


5.2. Ábra: A Pfizer és a Moderna COVID-19 vakcinákban található szintetikus lipidek molekulaszervezete. Minden egyes jelöletlen sarok egy hidrogénnel telített szénatomot mutat; az ilyen atomok nagy száma adja ezeknek a molekuláknak a hidrofób jellegét. Fent: a PEG-konjugált lipidek. A PEG polimer etilén-glikol-részekből áll, amelyek hidrofilek. Egy ilyen egység zárójelben látható; az n betű a körülbelül 45 ilyen egység ismétlődését jelöli. Alul: a kationos lipidek. A nitrogén (N) atomok képesek hidrogéniont (H^+) megkötni, és ezáltal pozitív töltést kapni.

részecskéinek a felszínén találhatók (5.4 (A). ábra). Megjegyezzük, hogy más plazmafehérjék, például albuminok, antitestek és C3 komplement-faktor is található a mesterséges liposzómák és lipid nanorészecskék felületén [194].

Az apolipoproteinek és a plazmafehérjék adszorpciója a vakcina lipid nanorészecskéin nem pusztán érdekesség. Az apolipoproteinek élettani funkciója az, hogy a lipoprotein-részecskék „címkéjeként” szolgálnak - ők irányítják a lipoproteinek sejtekbe és a sejtcsatlakozásokon, például az erek endotéliumán keresztül történő szállítását. Ennek megfelelően, amikor a vakcina lipid nanorészecskéi ilyen címkéket kötnek meg, a szerkezet azokat saját természetes lipoproteinjeihez hasonlóan felismeri és szállítja.

5.1.2. A lipoproteinek receptorközvetített endocitózisa és transzcytózisa. A természetes lipoproteinek célja a szövetek és sejtek zsírral és koleszterinnel való ellátása. Azok a sejtek, amelyeknek zsírra vagy koleszterinre van szükségük, receptorközvetített endocitózis útján felveszik ezeket a lipoprotein-részecskéket, majd teljesen lebontják

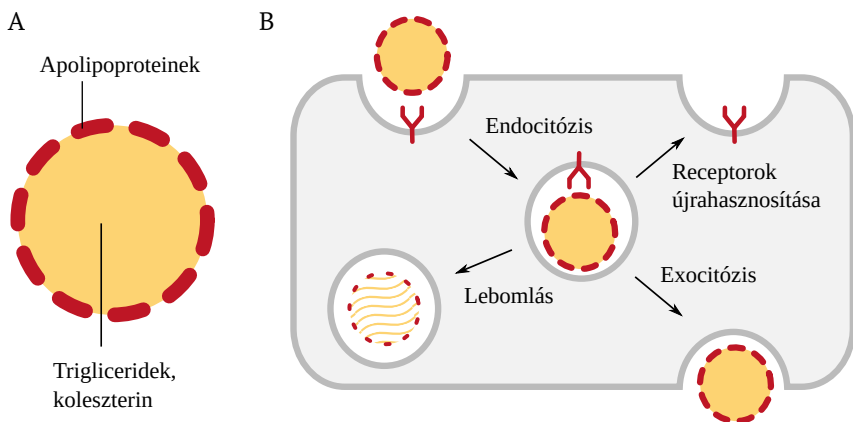


5.3. Ábra: Hogyan szerzik meg a vakcina lipid nanorészecskék „biomolekuláris koronájukat”. A felületileg elhelyezkedő PEG-lipid deszorpcióba kerülhet a részecskékből. Ezáltal más típusú lipidek válnak szabaddá, amelyek aztán a vérplazmában található különböző fehérjéket köthetnek meg. A lipid felszínhez kötődő fehérjék között az apolipoproteinek a leggyakrabban előfordulók, amelyek általában a szervezet saját lipidszállító részecskéihez, a lipoproteinekhez kapcsolódnak.

őket (5.4 (B). ábra). A zsírt és a koleszterint a sejtek szükségleteiknek megfelelően használják fel; az apolipoproteinek vagy aminosavakká bomlanak el, amelyek azután újra felhasználhatók lesznek, vagy exocitózis útján újra a véráramba kerülnek.

Az 5.4. ábra azt is mutatja, hogy az endocitózissal felvett részecskék esetleg exocitózissal újra kiszabadulhatnak. Ha az endocitózis és az exocitózis a sejt ellentétes oldalán történik, akkor transzcitózisról beszélünk. Ez az a mechanizmus, amellyel a lipoprotein részecskék áthaladhatnak az érrendszeri endotélsejteken, és ezáltal a keringés, illetve szöveteink és szerveink extravaszkuláris kompartmentje között mozoghatnak. Úgy tűnik, hogy ez nem korlátozódik a kapillárisokra, hanem az artériákban is előfordulhat [195–197].

5.1.3. A lipid nanorészecskék átjutása az érfalakon. Ugyanez a viselkedés figyelhető meg az apolipoproteineket a felületükön hordozó

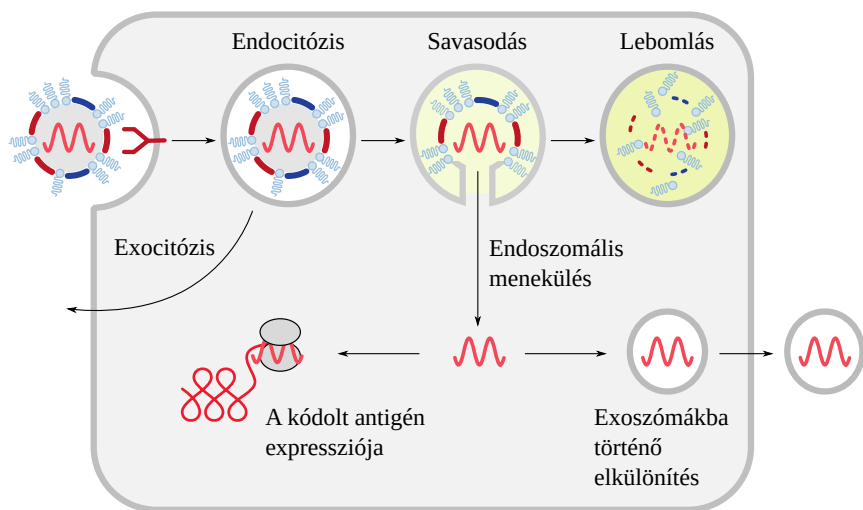


5.4. Ábra: A lipoproteinek receptor által közvetített endocitózisa.. (A): egy lipoprotein részecske szerkezete. A központban egy zsírcsepp van, amely triacilglicerint, koleszterint és néhány más lipidet tartalmaz változó arányban. A felszint különböző apolipoproteinek borítják. (B): Az apolipoproteineket a sejtek felszínén lévő receptormolekulák ismerik fel. Ennek a felismerésnek a hatására a sejt elnyeli és bekebelezi a részecskét, ami ezután vagy lebomlik vagy exocitózissal újra felszabadul.

vakcina nanorészecskék esetében is. Kucharz és munkatársai [198] arról számoltak be, hogy a lipid nanorészecskék képesek voltak átjutni az agyi erek falán, és az agyszövetbe jutottak be.² Vizsgálatukban a maximális transzlokációt a venulákban, azaz a kis vénákban észlelték, nem pedig a kapillárisokban vagy az artériákban. Hasonlóképpen, Hartl és munkatársai [199] arról számoltak be, hogy azok a polimer nanorészecskék, amelyeknek a felületéhez kovalensen egy specifikus apolipoproteint (ApoE) kötöttek, szintén képesek voltak kilépni a keringésből és bejutni az agyszövetbe.

Az olyan megfigyelések, mint amilyenekről Kucharz és munkatársai, valamint Hartl és munkatársai beszámoltak, meglehetősen figyelemre méltóak, figyelembe véve, hogy az agy vérerei általában kevésbé átteresztőek az oldott anyagokkal és részecskékkel szemben, mint más szervek. Azokat az anatómiai és biokémiai jellemzőket, amelyek korlátozzák az anyagok szállítását a vérerekből az agyszövetbe, együttesen vér-agy gátnak nevezik [200, 201]. A lipid nanorészecskék in vivo

² Bár Kucharz és munkatársai nem dokumentálták az apolipoproteinek szerepét, a felhasznált részecskék olyan összetételűek voltak, amelyek in vivo biomolekuláris korona kialakulását idéznék elő.



5.5. Ábra: Az mRNA-vakcinarészecskék sorsa a sejten belül. A sejt által felvett vakcinarészecske exocitózissal újra kiszabadulhat a véráramba, vagy az endoszómában maradhat, és követi a klasszikus endoszomális útvonalat, ami a korai, majd kései endoszómán keresztül a lizoszómába vezet. Az endoszóma érése folyamán a belső pH (proton koncentráció negatív logaritmusa) fokozatosan csökken, vagyis savasodik. Valószínűleg ez a folyamat segíti az mRNA kiszabadulását a lipidburokból, hasonlóan a valódi vírusok nukleinsav anyagának felszabadulásához. Az ép mRNA-molekulák, amelyek kijutnak az endoszómából, azonnal templákként viselkedhetnek a tüskefehérje szintézisben, vagy esetleg újra exoszómákba csomagolódnak, és kijuthatnak a sejtől. Az ilyen endoszómákat más sejtek felvehetik, amelyek aztán viszont kifejezhetik az antigént.

viselkedésével kapcsolatos kísérleti kutatások aránytalanul nagy részét a gyógyszerek vér-agy gáton keresztüli szállításának vizsgálata teszi ki, az ilyen részecskék más szervek szöveteibe történő transzportja sokkal kevesebb figyelmet kap. A lipid részecskék sejtbe jutásának megértése is a kutatások központjában áll. Felvetődik a kérdés, vajon átjut-e a lipid-nanorészecske az anyai és a magzati keringés közötti gáton, a méhlepényen belülré? Erre majd a kettős-szálú RNS magzatkárosító hatásainak tárgyalásakor térünk ki.

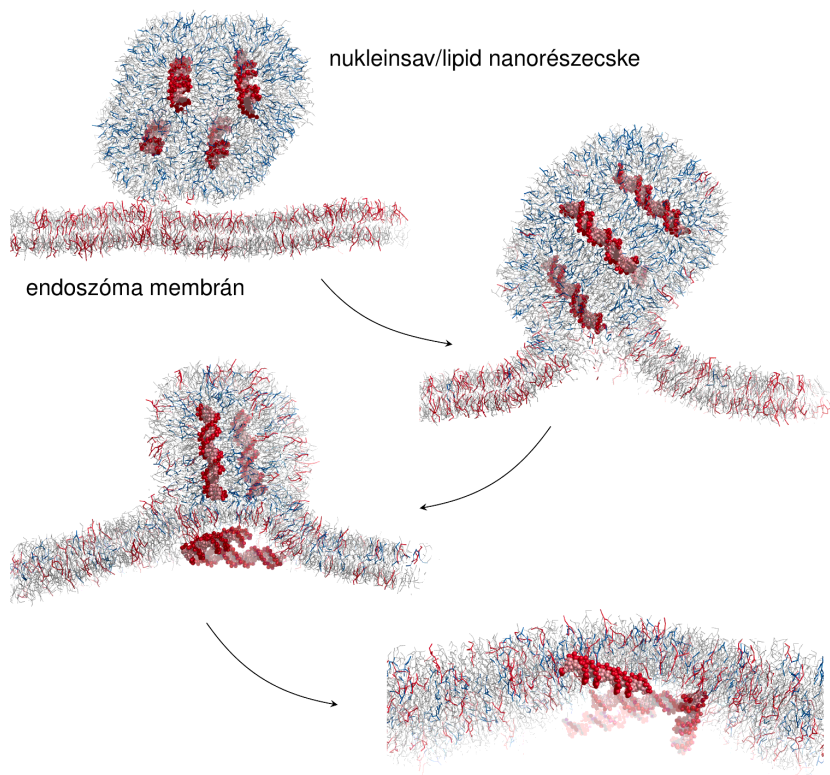
5.1.4. Az mRNA vakcinarészecskék intracelluláris sorsa. Bár a vakcina lipid nanorészecske biomolekuláris koronája megkönnyíti a receptorok által közvetített felvételét a sejtekbe, ez önmagában nem garantálja, hogy a benne lévő mRNA molekulák sikeresen kiszabadulnak és kife-

jeződnék. Schlich és munkatársai [202] számos kísérleti tanulmányt áttekintettek, amelyek szerint az mRNS-molekulák közül csak kis százaléknak sikerül kiszabadulnia az endoszómális kompartmentből, és expresszálni. Ezek az eredmények olyan lipid nanorészecskékre vonatkoznak, amelyek összetételükben hasonlóak, de nem azonosak a COVID-19 mRNS-vakcinákban használtakkal.

A vakcina mRNS különböző alternatív sorsát az 5.5. ábra szemlélteti. Az mRNS kiszabadulását az azt eredetileg magába záró kompartmentből - az endoszómából - a savasodás váltja ki. A sejt protonokat (H^+) pumpál az endoszómába, hasonlóan ahhoz, ahogyan a gyomor nyálkahártyáján belül bizonyos sejtek savat pumpálnak a gyomorba. A sav hidrogénionjai ezután a lipid nanorészecske ionizálható lipidmolekuláihoz kötődnek, amelyek ezáltal pozitív töltésűvé válnak. Ennek hatására ezek a lipidek szétszóródnak és elvegyülnek az endoszómát körülvevő lipidmembránnal, ami menekülési útvonalat teremt az mRNS számára a citoszolba (5.6. ábra). Másrészt a sav elősegíti mind a lipidek, mind az mRNS lebomlását az endoszómán belül; a lebomlás versenyez a felszabadulással.

Még azok az mRNS-molekulák is, amelyeknek sikerült épségben kikerülniük az endoszómából, az exoszómákba csomagolódva eltéríthetők, és így a sejtől kiszabadulhatnak. Ez megtörténhet az mRNS sejten belüli lefordítása előtt vagy után; továbbá az exoszómák összeolvadhatnak más sejtekkel, és eljuttathatják hozzájuk az mRNS-t. A kérdés az, hogy az 1-metil-pszeudo-uridin módosított RNS stabilitása mennyire nő meg. Az ismert, hogy transfer RNS-ben (tRNS) a pszeudó-uridin előfordul és a stabilitásuk nagyon nagy a módosítatlan RNS-ekhez képest. Az exoszómák tehát elősegíthetik az mRNS perzisztenciáját és terjedését a szervezetben még azután is, hogy az LNP-k lipidjei szétszóródtak, lebomlottak vagy kiválasztódtak; ezek fontos szerepet játszhatnak a COVID-19 mRNS-vakcinázott személyeknél megfigyelt hosszú távú tüskefehérje-expresszióban.³

³ Korábban már megjegyeztük, hogy a fehérjeexpresszió szintjét nagymértékben megnöveli az mRNS-ben lévő uridin metilpszeudouridinnel való helyettesítése (lásd a 2.8.3.2. szakaszt). Bár ezt általában a lebomlással szembeni ellenállással magyarázzák, az expresszió megfigyelt kinetikája [69, 70] egy másik magyarázatot sugall, nevezetesen, hogy a metilpszeudouridin-módosított mRNS hatékonyabban menekül az endoszómából a citoszolba.



5.6. Ábra: Egy DNS/lipid nanorészecske és az endoszóma membránjának összeolvadása a lipidmolekulák közötti elektrosztatikus erők hatására (számítógépes szimuláció). A lipid nanorészecske pozitív töltésű lipidjei (kék) taszítják egymást, de vonzzák az endoszóma membrán negatív töltésű lipidjeit (kékes-piros). Ahogy a kationos lipidek összeolvadnak a membránnal, a spirális nukleinsavmolekulák (piros) a citoszolba szabadulnak. Pymol programmal ábrázolva Bart Bruininks [203] által rendelkezésre bocsátott koordináták alapján.

5.2. Az mRNA-vakcinák farmakokinetikája

A lipid nanorészecskék fentebb vizsgált tulajdonságai nagyban befolyásolják a szállításukat és sorsukat az emberi szervezetben.

5.2.1. A modell-mRNA-vakcinák szervi eloszlása. Már megjegyeztük, hogy a vakcina lipid nanorészecskéinek szállítása hasonlíthat a lipoproteinekéhez, amelyek a sejteinket zsírral és koleszterinnel látják el. Minden sejtnak szüksége van némi koleszterinre, és a legtöbb sejtípus képes zsírt égetni. Mindazonáltal a különböző szervek sejtjei által fel-

vett és felhasznált lipoprotein-részecskék mennyisége nagymértékben eltér. A következő szervek különösen nagy mennyiséget vesznek fel:

1. A máj, amelynek központi szerepe van a lipoprotein anyagcserében. A szervezet összes lipoproteinjének nagy részét szintetizálja, és a felesleges lipoprotein-részecskéket is újrahasznosítja.
2. Szteroidhormonokat termelő endokrin mirigyek. Az ilyen mirigyek a koleszterint használják a hormonszintézis előanyagaként. Ide tartoznak a herék, a petefészkek és a mellékvesék.
3. A méhlepény. Lipoproteinre van szüksége mind a magzat ellátásához, mind a terhesség fenntartásához szükséges progesztin hormonok saját termeléséhez.
4. A szoptató emlőmirigyek. A lipoproteinekből zsírt és koleszterint vesznek fel, és újracsomagolják azokat, hogy az anyatejbe kerüljenek.

Ezt szem előtt tartva megérthetünk néhány megfigyelést az mRNS-vakcinák szervezeten belüli eloszlásáról. A kérdéssel kapcsolatban meglehetősen gyéren állnak rendelkezésre adatok, de van egy releváns állatkísérlet, amelyet a Pfizer végeztetett, és amelyet több ország egészségügyi hatóságainak nyújtott be [204].⁴

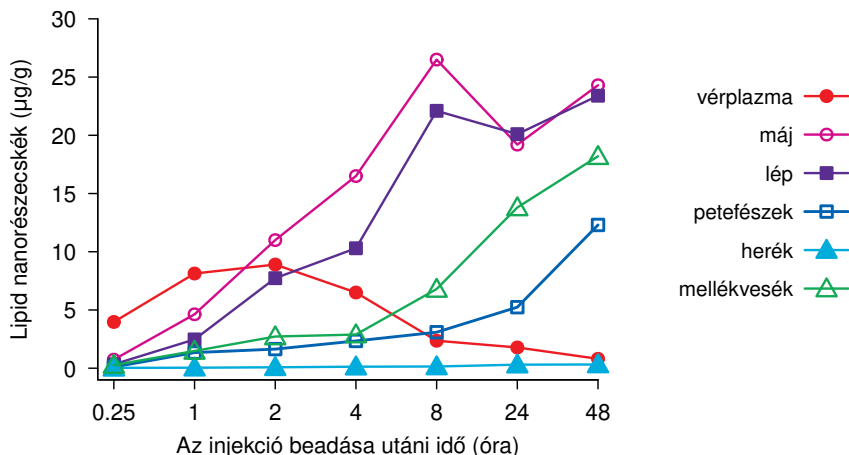
Ebben a vizsgálatban patkányoknak beadtak intramuszkulárisan egy olyan vakcinamodellt, amely a lipid nanorészecskékben a SARS Cov-2 tüskefehérjét kódoló mRNS helyett egy fehérjeenzimet, a luciferázt kódolta. E vakcina szervezeten belüli mozgásának nyomon követése érdekében a lipid nanorészecskékben lévő koleszterint radioaktívan jelölték. Az állatokat az injekció beadása után különböző időpontokban feláldozták, és e radioaktivitás mérésével határozták meg a vakcina mennyiségét a vérplazmában és a különböző szervekben.

Az 5.7. ábra összefoglalja a tanulmány legfontosabb megállapításait. A vakcina már tizenöt perccel az injekció beadása után kimutatható a véráramban. A szint a vérplazmában az első két órában emelkedik, majd csökken. Ezzel párhuzamosan a vakcina felhalmozódik a különböző szervekben. Megjegyezzük, hogy a legtöbb szervben ez a felhalmozódás az injekció beadása után 48 órával éri el a legmagasabb szintet, ami egyben a legutolsó adatpont is; nem tudjuk tehát, hogy

⁴A japán és az ausztrál szabályozó hatóságok később nyilvánosságra hozták ezen adatok egy részét [204–206]. Az FDA és az EMA nem tette, de a Pfizer vakcináról szóló értékelő jelentéseikből [72, 73] egyértelmű, hogy ők is látták e vizsgálat eredményeit.

5.1. Táblázat: A radioaktivitás átlagos koncentrációja (nemek együttesen) a szövetekben és a vérben egy egyszeri 50 µg mRNA/patkány intramuszkuláris dózis után. Az adatok a [204] 4. táblázatából származnak.

Minta / Idő	Teljes lipidkoncentráció (µg lipid/g)						
	15 perc	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Zsírszövet	0,057	0,1	0,126	0,128	0,093	0,084	0,181
Mellékvese	0,27	1,48	2,72	2,89	6,8	13,77	18,21
Hólyag	0,041	0,13	0,146	0,167	0,148	0,247	0,365
Csont (combcson't)	0,091	0,195	0,266	0,276	0,34	0,342	0,687
Csontvelő (combcson't)	0,48	0,96	1,24	1,24	1,84	2,49	3,77
Agy	0,045	0,1	0,138	0,115	0,073	0,069	0,068
Szemek	0,01	0,035	0,052	0,067	0,059	0,091	0,112
Szív	0,28	1,03	1,4	0,99	0,79	0,45	0,55
Injekció beadásának helye	128,3	393,8	311,2	338	212,8	194,9	164,9
Vese	0,39	1,16	2,05	0,92	0,59	0,43	0,42
Vastagbél	0,013	0,048	0,09	0,29	0,65	1,1	1,34
Máj	0,74	4,62	10,97	16,55	26,54	19,24	24,29
Tüdő	0,49	1,21	1,83	1,5	1,15	1,04	1,09
Nyirokcsomó (mandibuláris)	0,064	0,189	0,29	0,408	0,534	0,554	0,727
Nyirokcsomó (mesenterialis)	0,05	0,146	0,53	0,489	0,689	0,985	1,366
Izom	0,021	0,061	0,084	0,103	0,096	0,095	0,192
Petefészek (nőknél)	0,104	1,34	1,64	2,34	3,09	5,24	12,26
Hasnyálmirigy	0,081	0,207	0,414	0,38	0,294	0,358	0,599
Hipofízis	0,339	0,645	0,868	0,854	0,405	0,478	0,694
Prostata (férfiak)	0,061	0,091	0,128	0,157	0,15	0,183	0,170
Nyálmirigyek	0,084	0,193	0,255	0,22	0,135	0,17	0,264
Bőr	0,013	0,208	0,159	0,145	0,119	0,157	0,253
Vékonybél	0,03	0,221	0,476	0,879	1,279	1,302	1,472
Gerincvelő	0,043	0,097	0,169	0,25	0,106	0,085	0,112
Lép	0,33	2,47	7,73	10,3	22,09	20,08	23,35
Gyomor	0,017	0,065	0,115	0,144	0,268	0,152	0,215
Herék (férfiak)	0,031	0,042	0,079	0,129	0,146	0,304	0,320
Thymus	0,088	0,243	0,34	0,335	0,196	0,207	0,331
Pajzsmirigy	0,155	0,536	0,842	0,851	0,544	0,578	1,000
Méh (nőknél)	0,043	0,203	0,305	0,14	0,287	0,289	0,456
Teljes vér	1,97	4,37	5,4	3,05	1,31	0,91	0,42
Plazma (µg lipid/ml)	3,96	8,13	8,9	6,5	2,36	1,78	0,81
Vér: plazma arány	0,815	0,515	0,55	0,51	0,555	0,53	0,540



5.7. Ábra: A Pfizer/BioNTech vakcinával azonos lipidösszetételű mRNA-vakcina modell szervi eloszlása patkányokban. Az adatok a táblázatból vannak kivonva. A vérplazma szintje röviddel az injekció beadása után megemelkedik, majd csökken, ahogy a vakcina felhalmozódik a különböző szervekben. Az oltóanyagot radioaktívan jelölt koleszterinszármazékkal mérték (a nem jelölt koleszterin a vakcina lipid nanorészecskéinek gyakori összetevője). A vakcinatartalom mikrogramm vakcina-lipidben kifejezve, szövet grammonként vagy vérplazma milliliterenként. Figyeljük meg a máj, a lép, a mellékvesék és a petefészek magas koncentrációját.

milyen magasra emelkedett volna, ha a méréseket még több napig folytatták volna.

A legmagasabb szöveti felhalmozódási szintekkel rendelkező szervek közül a májat, a mellékveséket és a petefészkeket emeljük ki, mint legmagasabb lipoprotein forgalommal rendelkező szerveket. A herékben feltűnően alacsonyabb a felhalmozódás mértéke; ennek egyik valószínű oka, hogy a herék hormontermelő Leydig-sejtjei a szerv szövetének csak kis hányadát teszik ki.

Másrészt a lépben mért magas szintek nem magyarázhatók könnyen a szervnek a lipoprotein anyagcserében betöltött kiemelkedő szerepével. Valószínűleg az LNP biomolekuláris koronájának az apolipoproteineken kívüli elemei felelősek. A lépszövet igen gazdag immunsejtekben, beleértve a makrofágokat és a limfocitákat is. E sejtek közül sokan rendelkeznek receptorokkal az antitestek és a komplementrendszer fehérjéi számára. Ezek a receptorok lehetővé teszik az immunsej-

tek számára, hogy olyan antigén fehérjéket, vírusrészecskéket vagy mikrobákat vegyenek fel, amelyekhez ezek az antitestek és komplementfaktorok kötődnek. Fentebb már megjegyeztük, hogy az antitestek és a komplementfaktorok valóban kötődhetnek az LNP-khez, támogatva ezt a teóriát.

Az EMA e vakcináról szóló jelentése [71] szerint a Moderna is benyújtott néhány állatkísérletes adatot egy modellvakcináról. Ez a modellvakcina hat különböző mRNA-t tartalmazott, amelyek a SARS-CoV-2-től különböző antigéneket kódoltak. Ebben a vizsgálatban nem a lipidek, hanem az mRNA szintjét mérték. A Moderna vizsgálatának eredményeit a jelentés hiányosan ismerteti, de a 47. oldalon olvashatjuk:

A lépben és a szemben megnövekedett mRNA-koncentrációt találtak (a plazmaszintekhez képest). ... A vese kivételével minden vizsgált szövetben alacsony mRNA-szintet lehetett kimutatni. Ide tartozott a szív, a tüdő, a here és az agyszövet is ... Az mRNA-1647 májban való eloszlása ebben a vizsgálatban is nyilvánvaló, ami összhangban van az irodalmi jelentésekkel, amelyek szerint a máj az LNP-k gyakori célszerve.

A megfigyelt felhalmozódás a lépben és a májban megegyezik a Pfizer vizsgálatával. Bár a petefészekről és a mellékveséről nincs külön említés, a megfogalmazás arra utal, hogy ezekben a szervekben nem halmozódott fel ugyanolyan mértékben a Moderna modellvakcinája, mint a Pfizeré, bár a nagy hasonlóság miatt ez megkérdőjelezhető.

Megjegyezzük, hogy függetlenül a bármely konkrét szervben mért szöveti szinttől, az erek és azok endotéliumai minden egyes szervben ki lesznek téve a vakcinarészecskéknak. Ennek megfelelően a vaszkulitisz és a tromboembóliás események valószínűsíthetően minden szervben előfordulnak. További szövetspecifikus patológia várhatóan a nagymértékű felhalmozódást mutató szervekre koncentrálódik. Amint azonban a következőkben látni fogjuk, ezen állatkísérletek eredményei valószínűleg nem adnak teljes képet az mRNA-vakcina gyakorlati eloszlásáról.

5.2.2. A modellvakcina szervi eloszlásának korrelációja a szövettani leletekkel. A modell mRNA-vakcina legnagyobb felhalmozódását mutató szervek közül csak a májat vizsgálták kiterjedten szövettani módszerekkel; és amint azt a 4.4.7. szakaszban láttuk, a szakirodalomban számos esetjelentés található vakcina által kiváltott hepatitisről.

Burkhardt professzor több esetről számolt be, ahol a lép érintett (lásd a 4.4.9. szakaszt), de úgy tűnik, hogy sem a petefészkeket, sem a mellékveséket nem vizsgálták alaposan. A vakcinával összefüggő vetélés vagy halvaszületés eseteiben a méhlepényről szóló szövettani esetleírások szintén hiányoznak az eddigi szakirodalomból.

Másrészről viszont a szívizomban (4.4.1. szakasz) és az agyban (4.4.3. szakasz) gyulladásra és a vakcina által kiváltott tüskefehérje-expresszióra utaló jeleket láttunk, annak ellenére, hogy ezek a szervek a Pfizer és a Moderna állatkísérleteiben a modellvakcina csak viszonylag alacsony vagy mérsékelt mennyiségét halmozták fel. A megfigyelt gyulladás különösen figyelemre méltó az agy tekintetében, amelyet elvileg a vér-agy gát véd. Ezzel kapcsolatban két fontos fenntartással kell élnünk:

1. A vér-agy gát megsérül, amikor az agyszövetekben gyulladás keletkezik. Ennek megfelelően az mRNS-vakcina első injekciója által kiváltott agyi vaszkulitisz felpuhíthatja a vér-agy gátat, és megkönnyítheti a későbbi emlékeztető injekcióval bejuttatott vakcinarészecskék bejutását. Ezért fontos lett volna megvizsgálni a vakcina szervi eloszlását nemcsak az első injekciót követően, hanem egy vagy több ismételt injekciót követően is. A Pfizer és a Moderna állatkísérleteiben azonban erre sem került sor.
2. A SARS-CoV-2 tüskefehérjéről több tanulmány is kimutatta, hogy veszélyezteti a vér-agy gát integritását [137, 138, 207, 208]. A más-hol is kifejeződő, de a véráram útján az agyba jutó tüskefehérje megkönnyítheti a vakcinarészecskék agyba való behatolását. Ezzel szemben a Pfizer modellvakcina luciferázt kódolt, amely feltehetően inert ebből a szempontból. A Moderna modellvakcina a citomegalovírus számos fehérjéjét kódolja; nincs információ arról, hogy ezek a fehérjék közvetlenül befolyásolnák a vér-agy gát integritását.

Ezek a megfontolások a szövettani leletekkel és az 5.1.3. szakaszban tárgyalt kísérleti vizsgálatokkal együtt erősen arra utalnak, hogy az mRNS-vakcinák szélesebb körben és hatékonyabban terjednek, mint azt a Pfizer és a Moderna modellvakcinákkal végzett, igen korlátozott számú állatkísérletei mutatják.

5.2.3. A kitisztulás időbeli lefolyása és az aktivitás időtartama. Az 5.1.4. szakaszban láttuk, hogy az mRNS a sejtekben kiszabadul a

lipid nanorészecskékből. A két összetevő – az mRNA és a lipidek – eliminációját ezért külön kell vizsgálni.

5.2.3.1. Az mRNA kiürülésének időbeli lefolyása. Úgy tűnik, hogy a Pfizer egyáltalán nem szolgáltatott adatokat a COVID-19 vakcinájában található mRNA eliminációjáról, sőt még egy mRNA vakcinamodellről sem. Állatkísérletük [206] egyetlen vonatkozó adata a lumineszcencia méréséből áll, amelyet a szentjánosbogár luciferáz, az említett modellvakcina által tartalmazott fehérje indukál. A jelentések szerint a májban a lumineszcencia az injekció beadását követő két napon belül megszűnt, míg az injekció beadásának helyén lévő izomszövet kilenc napig kimutatható lumineszcenciát mutatott. Sajnos ennek semmi köze nincs az mRNA stabilitásához, mert a luciferáz egy labilis enzim, a luciferin (szubsztrátja) pedig kifejezetten bomlékony. Ez tehát egyáltalán nem bizonyítja, hogy maga az mRNA hasonló időn belül inaktíválódott (fehérje vs RNS).

A Moderna modellvakcina-vizsgálatának az EMA jelentésében [71] szereplő összefoglalója szerint az elimináció felezési ideje – az mRNA szintjének felére történő csökkenéséhez szükséges időintervallum – az injekció beadásának helyén 15 óra és a lépben 63 óra között változott. Azt is megállapítják, hogy a modell mRNA-ek keveréke gyorsan kiürült a vérplazmából, felezési ideje körülbelül három óra volt. Azonban azt nem lehet tudni, vajon a modell RNS-ek szintén 1-N-metil-pseudo-uridinnal módosítottak voltak-e.

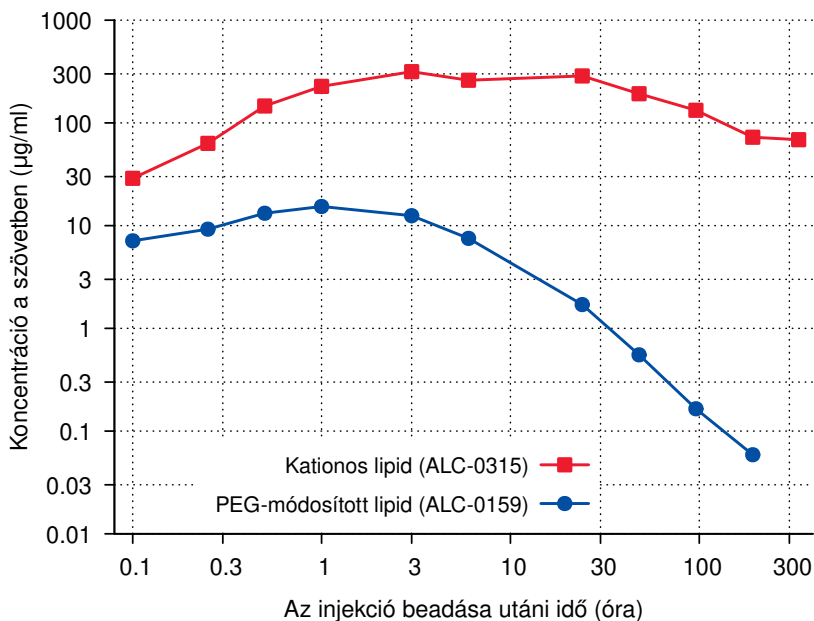
Bár ezek az eredmények összességében a szintetikus mRNA-ek meglehetősen gyors kiürülésére utalnak, hangsúlyozni kell, hogy e vizsgálatok egyike sem használta a COVID-19 vakcinákban alkalmazott mRNA-t, továbbá, hogy valamennyi vizsgálatot rágcslókon végezték. Ezek az eredmények nem alkalmazhatók közvetlenül a jelenleg forgalmazott mRNA-vakcinákra és azoknak humán betegeknél történő alkalmazására. Amint azt a 3.2. szakaszban említettük, a COVID-19 vakcina mRNA-ét 60 nappal az injekció beadása után kimutatták a nyirokcsomókban [79], és 30 nappal a beadás után a beadott végtagtól eltérő végtag izomszövetében [80]. A vakcina mRNA hosszú távú létezéséről az injektált betegek vérplazmamintáiban Fertig és munkatársai nemrégiben számoltak be [209]. E szerzők szerint minden betegnél még az injekció beadását követő 15. napon is pozitív volt a teszt, ám úgy tűnik, hogy ez volt a legkésőbbi időpont, amit egyáltalán vizsgáltak.

Hasonlóképpen Castruita és munkatársai [210] még az injekciót követő 28. napon is kimutatták a vakcina mRNA-ét a vérmintákban. Ezek az embereken végzett vizsgálatok együttesen azt mutatják, hogy a vakcina mRNA-e sokkal tovább fennmaradhat, mint azt a Pfizer és a Moderna megtevesztően tervezett állatkísérletei sugallják.

5.2.3.2. A lipidek kiürülésének időbeli lefolyása. A Pfizer vakcina két, az emberi szervezetben természetes módon előforduló lipidet, valamint két szintetikus lipidet tartalmaz (lásd az 5.2. ábrát); itt csak az utóbbiakkal foglalkozunk. A Pfizer saját adatai szerint [206] a saját fejlesztésű kationos lipidjük (ALC-0315) 60%-a felhalmozódik a májban az intravénás injekció beadása után. A szint még az injekció beadása után két héttel is feltűnően magas marad, ami nagyon lassú lebomlásra utal (5.8. ábra). PEG-modifikált lipidjük (ALC-0159) kisebb mértékben halmozódik fel a májban, ami valószínűleg azt tükrözi, hogy ezekből a lipid nanorészecskékből a keringésben szabadul fel valamennyi, mielőtt a részecskék elérnék a májat; és ez a lipid gyorsabban is kiürül a májszövetből, mint az ALC-0315.

A jelentés szerint egyik lipid sem volt kimutatható a vizeletben. A PEG-ilált lipid fele azonban változatlan formában kiválasztódott a széklettel, ami valószínűleg annak köszönhető, hogy a májsejtek kiválasztották az epébe. Ezzel szemben a kationos lipidnek csak 1%-a volt megtalálható a székletben. Ezért a PEG-ilált lipid körülbelül fele és a kationos lipid nagy része valószínűleg metabolikus lebomláson megy keresztül. Néhány lipid-metabolitot valóban jellemeztek in vitro kísérletekkel, de úgy tűnik, hogy in vivo vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Azonban itt kell megjegyezni, hogy egy radioaktívan jelzett kationos lipidvizsgálat ténylegesen rámutathatna, hogy valóban lebomlik-e a szervezetben, és alaposabb biokémiai vizsgálatok lennének szükségesek annak eldöntésére, hogy a bomlástermék nem toxikus-e.

Az EMA jelentése [71] szerint a Moderna nem nyújtott be adatokat a COVID-19 mRNA-vakcinában található két szintetikus lipid eliminálására vonatkozóan. Az EMA jelentése röviden összefoglalja az SM-102, a Moderna saját fejlesztésű kationos lipidjének „közeli szerkezeti analógjával” kapcsolatos megállapításokat, és leírja, hogy állatkísérletekben nem figyelték meg ennek az analógnak az injekció beadása utáni egy héten túli fennmaradását. Figyelembe véve a Moderna PEG-konjugált



5.8. Ábra: A Pfizer COVID-19 vakcinában található két szintetikus lipid májszöveti szintjének időbeli alakulása intravénás injekció beadása után. Az adatok a [206]-ból származnak. Megjegyzendő, hogy mind az x-tengely, mind az y-tengely logaritmikus.

lipidjének szerkezeti képletét, a meglehetősen gyors lebomlás valószínűnek tűnik, de erre vonatkozóan nem szolgáltatott bizonyítékot.

Bár az EMA biztosít bennünket arról, hogy a lipidek felhalmozódása a szervezetben valószínűtlen, meg kell jegyeznünk, hogy

1. a benyújtott információk a gyógyszerfejlesztés és -jóváhagyás szokásos normái szerint teljességgel elégtelenek, és
2. a lipidfelhalmozódás hiánya nem jelenti a kumulatív toxicitás hiányát. Ezt az alábbi 5.3.3.2. szakasz fejti ki.

5.2.4. Véletlen intravaszkuláris injekció. Az 5.2.3.2. szakaszban láttuk, hogy a kísérleti állatoknál az intravénásan beadott vakcina igen nagy része a májban kerül. Feltehetően más belső szervek is nagyobb mennyiségű vakcinát kapnak intravénás beadás után, mint intramuszkuláris beadás után.

Az emberi betegek intramuszkulárisan kapják a COVID-19 vakcinát, és ha az injekció az eltervezett módon működik, akkor a beadott

anyag nagy része valóban megmarad az izomszövetben, legalábbis kezdetben. Azonban, mint azt minden ápoló vagy orvos tudja, még az intramuszkuláris injekció gondos technikája - azaz előzetes aspiráció [211–213] - esetén is előfordulhat, hogy a vakcina véletlenül közvetlenül a véráramba kerül. Middleton és munkatársai [214] azt találták, hogy több mint 3000 tesztoszteron-injekció közül 1,5-2%-ban történt részleges vagy teljes befecskendezés a véráramba. Az arány hasonló lehet a COVID-19 vakcinák esetében is - vagy még magasabb, figyelembe véve, hogy ezeket néha kevésbé képzett kisegítő személyzet adta be. Ilyen esetekben a beadott vakcina nagy része vagy akár az egész vakcina szisztémásan eloszlik.

Állatkísérletek - nem meglepő módon - kimutatták, hogy az mRNS-vakcinák által okozott szívizomgyulladás súlyosabb intravénás, mint intramuszkuláris injekció után [215]. Ugyanezt kell feltételezni az embereknél, és a többi szerv károsodásával kapcsolatban is. Nagyon is lehetséges, hogy a vakcina legsúlyosabb és legakutabb mellékhatásai közül sok az ilyen véletlen intravénás injekciókhoz kapcsolódott.

5.3. Lipid nanorészecskék toxicitása

Ezt a tárgyalást ismét a két szintetikus lipidfajra korlátozzuk. A PEG-konjugált lipidek a kettő közül a kevésbé gyakoriak, és az egyetlen feljegyzett károsító mechanizmus az ezekre a lipidekre adott allergiás reakciókból áll. Ezzel szemben a kationos lipidek a vakcina LNP-kben lévő összes lipid közel felét teszik ki, és ezek egyenesen toxikus hatásúak lehetnek, az adaptív immunrendszer „segítsége” nélkül is.

5.3.1. PEG-konjugált lipidek által okozott allergiás reakciók. A polietilén-glikol (PEG) konjugált lipidek kémiai reakcióképességük által vagy a sejtsztruktúrák fizikai megbontása révén nem okoznak jelentős toxicitást. Azonban allergiás reakciókat válthatnak ki azoknál az egyéneknél, akiknek a vérplazmája PEG elleni antitesteket tartalmaz. Az ilyen antitestek az mRNS-vakcina első injekciójára adott válaszként keletkezhetnek, és az allergia klinikailag manifesztálódhat az ugyanazon vagy egy másik mRNS-vakcina következő injekciója után. Ugyanakkor olyan betegek vérmintáiban is találtak PEG elleni antitesteket, akik soha nem kaptak sem mRNS-vakcinát, sem más PEG-tartalmú gyógyszert [216]. Az ilyen betegeknél az antitesteket PEG-tartalmú hashajtók

vagy kozmetikumok idézhették elő, de más vegyi anyagokkal való immunológiai keresztreakció is lehetségesnek tűnik.

A PEG-allergia klinikailag anafilaxiáként, azaz az injekció beadása után röviddel és akut módon jelentkezik. Kipirosodott, érzékeny foltokat okoz a bőrön, és egyes betegeknél anafilaxiás sokkot is [217], azaz keringési elégtelenséget. Ez analóg a méh- vagy darázscsípés-allergiával, amely akkor a legveszélyesebb, ha a mérge közvetlenül a véráramba kerül. Az mRNA-vakcinára adott anafilaxiás sokk esetén gyanakodhatunk véletlenül beadott intravénás injekcióra is.

Az anafilaxiát specifikus gyulladásos mediátorok - hisztamin, tromboxin-aggregáló faktor és leukotriének - gyulladásos sejtekből, különösen hízósejtekből történő felszabadulása okozza. E felszabadulás legegyszerűbb kiváltója az antigénspecifikus immunglobulin E (IgE). Azonban más mechanizmusok is hozzájárulhatnak, különösen a komplement aktiváció, amelyet a gyakrabban előforduló és nagyobb mennyiségű IgG és IgM antitestek indukálhatnak. A PEG elleni IgG és IgM antitesteket dokumentálták a PEG-allergia klinikai eseteiben [218]. Azt, hogy ilyen esetekben előfordul-e PEG-specifikus IgE is, még nem határozták meg.

Az antitesteknek a PEG-konjugált gyógyszerekhez való kötődése és az ezt követő komplement aktiválása szintén felgyorsítja a gyógyszerek eltávolítását a keringésből a fagociták által [219]. Az mRNA-vakcinák esetében ez a felgyorsult kiürülés módosíthatja a kódolt antigénre adott immunválaszt.

5.3.2. Gyulladásos jelátvitel kationos lipidek által. Számos kísérleti tanulmány kimutatta, hogy kationos lipidek, hasonlóak a Pfizer és a Moderna COVID-19 vakcinákban használtakhoz, erős gyulladásos reakciókat váltanak ki. Az érintett sejtjes jelátviteli útvonalak spektruma meglehetősen széles és némileg változó a különböző lipidfajok között, Lonez és munkatársai szerint [220]. Ndeupen és munkatársai [98] nemrégiben végzett tanulmánya erős gyulladásos reakciókat mutatott ki szintetikus lipid nanorészecskékre RNS-sel vagy anélkül. Az ebben a vizsgálatban használt kationos lipid szerzői joggal védett volt, így a kémiai szerkezetét nem határozták meg, de valószínűleg hasonló volt a COVID-19 vakcinákban használt két kationos lipidhez (lásd az 5.2. ábrát). Ez összhangban van a COVID-19 vakcinázottak körében gyakran megfigyelt helyi és szisztémás gyulladásos reakciókkal; azonban csu-

pán az ilyen klinikai megfigyelésekből nem lehet megkülönböztetni az mRNS és a lipidek hozzájárulását a gyulladáshoz.

A 2.2.2. szakaszban láttuk, hogy a specifikus immunválasz beinduláshoz először nem specifikus védekező mechanizmusok aktiválására van szükség, ami vagy a szövetek közvetlen károsodásával, vagy a különböző mintafelismerő receptorok stimulálásával jöhet létre. A hagyományos vakcinákban található fehérjeantigének általában önmagukban az egyik fajta lehetséges stimulust sem szolgáltatják. Az ilyen vakcinákat ezért úgynevezett adjuvánsokkal egészítik ki, azaz olyan természetes vagy szintetikus anyagokkal, amelyek a hiányzó nem specifikus immunaktivációt biztosítják. A kationos lipidekről kimutatták, hogy proinflammatorikus hatásukkal összhangban adjuvánsként működnek [221, 222]. Valószínű, hogy a COVID-19 mRNS-vakcinákban található kationos lipidek is ilyen módon működnek, az mRNS intracelluláris felszabadításában betöltött alapvető szerepük mellett.

5.3.3. A kationos lipidek kémiai toxicitása. A kationos lipidek azon képessége, hogy a vakcina mRNS-ét felszabadítsák az endoszómális kompartmentből, döntően pozitív töltésüktől függ. A sejtmembránokat alkotó természetes lipidek ugyanis mind semleges vagy negatív töltésűek (anionosak). A különböző típusú, azonban mindig pozitív töltésű, kationos molekulák ezért erősen vonzódnak ezekhez a negatív töltésű sejtmembránokhoz, és hajlamosak lesznek destabilizálni és megbontani azokat (vö. 5.6. ábra). Erre a jelenségre számos esetben találunk példákat:

1. a saját fagocitáink kationos peptideket termelnek, amelyekkel a patogén mikrobák sejtmembránjait bontják meg [223];
2. a fehérjék tartalmazhatnak pozitív töltésű peptidmotívumokat, amelyek megkönnyítik a membránokon keresztüli transzlokációjukat [224]; és
3. a kationos detergenssek megbontják a mikrobák sejtmembránját, és általában hatékony fertőtlenítőszeresek [225].

Az ionizálható lipidek, mint például a jelenlegi COVID-19 vakcinákban használtak, csak részben töltődnek fel a citoszolban, azaz a sejt egészében, az endoszómán kívül uralkodó H^+ -ion-koncentráció (vagy pH-érték) mellett. Ez technológiailag előrelépés a kationos lipidek korábbi generációihoz képest, amelyek pH-értéktől függetlenül mindig pozitív töltést hordoznak. Mindazonáltal még ezek az ionizálható

lipidek is bizonyos fokig töltöttek maradnak a citoszolon belül, és ezért képesek a sejtmembránok megbontására.

5.3.3.1. A kationos lipidek reaktív oxigénfajokat indukálnak. A kationos lipidek által okozott membránbontás után fellépő egyik legfontosabb hatás a reaktív oxigénfajták (ROS) termelődése. Több, membránhoz kapcsolódó enzimszisztéma is részt vesz valószínűleg e ROS-ok előállításában, köztük a NADPH-oxido-reduktáz és a mitokondriális elektrontranszportlánc [226]. Keletkezésük pontos mechanizmusától függetlenül, ezek a ROS-ok különböző érzékeny célpontokat támadnak meg a sejtben, beleértve a membránlipideket és a DNS-t is [227]. A mitokondriumok membránkárosodása valószínűleg felerősíti a ROS-termelődést. A mitokondriumok vagy a sejt DNS-ének károsodása apoptózist vált ki.

Ezzel kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy a szervezet összes sejtje közül a limfociták messze a legérzékenyebbek az apoptotikus ingerekre.⁵ Bár Filion és Phillips [229] úgy találta, hogy a makrofágok érzékenyebbek a kationos lipidek citotoxikus hatásaira, figyelembe kell vennünk, hogy ők egy meglehetősen eltérő lipidkeveréket alkalmaztak, és a COVID-19 vakcinákban található lipidek esetében a fogékonysági profil eltérő lehet. Az immunhisztokémia kimutatta, hogy a COVID-19 mRNA-vakcinák a tüskefehérje expresszióját indukálják a limfocitákban, ami arra utal, hogy ezek is ki lehetnek téve a lipid nanorészecskék kémiai toxicitásának. Mivel a limfociták az adaptív immunrendszer gerincét alkotják, arra kell számítanunk, hogy a kationos lipidek toxicitása immunszuppressziót okoz.

A reaktív oxigénfajok a normál sejtanyagcsere során is keletkeznek, és ennek megfelelően a testünk sejtjei rendelkeznek bizonyos kapacitással, hogy semlegesítsék őket, és enyhítsék a károsodást. A ROS-ok és különböző toxikus átalakulási termékeik fontos elnyelője a glutation (G-SH) nevű tiolvegyület. Figyelemre méltó, hogy a sejtek glutationszintje nagymértékben eltér a különböző szövetek között; Hazelton és Lang [230] például arról számolt be, hogy patkányokban a G-SH szintje háromszor magasabb volt a vesében, mint a szívben, és ismét háromszor magasabb a májban. Így, bár a máj hajlamos a lipid nanorészecskék erőteljes felhalmozódására, egyben a legnagyobb me-

⁵ Lásd különösen az adenozin-deamináz-hiány példáját, egy olyan anyagcsere-betegséget, amely genotoxikus stresszt okoz a test összes sejtjében, de szelektíven kiirtja a limfocitákat. Ez súlyos kombinált immunhiányt (SCID) okoz [228].

tabolikus tartalékkal is rendelkezik a lipid-toxicitás leküzdésére. Más, kisebb G-SH tartalékkal rendelkező szervek az alacsonyabb LNP-szöveti szintek ellenére súlyosabb károsodást szenvedhetnek, mint a máj. Ez egyike a sok kérdésnek, amellyel a COVID-19 vakcinák preklinikai biztonságossági vizsgálatai során foglalkozni kellett volna, de nem tették meg.

5.3.3.2. A DNS-károsodás kumulatív. Általánosságban elmondható, hogy a gyógyszerhatások lehetnek reverzibilisek vagy irreverzibilisek. Az alkohol jó példa olyan drogra, amelynek egyszerre lehetnek reverzibilis és irreverzibilis hatásai: miután az anyagcsere inaktíválja az alkoholt, annak hangulatra és éberségre gyakorolt hatása megszűnik, míg az alkohol okozta májgyulladás elhatalmasodik, és májsugorodássá alakulhat, ami a drog teljes megvonása után is maradandó.

A reverzibilis gyógyszerhatások csak akkor okoznak kumulatív toxicitást, ha maga a gyógyszer felhalmozódik a szervezetben, vagyis ha az ismételt alkalmazás az előző adagok teljes kiürülése előtt történik. Ahogy azonban a májcirrózis példája is mutatja, ugyanez nem igaz az irreverzibilis gyógyszerhatásokra. A DNS-károsodás természeténél fogva irreverzibilis, még akkor is, ha a sejt DNS-javító rendszerei sikeresen visszafordítanak bizonyos DNS-elváltozásokat. Mivel a kationos lipidek által indukált ROS-ok ilyen DNS-károsodást idéznek elő, azt kell feltételeznünk, hogy ezek a lipidek a kumulatív toxicitás súlyos problémáját jelentik a szervezet számára, függetlenül attól, hogy önmagukban felhalmozódnak-e ilyen formában.

5.3.3.3. Kísérleti vagy jóváhagyott LNP gyógyszerek és vakcinák toxicitása. Az LNP-alapú gyógyszerek toxicitásáról szóló legkedvezőbb jelentések az egyetlen ilyen típusú gyógyszerre vonatkoznak, amely átment a szabályos engedélyezési eljáráson. Az ebben a gyógyszerben (patisiran, Onpattro®) található RNS nem mRNS, hanem egy saját fehérje kifejeződésének csökkentésére („elnémítására”) tervezett csendesítő siRNS. Ez a fehérje, a transthyretrin a májban termelődik, és ennek megfelelően a patisiranban található lipid nanorészecskéket az ebben a szervben való felhalmozódásra optimalizálták.⁶

⁶ A transthyretrin a vérplazmában kering, és a fő pajzsmirigyhormont (tiroxin, T4) szállítja. Néhány ritka betegnél a rendellenesen összehajtogatott transthyretrin molekulák lerakódásokat („amiloidot”) képezhetnek, amelyek károsíthatják a szív és a perifériás idegek működését. A fehérje expressziójának csökkentése patisirannal állítólag javítja a klinikai eredményeket [231].

Itt meg kell jegyeznünk, hogy a patisirant sokkal nagyobb dózisban alkalmazzák, mint a COVID-19 vakcinákat; a biztonságosságáról szóló egyöntetűen kedvező vélemények [231–233] ezért igen figyelemre méltóak. Tekintettel erre a látszólag pozitív tapasztalatra, feltehetjük a kérdést, hogy a Moderna miért nem használta ugyanezt a lipid nanorészecske-rendszert egy másik, a májat érintő anyagcsere-betegség, nevezetesen a Crigler-Najjar-szindróma kezelésére tett kísérletei során. Bár állatokon végzett megvalósíthatósági vizsgálatokat mutattak be ezzel a kezeléssel kapcsolatban [234], állítólag leküzdhetetlen toxicitási probléma volt az oka annak, hogy a vállalat úgy döntött, felhagy ezzel az iránnyal, és helyette a vakcinák felé fordult [235, 236].

A Pfizer és a Moderna COVID-19 vakcináiban található kationos lipidek toxicitására vonatkozó preklinikai adatok nem elégségesek ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni az emberre gyakorolt toxicitásuk mértékére vonatkozóan. Néhány eredményt azonban, amelyeket a Moderna vakcináról szóló EMA-jelentés röviden összefoglal, és amelyek a DNS-károsodás mérhető szintjére utalnak, a 6. fejezetben tárgyalunk.

5.4. A COVID-19 mRNA vakcinák nem megfelelő gyártási minőségére vonatkozó bizonyítékok

Egy gyógyszer vagy vakcina és az emberi szervezet kölcsönhatásainak vizsgálatakor az egyik magától értetődő feltételezés az, hogy a termék minősége nagyon egyenletes, így a különböző gyártási tételekkel szerzett adatok valóban összehasonlíthatók. A bizonyítékok azonban azt mutatják, hogy a COVID-19 mRNA-vakcinák esetében ez a feltételezés megdől.

5.4.1. Az mRNA-vakcinákban kimutatott szennyező anyagok. Legalább kétféle típusú szennyeződést dokumentáltak egyértelműen, nevezetesen a fémrészecskéket és plazmid DNS-t.

5.4.1.1. Fém részecskék. Egy vezető akadémikusokból álló csoport alapos mikroszkópos és spektroszkópiai vizsgálata egyértelmű bizonyítékot szolgáltatott a Pfizer és a Moderna mRNA-vakcináiban lévő fémrészecskékre. Ezek nehézfémekből (kobalt, vas, króm és titán), valamint ritkaföldfémekből (cérium és gadolínium) és különböző egyéb elemekből állnak [237]. A részecskék mérete 1 μ m és 0,1 mm között

változik, ami azt jelenti, hogy némelyikük elég nagy ahhoz, hogy szabad szemmel is látható legyen.

Jóindulatúlag azt mondhatjuk, hogy a részecskék az ilyen vakcinák előállításához használt berendezések szivattyúiból és szelepeiből lekopott törmelékből származhatnak. Azonban gyógyszergyárinál sokkal egyszerűbb kémiai laboratóriumokban is az esetleges fém alkatrészek, amik a biológiai anyagokkal érintkeznek, teflonnal borítottak. Magában a mRNS gyártási folyamatban semmilyen fémes anyag használata nem merül fel, mivel műanyag és üveg felszínnel érintkeznek az enzimek és a gyógyszer-szintézis alkotó anyagai (pl. nukleinsavak, aminosavak, ATP, stb.). Továbbá ilyen törmelékek általában egy végső szűrési lépéssel eltávolíthatóak lennének a gyógyszeripari termékekből. Ezek előfordulása a vakcinák végtermékében azt jelzi, hogy a gyártás során felelőtlenül/ szándékosan kihagyták a szükséges lépéseket. A szennyeződések jelenlétének oka és lehetséges egészségügyi hatásai még tisztázásra várnak. Mindenesetre a nehézfém szennyeződések (Co, Cr, Ti) toxikus hatása általánosságban jól ismert.

5.4.1.2. Plazmid DNS. Az oltóanyagokban található mRNS-t egy plazmid DNS sablonról állítják elő, arról írják át. A plazmid egy olyan DNS molekula része, amely képes baktériumsejtekben szaporodni. A plazmidot teljesen el kell távolítani a reakcióelegyből, mielőtt az mRNS-t lipidekkel kombinálják mRNS/lipid nanorészecskékké. Úgy tűnik azonban, hogy ismét kihagytak szükséges gyártási lépéseket abból a folyamatból, ami iparilag ismert, szabadalommal védett: „DNS-fragmens eltávolítása az mRNS termelési folyamatban“ [238]. E miatt a probléma miatt legalább néhány vakcinatétel elképesztően nagy mennyiségű plazmid DNS-sel szennyeződött [239]. A lehetséges következményeket a 6.3. szakasz tárgyalja. Felmerül továbbá az átíráshoz a rossz technológia választásának a lehetősége is. Plazmid helyett PCR-DNS terméket lehetett volna használni, in vitro átírással. Itt is felmerül a szándékosság lehetősége. A 6. fejezetben is tárgyalásra kerül, hogy az állati transzgenikus szöveti sejtek előállítása liposzómába/lipid nanorészecskébe csomagolt plazmid DNS-el történik rutinszerűen. Felmerül a kérdés, miért tartalmazott a plazmid SV40 (állati vírus eredetű) szabályozó szekvenciát? A technológiához elegendőek lettek volna bakteriális szabályzó szekvenciák. A különbséget McKernan és társai magyarázzák [240].

5.4.1.3. Egyéb szennyező anyagok. Állítólag az oltóanyagokban más szennyező anyagok is jelen vannak, különösen grafén vagy grafén-oxid. Erre azonban nem találtunk hiteles kísérleti bizonyítékot.

5.4.1.4. Lipid szennyeződések. Fentebb megjegyeztük, hogy az mRNA-vakcina nanorészecskék két mesterséges lipidet tartalmaznak, amelyek kulcsfontosságúak a vakcina testsejtjeinkbe való felvételéhez (lásd az 5.1. szakaszt). Bár a két gyártó némileg eltérő szintetikus lipideket alkalmazott, egy dolog közös ezekben a lipidekben: ismeretlen mennyiségű ismeretlen szennyeződést tartalmaznak. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) a Pfizer vakcináról szóló értékelő jelentésében a Pfizer ALC-0315 kationos lipidjével kapcsolatban megjegyzi [73, 24. o.]:

Néhány nemrégiben gyártott késztermék tételben lipidekkel kapcsolatos szennyeződésekkel figyeltek meg, amelyek az ALC-0315 lipidtételekkel korreláltak. A rendelkezésre álló adatok alapján az ALC-0315 segédanyag minősége elfogadhatónak tekinthető, azzal a feltétellel, hogy a késztermékben lévő specifikus szennyeződéseket tovább vizsgálják.

Hasonlóképpen, az EMA jelentése a Moderna vakcináról megállapítja [71, 23. o.]:

A meghatározott és nem meghatározott szennyeződésekre vonatkozó számszerű határértékeket a jóváhagyást követően a PEG2000-DMG specifikációba foglalják. A szennyeződések jelenlegi bejelentése nem elfogadható. Az „ismeretlen tartalom” alatt jelentett szennyeződésekre vonatkozó jellemzési adatokat a jóváhagyás után kell megadni.

A Moderna SM-102 kationos lipidjével kapcsolatban ugyanez a jelentés megjegyzi:

Hiányoznak az SM-102 gyártásához használt anyagok kritikus minőségi jellemzői, az ellenőrzési folyamat paraméterei és kritikus jellemzői.

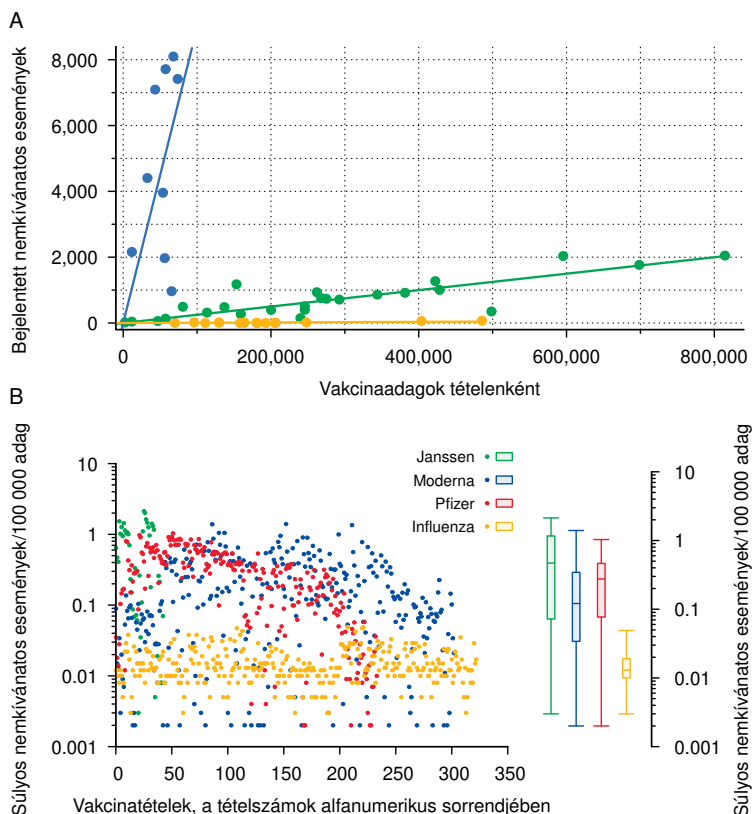
Meglepő, hogy az EMA és más szabályozó hatóságok „proaktív módon” adták meg a jóváhagyást, még mielőtt az ilyen lipidszennyeződések természetét és mennyiségét pontosan meghatározták volna.

5.4.1.5. Következtetések. Meg kell jegyeznünk, hogy az összes ismert szennyező anyagot olyan kutatók találták meg, akik nem állnak kapcsolatban a gyártókkal vagy a szabályozó hatóságokkal. Kikerülhetetlen a

következtetés, hogy mind a gyártók, mind a szabályozók súlyos gondatlansággal jártak el. Ezt a következtetést erősíti az a könnyelműség, ahogyan az EMA és más szabályozó hatóságok félresöpörték a minőséggel kapcsolatos információk hiánya miatti aggályokat a két gyártó által használt új lipidekkel kapcsolatban, és a jóváhagyás mellett döntöttek.

5.4.2. A nemkívánatos események előfordulási számarányának vakcina-tételenkénti eltérései. A szennyeződések kimutatásán kívül a COVID-19 mRNS-vakcinák gyártási szabványainak következetlen be nem tartását bizonyítja az is, hogy a gyártási tételek között nagy eltérések mutatkoznak a bejelentett nemkívánatos események számában. Ezt a Pfizer vakcina esetében jól szemlélteti az 5.9 (A) ábra, amely a Dániából, 2021. december 27. és 2022. január 11. közötti időszakból származó nemkívánatos eseményekről szóló jelentéseket mutatja [241]. A tételek három klaszterre oszthatók, amelyekben nagyon magas, közepes és alacsony a nemkívánatos események előfordulása.

A VAERS-rendszer adataiból is kitűnik, hogy a bejelentett nemkívánatos események száma nagymértékben különbözik a tételek között, és ez így van mindhárom, az Egyesült Államokban használt, génalapú COVID-19 vakcina esetében. Az 5.9 (B). ábra összehasonlítja a Covid vakcinák utáni súlyos nemkívánatos eseményekről szóló jelentések tételenkénti gyakoriságát az influenza elleni vakcinákéval. A három COVID-19 vakcina mindegyikénél a nemkívánatos események előfordulási gyakorisága nemcsak átlagosan sokkal magasabb, hanem sokkal változékonyabb is, mint az influenza elleni vakcináknál. Ez a nagyfokú változékonyság azt mutatja, hogy a termék minősége a tételek között meglehetősen következetlen.



5.9. Ábra: A nemkívánatos események előfordulási számarányának tételenkénti változékonysága. (A): A Pfizer-BioNTech mRNA-vakcináció után jelentett nemkívánatos események számarányának tételfüggő változása. A kiadott adagok és a nemkívánatos eseményekről szóló jelentések csak Dániára vonatkoznak. Jelentési időszak: 2021. december 27. és 2022. január 11. között. Minden egyes pont egyetlen vakcinatételt jelent. A tételek három különálló klaszterbe tartoznak, amelyeket különböző színekkel és külön lineáris regressziós egyenestekkel jelöltünk. (Schmeling és munkatársai [241] 1. ábrájának átvétele). (B): A VAERS-hez bejelentett súlyos nemkívánatos események tételenként, három különböző COVID-19 vakcina és több márkájú influenza elleni vakcina esetében. Az adatok összesen mintegy 600 COVID-19 vakcinatételt, valamint 323 influenza vakcinatételt foglalnak magukban; az utóbbiakra vonatkozó jelentéseket 2019-ben nyújtották be. Vegye figyelembe a logaritmusos y-tengelyt. A dobozdiagramokban az egyes vakcinatípusok doboza a mediánt, valamint a felső és alsó harmadok eltérését mutatja a mediánhoz képest, a hibaszávok (kapcsok) pedig a teljes adattartományt átfogják. (Sasha Latypova, Craig Paardekooper és Jason Morphet munkája alapján.)

6 Az mRNS-vakcinák genotoxicitása

A genotoxicitás a génjeink, azaz a DNS-ünk toxikus károsodását jelenti. Ez érintheti az ivarsejteket, amelyek közé tartoznak a petefészekben lévő petesejtek és a herékben lévő spermiumtermelő sejtek, illetve a testi szomatikus sejteket, amelyek a test minden olyan sejtjét magukban foglalják, amelyek nem részei az ivarsejteknek. A genotoxicitást néha terápiás célokra használják. Az ionizáló sugárzás és a citotoxikus rákellenes gyógyszerek, például a ciklofoszfamid vagy a ciszplatin hatása szinte teljes egészében a DNS károsodásának köszönhető. Az ilyen kezelés célja, hogy a rákos sejteket apoptózisba kényszerítsék. Ez természetesen mellékhatásokkal jár: az apoptózis nem korlátozódik kizárólag a rákos sejtekre, hanem az egészséges osztódó sejteket is érinti, például a csontvelőben és a hajhagymákban, ami mindenféle vérsejt termelésének csökkenéséhez és hajhulláshoz vezet. A túlélő rákos sejtek mutációinak előidézése hosszú távon fokozhatja a rák növekedését, a korábban egészséges sejtek mutációi pedig új, másodlagos rosszindulatú daganatokat idézhetnek elő. Alacsonyabb genotoxikus intenzitásnál a DNS-károsodás nem vált ki teljes sejthalált, és ezért nincsenek akut klinikai tünetek; mindazonáltal a mutációk és így a rák előidézésének kockázata továbbra is fennáll.

Az mRNS-vakcinák a sejtekbe való felvételüket követően három különböző útvonalon genotoxicitást okozhatnak:

1. a lipid nanorészecskékben található kationos lipidek reaktív oxigénfajok (ROS) képződését idézhetik elő, amelyek reakcióba léphetnek a DNS-sel;
2. maga az mRNS is áteshet reverz transzkripción, ami DNS-t eredményez, amely aztán beépül a kromoszómális DNS-be. Ez különböző mutációkhoz, a normális transzkripció megzavarásához, és a tüskefehérje folyamatos termeléséhez vezethet;
3. az mRNS-vakcinákban szennyeződésként jelenlévő DNS a kromoszómális DNS-ünkbe szintén beépülhet.

Míg az első két mechanizmus a technológia velejárója, és a jelenlegi ismeretek szerint elkerülhetetlennek kell tekinteni, addig a harmadik elvileg elkerülhető. A legújabb adatok azonban azt mutatják, hogy mind a Pfizer, mind a Moderna mRNA-vakcináinak bizonyos gyártási tételeiben nagy mennyiségű szennyező plazmid DNS van jelen (lásd a 6.3. szakaszt).

6.1. A szintetikus kationos lipidek genotoxicitása

Az 5.3.3. szakaszban tárgyaltuk, hogy a kationos lipidek reaktív oxigén-fajokat (ROS) indukálhatnak, amelyek viszont DNS-károsodást okozhatnak. Feltehetjük a kérdést, hogy van-e olyan küszöbérték, amely alatt az ilyen szerek használata teljesen biztonságos lenne. Erre a kérdésre nincs közvetlen bizonyítékunk. Az ionizáló sugárzás példája azonban, amelynek hatásait szintén a ROS közvetíti, azt sugallja, hogy nincs biztonságos küszöbérték. A röntgendiagnosztikában használt alacsony dózisu sugárzásnak való születés előtti kitettség a gyermekkori rák és leukémia előfordulásának mérhető növekedését okozza. Ezt a megállapítást először 1956-ban Stewart és munkatársai [242],¹ jelentették, és kezdetben széles körben szkeptikusan fogadták, de később két független, nagyszabású vizsgálatban megerősítették az Egyesült Királyságban [243] és az Egyesült Államokban [244]. Bár a kockázat pontos nagysága továbbra is vita tárgyát képezi, általában hasonlóan magasnak tartják, mint a születést követő első évtizedben, amely a méhen kívüli élet legérzékenyebb időszaka [245]. Bár az ionizáló sugárzásnak a dózissal korrigált rákkeltő kockázata az életkor növekedésével csökken, nem csökken nullára. Ugyanez várható a kémiai anyagok, köztük a kationos lipidek által okozott DNS-károsodás esetén is.

De van-e tényleges bizonyíték a COVID-19 mRNA-vakcinákban található lipidek DNS-károsító hatására? A Pfizer/BioNTech vakcináról szóló EMA értékelő jelentés [73] szerint ez a gyártó nem szolgáltatott kísérleti adatokat a lipidkeverékük potenciális citotoxicitására vonatkozóan. Úgy véljük, az EMA súlyos hibát követett el, amikor ezt így engedélyezte. Ezzel szemben a Moderna az EMA-hoz benyújtott saját engedélykérelmében állatkísérletekből származó adatokat szolgáltatott. Ezek az adatok olyan eritrocitákra (vörösvérsejtekre, RBC) vonatkoz-

¹ A diagnosztikai képalkotásban akkoriban használt röntgensugár-dózisok lényegesen magasabbak voltak, mint a ma használatosak, de mégis jóval alacsonyabbak, mint az akkor és ma a terápiás besugárzáshoz szükséges dózisok.

tak, amelyek polikromatikusak voltak, illetve olyanokra, amelyekben mikronukleuszok voltak.

6.1.1. A polikromatikus vörösvérsejtek megnövekedett száma. A polikromatikus vörösvértestek azok, amelyek a csontvelőben történő differenciálódásukat követően az érés utolsó lépéseként elvesztették sejtmagjukat. Ebben a szakaszban még mindig megtartják a riboszómális RNS-üket a citoszolban, ami miatt a Giemsa-festésen nem vörösnek, hanem kékes színűnek tűnnek; ez utóbbi a vérkenetben a sejt típusok megkülönböztetésére használt rutinmódszer.

A polikromatikus vörösvérsejtek százalékos arányának változása az eritrocita érési kinetikában bekövetkezett változásokra utal. A genotoxikus szerek csökkenthetik [246] vagy növelhetik [247] ezt a paramétert. A Moderna szabadalmaztatott kationos lipidjét, az SM-102-t tartalmazó vakcinának kitett állatokban a Moderna a polikromatikus RBC-k szignifikánsan csökkent szintjét találta [71, 50. o.]. Ez a hatás azonban csak hím patkányoknál volt megfigyelhető. Ez a váratlan nemi különbség kétségbe vonja a Moderna vizsgálatának statisztikai érvényességét.

6.1.2. A mikronukleuszok megnövekedett gyakorisága. Egy másik modell mRNS-t használva, de ismét ugyanazt a lipidkeveréket, amely SM-102-t tartalmaz, a Moderna a következőket találta [71, 50. o.]:

*a mikronukleált eritrociták statisztikailag szignifikáns növekedése
... mindkét nemnél.*

Az úgynevezett mikronukleusz olyan kromoszómafragmentum, amely egy vörösvértest-elősejtben keletkezett kromoszómakárosodás következtében, majd a fő sejtmag kilökődésekor a citoplazmában maradt [247, 248]. A mikronukleuszokat tartalmazó vörösvértestek megszámlálása egyszerű és széles körben használt teszt a genotoxicitás in vivo kimutatására [248].

A Moderna vakcináról szóló EMA-jelentés idézi a vállalat által benyújtott tanulmányt, amely szerint a mikronukleált vörösvértestek számának megfigyelt növekedése nem genotoxicitásnak, hanem inkább e sejteknek a véráramból való akadályozott kiürülésének tudható be. Ezt az akadályozott kiürülést viszont a vakcinának a lépre gyakorolt mérgező hatásának tulajdonítják, amely szerv a sérült vagy előregedett vörösvértestek lebontásáért felelős. Erre a meglehetősen merész állításra azonban semmilyen bizonyítékot nem mutattak be; az EMA jelentése pedig azt állítja továbbá, hogy

a molekuláris kezdeményező események erőteljes növekedését ... figyelték meg 48 órával a végső beadást követően a legnagyobb dózisú csoportban a hím patkányoknál.

Bár a megfigyelt esemény pontos természetét illetően nem adnak meg részleteket, a „molekuláris kezdeményező események növekedése” kifejezés egyértelműen arra utal, hogy a genetikailag károsodott sejtek kialakulásának aránya ténylegesen megnövekedett, nem pedig pusztán csökkent a kiürülésük.

6.1.3. Következtetés. Bár a Moderna kísérleti eredményeinek rendelkezésre álló leírása meglehetősen hiányos, erősen arra utal, hogy a vállalat COVID-19 vakcinájában található SM-102 lipid valóban DNS-károsodást okoz. Ez összhangban van a hasonló kationos lipideket tartalmazó liposzómákkal kapcsolatos korábbi genotoxicitási megfigyelésekkel, amelyeket például Inglut és munkatársai [249] tekintettek át. Hacsak az ellenkezőjét nem bizonyítják, ugyanezt kell feltételeznünk a Pfizer szerkezetileg hasonló ALC-0315 lipidjével kapcsolatban is.

Ismételten hangsúlyozzuk, hogy a genotoxicitás bármely formája, bármilyen dózisban, a rák és a leukémia bizonyos kockázatával jár. Így a gyakran ismétlődő COVID „emlékeztető oltások”, valamint az mRNA-technológia más kórokozók vagy nem fertőző betegségek elleni vakcinákra való kiterjesztése jelentős közegészségügyi kockázatot jelent.

6.2. A vakcina mRNA szekvenciáinak DNS-re történő reverz transzkripciója

Az mRNA-vakcinák további kockázatot jelentenek, ami magából az mRNA-komponens genotoxicitásából ered. A COVID-19 mRNA-vakcinák sürgősségi felhasználási engedélyeivel kapcsolatban az EMA és más szabályozó hatóságok ezt a kockázatot teljesen figyelmen kívül hagyták. A következőkben azonban világossá válik, hogy ez egy könnyelmű megközelítés.

6.2.1. A rekombináns RNS genotoxicitási kockázatait elavult tudományos ismeretek alapján elvetették. A Pfizer vakcináról szóló EMA értékelő jelentésben a következő tömör megállapítást találjuk [73, 50. o.]:

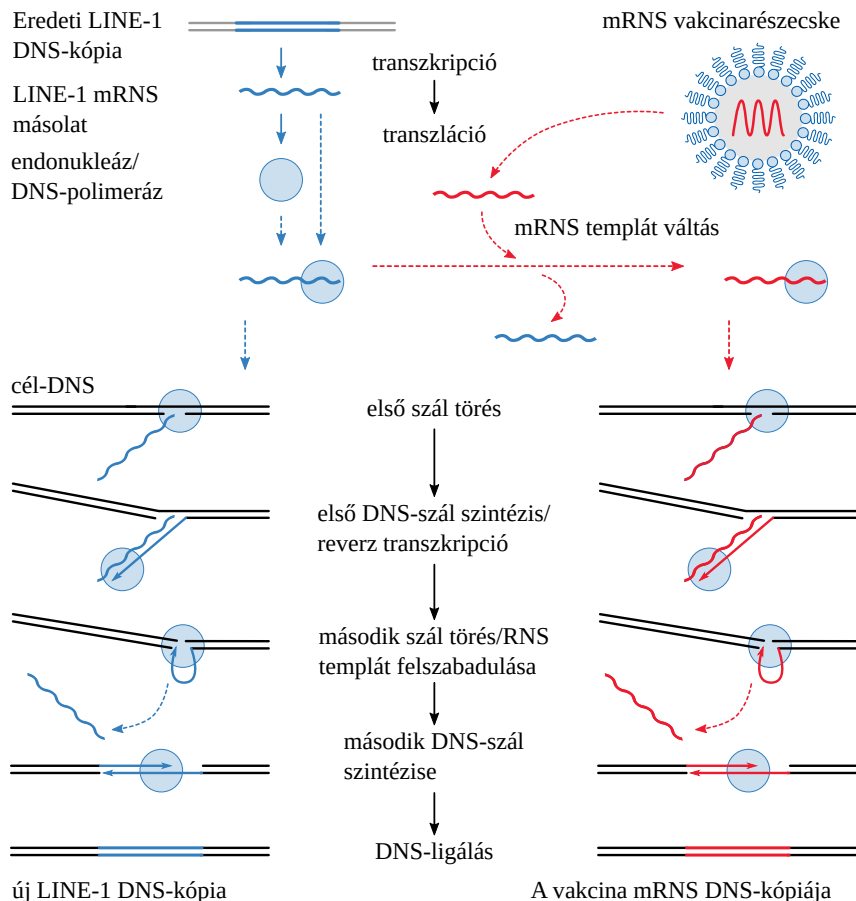
Genotoxicitási vizsgálatokat nem nyújtottak be. Ez elfogadható, mivel a vakcina készítmény összetevői lipidek és RNS, amelyek várhatóan nem rendelkeznek genotoxikus potenciállal.

Úgy tűnik, az EMA szakértőinek az az elképzelése, hogy az RNS általában nem befolyásolja a gazdasejt genomjának integritását. Ez alól a szabály alól az első kivétel 1970 óta ismert, amikor az onkogén retrovírusokról kiderült, hogy reverz transzkriptáz aktivitást hordoznak. Ez az enzim a vírus RNS-genomját DNS-be másolja, amely aztán beépül a gazdasejt genomjába [250, 251]. Az a felismerés, hogy maguk az eukarióta/emberi sejtek is rendelkeznek hasonló reverz transzkriptáz aktivitással, néhány évvel később jött [252], de 2020-ban már biztosan ismert tény volt.

6.2.2. Az RNS-vírusok genomiális beillesztése a sejtgenomba a sejt reverz transzkriptáz aktivitásán keresztül. Az első vizsgálatokat, amelyekben kimutattak emlősök DNS-szekvenciáiba történő olyan kromoszómális beillesztést, amelyek nem retrovírusnak minősülő RNS-vírusból származtak, Klenerman és munkatársai [253] jelentették 1997-ben. A szóban forgó vírus az egereket fertőző Lymphocytic Choriomeningitis Virus volt. Mivel ez a vírus maga nem kódol reverz transzkriptáz enzimet, ebből az következett, hogy a vírus RNS-genomjának megfigyelt részleges DNS-kópiáit sejtes enzimek általi reverz transzkripcióval kellett létrehozni. A molekuláris mechanizmust később ugyanannak a laboratóriumnak a tudósai részletesen tisztázták [254]. Kiderült, hogy egy retrotranszpozon végezte el mind a vírus RNS reverz transzkripcióját, mind a DNS-kópia beillesztését a sejtgenomba.

6.2.3. A sejt szintű retrotranszpozonok biológiai szerepe. A retrotranszpozonok olyan mobil genetikai elemek a sejtgenomban, amelyek a saját maguk további példányainak létrehozására szolgáló teljes fehérjeapparátust kódolják. Legtöbbször maga a retrotranszpozon mRNS-e az, amely végül visszakopírozódik a DNS-be és beilleszkedik. A retrotranszpozon fehérjék azonban időnként sablonváltáson mehetnek keresztül - elveszíthetik saját mRNS-sablonjukat, és helyette egy másik RNS-molekulát vesznek fel, amely aztán reverz transzkripción megy keresztül a DNS-be, és beilleszkedik a sejtgenomba (6.1. ábra).

A retrotranszpozonoknak több homológ családja létezik, amelyek közül az emberben a legaktívabb és legfontosabb a LINE-1 család [255–257]. Mivel az új beíródások helye a genomon belül nagyrészt véletlen-



6.1. Ábra: Hogyan másolhatja a LINE-1 retrotranszpozon egy vakcina mRNA-t DNS-be és illesztheti be a gazdasejt genomjába. A folyamat egy meglévő LINE-1 példány mRNA-másolatát történő átírásával kezdődik. Ennek az mRNA-nak a transzlációja két fehérjét hoz létre, amelyek közül az egyik egy bifunkcionális endonukleáz/DNS-polimeráz, azaz egyszerre képes DNS-t vágni és szintetizálni. Ez a molekula kötődik a LINE-1 mRNA-hez, majd új DNS-célhelyet talál. Elvágja az első DNS-szálat. A reverz transzkripció révén ezután meghosszabbítja az egyik szabad véget az mRNA DNS-másolatával. Miután ez a lépés befejeződött, a cél-DNS második szálát is lehasítja, és az új LINE-1 másolat második, komplement szála az első alapján szintetizálódik. A folyamatot már korán eltérítheti egy másik mRNA-molekula, például egy vakcina mRNA, amely kiszorítja a LINE-1 mRNA-t az endonukleáz/polimerázból. Egy ilyen templátváltás a helyettesítő RNS beillesztett DNS-másolatát fogja előállítani.

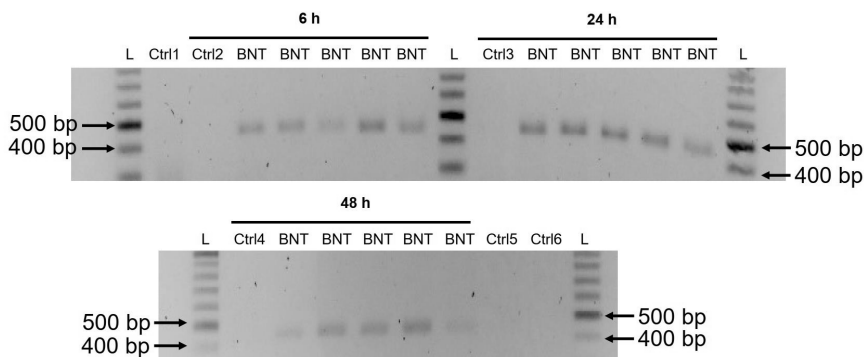
szerű [258], a biológiai eredmények igen változatosak. Ha az inzerció egy funkcionális génen belül történik, akkor az a gén megsérül; ha az inzerció egy funkcionális gén közelében történik, akkor az utóbbi aktivitása csökkenhet vagy nőhet (lásd a 6.4.2. szakaszt). Az érintett gén specifikus szerepétől függően megváltozhat a sejt viselkedése, és rák vagy más betegségek alakulhatnak ki [259, 260].

Bár aktivitásuk testsejtjeink típusai és funkcionális állapotai szerint változik, figyelemre méltó, hogy a retrotranszpozonok aktívak mind az osztódó, mind az osztódás nélküli sejtekben [261], valamint az oocitákban is [262]. Számolnunk kell tehát azzal, hogy a retrotranszpozonok által vírusos vagy más idegen RNS-ek nemcsak a szomatikus sejtek genomjába épülhetnek be, és ezáltal potenciálisan rákot okozhatnak, hanem az ivarsejtébe is, és így az emberi populáción belül örökítődnek.

6.2.4. Nem retrovírus RNS-vírusokból származó genomi DNS-szekvenciák. A retrovírusoktól eltérő RNS-vírusok sokasága hozott létre részleges DNS-kópiákat, amelyek az emlősök és más gerincesek genomjában találhatók [263–266]. Hasonló megállapításokat tettek kutatók más eukarióták, például gombák, növények és protozoák esetében is [267–269]. Mindezek a vírusból származó szekvenciák valamilyen retrotranszpozíciós mechanizmus révén keletkezhetnek, ami egyértelműen alátámasztja a fenti megállapítást, miszerint a retrotranszpozíció mindezen fajok csírasejtjeiben előfordulhat.

Bár minden itt idézett megfigyelés RNS-vírusokból származó szekvenciákra vonatkozik, a LINE-1 által végzett retrotranszpozíció nem szekvenciaspecifikus [270], így nincsen okunk kizárni annak lehetőségét, hogy más RNS-szekvenciák, például a Pfizer vagy a Moderna mRNS-vakcinák szekvenciái is ugyanezen mechanizmusnak legyenek kitéve.

6.2.5. A SARS-CoV-2 szekvenciák genomialis inzerciója a fertőzött sejtekben. Már 2021-ben kimutatták, hogy a SARS-CoV-2 vírus genomialis RNS-ének részleges DNS-kópiái képesek beépülni a fertőzött sejtek kromoszómális DNS-ébe, mind sejt kultúrában, mind a vírussal fertőzött betegeknél [271]. Bár ez nem kapcsolódik közvetlenül az mRNS-vakcinákhoz, azt mutatja, hogy a SARS-CoV-2-ből származó RNS-szekvenciák nem mentesülnek az általános mechanizmus alól.



6.2. Ábra: A Pfizer vakcina által kódolt tüskefehérje gén másolatainak kimutatása egy emberi májsejtvonal sejt DNS-ében (a [272] 5. ábrájáról). A sejteket a vakcinának a jelzett ideig tették ki. Ezután izolálták a sejt DNS-t, és egy 444 bázispár (bp) hosszúságú fragmentum PCR-amplifikációjával kimutatták a vakcina mRNA DNS-kópiáit. Minden „BNT” jelzéssel ellátott mintát a vakcinával kezeltek. Mindegyikük a várt hosszúságú PCR-terméket mutatott, amint az a DNS-fragment-hosszúságú standarddal („L”) való összehasonlításból kitűnik. A „Ctrl n”-nel jelölt minták kontrollok voltak: A Ctrl 1- 4 vakcinával nem inkubált sejtekből származó DNS-t tartalmazott, a Ctrl 5 vakcinával kezelt sejtekből származó RNS-t (nem DNS-t), a Ctrl 6 pedig ugyanezt, de RNS-sel kezelve, amely lépést a DNS-minták tisztítása során is elvégezték. A várakozásoknak megfelelően a kontrollminták egyike sem mutatta ki a PCR-terméket.

Ráadásul ez a tanulmány kimutatta, hogy az inzerciót LINE-1 retrotranszpozonok közvetítették.

6.2.6. A tüskefehérje-gén DNS-kópiáinak kimutatása a vakcinának kitett sejtekben. Még nagyobb és közvetlenebb jelentőséggel bír Aldén és munkatársai [272] közelmúltbeli tanulmánya egy emberi eredetű májsejtvonalon, amelyet a Pfizer vakcinájának tettek ki. A szerzők a tüskefehérje génjének DNS-kópiáit mutatták ki ezekben a sejtekben (lásd a 6.2. ábrát), amit a reverz transzkripció bizonyítékának tekintettek. Az ebben a kezdeti tanulmányban közölt eredmények feltételezhetővé teszik, de nem bizonyítják szigorúan a LINE-1 részvételét ebben a nyilvánvaló retrotranszpozíciós eseményben. A humán genomban található összes aktív retrotranszpozon azonban az úgynevezett nem-LTR osztályba tartozik [273], amelyeknél az RNS DNS-be történő reverz transzkripciója elválaszthatatlanul kapcsolódik a DNS-be való beillesztéshez, ahogyan azt a LINE-1 esetében a 6.1. ábra szemlélteti. Így, bár nem lehetünk teljesen biztosak abban, hogy a vakcinaszek-

vencia DNS-kópiáját valóban a LINE-1 hozta létre, ez a kérdés nem döntő - ha elfogadjuk, hogy a DNS-kópiák reverz transzkripcióval jöttek létre, akkor azt is fel kell tételeznünk, hogy egyidejűleg beépültek a sejtgenomba.

6.2.7. A tüskefehérjét kódoló intracelluláris DNS kimutatása nem tesz különbséget a retrotranszpozíció és a közvetlen transzfekció között. Meg kell azonban jegyeznünk egy fontos fenntartást az Aldén és munkatársai tanulmányának értelmezésével kapcsolatban: a tanulmány nem veszi figyelembe annak lehetőségét, hogy a sejtekben kimutatott DNS-kópiák már ott voltak a vakcinában, majd a sejtekben való megjelenésük csupán a kész DNS-kópiáknak a vakcinából a kromoszómába történő beépülését (transzfekcióját) tükrözi. Ha az Aldén vizsgálatában használt vakcinatétel valóban tartalmazott ilyen szennyező DNS-t, akkor annak a sejtek általi felvételét nagy valószínűséggel a lipid nanorészecskék ugyanúgy elősegítették, mint az mRNS-ét (napi szövettenyésztési rutin része!). A közelmúltban közzétett eredmények azt jelzik, hogy ezt a lehetőséget komolyan kell venni (lásd a 6.3. szakaszt).

6.2.8. Következtetés. Bár a COVID-19 mRNS-vakcinákkal kapcsolatban eddig közzétett eredmények nem bizonyítják egyértelműen a vakcina mRNS-ének reverz transzkripcióját és genomiális beépülését in vivo, elegendő közvetett bizonyíték van arra, hogy ezt a kockázatot nem lehet elvetni. Ez utóbbi vonatkozik minden jövőbeli, más patogén mikrobák ellen irányuló mRNS-vakcinára is.

6.3. Szennyező plazmid DNS a Pfizer és a Moderna mRNS-vakcináiban

Míg maga az mRNS és a kationos lipidek szükséges összetevői bármely mRNS-vakcinának, az ilyen vakcinának ideális esetben mentesnek kell lennie minden szennyező DNS-től. A DNS-re azonban szükség van a vakcina mRNS nagyüzemi előállításához. A Pfizer és a Moderna COVID-19 vakcináinál a tüskefehérje génjének DNS-kópiája szolgál sablonként az mRNS enzimatiszintéziséhez, amelyet az *E. coli* T7 bakteriofágból származó RNS-polimeráz végez. Ezt a DNS-kópiát egy plazmid, azaz egy gyűrű alakú DNS-molekula hordozza, amely képes a baktériumsejtekben megmaradni és szaporodni. Nagy mennyiségű plazmid-DNS könnyen kinyerhető a plazmidot hordozó baktériumok folyékony kultúráiból.

Mivel a DNS kémiaiilag nagyon hasonló az RNS-hez, az mRNA-t burkoló lipidkeverékek ugyanúgy fogják burkolni a DNS molekulákat is. A DNS transzfekció egy rutin eljárás, és számos lipofektin alapú DNS-bevivő ágens kapható a piacon - az RNS bejuttatását csak a DNS transzfekció RNS-re történt adaptálásának tekinthetjük. Így annak érdekében, hogy az mRNA-vakcina ne szennyeződjön az előállításához használt DNS-templátussal, a DNS-t el kell távolítani, mielőtt az mRNA-t a lipidekkel egyesítik. Ez elvileg lehetséges, de a Pfizer és a Moderna által alkalmazott tisztítási módszerek nagyon megbízhatatlannak tűnnek. Megjegyzendő, hogy az EMA mindkét vállalatot bírálta, amiért nem bizonyították kielégítően a tisztítási lépések hatékonyságát [71, 73], de ennek ellenére mindkét gyártónak az engedély megadását javasolta, anélkül, hogy kötelezte volna őket e helyzet orvoslására. Továbbá úgy tűnik, hogy miután a vakcina gyártása megkezdődött, a gyártóktól soha nem kértek az mRNA-vakcinák maradék DNS-tartalmára vonatkozó folyamatminőség-ellenőrzési adatokat az EMA és más szabályozó hatóságok, illetve a gyártók nem nyújtottak be ilyen adatokat; vagy legalábbis ilyen adatok nem kerültek nyilvánosságra.

A fentiek fényében nem lehet túlságosan meglepődni azon, hogy az mRNA-vakcina DNS-tartalma meghaladta az EMA által meghatározott határértéket, nevezetesen azt, hogy a DNS szennyeződés nem lehet több, mint 300 ppm az oltóanyagokban található összes nukleinsavból. A vakcinatételek némelyikében található többlet DNS mennyisége azonban megdöbbentő. Kevin McKernan, egy ismert molekuláris biológus és a DNS-szekvenálási módszerek úttörője úgy találta, hogy egyes tételek nukleinsav-tartalmának akár 20-35%-a is szennyező plazmid DNS-maradék[239], ami azt jelenti, hogy az EMA önkényes határértékét körülbelül 1000-szeresen túllépték.

A szennyezés biológiai és egészségügyi kockázatait máshol részletesen tárgyalták [274]. Ezek lényegében ugyanazok, mint amelyek magának az mRNA-nek a reverz transzkripciója és beillesztése miatt következnek be; ezért az alábbiakban mindkettőt párhuzamosan tárgyaljuk. Ismételten hangsúlyozzuk, hogy ez a szennyeződés elvileg elkerülhető lenne, és hogy a jövőbeni, más vírusok vagy patogén mikroba elleni mRNA-vakcinákkal valóban el is kerülhető. A Pfizer és a Moderna termékeiben való jelenléte azonban arra utal, hogy a problémát jelenleg nem sikerült hatékonyan megoldani a nagyüzemi gyártás

tekintetében, habár ismert olyan eljárás, ami specifikusan elválasztja az RNS-t a DNS-től [238].

6.4. A nem saját gének DNS-kópiái által jelentett ismert és valószínűsíthető kockázatok

A fenti 6.2. és 6.3. szakaszok arra utalnak, hogy a vakcina az mRNS mellett a plazmid DNS-en található spikefehérje génkópiákat is a sejtekbe juttat. Mint láttuk, a túskefehérje gének DNS-kópiái vagy a sejten belüli reverz transzkripció során keletkezhetnek, vagy már magában a vakcinában is benne lehetnek, mint a gyártási folyamathoz kapcsolódó szennyeződés.

6.4.1. Az idegen gének kromoszómális integrációja. A 6.2.3. szakaszban tárgyaltuk azt a mechanizmust, amelynek segítségével az mRNS-kópiák DNS-be másolódhatnak, és ezzel egyidejűleg beintegrálódnak a kromoszómális DNS-be. A plazmid DNS is bepül a kromoszómális DNS-be [275], és ezt a hatást széles körben kihasználják a biotechnológiában transzgenikus sejtek és organizmusok előállításánál. Gyakoribb azonban, hogy a test sejtje által felvett plazmid DNS önállóan is megmarad a sejtben, és az osztódás során elvész. Mindazonáltal, figyelembe véve, hogy nagyon sok ember kapott mRNS-vakcinát, amely nyilvánvalóan jelentős mennyiségű plazmid DNS-sel volt szennyezve, feltételezhető, hogy legalább néhány esetben történt inzerciós esemény (lásd még a 6.4.2.3. szakaszt).

6.4.2. A DNS-beillesztés biológiai következményei. A LINE-1[258], és valószínűleg más retrotranszpozonok esetében is, a DNS-beillesztések látszólag véletlenszerű helyeken történnek, de frekvenciánként a transzkripcionálisan aktív géneken belül vagy azok közelében, mivel az inaktív gének DNS-e szorosan a hisztonfehérjékkel alkotott komplexekbe van csomagolva, és ezért nehezen hozzáférhető. Úgy tűnik, hogy a plazmid DNS beillesztése is véletlenszerű helyeken történik [276, 277]. Az ilyen véletlenszerű beillesztési események különböző, egymástól eltérő funkcionális hatásokat eredményezhetnek a gazdasejt genomjában.

6.4.2.1. Gén inaktiválása. Az inzerció (beillesztés) előfordulhat egy génen belül, és megzavarhatja azt. Ez a sejtek fontos géntermékeinek (azaz fehérjéinek) elvesztéséhez, módosulásához, így potenciálisan betegségek, köztük rákos megbetegedések kialakulásához vezethet

[259, 260]. Az inserció nagy génszakaszok deléciójával (törlődésével) is járhat [278].

6.4.2.2. Génszabályozás. A transzkripció és epigenetikai szabályozási mechanizmusok befolyásolhatók, így a fehérjeexpressziós szintek felfelé vagy lefelé módosulhatnak, ami kiszámíthatatlan és nemkívánatos eredményekkel járhat. Közvetett szabályozási hatások akár távoli, más kromoszómákon elhelyezkedő géneket is érinthetnek, a megváltozott DNS-metiláció közvetítésével [279].

6.4.2.3. Az onkogének aktiválása. Ez az előző pont speciális esete, de elég fontos ahhoz, hogy külön is kiemeljük. A rosszindulatú daganatok DNS-integráción és rákkeltő gének (onkogének) aktiválásán keresztül történő kialakulását bizonyították a SCID-X1 (súlyos kombinált immunhiányos) gyermekek genetikai kezelésére szolgáló retrovírus vektorral végzett klinikai vizsgálatokban [280]. Ezek a malignitások jellemzően csak néhány évvel a kezelés befejezése után manifesztálódnak [281]. Ezért az érvényes előny-kockázat elemzéshez elengedhetetlen a kromoszómaintegráció lehetséges genotoxikus hatásainak hosszú távú megfigyelése mind a preklinikai, mind a klinikai vizsgálatokban.

A retrovírusvektorokat kifejezetten a gazdasejt genomjába történő hatékony integrációra tervezték, mivel csak az ilyen stabil integráció javítja tartósan a szóban forgó génhibát. A plazmidvektorok esetében a beépülés sebessége jellemzően több nagyságrenddel alacsonyabb. Ennek ellenére *in vivo* kimutatták a plazmid DNS kromoszómális insercióját [277]. Az utóbbi vizsgálatban a plazmid DNS intramuszkuláris injekcióját elektroporáció (nagyfeszültséggel történő DNS fekvétel) követte. Bár az elektroporáció növelte az injektált DNS sejtszintű felvételét a „csupasz” DNS kizárólagos beadásához képest, valószínűleg sokkal kevésbé volt hatékony ebből a szempontból, mint az mRNS-vakcinában található lipid nanorészecskék. Ennek megfelelően számítanunk kell a szennyező plazmid DNS bizonyos mértékű kromoszómaintegrációjára *in vivo*, saját testünk sejtjein belül.

6.4.3. A plazmid DNS immortalizálhatja a sejt kultúrát. Amikor egészséges emberi vagy állati szervből izolálnak sejteket, és sejt kultúrában tenyésztik őket, korlátozott számú generáción keresztül osztódnak, majd elpusztulnak. Ezzel szemben a rosszindulatú daganatokból és leukémiákból származó sejtek korlátlan ideig szaporíthatók. Az egészséges sejtek rákos sejtekké válásához hasonló változás történhet

a tenyésztett sejtekben is, amelyek ezáltal halhatatlanná válnak, és jellemzően elveszítik a származási szövetükre jellemző egyes tulajdonságokat. Ezt az átalakulást a legkönnyebben onkogén vírusokkal való fertőzéssel lehet előidézni. Néhány esetben azonban olyan plazmidokkal is jelentették, amelyek nem tartalmaznak specifikus onkogén aktivítást [282, 283]. Ezek az esetek a proliferáció szabályozásában szerepet játszó sejtgén megsebzéséből vagy diszregulációjából eredhetnek. Az ilyen zavarok hátterében álló molekuláris eseményekhez hasonló molekuláris eseményekre kell számítani a vakcinából származó DNS esetében is a saját testsejtjeinkben. Összefoglalva tehát, egy elég nagyszámú beoltott populáción belül komolyan kell venni a rosszindulatú daganatos megbetegedések kockázatát a vakcinából származó DNS-nek kromoszómális DNS-be való beépülése miatt.

6.4.3.1. A beillesztett gén kifejeződése. A tüskefehérje génjének a gazdasejtbe történő integrálása a gén állandó kifejeződéséhez vezethet. A következményeket az alábbiakban külön tárgyaljuk.

6.4.3.2. Csíravonal-integráció. Fentebb megjegyeztük, hogy a Pfizer saját állatkísérletes adatai a vakcina petefészekben való nagymértékű felhalmozódására utalnak (lásd az 5.2.1. szakaszt). Továbbá a LINE-1 és más retrotranszpozonok aktívak és genomiális inzerciók eseményeket okoznak az emberi petesejtekben [262]. Ezek az eredmények együttesen azt jelzik, hogy az mRNS génszekvenciák beépülhetnek az oociták DNS-ébe, és így az emberi csíravonalba. Ugyanez lehetséges a vakcinákban található szennyező DNS-szekvenciákkal is. Nem zárható ki a hímivarsejtekbe való beépülés sem, még akkor sem, ha az 5.2.1. szakaszban tárgyalt állatkísérletben a vakcina felhalmozódása a herékben lényegesen kisebb volt, mint a petefészekben.

Ha ez valóban bekövetkezik - ha a beoltott egyének csírasejtjei transzgéné válnak -, akkor a transzgénikus gyermekek létrehozásának kockázata nem csak ezekre az egyénekre fog korlátozódni, hanem szükségszerűen ki fog terjedni jelenlegi vagy jövőbeli házastársaikra is. Valójában a jövőbeli szülők egész generációja ki lesz téve ennek a kockázatnak.

6.4.4. Az idegen antigén tartós kifejeződése. Míg a vakcina mRNS önmagában elegendő a kódolt antigén kifejeződéséhez, ennek a kifejeződésnek rövid életűnek kell lennie. Az in vitro adatok arra utalnak, hogy a metil-pseudouridinnal történő módosítás nem hosszabbítja meg

jelentősen az említett expresszió időtartamát, bár jelentősen növeli a kódolt antigén termelt mennyiségét [69, 70].

A DNS, beleértve a rekombináns DNS-t is, sokkal hosszabb élettartamú, mint az mRNA. A IX-es véralvadási faktor (egy plazmafehérje) kifejezésére létrehozott plazmidok stabilan megmaradnak a kísérleti állatok májsejtjeiben akár 1,5 évig [284, 285], ami az említett kísérletek teljes időtartama volt. Megjegyzendő, hogy ehhez az expresszióhoz nem szükséges ezeknek a plazmidoknak a sejt DNS-ébe történő integrálása; a plazmidok általában mindaddig fennmaradnak a sejtben, amíg az nem oszódik, bár a sejtosztódás indukálása után gyorsan eltűnhetnek [286].

Van-e okunk feltételezni, hogy a jelenleg használt COVID-19 mRNA-vakcinák esetében plazmidvezérelt expresszió történt? Korábban megjegyeztük, hogy az e vakcinák előállításához használt in vitro transzkripciót T7 RNS-polimerázzal végzik. A transzkripció akkor indul be, amikor ez a polimeráz egy bakteriumvírus T7 promóterhez kötődik, egy olyan DNS-szekvencia-motívumhoz, amelyet a polimeráz felismer és lehetővé teszi a transzkripciót. Testünk sejtjeiben az mRNA-szintézist egy másik enzim (RNS-polimeráz II) végzi. Kísérletileg azonban igazolták, hogy a T7 promóter ezt az enzimet is köti, és ez okozza a transzkripciót az emlőssejtekben [287].

A bizonyítékok másik sora a vakcinázást követően megfigyelt tüskefehérje-expresszió időtartamára vonatkozik. A beoltott egyénekben végzett több vizsgálatból egyértelmű, hogy mind maga a tüskefehérje, mind az azt kódoló nukleinsavak hetekkel, sőt hónapokkal az injekció beadása után is kimutathatók a véráramban és különböző szervekben (lásd az 5.2.3.1. szakaszt). Az in vitro és az in vivo vizsgálatok közötti ellentmondást eddig nehéz volt megérteni. A plazmid DNS hosszú élettartama és a róla származó tüskefehérje expressziója hihető magyarázatot kínál ezekre az eredményekre.

A kromoszómáisan beinmertált, plazmidból származó DNS-sel is lehetséges a hosszú távú expresszió. Az mRNA reverz transzkripciója és kromoszómális inzerciója szintén tartós expressziót eredményezhet. Megjegyzendő azonban, hogy az mRNA nem tartalmazza a T7 promóter vagy bármely más promóter másolatát, amely a DNS-kópia átírását vezérelhetné. Így ebben az esetben a promótert a kromoszómális DNS-nek kellene szolgáltatnia a beillesztett gén közelében. Bár ez

nem lehetetlen, a gyakorlatban kevésbé tűnik valószínűnek, mint a vakcinában lévő szennyező DNS-kópiából történő expresszió.

A 4. fejezetben láttuk, hogy a tüskefehérje kifejeződése korrelál a destruktív autoimmun jellegű gyulladással a szóban forgó sejtek és szövetek ellen. A tüskefehérje DNS-kópiák által vezérelt hosszan tartó expressziója tehát meghosszabbítaná az ilyen gyulladások időtartamát és növelné azok kumulatív káros hatásait.

7 A COVID-19 mRNS vakcina mellékhatásainak epidemiológiája

MARGOT DESBOIS, B.A. ÉS BRIAN S. HOOKER, PH.D.¹

7.1. Bevezetés

Az FDA 2020 decemberében engedélyezte először a SARS-CoV-2 mRNS-vakcinák használatát sürgősségi felhasználási engedély keretében [288]. Ettől kezdve 2022 decemberéig több mint 650 millió adag mRNS COVID-19 vakcinát adtak be az Egyesült Államokban és közel 13 milliárdot világszerte [289]. Az oltási program bevezetése óta az egyének és az egészségügyi szakemberek több millió nemkívánatos eseményről számoltak be a Pfizer-BioNTech és a Moderna új mRNS COVID-19 vakcinaival történő oltást követően. Annak ellenére, hogy a kormányzati egészségügyi ügynökségek ismételten azt állítják, hogy ezek a vakcinák gyakorlatilag minden gyermek és felnőtt számára biztonságosak, számos epidemiológiai tanulmány kimutatta, hogy az Egyesült Államokban és világszerte jelentősen megnőtt a súlyos egészségügyi problémák előfordulása az injekciókat követően. Ezek a szakmailag lektorált kutatások klinikai vizsgálati adatok, passzív felügyeleti adatok, valamint prospektív és retrospektív kohorsz adatok elemzését tartalmazzák, amelyek közül sokban közvetlenül összehasonlítják a beoltott és a be nem oltott csoportokat. A vizsgálati populációk közé tartoznak a randomizált kísérletek résztvevői, kórházi betegek, állami egészségügyi ellátást igénybe vevők és lakossági önkéntesek, városi, egészségügyi rendszerbeli, nemzeti és nemzetközi adatbázisokból.

7.2. Általános nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események, halál, kórházi kezelés, életveszélyes események

7.2.1. Klinikai vizsgálatok adatelemzései. Több kutatócsoport elemezte a Pfizer BNT162b2 és a Moderna mRNS-1273 SARS-CoV-2 mRNS

¹ Margot DesBois a Children's Health Defense tudományos munkatársa. Brian Hooker a Simpson Egyetem biológiaprofesszora és a Children's Health Defense tudományos főmunkatársa.

vakcinák randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatainak adatait, és a beoltott csoportokban szignifikánsan magasabb mellékhatások előfordulását tapasztalták, mint a nem beoltott csoportokban.

Cheng és munkatársai több irodalmi forrást is áttekintettek, hogy értékeljék a különböző COVID-19 vakcinákra vonatkozó III. fázisú klinikai vizsgálatok adatait [290]. Nyolc vizsgálat, hét COVID-19 vakcina és több mint 150 000 alany elemzése során azt találták, hogy az mRNS-vakcinák mutatták a legnagyobb kockázatot a nem oltott kontrollcsoportokhoz képest a nemkívánatos események tekintetében, 1,83-szoros (95% CI 1,80-1,86), illetve 2,16-szoros (95% CI 2,11-2,20) kockázatnövekedéssel az első, illetve a második adag után.

Kouhpayeh és Ansari szintén áttekintették a közzétett klinikai vizsgálati adatokat, beleértve öt mRNS-vakcina-vizsgálatot, amelyekben a vakcina- és kontrollcsoportban egyenként közel 60 000 alany vett részt [291]. Azt találták, hogy az mRNS-vakcinával beoltottak számára a szisztémás mellékhatások kockázata 1,53-szor (95% CI 1,08-2,16) nagyobb volt az oltatlan csoportokhoz képest. A leggyakrabban jelentett szisztémás reakciók a láz, fáradtság és fejfájás voltak.

Fraiman és munkatársai a Pfizer BNT162b2 és Moderna mRNA-1273 vakcináinak III. fázisú klinikai vizsgálati adataiból értékelték a súlyos nemkívánatos eseményeket (SAE) és a különös jelentőségű súlyos nemkívánatos eseményeket (AESI) [292]. Az egyes vizsgálatokban felsorolt SAE-ket használták, az AESI-ket pedig a Brighton Collaboration által létrehozott és az Egészségügyi Világszervezet által jóváhagyott, a nemkívánatos eseményekre vonatkozó prioritási listából származtatták. A SAE-t a következőképpen definiálták

Halál, az esemény időpontjában életveszélyes, kórházi fekvőbeteg-ellátás vagy meglévő kórházi ellátás meghosszabbítása, tartós vagy jelentős fogyatékoság/rokkantság, veleszületett rendellenesség/születési rendellenesség, vagy orvosi megítélés alapján orvosilag fontos esemény.

A két mRNS-vakcina együttesen az 12,5 AESI (különös jelentőségű súlyos nemkívánatos események) többletkockázatával járt 10 000 oltottra vetítve (95% CI 2,1-22,9). A vizsgálatban részt vevőknél, akiket bármelyik vakcinával beoltottak, 43%-kal magasabb volt az AESI kockázata, mint a kontrollcsoportnál (kockázati arány 1,43; 95% CI 1,07-1,92).

A Pfizer vizsgálatában részt vevők, akik megkapták a vakcinát, 36%-kal magasabb SAE (súlyos nemkívánatos események) kockázatot mutattak, mint a kontrollcsoportok (kockázati arány 1,36, 95% CI 1,02-1,83; kockázati különbség 18,0 per 10 000 beoltott, 95% CI 1,2-34,9), ellentétben az FDA következtetésével, miszerint a SAE-k „kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportok között” [292, 293]. Ennek az eltérésnek a lehetséges okai között szerepel, hogy az FDA más elemzési populációt és rövidebb követési ablakokat használt. Továbbá, míg az FDA az SAE-t tapasztaló résztvevők teljes számát elemezte, addig Fraiman és munkatársai az SAE-k teljes számát vették elemzésük alapjául. Mind a Pfizer, mind a Moderna vizsgálataiban Fraiman és munkatársai azt találták, hogy a legnagyobb többletkockázat a Brighton kategóriába tartozó véralvadási zavarok körében fordult elő.

Fraiman és munkatársai elvégezték a két vakcina kockázat-haszon értékelését is, és megállapították, hogy a Pfizer BNT162b2 vakcina 10 000 oltottra vetítve 10,1 súlyos AESI többletkockázatot mutatott, miközben 10 000 oltottra vetítve 2,3 COVID-19 kórházi esetet előzött meg a placebocsoporthoz képest. A Moderna mRNA-1273 vakcina 10 000 oltottra vetítve 15,1 súlyos AESI többletkockázatot mutatott, míg a COVID-19 kórházi kezelések megelőzése 10 000 oltottra vetítve 6,4 COVID-19 kórházi kezelést jelentett a placebocsoporthoz képest [292].

7.2.2. A vakcinák forgalomba hozatala utáni adatok elemzései. A kutatók a vakcinák lakossági bevezetését követő hónapokban gyűjtött farmakovigilanciai adatok elemzése során bizonyos mellékhatások gyakoribb előfordulását is felfedezték.

Az FDA által szponzorált, Wong és munkatársai által végzett prospektív tanulmány az amerikai Medicaid egészségbiztosítási kifizetések adatait értékelte több mint 30 millió 65 éves és idősebb betegre vonatkozóan 2020 decemberétől 2022 januárjáig [294]. A kutatók 14 különböző kimenetelű betegség megfigyelt számát hasonlították össze azoknál a betegeknél, akik legalább egy adag COVID-19 vakcinát kaptak, azzal a számmal, amit a világjárványt megelőzően egy hasonló, COVID-19 ellen oltatlan populációban várnának. A heti szekvenciális vizsgálat négy olyan kimenetelt mutatott ki, amely a Pfizer BNT162b2 vakcinázást követően elérte a statisztikai jel küszöbértékét: tüdőembólia (PE; arányszám 1,54; 1-28 nappal az oltás után), akut szívinfarktus (AMI;

7.1. Táblázat: A halálozás, az életveszélyes reakciók (LTR) és a kórházi felvétel relatív kockázata a négy fő gényalapú COVID-19 vakcinával kapcsolatban, összehasonlítva az összes influenza elleni vakcina együttes kockázatával, a 2020 decemberétől 2021 októberéig tartó időszakra vonatkozóan. Az adatok a Montano [297] 1. táblázatából származnak. Az AstraZeneca vakcinát nem használták az Egyesült Államokban, ezért hiányzik a VAERS-adatokról.

Adatbázis		EudraVigilance			VAERS		
Esetek súlyossága		Halál	LTR	Kórház	Halál	LTR	Kórház
COVID vakcinák	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 vakcina típus		43	56	46	345	197	190
Influenza vakcina (referencia)		1	1	1	1	1	1

arányszám 1,42; 1-28 nap), disszeminált intravaszkuláris vérárvadás (DIC; arányszám 1,91; 1-28 nap) és immuntrombocitopénia (ITP; arányszám 1,44; 1-42 nap). A háttér-ráta havi ingadozásának kiigazítása után csak a PE rátaaránya érte el még mindig a jelzéshez szükséges statisztikai küszöbértéket [294].

2020 decembere és 2022 decembere között az Oltási Mellékhatások Jelentési Rendszere (VAERS) több mint 2,5 millió jelentést kapott és dolgozott fel a COVID-19 vakcinákkal kapcsolatban, ami 10 000 adagonként körülbelül 42 bejelentési arányt jelent [295, 296]. Ezek között 40 883 olyan jelentés volt, amely mRNS COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetről szólt, ami körülbelül 6 halálesetnek felel meg 100 000 beadott adagra vetítve. Ez több mint 45-szöröse az 1990 óta az összes influenza elleni vakcinával kapcsolatban bejelentett halálesetek arányának együttvéve.

Montano az EudraVigilance (The European Database of Suspected Adverse Drug Reactions) és a VAERS 2020 és 2021 októbere közötti bevezetés utáni felügyeleti adatelemzésében összehasonlította a COVID-19 vakcinákra vonatkozó mellékhatás-bejelentések arányát az influenza elleni vakcinákéval [297]. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC), az Európai Statisztikai Hivatal (Eurostat) és a Betegségellenőrzési és -megelőzési Központok (CDC)

európai és amerikai oltási lefedettség adatai alapján becsülte meg az egyes oltástípusok beadott összesített számát. A COVID-19 vakcinák (beleértve az AstraZeneca, a Janssen, a Moderna és a Pfizer) beadott egységére jutó halálesetek, kórházi kezelések és életveszélyes reakciók jelentései messze túlszárnyalták az influenza elleni vakcinákéit. Az EudraVigilance és a VAERS adatbázisában a halálesetekről szóló jelentések száma 42,53-szoros (95% CI 33,49-54,01), illetve 345,42-szeres (95% CI 224,61-531,20), a kórházi esetekről szóló jelentések száma 45,71-szeres volt (95% CI 41,26-50,65) és 189,65-szer (95% CI 163,85-219,53), az életveszélyes reakciókról szóló jelentések száma pedig 56,13-szor (95% CI 44,51-70,78) és 196,72-szer (95% CI 147,04-263,19) volt nagyobb az influenza elleni vakcináénál. A 7.1. táblázat foglalja össze ezeket az eredményeket.

Bár valamennyi COVID-19 vakcina jelentősen meghaladta az influenza elleni vakcinához kapcsolódó mellékhatások kockázatát, mégis volt közöttük néhány különbség. Az EudraVigilance-ban a Moderna vakcina önmagában 2,99-szer (95% CI 2,69-3,32) gyakrabban jelentett halálesetet, 2,77-szer (95% CI 2,65-2,89) gyakrabban jelentett kórházi kezelést, és 2,20-szor (95% CI 2,02-2,39) gyakrabban jelentett életveszélyes reakciókat, mint a Janssen vakcina. Ez a markáns különbség azonban nem volt látható a VAERS-ben. A COVID-19 vakcinák legnagyobb relatív kockázatát az influenza elleni vakcinához képest az allergiás reakciók, a szívritmuszavar, az általános kardiovaszkuláris események, a véralvadás, a vérzések, a gyomor-bélrendszeri reakciók, a szemészeti reakciók, a nemi szervi reakciók és a trombózis esetében találták.

7.2.3. Oltott illetve nem oltott csoportelemzés. Más kutatók a forgalomba hozatalt követően klinikai környezetben végeztek elemzéseket és megnövekedett számú mellékhatásokat találtak. Barda és munkatársai retrospektív csoportvizsgálatába egy nagy izraeli egészségügyi szervezet mintegy 800 000, „egymáshoz illeszkedő” oltott és nem oltott betegét vonták be. Eredményeik azt mutatták, hogy az oltatlan betegekhez képest a Pfizer BNT162b2 vakcináját 2020 decembere és 2021 májusa között kapó betegeknél megemelkedett a szívizomgyulladás (kockázati arány 3,24; 95% CI 1,55-12,44; kockázati különbség 2,7 esemény/100 000 fő; 95% CI 1,0- 4,6), a nyirokcsomó-gyulladás (kockázati arány 2,43; 95% CI 2,05-2,78; kockázati különbség 78,4 ese-

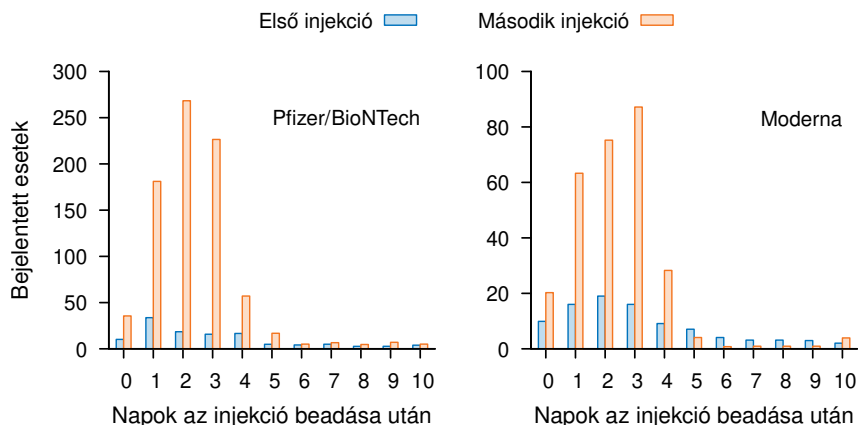
mény/100 000 fő; 95% CI 64,1-89,3), vakbélgyulladás (kockázati arány 1,40 95% CI 1,02-2,01; kockázati különbség 5,0 esemény/100 000 fő; 95% CI 0,3-9,9) és herpes zoster fertőzés (kockázati arány 1,43; 95% CI 1,20-1,73; kockázati különbség 15,8 esemény/100 000 fő; 95% CI 8,2-24,2) [298].

7.2.4. Összefoglaló. A COVID-19 mRNS vakcinázást követő nemkívánatos események körét vizsgáló kutatók a 65 éves és idősebb személyeknél a nemkívánatos események általános gyakoriságának növekedését, valamint súlyos nemkívánatos események, köztük véralvadási zavarok, tüdőembólia, akut szívinfarktus, disszeminált intravaszkuláris véralvadás és immuntrombocitopénia előfordulását találták; allergiás reakciók; ritmuszavarok; általános kardiovaszkuláris események; véralvadás; vérzések; gyomor-bélrendszeri reakciók; szemészeti reakciók; nemi szervi reakciók; trombózis; szívizomgyulladás; nyirokcsomó-gyulladás, vakbélgyulladás; herpes zoster fertőzés; kórházi kezelés; életveszélyes reakciók; és halál.

7.3. Szívvel kapcsolatos nemkívánatos események

A gyulladásos szívproblémákat a passzív megfigyelés, az aktív megfigyelés és az egészségügyi rendszer kohorsz-adatainak számos elemzése során erősen összefüggésbe hozták az mRNS COVID-19 vakcinázással.

7.3.1. Felügyeleti adatok elemzése. Az mRNS COVID-19 vakcinához kötődő szívizomgyulladás korai dokumentációja egy 2021 júniusában közzétett, az Egyesült Államok Védelmi Minisztériumának tanulmányában történt, amely részletesen leírja az amerikai katonai szolgálatot teljesítő személyek 23 esetét 2021 januárja és áprilisa között [299]. A 2021. február 19-i hétre már elegendő súlyos nemkívánatos eseményről érkezett jelentés a VAERS-hez ahhoz, hogy 95%-nál nagyobb biztonsággal feltételezzék a fiatal férfiaknál a COVID-19 vakcinákkal okozati összefüggésben álló szívizomgyuladást [300]. A rendelkezésre álló terhelő bizonyítékok ellenére az FDA május 10-én kiterjesztette a Pfizer-BioNTech vakcinára vonatkozó EUA-t a 12-15 év közötti 14 millió amerikai [301]. A CDC két nappal később jóváhagyta és ajánlotta a vakcinát ennek a korcsoportnak [302]. Május 27-én a CDC elismerte az oltásra adott nemkívánatos szívreakciókat, létrehozva a honlapján a „Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination” című weboldalt, és kijelentette [303]:



7.1. Ábra: A VAERS-hez 2020 decembere és 2021 augusztusa között bejelentett, COVID-19 mRNS vakcinázást követő szívizomgyulladásos esetek száma a vakcinázás utáni napok és a gyártó szerinti eloszlásban. A [304] 2. ábrájának átvétele.

2021 áprilisa óta a VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System - Oltási Mellékhatások Jelentési Rendszere) felé megnövekedett a szívgyulladásos eseteket bejelentők száma.

2020 decembere és 2022 decembere között a COVID-19 vakcinákról benyújtott VAERS-jelentések között több mint 4000 (~ 0,16%) volt a szívizomgyulladásról szóló jelentés, ami vakcinaadagonként 100-szor annyi esemény, mint az influenza vakcina esetében [295, 296].

Oster és munkatársai a VAERS 2020 decembere és 2021 augusztusa között az mRNS vakcinázást követő szívizomgyulladásról szóló jelentésekről szóló elemzés során 1626 olyan jelentést találtak, amelyek megfeleltek a szívizomgyulladás esetdefiníciójának [304]. A kockázat a második adag után volt a legmagasabb a 16-17 éves serdülő férfiaknál (105,9 [95% CI 91,65-122,27] egymillió adagra vetítve a Pfizer BNT162b2 vakcinájából), a 12-15 éves serdülő férfiaknál (70,7 [95% CI 61,88-81,11] egymillió adag Pfizer BNT162b2 vakcinára), valamint 18-24 éves fiatal férfiaknál (52,4 [95% CI 45,56-60,33] és 56,3 [95% CI 47,08-67,34] egymillió adag Pfizer BNT162b2 és Moderna mRNA-1273 vakcinára). A 7.1. ábra e vizsgálat néhány kulcsfontosságú megállapítását mutatja be.

A Li és munkatársai által végzett VAERS-elemzés a bármely COVID-19 vakcinával történő oltást követő szívizom- és szívburokgyulladás-

ról, ugyanezen megfigyelési időszakot (2020 decembere és 2021 augusztusa között) felhasználva, alacsonyabb, 5,98 esetet talált egymillió beadott adagra vetítve (95% CI 5,73-6,24) [305]. Az előfordulási arány a 12-17 éves serdülőknél volt a legmagasabb, 20,94 (95% CI 19,01-23,01) egymillió adagra vetítve. A jelentések gyakoribbak voltak az mRNS-vakcinák második adagjának beadása után, mint az első adag beadása után. Összességében a VAERS-ben szereplő összes többi vakcinával összehasonlítva a két mRNS COVID-19 vakcina a szív-izomgyulladás/szívburokgyulladás megnövekedett gyakoriságával járt együtt, a Moderna mRNS-1273 esetében 2,91 (95% CI 2,21-3,83), a Pfizer BNT162b2 esetében pedig 5,37 (95% CI 4,10-7,04) jelentési hányados volt.

Straus és munkatársai a Moderna globális biztonsági adatbázisának 2020 decemberétől 2022 februárjáig tartó forgalomba hozatal utáni felügyeleti elemzése kimutatta, hogy a Moderna vakcinával történő oltás utáni szívizomgyulladás aránya a 40 évnél fiatalabb férfiak, különösen a 18-24 évesek körében volt a legmagasabb (53,76/100 000 személyévre), ami 3,10-szer magasabb (95% CI 2,68-3,58), mint az amerikai Premier Healthcare Database (Premier egészségügyi adatbázis) populáció-alapú adatbecsléséből várt arány [306].

Witberg és munkatársai egy nagy izraeli egészségügyi rendszer több mint 2,5 millió beoltott betegének retrospektív csoportelemzése során megállapították, hogy azok körében, akik legalább egy adag Pfizer BNT162b2 mRNS vakcinát kaptak, a szívizomgyulladás becsült előfordulása 2,13 eset volt 100 000 főre vetítve (95% CI 1,56-2,70) [307]. A legmagasabb incidencia a 16 és 29 év közötti férfi betegek körében volt (10,69 eset/100 000 fő; 95% CI 6,93-14,46), hasonlóan Oster et al. eredményeihez.

Krug és munkatársai a VAERS-adatok felhasználásával végzett kockázat-haszon elemzésében megállapították, hogy a korábbi COVID-19 fertőzéssel és társbetegségekkel nem rendelkező fiúk esetében a Pfizer BNT162b2 vakcinának még egy adagja is nagyobb kockázatot jelentett a szívizomgyulladás/szívburokgyulladás szempontjából, mint a COVID-19 kórházi kezeléssel szembeni előny a 2021-es delta hullám során, a nemzetközi becslések szerint [308].

Chua és munkatársai 2021 júniusától szeptemberig terjedő retrospektív populációs kohorszvizsgálata [309] a Pfizer Comirnaty második dóziséval történő oltást követően a 12-17 éves kínai serdülő fiúknál

100 000 beoltott személyre 37,32 (95% CI 26,98-51,25) akut szívizomgyulladás/szívburokgyulladás előfordulási arányát találta.

Kim és munkatársai a WHO VigiBase adatbázisának felügyeleti elemzésében [310] összehasonlították az mRNS COVID-19 vakcinákból származó szívre gyakorolt mellékhatásokat az influenza elleni vakcinákból származó, 2020 januárjától 2021 januárjáig jelentett mellékhatásokkal. A COVID-19 mRNS-vakcinában részesülő egyéneknek a beadott dózistra vetítve szignifikánsan magasabb jelentési arányt mutattak a szívre gyakorolt nemkívánatos események, a hipertóniás krízis (12,72-szeres; 95% CI 2,47-65,54) és a szupraventrikuláris tachycardia (7,94-szeres; 95% CI 2,62-24,00) tekintetében, mint az influenza elleni vakcinánál.

Az izraeli nemzeti sürgősségi orvosi szolgálatok (EMS) adatállományának elemzése során Sun és munkatársai a 2019-2020-as évekhez képest több mint 25%-os növekedést találtak a szívmegegállás és az akut koronária szindrómával kapcsolatos EMS segélyhívásokban a 16-39 éves lakosság körében 2021 január-májusában [311]. A heti segélyhívások száma szignifikánsan korrelált az ebben a korcsoportban beadott első és második vakcinaadagok számával, de nem állt összefüggésben a COVID-19 fertőzési arányokkal.

7.3.2. Oltott vs. nem oltott csoportelemzések. Négy nemzeti csoportvizsgálat metaanalízise során, amelyekben a 2020 decembere és 2021 októbere közötti időszakban a vakcinázást követő 28 napon belül értékelték a 12 éves és idősebb résztvevőket, Karlstad és munkatársai a 16 és 24 év közötti férfiaknál figyelték meg a szívizomgyulladás legnagyobb kockázatát az mRNS-vakcina második adagjának beadását követően: a Pfizer esetében 5,31-szeres (95% CI 3,68-7,68), a Moderna esetében pedig 13,83-szoros (95% CI 8,08-23,68) kockázatot a nem beoltottakhoz képest [312].

Mevorach és munkatársai az izraeli egészségügyi minisztérium adatain végzett retrospektív kohorszvizsgálatában a Pfizer BNT162b2 mRNS-vakcina második adagját követő 30 napon belül a szívizomgyulladás előfordulása 2,35-ször (95% CI 1,10-5,02) magasabb volt, mint a nem oltottaknál [313]. Az arányszám a 16 és 19 év közötti férfi beoltottak körében volt a legmagasabb, 8,96-szor (95% CI 4,50-17,83) magasabb, az előfordulási arány ebben a csoportban 1:6637-hez volt. Ez 1,64-szer magasabb, mint a szívizomgyulladás előfordulási aránya, amelyet ezek a kutatók az általános, nem oltott lakosság körében szá-

mítottak ki (1:10 857-ből). A második vakcinaadag beadását követő 30 napon belül a myocarditis előfordulása 5,34-szer (95% CI 4,48-6,40) magasabb volt, mint az az Izrael National Hospital Discharge Database, 2017-2019 historikus adatai alapján várható volna. A kockázat ismét a 16 és 19 év közötti beoltott férfiak körében volt a legmagasabb, 13,60-szoros (95% CI 9,30-19,20), ami 32 megfigyelt esetet jelentett a 2,35 várt esettel szemben.

Lai és munkatársai egy hongkongi egészségügyi adatbázisban, 12-18 éves serdülők retrospektív csoportvizsgálata során értékelte a nemkívánatos események előfordulását a Pfizer BNT162b2 vakcina beadását követő 28 napon belül. Ez a vizsgálat több mint 200 000 beteget foglalt magában [314]. Az oltóanyag első adagját kapó résztvevőknél 9,15-ször (95% CI 1,14-73,16) nagyobb volt a myocarditis kockázata az oltatlan serdülőkhez képest, a második adagot kapóknál pedig 29,61-szer (95% CI 4,04-217,07) volt nagyobb a kockázat. Ezenkívül a második dózis után a beoltott serdülőknel 2,06-szor (95% CI 1,01-4,24) nagyobb volt az alvászavarok/betegségek kockázata a be nem oltott serdülőkhez képest.

Lai és munkatársai 2021 februárja és augusztusa között Hongkongban kórházba került betegek körében végzett eset-kontroll vizsgálatában 160 carditisben és emelkedett troponinszintben szenvedő beteget és 1533 kontrollbeteget vizsgáltak [315]. A szív- és érrendszeri betegségek kockázati tényezőit kontrolláló többváltozós elemzések azt mutatták, hogy a Pfizer BNT162b2 vakcinát kapóknál 3,57-szer nagyobb volt a carditis esélye (95% CI 1,93-6,60), mint az oltatlan betegeknél. A vakcinát kapó férfiak esetében az esély 4,68-szor nagyobb volt (95% CI 2,25-9,71). A kockázat a BNT162b2 második adagja után nagyobb volt, mint az első után.

7.3.3. Egyéb csoportelemzések. Goddard és munkatársai a CDC Vaccine Safety Datalink adatbázisának retrospektív elemzését végezték el nyolc integrált egészségügyi ellátórendszerben [316]. A tanulmány társszerzője a CDC Immunizációs Biztonsági Hivatalának igazgatója, Dr. Tom Shimabukuro és a CDC munkatársai, Dr. Eric Weintraub és Dr. Matthew Oster voltak. Megállapították, hogy a 18-39 év közötti résztvevőknél a Pfizer vagy a Moderna COVID-19 vakcina első vagy második adagjának beadását követő 7 napon belül a 2020 decemberétől 2022 januárjáig terjedő időszakot vizsgálva, szignifikánsan nagyobb

volt a szívizom- vagy szívburokgyulladás kockázata, mint ugyanezen időszakban a 22-42 nappal korábban beoltottaknál. A Pfizer vakcina esetében az első adag után 3,02-szer (95% CI 1,03-8,33), a második adag után 14,30-szor (95% CI 6,45-34,85), a Moderna vakcina esetében pedig az első adag után 3,46-szor (95% CI 1,12-11,07), a második adag után pedig 18,75-ször (95% CI 6,73-64,94) volt magasabb az incidencia.

Simone és munkatársai retrospektív csoportvizsgálatába a Kaiser Permanente dél-kaliforniai adatbázisában szereplő azon betegeket vonták be, akik 2020 decembere és 2022 februárja között egy-három adag mRNS COVID-19 vakcinát kaptak, összesen több mint 3 millió személyt [317]. A második vakcinaadagot követő 7 napon belül a szívizomgyulladás kockázata 10,23-szor (95% CI 6,09-16,4) volt magasabb, mint a 365 napos alapidőszakban, két évvel az oltás időpontja előtt. A myocarditis kockázata a harmadik vakcina (emlékeztető) adagot követő 7 napon belül 6,08-szor (95% CI 2,34-13,3) volt magasabb. Ebben a vizsgálatban nem volt statisztikailag szignifikáns kockázat a kapott első mRNS-vakcinával kapcsolatban.

Massari és munkatársai önkontrollált esetsorozatos vizsgálatában, amely olasz nemzeti kórházi adatokat használt fel 2020 decembere és 2021 szeptembere között, a Moderna vakcinát kapó 12-39 éves férfiaknál 12,28-szor (95% CI 4,09-36,83) nagyobb volt a myocarditis vagy pericarditis diagnózisának kockázata az oltást követő 7 napon belül az első adag után, és 11,91-szer (95% CI 3,88-36,53) nagyobb a kockázat a második adag után, összehasonlítva az alapidőszakkal, amelybe az első vagy második oltás utáni 0 és 21 nap közötti intervallumot nem számították be [318].

Patone és munkatársai önellenőrzött esetsorozatos tanulmánya a tizenhárom éves vagy idősebb egyének szívizomgyulladásának diagnózisát vette figyelembe Angliában 2020 decembere és 2021 decembere között [319]. A férfiak a Moderna vakcina első (2,35-szörös; 95 %-os CI 1,09-5,08), második (14,98-szörös; 95 %-os CI 8,61-26,07) és harmadik (3,57-szörös; 95 %-os CI 1,48-8,64) dózisát követő 28 napon belül emelkedett kockázatot mutattak a vakcinázás előtti és utáni 29 napot átfogó ablakon kívüli alapidőszakhoz képest. A legmagasabb előfordulási gyakoriság a negyven év alatti férfiaknál 16,83-szörös (95% CI 9,11-31,11) kockázatnövekedést jelentett, és a második adaggal történő oltást követő 28 napon belül következett be. A Pfizer bármelyik adagját, valamint a Moderna második és harmadik adagját kapó valamennyi

résztvevő, a Pfizer első vagy harmadik adagját és a Moderna második adagját kapó nők, valamint a Pfizer bármelyik adagját kapó férfiak esetében is szignifikánsan megnövekedett az incidencia.

7.3.4. Összefoglaló. A szívizomgyulladás súlyos betegség, amely a szívizom (szívizomfal) károsodását jelzi. A legnagyobb kockázatnak a fiatal férfiak vannak kitéve, bár a nők is megbetegedhetnek szívizomgyulladásban. A fiatalok hirtelen halálózásának csaknem 20%-a szívizomgyulladásra vezethető vissza. A túlélési arány egy év után 80%, öt év után pedig 50% [320].

Az előző elemzések megerősítik a szívizomgyulladás jelentős előfordulását az mRNS-vakcinát kapók körében, leginkább a serdülő és fiatal felnőtt férfiaknál. A VAERS-ben szereplő összes többi vakcinával összehasonlítva az mRNS COVID-19 vakcinák a myocarditis/pericarditis megnövekedett gyakoriságával járnak együtt. A szívizomgyulladás előfordulási gyakorisága egymillió vakcinaadagra vonatkoztatva kevesebb mint 10 és több mint 100 eset között mozgott. A be nem oltottakhoz vagy a kiindulási arányokhoz képest a myocarditis előfordulása a beoltottak esetében az életkortól, nemtől és a vakcina típusától függően körülbelül kettőtől közel 30-szor nagyobb volt. Az arányok általában magasabbak voltak a második adag után, mint az első után. Ezzel szemben a COVID-19-fertőzés (pozitív PCR-tesztel definiálva) nem állt összefüggésben sem a szívizomgyulladással (kiigazított kockázati arány (aHR) 1,08; 95% CI 0,45-2,56), sem a szívburokgyulladással (aHR 0,53; 95% CI 0,25-1,13) egy nagy retrospektív csoportvizsgálatban, amely közel 200 000 felnőttet vizsgált Izraelben 2020 márciusa és 2021 januárja között [321]. Az mRNS-vakcinát kapó egyéneknek az influenza elleni vakcinát kapókhoz képest megnőtt a myocarditis mellett a szívre gyakorolt mellékhatások, a hipertóniás krízis és a szupraventrikuláris tachycardia előfordulási gyakorisága is.

7.4. Trombotikus események

Az mRNS COVID-19 vakcinázást követő véralvadási zavarokat a test érrendszerében és az agyban megfigyeléses és önkontrollált vizsgálatokban számszerűsítették és értékelték. Bár a COVID-19 vakcinával kapcsolatos VAERS-jelentéseknek mindössze kevesebb mint 0,1%-át tették ki a cerebrovaszkuláris események, összehasonlítva, a COVID-19 vakcinákkal kapcsolatban dózisonként több mint 60-szor annyi cereb-

rovaszkuális eseményt jelentettek, mint az influenza elleni vakcinával kapcsolatban [295, 296].

Tu és munkatársai megfigyeléses kohorszvizsgálata, amelyet Szingapúr összes állami kórházában végeztek 2020 januárja és 2021 augusztusa között, kilenc beteget talált, akiket az mRNS SARS-CoV-2 vakcinázást (Pfizer-BioNTech BNT162b2 vagy Moderna mRNS-1273) követő 6 héten belül agyi vénás trombózissal (CVT) kórházba szállítottak [322]. Ez 100 000 személyévre vetítve 2,59 nyers előfordulási arányt jelentett (95% CI 1,19-4,92).

Hippisley-Cox és munkatársai önkontrollált esetsorozatos vizsgálatukban a 2020 decembere és 2021 áprilisa között az Egyesült Királyságban nyilvántartott, mintegy 30 millió COVID-19 vakcinával beoltott emberből álló csoport kórházi felvételeit és haláleseteit elemezték [323]. A kutatók összehasonlították a résztvevők egészségi állapotát 0-28 nappal az oltás után egy alapidőszakkal, ami kizárta az oltást megelőző 28 napot és az oltást követő 28 napot. A Pfizer vakcina egy adagjának beoltása az artériás tromboembólia 1,06-szoros (95% CI 1,01-1,10 a 15-21. napon), az agyi vénás sinus trombózis 3,58-szoros (95% CI 1,39-9,27 a 15-21. napon) és az ischaemiás stroke 1,12-szoros (95% CI 1,04-1,20 a 15-21. napon) megnövekedett kockázatával járt együtt.

Berild és munkatársai retrospektív, önkontrollált kohorszvizsgálatában a kutatók norvégiai, finnországi és dániai kórházi nyilvántartásokat használtak fel 2020 januárja és 2021 májusa között, hogy összehasonlítsák a trombocitopéniás és tromboembóliás események előfordulását a COVID-19 vakcinázást követő 28 napos időszakon belül a vakcinázást megelőző bázis időszakkal [324]. Azt találták, hogy a Moderna vakcinázást követően 1,13-szor (95% CI 1,02-1,25), a Pfizer- és a Moderna-oltást követően pedig 1,12-szer (95% CI 1,07-1,19), illetve 1,26-szor (95% CI 1,07-1,47) megnövekedett a véralvadási zavarok aránya [324]. A Pfizer (1,09-szeres; 95% CI 1,05-1,13) és a Moderna (1,21-szeres; 95% CI 1,09-1,35) vakcinázást követően az agyi érbetegségek megnövekedett arányát is megfigyelték.

7.4.1. Összefoglaló. A Wong és munkatársai által végzett prospektív vizsgálat [294].eredményei mellett, amelyek a Pfizer BNT162b2 vakcinázást a 65 éves és idősebb betegeknél a tüdőembólia, a disszeminált intravaszkuláris véralvadás és az immuntrombocitopénia trombotikus állapotával hozták összefüggésbe, az mRNS COVID-19 vakcinák az agyi

vénás trombózissal, artériás tromboembóliával, ischaemiás stroke-kal, koszorúérbetegséggel, véralvadási zavarokkal és agyi érbetegséggel hozhatók összefüggésbe.

7.5. Neurológiai események

Dutta és munkatársai a WHO VigiBase felügyeleti adatainak aránytalansági elemzése szerint a COVID-19 vakcinák beadásával kapcsolatos neurológiai mellékhatások között szerepelt az ageusia, anozmia, égő érzés, szédülés, arcbénulás, fejfájás, hipoesztézia, letargia, migrén, neuralgia, parézis, parozmia, rossz alvásminőség, görcsroham, átmeneti iszkémiás roham és remegés [325].

Hosseini et al. a káros neurológiai hatások szisztematikus áttekintése során bizonyítékot talált arra, hogy az mRNS-vakcinák összefüggésbe hozhatók a következőkkel: fejfájás; demielinizáló rendellenességek, beleértve a myelitis transversumot, a sclerosis multiplexet és a neuromyelitis opticit; kisrostos neuropátia; Parsonage-Turner-szindróma; Guillain-Barré-szindróma; Bell-bénulás; az abducens ideg bénulása; akut disszemínált encephalomyelitis; encephalopathia; szaglási zavar és fantoszmia; fülzúgás és cochleopathia; akathisia; görcsök; epilepszia; delírium; és cerebrovascularis rendellenességek, beleértve az agyi vénás sinus trombózist, az intracerebrális vérzést, az ischaemiás stroke-ot és a tranziens ischaemiás attakot [326].

7.5.1. Vérzéses stroke. Patone és munkatársai önellenőrzött esetsorozatos tanulmányukban a National Immunisation Management Service (NIMS) adatbázisának brit adatait használták fel a Pfizer BNT162b2 első adagjának beadását követő 28 napban neurológiai szövődmények miatt történt kórházi felvételek vizsgálatára, beleértve a 2020 decembere és 2021 májusa között több mint 12 millió ellátottat [327]. A vakcinázást követő 28 napos ablakon kívüli (vakcinázás előtti és 28. nap utáni) kiindulási arányokhoz képest a vakcinát kapott betegeknél 1,38-szor (95% CI 1,12-1,71 a 15-21. napon) megnövekedett a vérzéses stroke kockázata.

7.5.2. Bell-bénulás. Sato és munkatársai VAERS aránytalansági elemzésében, amely 2010 januárjától 2021 áprilisáig terjedt, a Pfizer és a Moderna vakcinák esetében a Bell-bénulás előfordulása 1,84-szeresére (95% CI 1,65-2,06), illetve 1,54-szeresére (95% CI 1,39-1,70) nőtt az összes többi vakcinához képest [328].

Shibli és munkatársai retrospektív kohorszvizsgálata a Pfizer mRNS COVID-19 vakcinázásra vonatkozó adatokat a legnagyobb izraeli egészségügyi szolgáltató adatbázisából kérte le a 2020 decemberétől 2021 áprilisáig terjedő időszakra vonatkozóan, amely több mint 2,5 millió vakcinát kapó személyt foglalt magában [329]. A betegeket akkor tekintették Bell-bénulásos esetnek, ha az első oltásadagot követő 21 napon belül vagy a második oltásadagot követő 30 napon belül diagnosztizálták és a megfelelő ICD-kódolással látták el őket, továbbá a diagnózist követő két héten belül beváltották a prednizon receptjét [330]. A számokat összehasonlították a 2019-es arányok alapján várható esetekkel. Az első vakcinaadag után 1,36-szorosára emelkedett a Bell-bénulás kockázata (95% CI 1,14-1,61). A kockázat az idősebb nőknél volt magasabb, a 45-64 éves oltott nőknél 1,71-szer (95% CI 1,10-2,54) nagyobb kockázatot jelentett, 100 000 oltottra vetítve 2,58 esetet, a 65 évnél idősebb oltott nőknél pedig 2,51-szer (95% CI 1,65-3,68) nagyobb kockázatot, 100 000 oltottra vetítve 4,46 esetet.

Wan és munkatársai önkontrollos és esetkontrollos elemzéseikben a hongkongi lakossági elektronikus egészségügyi nyilvántartásokból származó adatokat használták fel a Bell-bénulás fekvőbeteg-ellátásban történő diagnózisának felmérésére a Pfizer BNT162b2 vakcinázást követő 28 napon belül, 2021 márciusa és júliusa között [331]. Az oltás a Bell-bénulás diagnózisának 1,543-szoros (95% CI, 1,123-2,121) megnövekedett esélyével járt együtt az illesztett kontrollokhoz képest, a két dózist kapó személyeknél 100 000 főre vetítve akár 1,112 többleteseményt jelentett. A kontrollokhoz képest 2,325-ször (95% CI 1,414-3,821) megnövekedett esélyt találtak a Bell-bénulás kialakulására a második dózist követő első 14 napban. Önkontrollált esetsorozat-elemzésük, amely összehasonlította a Bell-bénulás előfordulását az oltást követő 28 napos időszak és az oltást követő időszakon kívüli alapidőszak között (az oltás előtt és az oltást követő 28 nap után), 2,44-szeres (95% CI 1,32-4,50) megnövekedett kockázatot mutatott ki a Bell-bénulás kialakulására az oltást követő 14 napon belül a második dózis beadása esetén.

Lai és munkatársai által készített áttekintés és metaanalízis öt, a Bell-bénulást számszerűsítő tanulmányt tartalmaz, amelyek együttesen kimutatják, hogy a Pfizer BNT162b2 vagy Moderna mRNA-1273 oltást kapott egyéneknél a nem oltott csoportokhoz képest 1,36-szor nagyobb volt a Bell-bénulás esélye (95% CI 1,03-1,79) [332].

7.5.3. Érzékszervi halláskárosodás. Yanir és munkatársai egy nagy izraeli egészségügyi szervezet 2020 decembere és 2021 májusa között végzett lakossági retrospektív kohorszvizsgálatában azt találták, hogy a hirtelen szenzoreurális halláskárosodás kockázata 1,35-szörösére (95% CI 1,09-1,65) nőtt az első Pfizer vakcinaadag után és 1,23-szorosára (95% CI 0,98-1,53) a második adag után, összehasonlítva a lakosság 2018-as és 2019-es tapasztalataival [333]. A betegek akkor számítottak szenzoreurális halláscsökkenéses esetnek, ha az első vagy második vakcinaadag beadását követő 21 napon belül diagnosztizálták és a megfelelő ICD-kódot kapták, továbbá a diagnózist követő 30 napon belül beváltották a prednizon [56] receptjét. A legnagyobb megnövekedett kockázat az első adag után jelentkezett a 16-44 éves nőknél (1,92-szeres; 95%-os CI 0,98-3,43) és a 65 évnél idősebb nőknél (1,68-szoros; 95%-os CI 1,15-2,37), míg a 16-44 éves férfiaknál (2,45-szörös; 95%-os CI 1,36-4,07) ez a második adag után volt tapasztalható. A hirtelen szenzoreurális halláskárosodásban szenvedő betegeknél maradandó halláscsökkenés és fülzúgás jelentkezhet.

7.5.4. Összefoglaló. A megfigyelési adatok arra utalnak, hogy az mRNA COVID-19 vakcinák számos súlyos immunmediált neurológiai állapothoz vezethetnek. Rövidtávú elemzések szerint a vakcinázással összefüggésbe hozható a vérzéses stroke (1,38-szoros megnövekedett kockázat), a Bell-bénulás (1,36-2,51-szeres megnövekedett kockázat) és a szenzoreurális halláskárosodás (1,35-szörös megnövekedett kockázat).

7.6. Herpesz zoster (övsömör) események

Retrospektív kohorszvizsgálatok kimutatták, hogy az mRNA-vakcinák aktiválhatják a herpes zoster fertőzést, övsömört okozva.

A globális TriNetX adatbázis több mint egymillió, 2019 novemberétől 2021 novemberéig terjedő, egymáshoz illesztett eset-kontroll párosának elemzésében Hertel és munkatársai a herpesz zoster diagnózis 1,802-szeres (95% CI 1,680-1,932) gyakoriságát találták a vakcinázást követő hatvan napon belül azoknál, akik legalább egy mRNA lipid nanorészecske (LNP) vagy adenovírus vektor alapú COVID-19 vakcinát kaptak, azokhoz képest, akik nem kaptak COVID-19 vakcinát [334]. A Pfizer és Moderna mRNA-vakcinát kapók a vizsgálatban részt vevő összes COVID-19-vakcinát kapó személy 98,5%-át tették ki.

Wan és munkatársai 2021 februárja és júliusa között a hongkongi egészségügyi minisztérium nyilvántartásait felhasználó, önellenőrzött esetsorozat és eset-kontroll vizsgálatában több mint egymillió Pfizer BNT162b2 vakcinát kapó személy vett részt [335]. A Pfizer vakcinát kapott betegeknél 5,23-szor (95% CI 1,61-17,03) és 5,82-szer (95% CI 1,62-20,91) nagyobb valószínűséggel diagnosztizáltak övsömört a kórházban 0-13 nappal, illetve 14-27 nappal az első adag beadását követően, és 5,14-szer (95% CI 1,29-20,47) nagyobb valószínűséggel 0-13 nappal a második adag beadását követően, mint a vakcinázást körülvevő, a meghatározott időkereteken kívüli bármely alapidőszakban.

7.6.1. Összefoglaló. A COVID-19 vakcinát kapóknál 1,80-5,82-szer gyakrabban fordult elő herpesz zoster diagnózis a nem beoltott csoportokhoz vagy a kiindulási időszakhoz képest.

7.7. Szaporodási események

7.7.1. Klinikai vizsgálatok terheségi adatainak hiánya. Az mRNS COVID-19 vakcinák III. fázisú klinikai vizsgálataiból, amelyek a sürgősségi felhasználási engedélyekhez vezettek, kizárták a terhes és szoptató nőket [336, 337]. 2021 februárjában a Pfizer-BioNTech megkezdte a BNT162b2 vakcina biztonságosságának és hatékonyságának terhes nőknél történő értékelésére irányuló II/III. fázisú klinikai vizsgálatot, amelybe végül mindössze 349 résztvevőt vontak be [338]. A mai napig nem publikáltak adatokat ebből a vizsgálatból. A Pfizer képviselői kifejtették, hogy miután az Egyesült Államok és más kormányok 2021 közepén-végén hivatalosan ajánlották az mRNS COVID-19 vakcinákat terhes nők számára, a beiratkozás erre a vizsgálatra csökkent [339]. A képviselők egy e-mailben azt írták [339]:

A csökkenő létszámú jelentkezés miatt a vizsgálat nem rendelkezett elegendő mintanagysággal az elsődleges immunogenitási célkitűzés értékeléséhez, és a placebokontrollos vizsgálat folytatása a globális ajánlások miatt már nem volt indokolt. Ezt a javaslatot megosztották az FDA-val és az EMA-val [Európai Gyógyszerügynökség], és azok egyetértettek vele.

Az FDA által jóváhagyott Pfizer Comirnaty vakcina betegtájékoztatója szerint [340]:

A terhes nőknek beadott COMIRNATY-ra vonatkozó rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy tájékoztatást adjanak a vakcinával összefüggő kockázatokról a terhesség alatt.

Az FDA által jóváhagyott Moderna Spikevax vakcina betegtájékoztatójában ezzel egyenértékű közzététel található [341]:

A terhes nőknek beadott SPIKEVAX-ra vonatkozó rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy tájékoztatást adjanak a vakcinával összefüggő kockázatokról a terhesség alatt.

A CDC mindazonáltal ajánlja a COVID-19 vakcinázást [342]:

azoknak, akik terhesek, szoptatnak, most próbálnak teherbe esni, vagy a jövőben terhesek lehetnek.

A forgalomba hozatalt követő kutatások azonban jelentős káros hatásokat jeleznek a terhességre, a magzati fejlődésre, valamint a női és férfi termékenységre.

7.7.2. Passzív felügyeleti elemzések. A 2020 decembere és 2022 decembere között a COVID-19 vakcinákkal kapcsolatban benyújtott összes VAERS-jelentés közül több mint 13 000 (0,50%) menstruációs rendellenességekről szóló jelentés volt [295, 296]. Ez a COVID-19 vakcinákra vonatkozóan bejelentett oltóanyagadagonként 1000-szer annyi menstruációs rendellenességet jelentett, mint az influenza elleni vakcinákra vonatkozóan. Az Egyesült Királyságban a Moderna és a Pfizer-BioNTech COVID-19 vakcinákkal kapcsolatban benyújtott 224 960 „Sárga Lap”-os jelentés (a Sárga Lap a gyógyszerek és oltások által okozott nemkívánatos események bejelentésére szolgáló rendszer az Egyesült Királyságban) 23%-a (51695) írt le menstruációs rendellenességet [296, 343].

Thorpe et al. a VAERS 1998 januárjától 2022 júniusáig terjedő időszak VAERS-adatainak elemzése során [344] kimutatta, hogy az influenza elleni vakcinákhoz képest a COVID-19 vakcinákhoz a terhesség és a menstruáció során előforduló mellékhatások - menstruációs rendellenesség, vetélés, magzati kromoszóma-rendellenességek, magzati fejlődési rendellenesség, magzati cisztás hígulás - jelentős növekedése társul, továbbá magzati szívrendellenességek, magzati szívmegállás, magzati ritmuszavarok, magzati érrendszeri malperfúzió, magzati növekedési rendellenességek, magzati rendellenes megfigyelés, placentatrombózis, magzati halál/halálozás, alacsony magzatvízszint,

preeklampszia, koraszülés, idő előtti membránrepedés és koraszülött halál. Az összes ilyen eseményre vonatkozó proporcionált jelentési arány meghaladta a 2,0-t, a CDC által az „aggodalomra okot adó jelzés” küszöbértékét, mindhárom normalizálási módszerrel: az egységnyi idő, az adott dózis és a beoltott személyek szerint is.

A 2023. április 7-i VAERS-adatok nem publikált elemzése azt mutatja, hogy az első COVID-19 vakcinák 2020 decemberi bevezetése óta az emberek a COVID-19 vakcinákkal kapcsolatban 3,28-szor több spontán vetélést jelentettek, mint az összes többi vakcinával kapcsolatban a VAERS harminckét éves története alatt (3576 vs. 1089 jelentés), és 13,38-szor több termékenységi problémát (19 040 vs. 1423 jelentés) [345].

A Mascolo és munkatársai által végzett EudraVigilance adatelemzés több mint 3000, terhes nők által 2021-ben benyújtott, a COVID-19 injekciókkal kapcsolatos esetbiztonsági jelentést tekintett át [296, 346]. A nem-mRNS COVID-19 vakcinát kapó terhes nők jelentéseivel összehasonlítva az mRNS vakcinát kapó nők jelentései között közel tizenkétszer több volt a magzati halálozás aránya (0,81% vs. 0,07%); magasabb a halvaszületések aránya (0,22% vs. 0,17%); közel kilencszer több a terhesség alatti vérzések aránya (0,62% vs. 0,07%); a magzati rendellenességek (2,5% vs. 0,71%) és a veleszületett rendellenességek (0,11% vs. 0,03%) több mint háromszorosa; a koraszülöttek aránya majdnem négyszerese (0,64% vs. 0,17%); és az újszülöttkori halálozás kétszerese (0,06% vs. 0,03%).

7.7.3. Menstruációs felmérések elemzései. Lee és munkatársai több mint 39 000, 2021 áprilisa és júniusa között COVID-19 vakcinát kapó nő körében végzett felmérése szerint a rendszeres menstruációs ciklussal rendelkezők 42%-a a szokásosnál erősebben vérzett [347]. A normál esetben nem menstruáló válaszadók közül a hosszú hatású reverzibilis fogamzásgátlót szedők 71%-a, a menopauza utáni nők 66%-a számolt be áttörő vérzésről.

Parotto és munkatársai az önbevalláson alapuló deciduális leválás (a teljes méhnyálkahártya kóros leválása) jelentős növekedéséről számoltak be, amely a 2021 májusa és decembere között végzett felmérésre válaszoló több mint 6000 nő közül 292 esetet, azaz 4,83%-ot tett ki, szemben a járvány előtti elmúlt száz évben összesen jelentett 40 esettel [348].

7.7.4. Oltott vs. nem oltott kohorszvizsgálatok. DeSilva és munkatársai a CDC által finanszírozott retrospektív, párosított kohorszvizsgálatukat a New England Journal of Medicine szerkesztőjének írt levelükben ismertették [349]. Nyolc Vaccine Safety Datalink-helyen 2020 decemberétől 2021 júliusáig tartó időszakban 16 és 49 év közötti terhes nőket vontak be a vizsgálatba. E nők közül 32 794 (72,5%) kapott két adag mRNA-vakcinát. A bármely COVID-19 vakcinát kapó terhes nőknél - a megfelelő, nem oltott terhes nőkhöz képest - 2,85-ször nagyobb valószínűséggel (95% CI 1,76-4,61) fordult elő láz, 2,24-szer nagyobb valószínűséggel (95% CI 1,71-2,93) rossz közérzet vagy fáradtság, 1,89-szer nagyobb valószínűséggel (95% CI 1,33-2,68) helyi reakciók, és 2,16-szor nagyobb valószínűséggel (95% CI 1,42-3,28) nyirokcsomógyulladás (duzzadt nyirokcsomók). A tanulmány szerzői nem találtak különbséget a súlyos akut nemkívánatos eseményekben, és a megfigyelési időszaknak az oltást követő 42 napban történő befejezése kizárta az anyára vagy a csecsemőre gyakorolt hosszú távú hatások értékelését.

Sadarangani és munkatársai felmérésen alapuló megfigyeléses kohorszvizsgálatába több mint 90 000 15-49 éves terhes és nem terhes nőt vontak be hét kanadai tartományban, közülük több mint 3000 terhes nő kapott két adag mRNA-vakcinát [350]. A terhes vakcinázott nőknél a Moderna mRNA-1273 második adagjának beadását követő 7 napon belül 4,4-szeres (95% CI 2,4-8,3) volt a jelentős egészségügyi esemény esélye a terhes, nem vakcinázott kontrollcsoporthoz képest, de nem a Moderna első adagját vagy a Pfizer BNT162b2 bármelyik adagját követően. Az mRNA-1273 második dózisát követően a leggyakoribb jelentős egészségügyi események a terhes nőknél a rossz közérzet, izomláz, fejfájás vagy migrén, valamint légúti fertőzés voltak. A korcsoport, a korábbi SARS-CoV-2 fertőzés és a trimeszter figyelembevételével végzett többváltozós elemzésben a vizsgálat szerint 2,4-szeresére (95% CI 1,3-4,5) nőtt a jelentős egészségügyi esemény esélye bármely mRNA-vakcina második adagját követő 7 napon belül, a kontrollcsoportokhoz képest.

Dick és munkatársai retrospektív kohorszvizsgálata szerint, amelyben 5618 nő vett részt, akik 2020 decembere és 2021 júliusa között szültek egy nagy izraeli orvosklinikai központban, azoknál, akiket a második trimeszterben a Pfizer BNT162b2 vagy a Moderna mRNA-1273 vakcinával oltottak be, 1,3-szor nagyobb volt a koraszülés valószínűsége, mint azoknál, akiket nem oltottak be (8,1% vs. 6,2%; $p < 0,001$). Ez az összefüggés a potenciális zavaró tényezők okozta hibák kiigazítása

után is fennmaradt, sőt a koraszülés valószínűsége 1,49-re (95% CI 1,11-2,01) nőtt [351].

Dick és munkatársai ezt követő vizsgálatában [352] azoknál a terhes nőknél, akiket 2021 júliusa és októbere között teljesen beoltottak és emlékeztető vakcinát is kaptak (azaz háromszorosan vakcinázottak voltak) a Pfizer BNT162b2 vagy a Moderna mRNA-1273 COVID-19 vakcinával, 2,96-szor nagyobb valószínűséggel fordult elő szülés utáni vérzés, mint a nem oltott terhes nőknél (9,5% vs. 3,21%; $p < 0,001$). Ezenkívül a gyakorló orvosok a háromszorosan oltott terhes nőknél 1,47-szer gyakrabban diagnosztizáltak terhességi cukorbetegséget, mint a nem oltott terhes nőknél (12,2% vs. 8,3%; $p = 0,02$).

7.7.5. Férfi termékenységi elemzés. Gat és munkatársai 37 spermadonoron végzett kis vizsgálatában a kutatók 15,4%-os csökkenést (95% CI -25,5% és -3,9% között, $p = 0,01$) találtak a spermiumkoncentrációban és 22,1%-os csökkenést (95% CI -35% és -6,6% között, $p = 0,007$) az életképes spermiumok teljes számában a Pfizer BNT162b2 vakcinával történő oltást követő 75 és 125 nap közötti időszakban [353]. Mind a spermiumkoncentráció, mind a teljes mozgékony spermiumszám csökkent maradt, amikor 145 nap után mérték, 15,9%-os (95% CI -30,3% és 1,7% között), illetve 19,4%-os (95% CI -35,4% és 0,6% között) csökkenéssel a kiindulási értékekhez képest. Ezek az eredmények azonban nem voltak statisztikailag szignifikánsak a mérés nagyfokú változékonysága és a kis mintanagyság miatt. Az eredmények nem támasztják alá a szerzők azon állítását, hogy a sperma paraméterek helyreállása nyilvánvaló volt.

7.7.6. Összefoglaló. A felügyeleti, felmérési és retrospektív kohorsz-elemzéseknek ez a gyűjteménye, amelyek e nem tesztelt mRNS termékek bevezetését követően készültek, a menstruációs rendellenességek, a kedvezőtlen terhességi eredmények, a magzati rendellenességek és a férfi termékenység károsodásának tendenciáit mutatják. Ezek a jelek csak a felszínét karcolják a rövid és hosszú távú reprodukív hatásoknak, amelyeket még nem mértek és nem rögzítettek a szakirodalomban.

7.8. Következtetés

Bár kevés a nagyszabású, pénzügyi összeférhetetlenségtől mentes epidemiológiai vizsgálat, amely közvetlenül összehasonlítja az oltott és nem oltott csoportok egészségi állapotát, a rendelkezésre álló bizonyít-

tékok alapján a mRNS COVID-19 oltást követő betegségek, fogyatékos-ságok és halálesetek aggasztó képe kezd összeállni. És ezek elsősorban csak a rövid távú hatások, amelyeket az oltást követő napoktól hat hétig tartó időszakban figyelnek meg. Hónapokba, évekbe és évtizedekbe telhet, amíg e toxikus biológiai anyagok károsító hatása krónikus szív-, trombotikus, neurológiai, immunrendszeri, reprodukív és egyéb szervi diszfunkciókban nyilvánul meg. Annak ellenére, hogy már több tucat lektorált tanulmány bizonyította az mRNS COVID-19 vakcinák jelentős káros hatásait, a CDC továbbra is azt állítja, hogy ezek az injekciók biztonságosak [354]. A CDC 2022 decemberétől kezdve a COVID-19 vakcinákat „minden 6 hónapos és idősebb korú személynek, és az emlékeztető oltásokat minden 5 éves és idősebb személynek, ha jogosultak rá” ajánlja (ibid.). Függetlenül attól, hogy a kormányzati egészségügyi szervek úgy döntenek-e, hogy elismerik vagy sem, az epidemiológiai kutatások továbbra is segítenek majd megvilágítani, hogy ezek az mRNS-injekciók milyen romboló hatással vannak a férfiak, nők és gyermekek egészségére.

8 Hogyan befolyásolják a társadalmi körökben szerzett oltási tapasztalatok, illetve a COVID-19 betegség a COVID-19 elleni oltási döntéseket

MARK SKIDMORE, PH.D¹

8.1. Absztrakt

Az Amerikai Egyesült Államok politikai döntéshozói közölték, hogy a COVID-19 vakcinázási programokat a lakosság nagy részének el kell fogadnia ahhoz, hogy az élet visszatérhessen a normális kerékvágásba. A Betegségellenőrzési és Megelőzési Központ (CDC) szerint azonban 2022 novemberéig az Egyesült Államok lakosságának mintegy 31%-a nem végezte el az elsődleges oltási sorozatot, és azóta az emlékeztető oltások beadása csökkent. Ennek a tanulmánynak az elsődleges célja az, hogy azonosítsa az amerikai állampolgárok által a COVID-19 elleni oltás beadatására vonatkozó döntéssel összefüggésbe hozható tényezőket. A szerző a COVID-19 oltásokból eredő halálos kimenetelű események arányát is megbecsülte, és összehasonlította a vakcinák mellékhatás-bejelentő rendszerében bejelentett potenciális halálesetekkel. A COVID-19 egészségügyi tapasztalatairól online felmérést végzett, hogy információt gyűjtsön a COVID-19 elleni oltások mellett és ellen szóló érvekről, beleértve a COVID-19 betegséggel és a COVID-19 elleni oltásokkal kapcsolatos tapasztalatokat a felmérésben részt vevők és társadalmi környezetük körében. A felmérést 2840 résztvevő töltötte ki 2021. december 18. és 23. között. Logit-regressziós elemzéseket végzett a szerző az oltás beadásának valószínűségét befolyásoló tényezők azonosítására. Azok, akik ismertek valakit, aki a COVID-19 miatt egészségügyi problémát tapasztalt, nagyobb valószínűséggel oltatták be magukat (OR: 1,309, 95% CI: 1,094-1,566), míg azok, akik ismer-

¹ Ez a fejezet a *Science, Public Health Policy, and the Law* [355] című folyóiratban megjelent cikk újranyomása, amely a *BMC Infectious Diseases* [143] című folyóiratban megjelent, visszavont cikk átdolgozott változata. A szerző nem értett egyet a visszavonási döntéssel. A megjelent cikkhez képest ez a fejezet néhány szerkesztési változtatást tartalmaz.

tek valakit, aki az oltást követően egészségügyi problémát tapasztalt, kisebb valószínűséggel oltatták be magukat (OR: 0,567, 95% CI: 0,461-0,698). Harmincnégy százalék (2840-ből 959) számolt be arról, hogy legalább egy olyan személyt ismert, akinek a COVID-19 betegség miatt jelentős egészségügyi problémája volt. Hasonlóképpen, 22% (2840-ből 612) jelezte, hogy ismer legalább egy olyan személyt, aki a COVID-19 oltást követően egészségügyi problémát tapasztalt. A felmérés ezen adatai alapján, az Amerikai Egyesült Államokban a COVID-19 oltás következtében bekövetkezett halálesetek száma 289 789 (95% CI: 229 319 - 344 319) lehet. A COVID-19 oltás miatti halálesetek lehetséges számának e felmérésből és a rendelkezésre álló kormányzati adatokból származó nagy különbségét tovább kell vizsgálni.

8.2. Bevezetés

A politikai döntéshozók világossá tették polgáraik számára világszerte, hogy a SARS-CoV-2 (azaz a COVID-19 koronavírus által okozott súlyos akut légzőszervi szindróma) elleni oltási programokat a lakosság nagy részének el kell fogadnia ahhoz, hogy az élet visszatérhessen a normális kerékvágásba. A Betegségellenőrzési és Megelőzési Központ (CDC)² szerint azonban 2022 novemberéig az Egyesült Államok (USA) lakosságának mintegy 31%-a nem kapta meg az elsődleges oltási sorozatot (23), és az USA lakosságának egy része ellenáll az oltásnak. A közelmúltban készült tanulmányok, amelyek a COVID-19 összefüggésében vizsgálták a vakcinákkal kapcsolatos döntési bizonytalanság kérdését, a vakcinák biztonságosságával kapcsolatos aggodalmakat emelték ki, mint a vakcinákkal kapcsolatos bizonytalanság fő okát [356-359]. Számos tényezőt, például az életkort, az iskolázottságot, a politikai beállítottságot és a félretájékoztatót is vizsgálták. Az idősebbeknél nagyobb a COVID-19 okozta súlyos megbetegedés és halálozás kockázata, ezért hajlamosabbak lehetnek az olyan kezelésekre elfogadására, mint a COVID-19 oltás. Tekintettel az afroamerikai lakosságon végzett orvosi kísérletek történetére [360], az afroamerikai válaszadók kisebb valószínűséggel oltatják be magukat. A COVID-19-ről szóló információforrások szintén befolyásolhatják az oltási döntést.

² Rövidítések: CDC: FDA: COVID-19/SARS-Cov-2: Súlyos akut légzőszervi szindróma-coronavírus-2; US: Egyesült Államok; VAERS: Vaccine Adverse Events Reporting System.

Az, hogy a COVID-19 betegség, illetve a COVID-19 vakcinák által a családban és a barátok körében okozott súlyos egészségügyi problémák milyen mértékben befolyásolják az oltással kapcsolatos döntést, jórészt feltáratlan tényező. Feltételezhető, hogy a COVID-19 okozta súlyos betegség valószínűbbé tenné az oltást; a COVID-19 betegség oltás révén történő elkerülésének észlelt előnyei nagyobbak lennének. Másrészt a COVID-19 elleni oltást követő súlyos egészségügyi problémák megfigyelése a társadalmi hálózaton belül növelné az oltás észlelt kockázatait. Korábbi tanulmányok nem értékelték, hogy ezek a betegséggel és az oltáskárosodással kapcsolatos tapasztalatok milyen mértékben befolyásolják az oltási státuszt. Ezen tanulmány keretében, a COVID-19 egészségügyi tapasztalatairól szóló online felmérés fő célja annak vizsgálata, hogy a COVID-19 betegség és a COVID-19 vakcinával kapcsolatos, barátok és családtagok körében tapasztalt - vélt vagy valós - káros események milyen mértékben befolyásolták az oltási döntéseket. A munka második célja, hogy a felmérés alapján megbecsülje a COVID-19 vakcina által okozott halálesetek teljes számát országszerte.

8.3. Módszerek

8.3.1. A COVID-19 egészségügyi tapasztalatokról szóló országos felmérés terve. A COVID-19 egészségügyi tapasztalatok országos felmérésének felmérési eszközét és toborzási protokollját a Michigan Állami Egyetem Humán Kutatásvédelmi Programjának Intézményi Felülvizsgálati Testülete (IRB) mentességi határozatával hagyta jóvá (iktatószám: STUDY00006960, a mentesség megállapításának dátuma: 2021. november 17.). Ezek után minden kutatást a vonatkozó irányelveknek és előírásoknak megfelelően hajtottak végre. A mintát a Dynata, a világ legnagyobb első féltől (first-party) származó adatplatformja szerezte be, és az amerikai lakosságra nézve reprezentatív [6]. A Dynata segítségével történő mintavétel beleegyezésen, feliratkozáson alapuló (opt-in) mintavételen alapul, a válaszadók kiváló minőségű adatokat szolgáltattak, sokszínűek, a becsléteség és a pontosság közösségi normáival rendelkeznek [7]. A felmérést addig tartották nyitva a Dynata panel előtt, amíg a kiegyensúlyozott válaszkészlethez szükséges számú válasz meg nem érkezett a statisztikai változók: kor, nem és jövedelem kategóriáiból. Az opt-in mintavételnél nincs a felmérési kutatásban klasszikusan definiált válaszadási arány.

8.3.2. A kérdőív és az előzetes teszt kidolgozása. A kérdőívet 2021 novemberében dolgozták ki. A felmérés validálásában egy orvostól és egy felméréskutató szakemberből álló csapat segített. A felmérés tervezése Shupp et al. [6] alapján készült. Lényegesek azok a kérdések, amelyek a válaszadókat a társadalmi körükben élő emberek egészségi állapotáról kérdezik. Shupp és munkatársai [6] hasonló kérdést vettek fel a felmérésükbe, de a vényköteles gyógyszerekkel való visszaéléssel összefüggésben. Egy előzetes tesztet végeztek 1110 válaszadóval 2021. december 6-9-én. A kérdőívet az előtesztből származó válaszok felhasználásával véglegesítették.

A kérdőív öt kérdéscsoportból áll: 1) a válaszadók COVID-19 betegséggel kapcsolatos tapasztalataira vonatkozó kérdések, 2) a válaszadók COVID-19 oltással kapcsolatos tapasztalataira vonatkozó kérdések, 3) a válaszadók társadalmi környezetében a COVID-19 betegséggel kapcsolatos tapasztalatokra vonatkozó kérdések, 4) a válaszadók társadalmi környezetében a COVID-19 oltással kapcsolatos tapasztalatokra vonatkozó kérdések, valamint 5) a szokásos társadalmi-gazdasági információk, a politikai hovatartozás, a társadalmi hálózat hozzávetőleges mérete és a COVID-19 rendeletekkel, például a zárlatokkal és az oltási kötelezettségekkel kapcsolatos nézetek megismerésére szolgáló kérdések. A kérdőív az 1. kiegészítő anyagban található.

8.3.3. A felmérés adatainak statisztikai elemzése. A folytonos változók esetében az átlagok és a szórások, a kategorikus változók esetében pedig az abszolút számok (zárójelben a százalékos arányok) szerepelnek. A felmérésben résztvevők társadalmi-gazdasági jellemzőit az Egyesült Államok (USA) népszámlálási adataihoz és az USA amerikai lakásfelméréséhez [8–10] viszonyították az életkor és a nem szerinti kiigazítás után.

Logisztikus regresszióval azonosították azokat a tényezőket, amelyek összefüggésbe hozhatók legalább egy oltás beadásának esélyével. A két elsődleges független változó a következő volt: 1) olyan személy ismerete, aki a COVID-19 betegségben szenvedett; és 2) olyan személy ismerete, aki a COVID-19 vakcina által károsodott. A következő zavaró tényezőkre vonatkozóan végeztek kiigazításokat: kor, nem, politikai hovatartozás (demokrata, republikánus, független), városiasodás mértéke a válaszadók önértékelése alapján, miszerint városi, külvárosi vagy vidéki területen élnek-e, etnikai hovatartozás (kaukázusi, afroamerikai,

spanyol, ázsiai, amerikai óslakos/csendes-óceáni szigetlakó, egyéb), az amerikai népszámlálás [11] által meghatározott iskolai végzettség, a COVID-19-ről való tájékozódás forrásai (főáramú hírek, alternatív hírek/egyéb, szakmailag lektorált tudományos irodalom, hivatalos kormányzati források), COVID-19 betegséggel kapcsolatos problémák társadalmi körökben, és COVID-19 oltással kapcsolatos problémák társadalmi körökben. A felmérésben meghatározott társadalmi körök közé tartoznak a család, barátok, egyház, munkatársak és társadalmi hálózatok. A válaszadókat arra kérték, hogy adjanak leírást az általuk legjobban ismert személyről, aki társadalmi köreikben egészségügyi problémákkal küzd.

8.3.4. A nyilvánosan elérhető adatok és a felmérés súlyos nemkívánatos eseményeinek összehasonlítása. A COVID-19 vakcina mellékhatásaira vonatkozó, a felmérésből származó adatoknak a nyilvánosan elérhető kormányzati adatokkal való összehasonlításához több lépésre van szükség. Az első lépésben a CDC [12] COVID-19 halálesetekre vonatkozó nyilvános adatait kombinálják a VAERS [13] COVID-19 vakcinával kapcsolatos nemkívánatos eseményekkel, hogy megalkossák a COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetek és a COVID-19 betegség okozta halálesetek arányát. A VAERS egyik fontos korlátja, hogy a jelentésekből gyakran hiányoznak a részletek, és hibákat tartalmazhatnak. Továbbá a vakcinával kapcsolatos nemkívánatos események bejelentése nem bizonyítja, hogy a vakcina okozta a leírt egészségügyi problémát. Jelenleg a kormány jelentése szerint a COVID-19 vakcina miatt kilenc igazolt haláleset történt. Ugyanezt az arányt a felmérési adatokból is kiszámítják, hogy összehasonlítást lehessen végezni. A különbségek vizsgálatához a nullhipotézist (H_0) úgy határozzuk meg, hogy a CDC arány megegyezik a felmérési aránnyal, és mindkettő képviselheti a valós arányt (X):

$$\text{CDC arány} = \text{Felmérési arány} = X \quad (8.1)$$

Az alternatív hipotézis, H_a , a következő

$$\text{CDC arány} < \text{Felmérési arány} \quad (8.2)$$

Ezt a hipotézist a bejelentett COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetekre vonatkozó, államonkénti VAERS-adatok és a COVID-19 beteg-

séggel kapcsolatos halálesetekre vonatkozó CDC-adatok segítségével tesztelték.

Ha az összehasonlítás a null-hipotézis (H_0) elutasítását eredményezi, akkor felmerül a kérdés, hogy a két arányszám közül melyik a valós X ? Feltételezve, hogy a Felmérési arány érvényes, továbbá hogy a CDC-nek a covid betegséggel kapcsolatos halálesetekre vonatkozó számadatai pontosak, meg tudjuk becsülni az országos COVID-19 vakcina okozta halálesetek (y) számát:

$$X = \text{Felmérési arány} = \frac{\text{COVID-19 Oltási halálesetek felméréséből}}{\text{COVID-19 Betegség halálesetek felméréséből}} \quad (8.3)$$

$$= \frac{y}{\text{COVID-19 Betegség halálesetek CDC}} \quad (8.4)$$

Az y -ra való megoldás az országos oltási halálesetek becsült számát adja meg. A 95%-os konfidenciaintervallum meghatározásához bootstrap módszert alkalmaztunk, amely egy nem-parametrikus megközelítés, így nem feltételezi az adatok meghatározott függvény szerinti eloszlását. Az eljárás a következő. Először is, az eredeti adathalmazból pótlással újramintázunk, hogy ugyanannyi „álmegfigyelést” kapjunk, ahol az eredeti megfigyelések közül néhányat többször is megszámo-lunk. Az új adathalmaz pszeudo-felmérési mintaként szolgál, amelyet a pontbecslés újraszámításához használunk. Ezt a folyamatot 1000-szer megismételjük a 95%-os konfidenciaintervallum kiszámításához.

2021 végéig a VAERS [13] rendszerben jelentett, COVID-19 oltás miatti elhalálozások száma az Egyesült Államokra és Columbia tartományra összesen 8023 eset volt, míg a CDC [12] a COVID-19 megbetegedés miatt összesen 839 993 halálos esetet jelentett. Ezeket az adatokat 2022. január 16-án töltöttük le. Az oltás miatti és a COVID-19 betegség miatti halálesetek aránya $8\,023/839\,993 = 0,0096$, azaz körülbelül 1%.

A második lépésben ezt a számot használjuk a nem-halálos kimene-telű események számának országos szintű becsléséhez, a következők alapján: ha feltételezzük, hogy a felmérés a teljes US lakosságra reprezentatív mind a vakcinával kapcsolatos halálos, mind pedig a vakcinával kapcsolatos nem halálos események számát tekintve, akkor a következő egyenletek érvényesek:

$$\text{Halálozási arány} = \frac{\text{Oltási halálesetek Népség}}{\text{COVID-19 Oltási halálesetek felméréséből}} \quad (8.5)$$

$$\text{Nemkívánatos események aránya} = \frac{a}{\text{Oltás mellékhatásai Felmérésből}} \quad (8.6)$$

Mindkét arány az amerikai népesség és a felmérés népessége közötti arányt tükrözi:

$$\text{Népesség arány} = \frac{\text{USA lakossága}}{\text{Felmérés népessége}} \quad (8.7)$$

$$\text{Nemkívánatos események aránya} = \text{Halálozási arány} = \text{Népességméret arány} \quad (8.8)$$

„a“-ra megoldva, az országos becsült, nem-halálos kimenetelű, oltással kapcsolatos nem várt események számát kapjuk. A „Felmérés népessége“ kifejezés a felmérésben résztvevők teljes ismeretségi körének becsült kumulatív létszáma.

A „súlyos“ és a „kevésbé súlyos“ nemkívánatos eseményeket hasonló módon, külön számítják ki, ahol a szerző a „súlyos“ fogalmát úgy határozza meg, mint potenciálisan életveszélyes vagy életet megrövidítő esemény (szív-, tüdő-, idegrendszeri, trombózis). A súlyosnak minősített nemkívánatos események teljes listája kérésre rendelkezésre áll.

További elemzést végeztek, amelynek során a CDC-nek a 2019-es, -járvány előtti időszakban - 100 000 főre jutó halálozási adatait használják a halálesetek korcsoportonkénti várható számának kiszámításához, amelyet levonnak a felmérésben bejelentett COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetekből, hogy megkapják a COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetek számát, levonva azokat a haláleseteket, amelyek a vakcinázási státusztól függetlenül bekövetkezhetnek volna.

A CDC által a COVID-19 halálos áldozataira vonatkozó becslésekkel kapcsolatban egy fontos kérdést kell megvitatni. Ealy et al. [361] dokumentálja, hogy a CDC hogyan változtatta meg a COVID-19 halálesetek jelentési kötelezettségét, és bizonyítékot nyújt arra, hogy a CDC adatai a COVID-19 halálesetekről túlszámláltak. Ealy et al. [361] szerint a regisztrált halálesetek mindössze 6%-ánál volt a COVID-19 az egyetlen említett ok, és a COVID-19 halálesetekhez átlagosan 2,6 további diagnosztizált betegség kapcsolódott. A CDC túlszámlálása azonban nem befolyásolhatja e vizsgálat eredményeit, mivel az egészségügyi hatóságoknak a CDC követelményei alapján kell jelenteniük a halál okát. Továbbá az egészségügyi személyzet valószínűleg azt mondta

a hozzátartozóknak, hogy a COVID-19 volt a halál oka, még akkor is, ha a halál oka más, már meglevő egészségügyi probléma, illetve annak szövődménye volt. A válaszadók néhány megjegyzése bonyolult körülményekről árulkodik. Például néhány válaszadó arról számolt be, hogy egy ismerősük COVID-19-ben halt meg, de azt is megjegyezték, hogy a személynek rákja volt, szívbetege volt stb. Összefoglalva, az egészségügyi személyzet feladata volt a COVID-19 haláleseteket a CDC követelményeinek megfelelően jelenteni, valamint közölni a hozzátartozókkal, hogy COVID-19 volt a halál oka. A felmérés válaszadói, akik arról számoltak be, hogy ismertek valakit, aki COVID-19-ben halt meg, valószínűleg megismételték a halál okára vonatkozó magyarázatokat, amiket az egészségügyi személyzet részéről hallottak.

A felmérés adatállománya és a megfelelő Stata-kód kérésre a szerzőtől beszerezhető.

8.4. Eredmények

8.4.1. A felmérésben résztvevők jellemzői és a felmérés reprezentativitása. A COVID-19 egészségügyi tapasztalatok országos felmérését 2021. december 18. és 23. között online végezték el. Összesen 2840 résztvevő töltött ki érvényes kérdőívet, miután eltávolítottunk 216 válaszadót (6,5%), akik nem járultak hozzá a részvételhez, 60 kérdőívet a hiányzó életkor miatt, amelyet az adatok súlyozásához használtunk (1,9%), és 105 hiányos kérdőívet (3,2%). További huszonegy válaszadó nem válaszolt az etnikai hovatartozásra vonatkozó kérdésre; az értékelés azon részeiben, ahol az etnikai hovatartozást figyelembe vesszük, 2813 megfigyelés van. A következő változók esetében a válaszmegtagadás elhanyagolhatónak tekinthető: 1,9% (életkor), 0,9% (etnikai hovatartozás), és 0,28% (a társadalmi körökhöz tartozó személyek száma). Az értékelésben használt többi kérdésben egyetlen hiányzó elem sem volt.

A felmérési kérdőív az az 1. kiegészítő anyagban található.³

A 8.1. táblázat a felmérésre vonatkozó demográfiai statisztikákat tartalmazza, összehasonlítva az amerikai népszámlálás [363, 364] és az amerikai lakásfelmérés [365] adataival. Mind a felmérésben résztvevők, mind az amerikai lakosság 49%-a férfi volt. A résztvevők életkora 46,9 (CI 95% \pm 0,640) év. Kisebb különbségek voltak a politikai

³ A teljes kiegészítő anyag online elérhető [362]. A fejezet végén részleteket közlünk.

8.1. Táblázat: A felmérésben résztvevők demográfiai jellemzői az amerikai népszámlálással és az Amerikai Lakhatási Felmérés (American Housing Survey) 2020 adataival összehasonlítva

Változó	Kiigazított felmérés	US Census/AHS
Életkor a felnőtt népességben (év)	46,9	47,6
Nem (férfi)	48,7%	49,2%
Politikai hovatartozás		
Demokrata	32,7%	33%
Republikánus	32,1%	29%
Független	35,3%	34%
Etnikai hovatartozás		
Kaukázusi	68,3%	71,0%
Afroamerikai	15,4%	14,2%
Urbanizáció		
Városi	30,8%	27%
Külvárosi	46,7%	52%
Vidéki	22,5%	21%
Oktatás		
Néhány főiskola/2 éves diploma	35,4%	27,6%
Főiskolai diploma	18,9%	22,1%
Egyetemi diploma	14,2%	12,7%

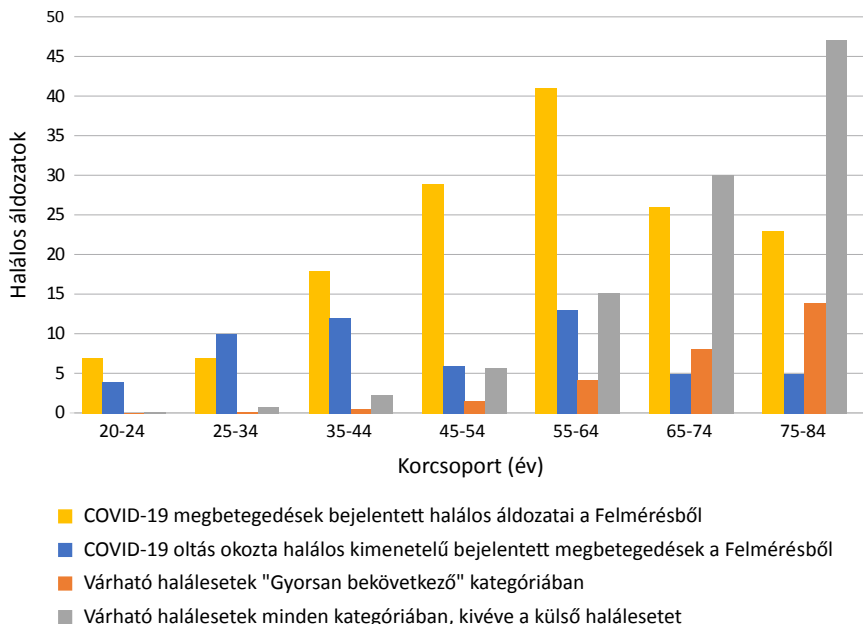
hovatartozás, az etnikai hovatartozás, a városiasodás mértéke és az iskolai végzettség tekintetében is. A városiasodásra vonatkozó adatok összehasonlítva az Amerikai Lakhatási Felmérés (American Housing Survey) [365] adataival, kis különbségeket mutat a városi (30,8% vs. 27%), a külvárosi (46,7% vs. 52%) és a vidéki (22,5% vs. 21%) százalékos arányban. Az iskolai végzettség tekintetében a felmérésben magasabb volt a „valamilyen főiskolai végzettséggel” rendelkezők aránya (35,4% vs. 27,6%), de alacsonyabb volt a „főiskolát végzettek” aránya (18,9% vs. 22,1%), és magasabb volt a „főiskolai végzettségnél magasabb” végzettségűek aránya (14,2 vs. 12,7).

Bár egy személy jelentheti a felmérésben, hogy egy ismerőse COVID-19 vakcinával kapcsolatos nemkívánatos eseményt tapasztalt, ez nem jelenti azt, hogy az oltás okozta a sérülést. Amint az a 4. táblázatban és a 3. kiegészítő anyagban látható, néhány válaszadó jelezte, hogy egy ismerősük szívrohamot kapott az oltás után, bár a szívrohamnak

nem lehetett köze az oltáshoz. E probléma megoldása érdekében a válaszadók társadalmi csoportjain belül kiszámították azon személyek becsült számát, akik várhatóan az oltástól függetlenül halnak meg, és kivonták őket a bejelentett COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetekből. A felmérés kérdésének az oltással kapcsolatos lehetséges egészségügyi problémákra vonatkozó megfogalmazása egyértelművé tette a válaszadók számára, hogy az oltást követően bekövetkezett váratlan egészségügyi eseményeket jelenteni kell a felmérésben. Ez azt sugallja, hogy a legcélszerűbb lehet a viszonylag gyorsan bekövetkező halálesetek levonása, és nem a folyamatos krónikus állapotokból vagy egyéb folyamatban lévő betegségekből eredő halálesetek levonása, amelyekről a felmérés válaszadói valószínűleg tudnának. A 4. kiegészítő anyag részletes magyarázatot tartalmaz a 100 000 főre jutó olyan várható halálesetek kiszámítására a CDC 2019-es járvány előtti adatainak felhasználásával [366], amelyek 1) viszonylag gyorsan kialakuló állapotok (szívbetegségek és agyi érrendszeri betegségek), valamint 2) minden haláleset, kivéve a külső okokból (önkárosítás, testi sértés, baleset) bekövetkező halálesetek. Ezeket a számításokat korcsoportonként vizsgálják, hogy figyelembe vegyék az okok szerinti halálozási arányok közötti különbségeket a korcsoportok szerinti megoszlásban. A 8.1. ábra a felmérésből származó, különféle okból bekövetkezett, illetve várható halálesetek számának összehasonlítását mutatja be korcsoportonként. A bejelentett, COVID-19 betegség okozta halálesetek (sárga), a bejelentett, COVID-19 vakcina okozta halálesetek (kék), a várható „gyors lefolyású” halálesetek (barna), illetve az összes várható halálesetek száma (szürke), kivéve a külső okok miatt bekövetkezetteket.

A 8.1. ábra azt mutatja, hogy a COVID-19 vakcina okozta halálesetek mintázata a felmérésben nagyon eltér attól, ami a „gyors lefolyású” és a várhatóan minden okból bekövetkező halálesetek (kivéve a külső okok) alapján várható lenne. A felmérésből származó COVID-19 vakcina okozta halálesetek gyakrabban fordulnak elő a fiatalabb korcsoportokban, míg a várható halálesetek sokkal magasabbak az idősebb korcsoportokban. Ezzel szemben a bejelentett COVID-19 betegség okozta halálesetek a várakozásoknak megfelelően gyakrabban fordulnak elő az idősebb korosztályokban.

A felmérés szerint a válaszadók mintegy 51%-a számolt be arról, hogy be van oltva. Feltételezzük, hogy ugyanez az arány a válasz-



8.1. Ábra: A COVID-19 megbetegedések halálos áldozatai, a COVID-19 oltások halálos áldozatai a felmérés szerint, illetve a várható halálesetek halálos áldozatainak száma.

adók társadalmi környezetében élőkre is vonatkozik. Végül a felmérés tartalmazott egy kérdést a válaszadók társadalmi köreinek méretére vonatkozóan:

32. kérdés: Gondoljon az Ön társadalmi köreire (család, barátok, egyház, munkatársak, társadalmi hálózatok stb.). Körülbelül hány embert ismer elég jól a köreiből ahhoz, hogy jellemzően értesüljön egy jelentős, kialakulóban lévő egészségi állapotról? (csak számszerű választ kérek)

A válaszadók átlagosan azt jelezték, hogy körülbelül 10 embert ismernek elég jól ahhoz, hogy értesüljenek egy jelentős újonnan kialakuló egészségügyi állapotról. A válaszadók társadalmi köreinek becsült összlétszáma tehát körülbelül 28 400 fő. Az érzékenységi elemzés azonban nagyobb, 15 és 23 fős társadalmi körökkel végzett számításokat és elemzéseket is tartalmaz.

Az oltottsági állapottól függetlenül bekövetkező halálesetek becsült számának kiszámításához a halálesetek várható számát 1) a

hirtelen fellépő halálesetek és 2) a külső okok kivételével minden haláleset esetében megszorozzuk a beoltottak arányával (0,51) és a 100 000 főre jutó társadalmi körökben élők arányával (0,284).

A COVID-19 betegséggel vagy a COVID-19 vakcinával kapcsolatos közvetlen válaszadói tapasztalatok informatívak, de nem teljesek, mivel a COVID-19 betegség vagy a COVID-19 vakcina miatt nagyon beteg vagy meghalt potenciális válaszadók nem tudtak részt venni a felmérésben. E tanulmány szempontjából a legfontosabb információk a válaszadók társadalmi környezetében élők tapasztalatairól szóló kérdésekből származnak, mivel így ezekről az egészségügyi tapasztalatokról is beszámolhatnak a felmérésben részt vevők.

8.4.2. Az elsődleges végpontok leíró statisztikái. A 8.2. táblázat a válaszadók által megválaszolt releváns kérdésekre vonatkozó összefoglaló statisztikákat mutatja be a COVID-19 betegségben szenvedők és nem szenvedők, valamint a beoltottak és nem oltottak közötti különbségekkel és p-értékekkel. A felmérés kérdőívét az 1. kiegészítő anyag tartalmazza. A válaszadók 23%-a számolt be arról, hogy átesett a COVID-19 betegségen, és ebből 28%-nál jelentkezett tartós egészségügyi probléma; a legtöbben azt jelezték, hogy folyamatos légzési vagy ízlelési/szaglási problémáik vannak. Azoknak, akiknek egészségügyi problémáik voltak, körülbelül 8,6%-a tapasztalt súlyosabb egészségügyi problémákat a COVID-19 miatt. A válaszadók 51%-a jelezte, hogy beoltották, ebből 15% jelezte, hogy az oltás után egészségügyi problémát tapasztalt, és ebből 13%-uk jelezte, hogy súlyos nemkívánatos esemény történt. A válaszadóknak a COVID-19 betegségből eredő egészségügyi problémákat és a COVID-19 vakcinával kapcsolatos nemkívánatos eseményeket leíró megjegyzései kérésre a szerzőtől beszerezhetők. A beoltott/nem beoltott csoportok között jelentős, statisztikailag szignifikáns különbségek vannak a jövedelem (\$70 919 vs. \$48 903), az az oltás mellékhatását átélt személy ismerete (0,157 vs. 0,277), valamint az iskolázottság, az etnikai hovatartozás, az információforrások és a politikai hovatartozás kategória változók esetében.

8.4.3. Az oltási döntéssel és az oltási sérüléssel kapcsolatos tényezők. A 8.3. táblázatban a vakcinázásra és a vakcinával kapcsolatos mellékhatást átélt személy ismeretére vonatkozó logit-regressziók (logisztikus regressziók) láthatók, amelyek az esélyhányadosokat és a konfidenciaintervallumokat tartalmazzák. Valamennyi regressziót súlyozatlan

8.2. Táblázat: A COVID-19 egészségügyi felmérés legfontosabb összefoglaló statisztikái

Kérdés/Változó	Obs	Általános átlag	COVID-19 Betegség				Oltva			
			Igen Átlag	Nem Átlag	Diff	P-érték	Igen Átlag	Nem Átlag	Diff	P- érték
Kapott már COVID-ot? (igen=1, nem=0)	2,840	0,230	0,230				0,208	0,253	-0,046	0,005
Egészségügyi problémák a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	690	0,284	0,284				0,341	0,236	0,105	0,004
Súlyos egészségügyi problémák a COVID után (igen=1, nem=0)	188	0,086	0,086				0,080	0,093	-0,013	0,759
COVID elleni védőoltás? (igen=1, nem=0)	2,840	0,511	0,461	0,526	-0,064	0,005	0,511			
Egészségügyi problémák az oltás után (igen=1, nem=0)	1,365	0,146	0,258	0,116	0,142	0,000	0,146			
Súlyos egészségügyi problémák a vakcinát követően (igen=1, nem=0)	205	0,134	0,145	0,128	0,017	0,752	0,134			
Átlagos jövedelem	2,840	60,152	63,957	59,014	4,943	0,033	70,919	48,903	22,015	0,000
Nem (férfi=1, nő=0)	2,840	0,487	0,507	0,481	0,026	0,253	0,510	0,463	0,047	0,017
Társadalmi kör - a válaszadók által ismert emberek száma	2,432	10,601	10,598	10,602	-0,004	0,997	12,487	8,443	4,044	0,000
Társadalmi körök egészségügyi problémái a COVID után (igen=1, nem=0)	2,840	0,338	0,416	0,314	0,101	0,000	0,353	0,322	0,031	0,097
Társadalmi körök egészségügyi problémái a védőoltás után (igen=1, nem=0)	2,840	0,216	0,286	0,195	0,091	0,000	0,157	0,277	-0,121	0,000
Oktatás										
Középiskolánál kevesebb (igen=1, nem=0)	2,840	0,038	0,047	0,035	0,012	0,198	0,016	0,061	-0,045	0,000
Középiskola/GED (igen=1, nem=0)	2,840	0,276	0,247	0,285	-0,038	0,054	0,217	0,338	-0,121	0,000
Néhány főiskola (igen=1, nem=0)	2,840	0,242	0,269	0,234	0,035	0,079	0,232	0,253	-0,022	0,201
2 éves főiskolai végzettség (igen=1, nem=0)	2,840	0,112	0,096	0,117	-0,021	0,129	0,109	0,114	-0,005	0,684
4 éves főiskolai diploma (igen=1, nem=0)	2,840	0,189	0,173	0,195	-0,022	0,217	0,248	0,128	0,121	0,000

Mesterfokozat (igen=1, nem=0)	2,840	0,097	0,103	0,095	0,008	0,583	0,123	0,070	0,054	0,000
Doktori fokozat (igen=1, nem=0)	2,840	0,019	0,022	0,018	0,004	0,552	0,024	0,014	0,010	0,069
Szakmai diploma (JD, MD) (igen=1, nem=0)	2,840	0,026	0,044	0,021	0,023	0,010	0,030	0,022	0,008	0,226
Etnikai hovatartozás										
Fehér/kaukázusi (igen=1, nem=0)	2,813	0,683	0,662	0,690	-0,028	0,192	0,755	0,608	0,147	0,000
Afroamerikai (igen=1, nem=0)	2,813	0,154	0,127	0,162	-0,035	0,020	0,116	0,193	-0,078	0,000
Spanyolajkú (igen=1, nem=0)	2,813	0,071	0,116	0,057	0,059	0,000	0,051	0,092	-0,041	0,000
Ázsiai (igen=1, nem=0)	2,813	0,035	0,033	0,036	-0,003	0,722	0,032	0,038	-0,006	0,388
Amerikai őslakos/csendes-óceáni szigetlakó (igen=1, nem=0)	2,813	0,024	0,030	0,023	0,007	0,341	0,018	0,031	-0,013	0,026
Egyéb/több mint egy faj (igen=1, nem=0)	2,813	0,033	0,032	0,033	-0,001	0,948	0,028	0,037	-0,009	0,179
Lakóhely										
Városi (igen=1, nem=0)	2,840	0,308	0,320	0,305	0,015	0,475	0,299	0,318	-0,019	0,294
Külvárosi (igen=1, nem=0)	2,840	0,467	0,459	0,469	-0,010	0,664	0,504	0,427	0,077	0,000
Vidéki (igen=1, nem=0)	2,840	0,225	0,221	0,227	-0,005	0,786	0,197	0,255	-0,058	0,000
A COVID-19-re vonatkozó információforrások										
Főáramú hírforrások (igen=1, nem=0)	2,840	0,603	0,540	0,621	-0,081	0,000	0,700	0,501	0,198	0,000
Alternatív hírforrások (igen=1, nem=0)	2,840	0,350	0,385	0,340	0,045	0,041	0,270	0,434	-0,165	0,000
Szakértői véleményezett tudományos szakirodalom (igen=1, nem=0)	2,840	0,182	0,195	0,179	0,016	0,368	0,177	0,188	-0,010	0,485
Hivatalos kormányzati források, mint például a CDC (igen=1, nem=0)	2,840	0,382	0,361	0,388	-0,027	0,222	0,458	0,302	0,156	0,000
Politikai hovatartozás										
Demokrata (igen=1, nem=0)	2,840	0,327	0,300	0,335	-0,035	0,091	0,389	0,261	0,128	0,000
Republikánus (igen=1, nem=0)	2,840	0,321	0,360	0,309	0,051	0,021	0,300	0,342	-0,042	0,024
Független/egyéb (igen=1, nem=0)	2,840	0,353	0,341	0,356	-0,015	0,475	0,311	0,397	-0,086	0,000

adatok felhasználásával becsültük, mivel a Dynata a kiegyensúlyozott minta toborzása érdekében társadalmi-gazdasági kontrollokat vett figyelembe. A társadalmi-gazdasági tényezőkkel kezdve, az életkor pozitívan kapcsolódik az oltáshoz (OR: 1,025, 95% CI: 1,019-1,031), de negatívan kapcsolódik ahhoz, hogy ismer valakit, aki oltás következtében sérült meg (OR: 0,979, 95% CI: 0,973-0,985). A magasabb jövedelem szintén pozitívan kapcsolódik az oltáshoz (OR: 1,000005, 95% CI: 1,000004-1,000007). A demokratákhoz képest a magukat republikánusnak vallóknak kisebb az esélyük arra, hogy beoltassák magukat (OR: 0,595, 95% CI: 0,477-0,742), és nagyobb az esélyük arra, hogy ismernek valakit, aki már átélt egy nemkívánatos eseményt (OR: 1,388, 95% CI: 1,089-1,769). A magukat függetlennek vallóknak szintén kisebb az esélye annak, hogy beoltatják magukat (OR: 0,631, 95% CI: 0,514-0,773). Bizonyíték van a város-vidék szakadékra, ahol a vidéki lakosoknak alacsonyabb az esélye a beoltottságra (OR: 0,744, 95% CI: 0,587-0,943). Az etnikai hovatartozás fontos tényező az oltási státusz szempontjából. Az afroamerikaiak (OR: 0,655, 95% CI: 0,513-0,835), a spanyolajkúak (OR: 0,647, 95% CI: 0,469-0,893) és az ázsiaiak (OR: 0,599, 95% CI: 0,387-0,927) oltottságának esélye alacsonyabb a fehér lakossághoz képest. Az afroamerikaiak nagyobb valószínűséggel ismernek olyasvalakit is, aki az oltás után egészségügyi problémát tapasztalt (OR: 1,376, 95% CI: 1,066-1,776). Az iskolai végzettség pozitívan kapcsolódik az oltáshoz. A doktori fokozattal (OR: 3,835, 95% CI: 1,759-8,358) vagy szakmai diplomával rendelkezők (OR: 3,2821, 95% CI: 1,601-6,729) nagyobb eséllyel vannak beoltva. A doktori (OR: 4,263, 95% CI: 2,009-9,043) vagy szakmai fokozattal rendelkezők (OR: 3,525, 95% CI: 1,755-7,079) szintén nagyobb eséllyel számolnak be arról, hogy ismernek valakit, aki az oltás után egészségügyi problémát tapasztalt. Az információforrások szintén összefüggnek az oltási státusszal. Azok, akik arról számolnak be, hogy a főáramú hírekre és a hivatalos kormányzati forrásokra támaszkodnak, nagyobb eséllyel vannak beoltva (OR: 1,394, 95% CI: 1,165-1,669). Az alternatív hírforrások használata azonban csökkenti az oltottság esélyét (OR: 0,669, 95% CI: 0,557-0,802). Az alternatív hírekre (OR: 1,481, 95% CI: 1,217-1,801) és a lektorált tudományos publikációkra (OR: 1,430, 95% CI: 1,143-1,789) való támaszkodás szintén növeli annak az esélyét, hogy a válaszadó ismer valakit, aki az oltás után egészségügyi problémát tapasztalt.

Visszatérve az elsődleges hipotézisre, a válaszadó társadalmi körökben tett megfigyelései jelentősen befolyásolják az oltásról szóló döntést. Azok, akik ismernek valakit, aki a COVID-19 betegségből eredő jelentős egészségügyi problémát tapasztalt, nagyobb eséllyel olttatják be magukat (OR: 1,309, 95% CI: 1,094-1,566). Ezzel szemben azok, akik ismernek valakit, akinek az oltást követően egészségügyi problémája volt, kisebb eséllyel olttatják be magukat (OR: 0,567, 95% CI: 0,461-0,698). A COVID-19 oltási sérülés hatása nagyobb, mint a COVID-19 betegség hatása.

8.4.4. A súlyos nemkívánatos események gyakoriságának összehasonlítása a nyilvánosan elérhető adatokban és ezen tanulmány felmérésében . A felmérés egyik eredménye, hogy sok olyan résztvevő, aki úgy döntött, hogy nem olttatja be magát, arról számolt be, hogy egy, a barátok vagy családtagok körében történt esemény, amelyet az oltás káros hatásaként ismertek fel, volt az oltástól való tartózkodásuk oka. Ha a COVID-19 vakcina mellékhatásai ritkák lennének, akkor ezek a válaszok nem szerepelnének a felmérésben, és nem befolyásolnák az oltási döntéseket. Azonban a vakcina mellékhatások felmérésünkben szereplő magas aránya a CDC Vakcina Mellékhatások Jelentési Rendszerre (Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS) [364] adatainak közelebbi vizsgálatát motiválta.

A 8.4. táblázat a COVID-19 betegség és a COVID-19 vakcina egészségügyi tapasztalatait mutatja be a válaszadók társadalmi köreiben.

A válaszadók 34%-a (2 840-ből 959) jelezte, hogy legalább egy olyan személyt ismer, akinek a COVID-19 betegség miatt jelentős egészségügyi problémái voltak, beleértve 165 olyan személyt (a felmérés súlyozási kiigazítása után), aki meghalt. A 2. kiegészítő anyag a válaszadók által a COVID-19 betegséggel kapcsolatos, társadalmi körökben szerzett tapasztalatokról adott leírások szófelhőjét tartalmazza a válaszadók megjegyzéseivel együtt.

A válaszadók 22%-a (2840-ből 612) jelezte, hogy legalább egy olyan személyt ismer, akinek a COVID-19 oltás után egészségügyi problémája volt. A felmérés súlyozásának kiigazítása után 57 fő jelezte, hogy azon ismerőseik közül, akiknél az oltás mellékhatása előfordult, az általuk legjobban ismert személy meghalt. A 3. kiegészítő anyag a COVID-19 vakcinával kapcsolatos egészségügyi problémák társadalmi körökben történő leírását tartalmazza egy szófelhőben, a válaszadók megjegyzé-

8.3. Táblázat: Logit regresszió a COVID-19 oltás és a szociális kör oltás mellékhatásaira vonatkozóan. Használt rövidítések: ES, esélyhányados; SH, standard hiba, 95% KI, 95% konfidenciaintervallum; V, valószínűség; REF, referenciaérték (= 1.0).

	Önt beoltották a Covid-19 ellen?					Tapasztalt-e valaki az Ön ismeretségi körében jelentős egészségügyi problémát a Covid-19 oltás beadása után?				
	ES	SH	95% KI		V	ES	SH	95% KI		V
Kor	1,025	0,003	1,019	1,031	0,000	0,979	0,003	0,973	0,985	0,000
Kombinált jövedelem	1,000005	0,000001	1,000004	1,000007	0,000000	0,999999	0,000001	0,999997	1,000001	0,229544
Demokrata	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Republikánus	0,595	0,067	0,477	0,742	0,000	1,388	0,172	1,089	1,769	0,008
Független/más	0,631	0,066	0,514	0,773	0,000	1,098	0,129	0,872	1,381	0,426
Városi	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Külvárosi	0,967	0,096	0,797	1,175	0,738	1,004	0,110	0,809	1,245	0,973
Vidéki	0,744	0,090	0,587	0,943	0,015	1,255	0,167	0,967	1,630	0,088
Fehér	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Afroamerikai	0,655	0,081	0,513	0,835	0,001	1,376	0,179	1,066	1,776	0,014
Spanyol	0,647	0,106	0,469	0,893	0,008	1,115	0,193	0,794	1,565	0,531
Ázsiai	0,599	0,133	0,387	0,927	0,022	0,666	0,179	0,393	1,129	0,131
Amerikai őslakos/Csendes-óceáni szigetlakó	0,803	0,212	0,479	1,346	0,405	1,244	0,340	0,728	2,126	0,425
Egyéb/több mint egy	0,760	0,174	0,485	1,191	0,232	0,811	0,213	0,485	1,357	0,425
Nincs középiskolai végzettség	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Általános iskolai diploma	1,700	0,420	1,047	2,760	0,032	1,083	0,275	0,659	1,781	0,754
Néhány év főiskola	2,133	0,533	1,308	3,480	0,002	1,248	0,321	0,754	2,067	0,389
2 éves főiskola	2,208	0,589	1,309	3,726	0,003	1,827	0,499	1,070	3,121	0,027

4 éves főiskola	3,535	0,918	2,125	5,880	0,000	1,355	0,365	0,800	2,296	0,259
Mesterképzés	2,941	0,827	1,695	5,102	0,000	2,010	0,579	1,143	3,536	0,015
Doktori cím	3,835	1,524	1,759	8,358	0,001	4,263	1,636	2,009	9,043	0,000
Szakmai diploma (orvos, jogász)	3,282	1,202	1,601	6,729	0,001	3,525	1,254	1,755	7,079	0,000
Nincs hírforrás	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Fősodratú hírforrások	1,394	0,128	1,165	1,669	0,000	1,026	0,105	0,840	1,254	0,800
Alternatív/egyéb hírforrások	0,669	0,062	0,557	0,802	0,000	1,481	0,148	1,217	1,801	0,000
Szakértők által felülvizsgált tudományos szakirodalom	1,069	0,117	0,862	1,326	0,544	1,430	0,163	1,143	1,789	0,002
Hivatalos kormányzati források, mint például a CDC	1,594	0,140	1,341	1,894	0,000	0,845	0,085	0,694	1,028	0,092
Női	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
Férfi	1,172	0,101	0,990	1,387	0,065	1,006	0,096	0,833	1,213	0,954
Társadalmi kör - nincs egészségügyi probléma	REF	REF	REF	REF	REF					
Társadalmi kör-egészségügyi probléma a Covid-19 után	1,309	0,120	1,094	1,566	0,003					
Társadalmi kör-egészségügy probléma a vakcina után	0,567	0,060	0,461	0,698	0,000					
Állandó	0,135	0,039	0,076	0,238	0,000	0,354	0,106	0,197	0,636	0,001
Esetszám			2813					2813		
LR Chi ² (valószínűségi arány teszt)			563,42					158,68		
Pszeudo R2			0,145					0,053		

seivel együtt. A válaszadók számos problémáról számoltak be, többek között szívrohamról és egyéb szívvel kapcsolatos problémákról, vérrögökről és agyvérzésről, valamint neurológiai problémákról. A leírások közül sok, mint például „szívroham“, „stroke“ vagy „vérrög“ összhangban van az FDA [367] és a Pfizer [368] dokumentációjával a COVID-19 vakcina lehetséges kockázatairól.

A COVID-19 vakcinával összefüggő halálesetek és a válaszadók által legjobban ismert, egészségügyi problémákkal küzdő személyek COVID-19 betegséggel összefüggő haláleseteinek aránya $57/165=0,345$, míg a vakcinával összefüggő halálesetek és a kormányzati forrásokból származó COVID-19 halálesetek aránya $8\,023/839\,993=0,0096$. A nullhipotézis (H_0) úgy szól, hogy a Valódi Arány, X , megegyezik a CDC Aránnyal, amely szintén megegyezik a Felmérési Aránnyal: $X = \text{CDC Arány} = \text{Felmérési Arány}$.

Ezt a hipotézist a COVID-19 vakcinával összefüggő, bejelentett halálesetekre és a COVID-19 betegséggel összefüggő halálesetekre vonatkozó, államonkénti VAERS-adatok segítségével tesztelték. Az államonkénti adatokból becsülve a „CDC arány“ átlaga (μ) és szórása (σ): $\mu = 0,0136$ és $\sigma = 0,0111$. A „Felmérési Arány“-nyal összevetve ezeket a számokat, a Z-pontszám = 28,86; ez azt jelenti, hogy annak a valószínűsége, hogy a „Felmérési Arány“ a CDC adatainak egy véletlen mintájából származik, gyakorlatilag nulla. Tehát a null-hipotézist elvetjük.

Felmerül a kérdés, hogy a két arányszám közül melyik van közelebb a lakosság körében történt, oltás általi halálesetek számához. A „CDC arány“ nevezője teljeskörű adatgyűjtésen alapszik: minden halálesetet és annak okát is kötelező bejelenteni a CDC-nek. Ezzel ellentétben, a számláló a VAERS adatbázisból származik, ami viszont nem teljeskörű, hanem önkéntes adatbejelentésen alapszik: a betegek, illetve orvosok vagy bejelentik, vagy nem az oltáskárosodás-gyanús eseteket. Általánosan ismert és elfogadott, hogy az ilyen, önkéntes bejelentésen alapuló rendszerek jelentősen alul-számlálják a lakosság körében bekövetkező eseményeket. A VAERS-sel kapcsolatban Lazarus et al [31] ezt tanulmányában kimutatta. A témát Hazell and Shakir [32] dolgozták fel részletesen, és azt találták, hogy 37 különböző gyógyszer mellékhatásainak bejelentése során 94% volt az alul-jelentés, azaz a mellékhatásoknak mindössze 6%-át jelentették be. Ez utóbbi szerzők következtetése szerint a passzív, azaz önkéntes bejelentési

8.4. Táblázat: Összefoglaló statisztikák az egészségügyi problémákra vonatkozóan a szociális körökben

Kérdés/Változó	Összes	Igen válasz	Átlag
Társadalmi körök egészségügyi problémái a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	2,840	959	0.338
Egy személy - egészségügyi probléma a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	980	379	0.387
Két ember - egészségügyi probléma a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	980	355	0.362
Három ember - egészségügyi probléma a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	980	156	0.159
≥ három ember - egészségügyi probléma a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	980	91	0.092
Halálozás a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	980	165	0.168
Súlyos problémák a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	980	354	0.361
Kevésbé súlyos problémák a COVID-19 után (igen=1, nem=0)	980	471	0.480
A COVID-19 problémákkal küzdő személyek átlag-életkora	980	-	44.95
Társadalmi körök egészségügyi problémái az oltás után (igen=1, nem=0)	2,840	612	0.216
Egy személy - egészségügyi problémák az oltás után (igen=1, nem=0)	649	268	0.413
Két személy - egészségügyi problémák az oltás után (igen=1, nem=0)	649	230	0.354
Három személy - egészségügyi problémák az oltás után (igen=1, nem=0)	649	90	0.138
≥ három ember - egészségügyi problémák a oltás után (igen=1, nem=0)	649	62	0.095
Halál az oltás után (igen=1, nem=0)	649	57	0.088
Súlyos egészségi állapot az oltás után (igen=1, nem=0)	649	197	0.303
Kevésbé súlyos egészségi állapot az oltás után (igen=1, nem=0)	649	400	0.616
Szívbetegség az oltás után (igen=1, nem=0)	649	42	0.065
Vérrendszer problémái a az oltás után (igen=1, nem=0)	649	22	0.034
Idegrendszeri problémák a vakcinázás után (igen=1, nem=0)	649	14	0.021
Covidal kapcsolatos problémák az oltás után (igen=1, nem=0)	649	45	0.069
A vakcinával kapcsolatos nemkívánatos eseményekkel érintettek átlagos életkora	649	-	41.16

rendszer költséghatékony lehet új mellékhatások felfedezésére, de pontos mennyiségi számításokra teljességgel alkalmatlanok.

Ezzel ellentétben, jelen tanulmány az USA lakosságának egy megfelelően nagy számú és reprezentatív mintáján alapszik, továbbá ugyanazt a módszert használta a Covid-19 betegség és a vakcina általi elhalálozások számítására. Így azt kell megállapítsuk, hogy a „Felmérési Arány” a „Valódi Arány” egy jobb közelítését adja, mint a „CDC Arány”. Ugyanakkor meg kell jegyezzük, hogy a felmérés értékelésére olyan elemek is hatnak, amiket nehéz ellenőrizni, lásd a következőkben.

Feltételezve, hogy a felmérésben rögzített tapasztalatok a valós arányt képviselik, így a „Felmérési Arány”-t használva az országos COVID-19 vakcina okozta halálesetek becslésére, a becsült halálesetek száma 289 789 (95%-os CI: 229 319 - 344 319). A becsült országos halálesetek és a felmérés egyéb, a nemkívánatos eseményekre vonatkozó adatai, kombinálva, az összes nemkívánatos esemény becsléséhez is felhasználásra kerülnek. A korábban meghatározott, potenciálisan életveszélyes vagy életet megrövidítő „súlyos” nemkívánatos eseményeket országosan körülbelül egymillióra, a „kevésbé súlyos” nemkívánatos eseményeket pedig körülbelül 2,1 millióra becsülik. A becsült országos halálesetek, „súlyos sérülések” és „kevésbé súlyos sérülések” száma összesen 3,4 millióra tehető.

Ezt az értékelést azzal a feltételezéssel végezzük, hogy a bejelentett, vakcinával összefüggő halálesetek és sérülések a COVID-19 vakcina miatt következtek be, de most a bejelentett halálesetek számát csökkentjük az egyéb okok miatt bekövetkezett halálesetekkel, amelyek várhatóan egyébként is bekövetkeztek volna. A „gyorsan kialakuló” állapotok (szív- és agyi érrendszeri betegségek) miatt várható halálesetek levonásával a COVID-19 vakcina okozta halálesetek becsült országos száma 205 737. Ha a külső okokból eredő halálesetek kivételével az összes várható halálesetet levonjuk, a COVID-19 vakcina által okozott halálesetek becsült országos száma 126 407 lesz. A számítások további részleteit a 4. kiegészítő anyag tartalmazza.

Az alapértékelésben használt társadalmi kör mérete a felmérés során jelentett társadalmi kör méretén alapul, ahol a válaszadók azt jelezték, hogy átlagosan körülbelül 10 embert ismernek elég jól ahhoz, hogy tisztában legyenek az egészségi állapotukkal (lásd a felmérés 32. kérdését az 1. kiegészítő anyagban). Ahogyan azt Stiller és Dunbar [369] leírja, a társadalmi hálózat átlagos mérete, amelyet egy személy havonta

legalább egyszer lát, 12-15 fő. Ha a várható halálesetek számításánál 15-ös társadalmi hálózاتمéretet használunk, a becsült országos COVID-19 oltási halálesetek száma a „hirtelen fellépő” halálesetek levonása után körülbelül 189 000, a külső okokból bekövetkező halálesetek kivételével az összes várható haláleset levonása után pedig 103 000 haláleset.

Ahhoz, hogy a felmérés során bejelentett COVID-19 megbetegedések okozta halálesetek és a CDC COVID-19 halálozási becslései között összhang legyen, 23 fős társadalmi körre van szükség. Ha ezt a nagyobb társadalmi kört használjuk a várható halálesetek számításánál, akkor a becsült országos COVID-19 vakcinával okozott halálesetek száma a „hirtelen fellépő” halálesetek levonása után körülbelül 162 000, a külső okoktól eltérő összes várható haláleset levonása után pedig 66 000.

A 4. kiegészítő anyag szintén a társadalmi körök méretét használja a COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetek országos becsléséhez, egy másik módszerrel, amely közvetlenül a társadalmi körök méretén alapul, a bejelentett COVID-19 halálesetek és a COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetek aránya helyett. Ez a megközelítés a COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálos áldozatok számát adja meg, amely hasonló az e cikk fő részében bemutatott alapszámításhoz.

A 4. kiegészítő anyagban szerepel a válaszadók politikai hovatartozás és oltási státusz által tükrözött torzításának elemzése, valamint számos más érzékenységi elemzés is. A becsült országos COVID-19 oltási halálesetek száma a demokraták, a republikánusok és a függetlenek alcsoportjai alapján 109 564, 463 444 és 247 867. A beoltott és a be nem oltott alcsoportok esetében a COVID-19 vakcina által okozott halálesetek becsült száma 110 942 és 659 995. Az egyéb érzékenységi elemzések a következők: 1) az országos oltási arányra vonatkozó CDC-adatokkal összehasonlítva a felmérésben szereplő alacsony oltási arány miatti lehetséges mintaszelekciós torzítás; és 2) az olyan haláleseti jelentések elhagyása, amelyek esetében a halálozás oka kérdéses.

A felmérés idején a CDC által bejelentett oltási arány 72% volt, de a felmérésben szereplő oltási arány 51%. A 4. kiegészítő anyagban leírtak szerint a második oltások első oltásként való elszámolása miatt a CDC által bejelentett oltási arány túlszámlált lehet. Mindazonáltal a felmérésnek a CDC által bejelentett oltási arálynak megfelelő újraszámolása az alacsony oltási arányból eredő esetleges szelekciós torzítás figyelembevétele érdekében 216 000 COVID-19 vakcina okozta halálesetet eredményez.

A 2. és 3. kiegészítő anyag a COVID-19 megbetegedési problémákról és a COVID-19 oltási problémákról szóló jelentéseket tartalmazza a válaszadók társadalmi köreiben. E jelentések vizsgálata azt mutatja, hogy a COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetek között volt egy olyan eset, amikor rákos megbetegedést írtak le, két olyan eset, amikor az oltás utáni Covid- betegséget jegyezték fel, és egy esetben spontán abortuszt. A bejelentett COVID-19 betegség okozta halálesetek közül három esetben szívmegállás, öt esetben tüdőgyulladás, két esetben rák, egy esetben pedig öngyilkosság volt a halál oka. Ha ezeket az eseteket kivesszük, akkor a COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetek újraszámított országos becsült száma körülbelül 287 000 lesz. A 4. kiegészítő anyag a halálesetek becsült számát is közli, amely e kétes jelentésű halálesetek alcsoportjainak eltávolításával jött létre.

8.5. Diszkusszió

E tanulmány elsődleges célja annak vizsgálata, hogy a társadalmi körökben megfigyelt egészségügyi tapasztalatok milyen szerepet játszanak a COVID-19 oltási döntésekben. Az eredmények azt mutatják, hogy fontos tényező, hogy ismerünk valakit, aki a COVID-19 betegségből eredő súlyos egészségügyi problémát tapasztalt, valamint ismerünk valakit, aki a COVID-19 vakcina mellékhatását tapasztalta. A válaszadók nagy száma, akik arról számoltak be, hogy ismernek valakit, aki a vakcinával kapcsolatos nemkívánatos eseményt tapasztalt, annak további vizsgálatára ösztönzött, hogy országszerte hány embernél fordulhatott elő a COVID-19 vakcinával kapcsolatos nemkívánatos esemény. A felmérésből származó becslések szerint a COVID-19 oltási program első évében a vakcina okozta halálesetek száma 126 407 és 289 789 között van az alapszámítások szerint, attól függően, hogy hányan haltak meg az oltási státusztól függetlenül. Az elemzések új bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a COVID-19 betegséggel és oltással kapcsolatos egészségügyi tapasztalatok a társadalmi körökben fontos szerepet játszanak az oltás mellett vagy ellen való döntésben. Továbbá, a felmérésben a válaszadók társadalmi körein belül a COVID-19 vakcinával kapcsolatos jelentett mellékhatások számosak, ami arra utal, hogy ez a hatás fontos tényező a vakcinával kapcsolatos - vélt vagy valós - habozásban. A korábbi kutatásokkal összhangban az eredmények azt mutatják, hogy a személyes jellemzők is összefüggnek az oltási státusszal. Amint azt Nguyen és munkatársai [370] és Prematunge és munkatársai [371]

összefoglalták, számos tanulmány vizsgálta az oltási bizonytalanságot az influenzajárványokkal összefüggésben. Az oltási státuszt befolyásoló tényezők között szerepel a vakcina biztonságosságának megítélése, a saját és mások fertőzésének megelőzésében való hatékonyság, valamint a betegség súlyossága.

A COVID-19 vakcinával kapcsolatos kutatás azt is mutatja, hogy a vakcinák biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatos vélekedések és meggyőződések, valamint a COVID-19 betegség súlyosságával kapcsolatos aggodalmak [369–372] fontos szerepet játszanak az oltási döntésekben. Fontos tényezők még az oltásspecifikus aggodalmak, a több információ iránti igény, az oltásellenes meggyőződések/beállítottság, és a bizalom hiánya, amelyek az alacsonyabb iskolai végzettséggel is korrelálnak [373, 374]. Ezenkívül pozitív korreláció van a tudományba vetett általános bizalom és a COVID-19 oltási szándék között [43]. Amint azt korábban kiemeltük, a társadalmi-gazdasági jellemzők is összefüggnek az oltási státusszal [143, 356–358].

Az eredmények megerősítik a vakcinával kapcsolatos egyéb kutatásokat, amelyek a különböző személyes jellemzők fontosságát mutatják [143, 356–358], és e korábbi munkára építenek azáltal, hogy bizonyítják, hogy a COVID-19 betegségből eredő egészségügyi problémákkal és a COVID-19 vakcinával kapcsolatos tapasztalatok a válaszadó társadalmi körökben szintén fontos tényezők. Ha valaki ismer valakit, akinek egészségügyi problémái voltak a COVID-19 betegséggel kapcsolatban, az növeli az oltás esélyét, míg, ha valaki ismer valakit, aki oltási sérülést szenvedett, az csökkenti az oltás esélyét. Ez a kutatás azt sugallja, hogy azok, akik ismernek valakit, aki COVID-19 vakcina sérülést szenvedett, ellenállnak az oltásnak. A jövőben klinikai környezetben érvényesített, nagyobb mintán végzett kutatásra van szükség.

A kutatás erőssége, hogy olyan mintán alapul, amely nagymértékben megfelel az amerikai lakosságnak, valamint hogy új információkat szolgáltat arra vonatkozóan, hogy a COVID-19 betegséggel és a COVID-19 vakcinával kapcsolatos - valós vagy vélt - mellékhatásokkal kapcsolatos tapasztalatok hogyan befolyásolják a COVID-19 vakcinázási döntéseket.

A tanulmány korlátai négyfélék: 1) a 2840 válaszadóból álló minta kicsi; 2) a bejelentett COVID-19 betegségeket és a COVID-19 vakcina mellékhatásait nem klinikai környezetben diagnosztizálták; és 3) az egészségügyi felmérés válaszai torzítottak. Például a COVID-19 egészségügyi információk gyűjtésére szolgáló felmérés alkalmazása

korlátozott, különösen egy politizált egészségügyi téma esetében. A válaszadók gyakran elfogultan értelmezik az eseményeket a történelem, a hiedelmek, a kultúra és a családi háttér alapján kialakult felfogásuk miatt. Például egy magát republikánusnak valló válaszadó másként számolhat be az eseményekről, mint egy magát demokratának valló személy. Amint azt az eredményekről szóló részben tárgyaltuk, megvizsgáltuk a válaszok közötti különbségeket az alminták között a bejelentett politikai hovatartozás és az oltási státusz alapján. Ezek az alternatív számítások bizonyítékot szolgáltatnak a torzításra; a demokráta kevesebb vakcinával kapcsolatos káros eseményt észlelt, mint a republikánusok és a függetlenek, és az oltottak sokkal kevesebb vakcinával kapcsolatos káros eseményt észlelt, mint az oltatlanok. Ez utóbbi eredmény jelentős torzításra utal abban az értelemben, hogy az egyes alcsoportok (oltottak és nem oltottak) hajlamosak a személyes egészségügyi döntések érvényesítésére. Végül a társadalmi kör mérete fontos tényező a halálesetek számának megállapításában, amelyek a COVID-19 oltási státusztól függetlenül bekövetkezhetnek volna. Az egészségügyi információ nyilvános megosztására való hajlandóság a társadalmi körökön belül az egészségügyi kérdés jellegétől függően eltérő lehet. A COVID-19 válsággal összefüggésben az emberek hajlandóak lehettek megosztani a COVID-19 betegséggel kapcsolatos egészségügyi állapotukat, de egyesek a „tabu” miatt kevésbé voltak hajlandóak megosztani a vakcina lehetséges mellékhatásait. Például az oltás mellékhatásaival kapcsolatos információk megosztása úgy tűnhet, hogy az esetlegesen oltási bizonytalanságot okozhat, és így visszafogottan beszélhetnek erről a témáról. Továbbá, bár az elemzés különböző méretű társadalmi körök (10, 15 és 23) értékelését tartalmazza, óvatosságra int, mivel a társadalmi körök mérete valószínűleg életkor, nem, családi állapot és egyéb tényezők függvényében eltérő.

8.6. Következtetés

A felmérés hasznos információkkal szolgál a COVID-19 elleni oltás beadása mellett vagy ellen hozott döntésről. Az értékelés azt is kimutatta, hogy azok, akik úgy látják, hogy COVID-19 megbetegedésük miatt szeretteiknek kárt okoztak, nagyobb valószínűséggel olttatják be magukat, de ennek ellenkezője volt igaz azokra, akik ismertek valakit, aki szerintük a COVID-19 vakcina miatt károsodott. A COVID-19 oltás okozta halálos kimenetelű megbetegedések lehetséges számának e

felmérésből és a rendelkezésre álló kormányzati adatokból kiderülő nagyfokú különbségét tovább kell vizsgálni.

8.7. A kiegészítő anyagok összefoglalása

Az ebben a fejezetben leközölt cikk teljes kiegészítő anyaga online elérhető [362]. Ez tartalmazza a felmérés teljes szövegét, valamint néhány módszertani kérdés részletes tárgyalását (lásd a 8.7.3. szakaszt). Az alábbiakat csupán áttekintésnek szánjuk.

8.7.1. A felmérés kérdőíve. A kérdőív a felmérés céljáról és a részvétel feltételeiről tájékoztatta a résztvevőket. Ezután a kérdések ismertetése előtt kifejezett beleegyezésüket kérte.

8.7.1.1. A résztvevők saját COVID-19 fertőzéseire vonatkozó kérdések. A résztvevőket megkérdezték, hogy ők maguk szenvedtek-e COVID-19 fertőzésben. Azokat, akik igen, a tünetek jellegéről, időtartamáról és súlyosságáról, valamint az alkalmazott diagnosztikai módszerekről és gyógyszeres kezelésekről kérdezték. Ez utóbbi kategóriában kifejezett kérdéseket tettek fel a hidroxiklorokvin és az ivermektin használatára és vélt hatékonyságára vonatkozóan.

8.7.1.2. A résztvevők saját COVID-19 oltásaival kapcsolatos kérdések. Ezek a kérdések arra vonatkoztak, hogy a résztvevők hány oltást kaptak és milyen gyártótól származó vakcinával. Azokat, akiket beoltottak, megkérdezték, hogy szenvedtek-e COVID-19-ben is, és ha igen, akkor a fertőzés az oltás előtt vagy után következett-e be. A beoltott résztvevőket megkérdezték továbbá, hogy tapasztaltak-e valamilyen mellékhatást, és ha igen, annak jellegéről és súlyosságáról; hogy felkerestek-e emiatt orvost, és hogy jelentették-e a CDC-nek.

8.7.1.3. A COVID-19 és a vakcina mellékhatásaival kapcsolatos kérdések a résztvevők társadalmi környezetében. A résztvevőket arról kérdezték, hogy tudnak-e a COVID-19 fertőzésekről és/vagy a vakcina mellékhatásairól családtagjaik, barátaik, kollégáik stb. körében. Miután megkérték őket, hogy adják meg az ilyen esetek teljes számát, arra kérték őket, hogy adjanak részletesebb tájékoztatást arról az érintett személyről, akit a legjobban ismernek. A kérdéses fertőzés és/vagy nemkívánatos esemény által okozott tünetek jellegét és súlyosságát szabad formában kellett leírni. A résztvevők válaszainak mintáit az alábbi 8.7.2. szakasz tartalmazza.

8.7.1.4. Demográfiai adatok és politikai nézetek. A felmérés utolsó részében a résztvevőket arra kérték, hogy adjanak tájékoztatást életkorukról, etnikai hovatartozásukról, iskolai végzettségükről, jövedelmükről és politikai hovatartozásukról. Arra is megkérték őket, hogy jelezzék véleményüket a COVID-19-hez kapcsolódó rendelkezésekről, mint például az oltási kötelezettségről és a vakcina útlevélről, valamint társadalmi köreik becsült méretéről.

8.7.2. A COVID-19 betegség és az oltások egészségügyi hatásai a résztvevők társadalmi környezetében. A kiegészítő anyagokban számos olyan szabadon megfogalmazott válasz található, amelyekben a résztvevők a COVID-19, illetve az oltás egészségügyi hatásait írják le társadalmi körükben. Az alábbiakban az egyes kategóriákból válogatott példákat mutatunk be.

8.7.2.1. A COVID-19 egészségügyi hatásai. A résztvevők a következő kérdést kapták:

Azon ismerősei közül, akiknél a COVID-19 okozta megbetegedés után (de nem a vakcina miatt) egészségügyi probléma lépett fel, gondoljon arra, akit a LEGJOBBAN ismer. Kérjük, írja le az adott személy által tapasztalt egészségügyi állapotot.

Példák a beérkezett válaszokból:

Láz, testfájdalmak, nem érzi az étel ízét, nem érez semmit.

Gyengeség és fájdalom.

Még mindig köhögés, szaglási és ízlelési problémák. Soha nem tért vissza egészen a normális ereje.

Két hónapig kórházban voltak. A felesége meghalt a Covidtól. Továbbra is fáradt, és a tüdeje heges. Folytatja a terápiát, de úgy dönt, hogy dolgozik (kisvállalkozó dömpfer sofőr).

Kórházi kezelés, lélegeztetőgép, majd 2 hét kórházi tartózkodás után meghalt.

Meghalt.

Légszomj, letargia.

Légzési problémák.

A bátyám, és mióta Covidot kapott, nem tudja visszاسzorítani a cukorbetegségét.

Tüdőgyulladás - általános rossz közérzet.

Meghalt.

Intenzív osztály, a bátyám nagyon beteg.

Meghaltak a Covidban.

2 napig betegnek érezte magát, majd nem tudott felkelni az ágyból. Hívta a mentőket. Három nappal később, miután lélegeztetőgépen volt, meghalt.

Elhunyt.

A szervek leálltak, majd bekövetkezett a halál.

A volt férjem elhunyt.

Légzési problémák, gyengeség, kórházi kezelés.

Meghalt a Covidtól.

Kórházi kezelés.

Fejfájás, köhögés, fájdalmak, íz- és szaglásvesztés, tüsszögés.

Mindketten meghaltak.

A személy extrém súlycsökkenést tapasztalt, és még mindig törekénynek tűnik.

Rögtön azután meghalt, hogy elkapta. Nem tudom, mi volt az egészségügyi probléma.

Az én fiamnak is hasonló problémái vannak, mint nekem. Álmatlanság, állandó fejfájás, testfájdalmak, némi zavartság. Rosszabul tud koncentrálni.

Nagyon beteg lett, és sokáig szenvedett, mielőtt meghalt.

Hosszú távú Covid hatások. Még mindig nincs íz- vagy szag-érzékelés. Fokozódó memóriaproblémák. Testfájdalmak. Ezek a tünetek mind újak, a vírus óta.

Halál.

Légzési problémák, hőemelkedés, letargia, kedvetlenség, homályos látás.

Kórházba kellett szállítani.

A veséi most már gondot okoznak neki, és a jövőben dialízisre lehet szüksége.

Úgy érezte, mintha elgázolta volna őt egy vonat, nem volt állóképessége.

A vejemnek láza, hányingere és légzési problémái voltak. Elveszítette a szaglását és ízlelését.

A lelkész, de én csak online tapasztaltam, személyesen nem voltam kitéve.

COVID

Íz és szaglás elvesztése.

Láz, fejfájás és fáradtság.

Légzési nehézségek és mellkasi fájdalmak.

Nagymamám a fertőzés után légzési problémáktól szenvedett, és végül a COVID miatt halt meg.

Tüdőgyulladás.

Halál.

Elhunytak tőle.

8.7.2.2. A COVID-19 vakcinázás egészségügyi hatásai. A feltett kérdés a következő volt:

Azon ismerősei közül, akiknél az oltás után egészségügyi probléma lépett fel, gondoljon arra, akit a LEGJOBBAN ismer. Kérjük, írja le az adott személy által tapasztalt egészségügyi problémát.

A beérkezett válaszok a következők voltak:

Súlyos testi fájdalmak.

Műtétet igénylő szívproblémák.

A lányunk egész teste leállt a 2. injekció után. Ha a bátyja nem lett volna ott, nem élte volna túl.

Hidegrázás, rossz érzés, testfájdalmak, nincs energia, nincs étvágy, gyengeség.

Akut gyulladás.

Magas vérnyomás.

Meghalt, nem tudom, milyen egészségügyi problémái voltak.

Szívroham, miközben előtte egyáltalán nem volt szívproblémája. Belehalt a szívrohamba.

Egy napig úgy érezte, mintha erős influenzája lenne.

Szívproblémák.

Stroke-ot kaptam.

Munkatársamat le kellett százalékolni, mert az oltás beadását követő naptól folyamatos migrénje lett. Korábban soha nem volt neki ilyenje.

Fáradtság.

Megkapták a Covidot.

Mégis elkapta a Covidot és megbetegedett.

Covid-szerű tünetek, légszomj, láz, testfájdalom stb.

Kómában szívroham után.

Szélütés, több szívprobléma, vérrögök,

Agyvérzést kapott.

Halál.

Kórházba kellett szállítani kezelésre. Láza volt, és képtelen volt oxigénszintet növelni, amíg a kórházi oxigénrendszerre nem került.

Ízületi gyulladás, vérprobléma, pattanások és gyomorégés.

Meghalt.

Fáradtság és általános rossz közérzet.

Fájdalom.

Tüdőprobléma.

Lázas hidegrázás.

Gyengeség, fájdalom.

Magasabb vérnyomás, magasabb pulzus és szédülés.

Szívproblémák.

Belehalt az oltásba.

Vérrögök, keringési problémák.

A harmadik adag után vérrögeképződési reakciót tapasztaltak.

Fáradtság és légzési problémák.

A nagymamám szíve 2 nappal azután állt meg, hogy megkapta a vakcinát.

Súlyos tünetek mindkét injekció után. Mindkét alkalommal 4 napig voltam beteg.

Gyomorfájás, hányinger, fáradtság, étvágytalanság, szaglászérvésztése.

Rohamok.

Légzés.

Tüdőproblémák.

A nővéremnek minden egyes Covid oltás után erős menstruációja volt.

Vérrögök.

Szívproblémák.

Halál.

8.7.3. Érzékenységi elemzés a COVID-19 vakcinával kapcsolatos halálesetek országos előrejelzésére vonatkozóan. A kiegészítő anyagok utolsó szakasza néhány olyan módszertani kérdést vizsgál, amelyek befolyásolhatják a vakcinák becsült országos egészségügyi hatásainak pontosságát. A következő témákkal foglalkozik:

- azon halálesetek levonása, amelyek az oltási státusztól függetlenül bekövetkezhetnek volna,
- a társadalmi körök különböző méreteivel kapott eredmények összehasonlítása,
- a válaszadó jellemzőin alapuló esetleges torzítás,
- a felmérésben szereplő alacsony oltási arány a CDC által bejelentett oltási arányhoz képest, és
- a bejelentett COVID-19 megbetegedések és COVID-19 vakcina okozta halálesetek közül a megkérdőjelezhetőek kihagyása.

E kérdések mindegyikét részletesen és a tudományos szakirodalom további hivatkozásainak felhasználásával tárgyaljuk.

8.8. Függelék

Ez a függelék az eredeti cikkben is megtalálható metainformációk egy részét tartalmazza.

8.8.1. Köszönetnyilvánítás. Köszönöm Kathy Dopp, Catherine Austin Fitts, Sarena L. McLean és Michael Palmer értékes visszajelzéseit a felmérés tervezéséről és/vagy a tanulmánytervezetről. Fernanda Alfaro kiváló kutatási segítséget nyújtott.

8.8.2. Összeférhetetlenségek. A szerző nem tud semmilyen összeférhetetlenségről.

8.8.3. Finanszírozás. Catherine Austin Fitts finanszírozást nyújtott az online felmérés 11 000 dolláros költségének fedezésére.

8.8.4. Az adatok és anyagok elérhetősége. A jelen tanulmány során felhasznált és/vagy elemzett adatkészletek indokolt kérésre elérhetők e fejezet szerzőjétől.

8.8.5. Etikai jóváhagyás és beleegyezés a részvételhez. A COVID-19 egészségügyi tapasztalatok országos felmérésének felmérési eszközét és a toborzási protokollt a Michigan Állami Egyetem Emberi Kutatásvédelmi Programjának Intézményi Felülvizsgálati Testülete (IRB) mentességi határozatával hagyta jóvá (iktatószám: STUDY00006960, a jóváhagyás dátuma: 2021, november 17, az IRB neve: Michigan State University Human Research Protection Program). Minden résztvevő írásbeli beleegyezését egy írásbeli beleegyező nyilatkozat elolvasásával és az „Elfogadom“ gombra való kattintással adta meg, mielőtt engedélyezték volna az online felmérés elvégzését. Minden módszert a vonatkozó irányelveknek és előírásoknak megfelelően végeztünk.

9 AIDS és HIV: Az orvostudomány megcsúfolásának és felforgatásának programja

DAVID RASNICK, PH.D.

Ha volt valaha is elhamarkodott ítéletalkotás, amelynek katasztrofális eredményei előre láthatóak voltak, akkor az a HIV/AIDS-hipotézis és annak következményei voltak. A tudományos bizonyítékok közzététele előtt egy sajtótájékoztatón bejelentett hír, az amerikai kutatók által a „francia” vírus ellopásával kapcsolatos korai jogi viták miatt bonyolult és zavaros történet, amelyben a világméretű tudományos erőfeszítések ellenére a kutatók továbbra is képtelenek arra, hogy egyértelműen bizonyítsák, miszerint az AIDS-et a HIV okozza. Több mint 10 év és több milliárd dollár után képtelenek bármilyen előrelépést elérni a megelőzés vagy a terápia terén. Az AIDS-gyógyszerek, például az AZT hatékonyságát illetően egyre nagyobb viták folynak, hogy van-e bármilyen haszna. A HIV/AIDS-hipotézis egyszerűen csak az maradt, ami volt: egy hipotézis. A HIV és az AIDS közötti ok-okozati összefüggés nem bizonyított, kiszámíthatatlan. Azért mondom, hogy „kiszámíthatatlan”, mert sok HIV-pozitív eset van, amely nem AIDS-es, és sok AIDS-es eset van, amely nem HIV-es, és azért is, mert az AIDS körös meghatározása (nincs HIV = nincs AIDS) eleve értelmetlenné tesz minden összefüggést (a HIV nélküli AIDS-es betegeket a CDC hivatalosan nem tartja AIDS-esnek).

Dick Strohmán professzor, UC Berkeley, előszavából Peter Duesberg professzor „Fertőző AIDS: félrevezettek-e minket?” című könyvéhez [375].

Az 1980-as és 1990-es évek AIDS-pánikja azért fontos a COVID-19 története szempontjából, mert ekkor alakult ki az a globális kormányzati-intézményi-gyógyszeripari infrastruktúra, amely ma a világot uralja. Az AIDS volt az első találkozásom a sajjón dogmatikus tudománnyal. Az 1980-as években tanúja voltam az AIDS-szel kapcsolatos szabad

és nyílt tudományos kutatás hirtelen megszűnésének egy olyan kritikus ponton, amikor a széles látókörű, kreatív gondolkodás alapvető fontosságú lett volna. Elvesztettem barátokat és kollégákat, amikor kérdéseket tettem fel az AIDS feltételezett fertőzőképességével kapcsolatban.

Reagan elnök első hivatali ideje egybeesett az AIDS első négy évével. Kormánya egészen 1984. április 23-ig hallgatott az AIDS-ről, amikor is sajtótájékoztatót hívott össze, hogy megelőzze, hogy a demokraták kampánytémává tegyék az AIDS-et. Margaret Heckler, az Egészségügyi és Emberi Szolgálatok Minisztériumának (HHS) minisztere bejelentette, hogy Dr. Robert Gallo, a Nemzeti Rákkutató Intézet munkatársa felfedezte a később HIV-nek nevezett retrovírust, amely az AIDS valószínűsíthető okozója. (Már másnap elejtették a „valószínű” szót.) A Reagan-kormányzat 2 éven belül oltóanyagot ígért. Erre hat kormányzat után még mindig várunk!

Gallo felfedezése az AIDS vírusos okáról teljes meglepetésként érte a világ minden érdeklődő tudósát. Egyetlen szó sem jelent meg róla egyetlen tudományos vagy orvosi folyóiratban sem, és a sajtótájékoztatót megelőzően egyetlen tudományos ülésen sem vitatták meg az ötletet. Anthony Fauci, a Nemzeti Allergia- és Fertőző Betegségek Intézetének (NIAID) újonnan kinevezett igazgatója az AIDS-riadót használta fel arra, hogy tökéletesítse a „sajtóközlemények útján művelt tudományt“. A tudományos kutatás és vita Fauci általi bitorlása gyorsan egy hamis AIDS-forgatókönyv kialakításához vezetett, amely a mai napig dogma:

1. Az AIDS fertőző
2. Az AIDS szexuális úton terjed
3. Az AIDS-et a HIV okozza
4. Az AIDS Afrikából származik
5. Az AIDS elkerülhetetlenül halálos

Ezek közül az állítások közül azonban egyik sem igaz [375, 376]!

Egy tudományos elmélet mindig változhat - bármikor „valami jobb” léphet a helyébe. A tudós feladata, hogy folyamatosan keresse ezt a „valami jobbat“, és felismerje, amikor megjelenik. Egy olyan egyén vagy csoport, amely egy jobb elméletet, a valóság jobb megértését javasolja, általában örömmel fogadja a többi tudós őszinte kihívását. A valóban jobb elméletet a kérdésfeltevés csak jobbá teszi, és eközben feltárja a konkurens elméletek hiányosságait. Legalábbis a tudományos

fejlődésnek így kellene működnie; de sajnos az intézményes tudomány nagyrészt lerombolta ezt az ideált.

A kormányzat, a nagyvállalatok és a tudományos akadémia összefonódása, amelyre Eisenhower elnök 1961-ben figyelmeztetett, ma már a világot uralja. Ez a nemzetek feletti hálózat védi a status quo-t azáltal, hogy a dogmák erőltetésével, amelyeket nem lehet megkérdőjelezni, korrigálni vagy visszavonni, elhallgattatja a kisebbségi véleményeket és hangokat. Tanúja voltam annak az intézményes despotizmusnak, amely megbünteti, üldözi, kínozza és elhallgattatja mindazokat, akik megkérdőjelezzik a tudományos és különösen az orvosi dogmákat. Az információ ellenőrzése és annak összehangolt terjesztése annyira elterjedt és átható, hogy az emberek számára lehetetlen megtudni, mi is történik valójában - mi igaz és mi nem.

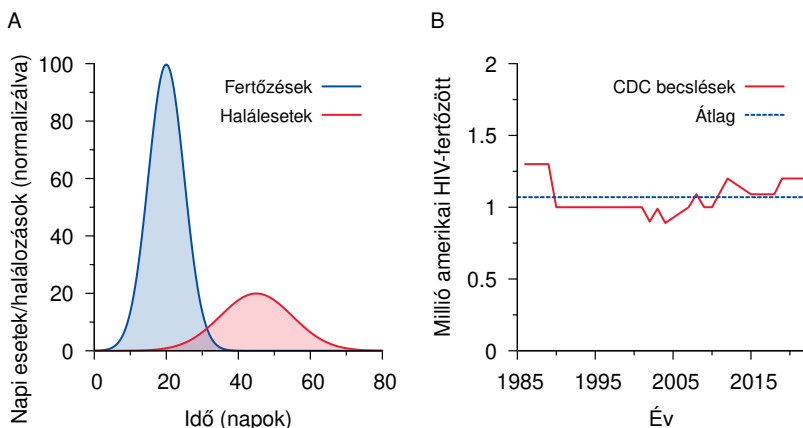
9.1. Az AIDS nem úgy viselkedik, mint egy új fertőző betegség

Az AIDS nem úgy viselkedik, mint egy fertőző betegség [375, 376]. A fertőző betegségek általában nem tesznek különbséget a nemek vagy az etnikumok között. Az AIDS valahogy mégis megteszi. Ráadásul az új fertőző betegségek nagyon gyorsan terjednek a populációban, elérnek egy csúcspontot, majd gyorsan csökkennek, hetekig-hónapokig tartó harang alakú görbét követve (lásd a 9.1 (A). ábrát). Ez a Farr-féle fertőző betegségtörvény néven ismert [375, 266. o.].

A HIV-fertőzés, mint mondják, évekig, sőt több mint egy évtizedig tart, amíg klinikai AIDS-et okoz [375, 156. o., 297.. o.]. A CDC évente körülbelül 50 000 új HIV-fertőzésről számol be az USA-ban [377, 378]. Azonban 1986 és 2022 között - ez 37 év!!! - nagyjából állandóan 1 millió amerikai „él HIV-vel“ (lásd a 9.1 (B). ábrát). Ez csak akkor történhetett meg, ha évente ugyanannyi HIV-pozitív amerikai halt meg.

9.2. AIDS és kábítószerrel való visszaélés

A két klinikai állapot, amelyet kezdetben az AIDS meghatározásának tekintettek, az immunszuppresszió és a Kaposi-szarkóma volt. A CDC már legalább két évvel 1984 előtt tisztában volt azzal, hogy e két betegség meleg férfiaknál való előfordulása erősen összefügg a meleg életmóddal, elsősorban a rekreációs drogok, különösen a popperek erős használatával [380, 381]. A poppert a „gyorshajtású“ férfi homoszexuálisok fürdőikben afrodiziákumként és izomlazítóként inhalálták



9.1. Ábra: Farr törvénye az akut fertőző betegségekről, és ehhez képest a HIV-fertőzések nagyon eltérő hosszútávú trendje az Egyesült Államok lakosságában. (A): A fertőzések száma növekszik, ahogy egy új kórokozó terjed a nem immunis populációban, de a számuk hamarosan csökken, ahogy a még nem fertőzött, fogékony egyének száma csökken. A halálozások hasonló időbeli lefolyást követnek, de alacsonyabb számban és bizonyos késéssel, ami a betegség természetes lefolyásától függ. (B): A HIV-fertőzések időbeli lefolyása az amerikai lakosságban a CDC becslései szerint. Egyáltalán nem követi a Farr törvényt [379].

az analízis közöszülés megkönnyítése érdekében. A popperek - kémiai nevükön alkil-nitritek - kémiailag nagyon reaktívak és erős rákkeltő hatásúak. Mint szerves kémikus, én magam sem nyitnék ki egy üveggel sem ebből a vegyületből egy kémiai füstelvezetőn kívül.

John Lauritsen meleg AIDS-aktivista, író és újságíró 2022. március 5-én halt meg. Az 1980-as évek elején kezdett el figyelmeztetéseket terjeszteni a meleg közösségben a szabadidős drogok veszélyeiről. 1985. február 14-én Lauritsen a Philadelphia Gay News-ban publikálta első cikkét az AIDS-ről: „CDC's Tables Obscure AIDS-Drugs Connection“ (A CDC táblázatai elfedik az AIDS és a drogok kapcsolatát) című cikkét. Ki-mutatta, hogy a CDC eltitkolta a popperek és a Kaposi-szarkóma közötti kapcsolatot. 1993-ban Lauritsen kiadta „Az AIDS-háború: propaganda, nyereszkesedés és népiptás az orvosi-ipari komplexum részéről“ [382] című könyvét, amely az AIDS-ről szóló főbb írásainak gyűjteménye 1985-ig visszamenőleg, és amely a fenti cikket is tartalmazza.

Az AIDS-ben szenvedő meleg férfiokról közzétett tanulmányok azt mutatják, hogy sokukban a szexuális irányultságon kívül volt még valami közös. Drogfogyasztók voltak - nem feltétlenül intravénás drogok, de mégis rendszeresen és általában nagy mennyiségben fogyasztottak sokféle egészségtelen kémiai anyagot, beleértve a quaaludes (barbiturát-szerű nyugtatók), kokain, nitrites inhalálószer (popperek), etil-klorid, amfetaminok, tuinal, barbiturátok, upperek, downerek stb. használatát. Lauritsen mindent megtett, hogy felhívja a meleg közösség figyelmét a drogok veszélyeire, de mint hamarosan rájött, az üzenetével szembeni széleskörű ellenségesség miatt csak a meleg sajtóban tudott publikálni, és akkor is csak annak egy kis részalmazában.

9.3. Peter Duesberg tudományos kritikája a HIV/AIDS-hipotézisről

1987-ben Lauritsen tudományos támogatást kapott a HIV/AIDS-hipotézissel kapcsolatos szkepticizmusához. Peter Duesberg professzor, a Kaliforniai Berkeley Egyetem virológusa és a Nemzeti Tudományos Akadémia tagja Peter Magee, a tekintélyes Cancer Research folyóirat szerkesztőjének megbízásából cikket publikált, amelyben arra a következtetésre jutott, hogy a HIV nem elegendő az AIDS okozásához. Lauritsen interjút készített Duesberggel a New York Native 1987. július 6-i számában. Duesberg elmagyarázta, hogy a HIV-hez hasonló vírusok általában nem ölnek sejteket, és ha a HIV meg is ölné a sejteket, olyan kevés sejtet fertőz meg, hogy azok halála nem lenne komoly hatással az ember egészségére.

Lauritsen *Az AIDS-háború* című könyvéről írt 1994-es kritikájában Mike Chappelle azt mondta [383]:

Az ember azt várná, hogy egy olyan magas rangú tudós, mint Duesberg következtetései - miszerint a HIV nem okozhatja az AIDS-et (és egyre több más tudós variációi erre a témára) - mostanra már a címlapokra kerültek volna. Néhány kivételtől eltekintve (nevezetesen a londoni Sunday Times) azonban nem. Mindazonáltal a HIV és az AIDS közötti kapcsolat feltárása végül is lehetővé tette Lauritsen számára, hogy eljusson arra a figyelemre méltó következtetésre, hogy az AIDS nem létezik.

Az AIDS első 10 évében az Egyesült Államokban 10 esetből 9 férfi volt: elsősorban homoszexuális férfiak és heteroszexuális intravénás droghasználók. Még azután is, hogy a CDC 1993-ban felvette a méh-

nyakrákot az AIDS-et meghatározó betegségek listájára, az amerikai nők továbbra is makacsul ellenálltak, nem lettek AIDS-esek. Például 1997-ben - az utolsó évben, amikor a CDC statisztikákat közölt az AIDS-et meghatározó betegségekről - a méhnyakrák az összes AIDS-es esetnek csak 1%-át tette ki [384].

Az AIDS nyilvánvalóan nem fertőző. És bármilyen hihetetlenül hangzik is, egyetlen tudományos tanulmányt sem terveztek vagy végeztek annak megállapítására, hogy az AIDS - vagy akár a HIV - szexuális úton terjed-e vagy sem. Bizonyíték hiányában az AIDS és a HIV szexuális úton történő terjedése axióma „igazsággá” vált.

9.4. A HIV nem szexuális úton terjed

Több mint száz évre nyúlik vissza az irodalom a retrovírusokról, arról a víruscsaládról, amelybe a HIV is tartozik [375, 376]. A bolygón minden ember és állat 50-100 vagy akár ezer szunnyadó retrovírust hordoz a genomjában [385]. Becslések szerint az emberi genom akár 8%-át is retrovírusok alkotják [386]. Több mint 3000 különböző retrovírust katalogizáltak, és eddig egyetlen egyről sem sikerült bizonyítani, hogy betegséget okozna az emberben.

A tudósok már legalább 70 éve tudják, hogy a retrovírusok nem pusztítják el az általuk megfertőzött sejteket, és nem terjednek szexuális úton [375]. A retrovírusok annyira nem átvihetőek szexuálisan, hogy a rágcsálók különböző törzsei keveredhetnek a retrovírusok egyedi spektrumával, és soha nem adják át azokat a más törzsből származó szexuális partnereiknek. Ez igaz az emberre, a majmokra és a macskákra is.

A laboratóriumi állatokon használt kísérleti HIV-változatokról soha nem mutatták ki, hogy szexuális úton átvihetők lennének a vírusmentes szexuális partnerekre. A világ legjobb kontrollált humán vizsgálatát, amely a HIV heteroszexuális átvitelének hatékonyságát próbálta mérni, Nancy Padian és munkatársai végezték [387]. Ennek a tízéves vizsgálatnak a legmegdöbbentőbb eredménye az volt, hogy a HIV-negatív szexpartnernek egyike sem vált HIV-pozitívvá a HIV-pozitív partnerrel éveken át folytatott védekezés nélküli szexuális együttlétek következtében. Ismétlem, egyetlen HIV-negatív szexpartner sem lett pozitív a 10 éves vizsgálat során. A megfigyelt átviteli hatékonyság tehát NULLA volt!

Annak érdekében azonban, hogy elkerüljék a HIV szexuális átvitelének nulla esélyéről való beszámolást, Padian és munkatársai feltételezték, hogy a vizsgálatukban részt vevő HIV-pozitív szexuális partnereknek a vizsgálatba való bekapcsolódás előtt szexuális közösülés útján kellett pozitívvá válniuk. Ezt a feltételezést felhasználva úgy becsülték, hogy egy HIV-negatív nőnek 1000 alkalommal kell szexuális kapcsolatot létesítenie HIV-pozitív férfiakkal, mielőtt maga is HIV-pozitívvá válna. Még megdöbbenőbb becslésük szerint a HIV-negatív heteroszexuális férfiaknak 8000 szexuális kapcsolatra lenne szükségük ahhoz, hogy HIV-pozitívvá váljanak. Gyakorlatilag azonos számokról számoltak be mások is [385, 388, 389].

E számok ismeretében a CDC becslése, miszerint „egymillió amerikai él HIV-vel“, óriási problémát vet fel a HIV feltételezett szexuális átvitelével kapcsolatban. Mivel az AIDS-pánik idején az USA-ban mintegy 280 millió férfi és nő élt, egy HIV-negatív nőnek átlagosan 140 000 véletlenszerű szexuális együttlétre lenne szüksége ahhoz, hogy HIV-pozitívvá váljon, egy férfinak pedig ennek nyolcszorosára.

Az ilyen abszurdan magas számú szexuális találkozások még a prostituáltak számára is elérhetetlenek. Ennek fényében van némi értelme annak, hogy a CDC a prostituáltakkal való szexet még csak nem is sorolja az AIDS kockázati kategóriájába. Root-Bernstein [390] szerint „egy kezünk ujjain meg lehet számolni azoknak az amerikai és európai heteroszexuálisoknak a számát, akiknek szexuális kapcsolatuk volt prostituálttal, akiknek nincs más bevallott kockázati tényezőjük (például kábítószerrel való visszaélés), és akiknél később HIV-ellenanyag alakult ki“. A kábítószerrel nem visszaélő amerikai prostituáltaknak nincs nagyobb kockázata az AIDS-fertőzésre, mint más nőknek [391]. Ugyanez igaz a németországi, a zürichi, a bécsi, a londoni, a párizsi, az olaszországi Pardenone-i és az athéni prostituáltakra is [392–396].

9.5. Kary Mullis bizonyítékot keres arra, hogy a HIV okozza az AIDS-et

1988-ban Kary Mullisnak, aki 1993-ban kémiai Nobel-díjat kapott a polimeráz láncreakció (PCR) feltalálásáért, irodalmi hivatkozásra volt szüksége, hogy alátámassza az éppen megírt állítását: „A HIV az AIDS valószínűsíthető oka“. Egyszerűen csak azt a személyt akarta idézni, aki bebizonyította, hogy a HIV valóban „az AIDS valószínűsíthető oka“. Megdöbbenésére hamarosan megtudta, hogy az illető személyeknek -

akikről úgy tűnt, hogy biztosan esélyesek lennének a Nobel-díjra - nincs nevük. 1994-ben Mullisnak lehetősége nyílt arra, hogy megkérdezze Luc Montagnier-t, a HIV felfedezőjét, hogy kit idézzon. De még Montagnier sem tudta. 2000-ben Montagnier maga is eljutott oda, hogy elutasította az AIDS-dogma központi vonását, nevezetesen azt, hogy a HIV okozza az AIDS-et [397].¹

Mullis nyíltan kritizálta Anthony Faucit, amiért rosszul kezelte az AIDS problémáját, valamint azokat, akik a PCR-tesztek használatát szorgalmazták a vírusok kimutatására és a fertőző betegségek diagnosztizálására. A londoni Sunday Times-ban megjelent interjújában Mullis azt mondta [398]:

Nem találok egyetlen virológust sem, aki olyan hivatkozásokat adna, amelyek azt mutatnák, hogy a HIV az AIDS valószínűsíthető oka. Egy ilyen fontos kérdésben, mint ez, valahol kellene lennie egy sor tudományos kutatási dokumentumnak, amelyek ezt bizonyítják, olyan emberek által írtaknak, akik hozzáférhetőek. De semmi ilyesmi nem áll rendelkezésre. Ha egy virológustól kérünk ilyen információt, nem kapunk választ, hanem csupán dühöt kapunk.

Mullis 2019. augusztus 7-én halt meg, közvetlenül azelőtt, hogy a PCR-vizsgálat elindította a globális COVID-19 csalást.

2020 áprilisában Montagnier arra a következtetésre jutott, hogy a SARS-CoV-2-t laboratóriumban hozták létre, mivel a HIV genetikai szekvenciáit beillesztették a tüskefehérjét kódoló génbe [399]. Montagnier 2022. február 8-án halt meg, mindössze 8 hónappal azután, hogy kritizálta a COVID-19 elleni „vakcinázás” globális erőltetését [400].

9.6. Egy másként gondolkodó keresztre feszítése

Duesberg támadása a HIV AIDS-et okozó szerepe ellen teljesen megkérdőjelezhetetlen maradt a tudományos szakirodalomban - a tudósok hallgatólagosan elismerték, hogy érvei legalábbis meggyőzőek, és valószínűleg megcáfolhatatlanok. Peter Duesberg, az AIDS-dogma legelismertebb, legkitartóbb és leghatékonyabb kritikusaként, Anthony Fauci feketelistájának élén állt. Az Egyesült Államok Egészségügyi és Emberi Szolgálatok Minisztériuma (HHS) úgy döntött, hogy „megfékezi” Duesberg elképzeléseit, hogy a nyilvánosság ne szerezzen tudomást

¹ Megjegyzendő, hogy Montagnier a 2008-as Nobel-díjat a HIV felfedezéséért kapta, nem pedig annak bizonyításáért, hogy a HIV okozza az AIDS-et.

róluk. 1987. április 28-án, két hónappal Duesberg-nek a *Rákkutatás* (*Cancer Research*) című folyóiratban publikált tanulmánya megjelenése után Chuck Kline, a HHS Titkárságának Hivatala „médiafigyelmeztetést” [401] küldött ki a Fehér Háznak, az Egészségügyi helyettes államtitkárnak, a Kabinetfőnöknek, és még sok egyéb rendkívül magas helyre (címezettek listáját lásd alább):

Az NCI [Nemzeti Rákkutató Intézet] egyik ösztöndíjas tudósa, Dr. Peter Duesberg (Kalifornia/Berkeley) egy tudományos folyóiratban publikált egy tanulmányt, amely arra a következtetésre jut, hogy a Dr. Gallo és Dr. Montagnier által azonosított HTLV-III/HIV vírus nem az AIDS oka, és hogy a betegséget egy „még azonosítatlan kórokozó” okozza, amely talán nem is vírus.

Megmagyarázhatatlan módon a tanulmányt a Cancer Research március 1-jei számában [sic] tették közzé, és nem konkrétan Dr. Robert Gallo és mások nevét említi, de úgy tűnik, hogy a minisztériumban vagy a sajtóban senki sem tudott róla, amíg hétfőn, 4/27-én egy New York-i meleg kiadvány nyilvánosságra nem hozta.

Dr. Duesberg 17 éve az NCI nagyra becsült ösztöndíjasa, aki a retrovírusok és az onkogének területén folytat kutatásokat. A tárca „kiemelkedő kutatói” díjat adományozott neki. A cikk nyilvánvalóan átment a szokásos közzététel előtti eljáráson, ami során mindezt jelezni kellett volna az NIH számára. Mivel ez nem sikerült időben, már közel két hónappal ezelőtt publikációk sorának kellett volna megjelenni válaszul a témában.

Larry Kramer drámaíró, meleg aktivista és tanszéki kritikus jelenleg a média figyelmét is felhívja a cikkekre, de még nem igazán röppent fel a hír. Tudom például, hogy beszélt róla Tom Brokaw-val. A Newsdaytól eddig egy hívás érkezett a CDC-hez, a sajtóirodához pedig egy sem.

Ez nyilvánvalóan sok vitát válthat ki (ha ez nem a vírus, honnan tudjuk, hogy a vérellátás biztonságos? Honnan tudunk bármit is az átvitelről? Hogy lehettek ennyire hülyék, és miért kellene még egyszer hinnünk nektek?), és fel kell készülnünk a válaszádra. Már megkértem az NIH propaganda osztályát, hogy kezdjenek el utánajárni ennek.

Chuck Kline

cc:

A titkár

Az államtitkár

Kabinetfőnök

Egészségügyi helyettes államtitkár

Tábornok főorvos

Közkapcsolati titkárhelyettes

A Fehér Ház

A második világháború óta - de különösen az utóbbi évtizedekben - a vita elfojtása és a másként gondolkodók üldözése gyakorlatilag az Egyesült Államok minden jelentős tudományterületén meghonosodott. Különösen virulens ez az úgynevezett biogyógyászati tudományokban.

Több mint három évtizeden keresztül a Nemzeti Egészségügyi Intézetek (NIH), a Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) és a Betegségellenőrzési Központok (CDC) minden rendelkezésre álló fegyvert bevetettek, hogy elhallgattassák és megbüntessék Duesberg professzort, amiért állhatatosan elutasította a cikk visszavonását, vagy legalábbis a hallgatást. A HIV megkérdőjelezése előtt Duesberget az NIH folyamatosan támogatta, mint magas rangú rákkutatót, és még az áhított „Kiváló kutató” ösztöndíjat is megkapta.

Duesberg az AIDS-dogmát megkérdőjelező, 1987-ben a *Cancer Research* című folyóiratban megjelent meghívásos tanulmánya [402] megjelenését követően, lehengerlő gyorsasággal elvesztette minden állami támogatását. Az 1990-es évek eleje óta nem volt új doktorandusza. Néhány vezető tudományos folyóirat már nem publikálja a munkáit. A megbízási szerződés miatt Duesberget nem lehet kirúgni. Emiatt a Berkeley-i Kaliforniai Egyetem folyamatosan marginalizálta, megalázta és büntette Duesberget, remélve, hogy önként távozik.

9.7. AIDS Afrikában

A legtöbb ember nincs tisztában azzal, hogy a CDC - és az általa vezetett Egészségügyi Világszervezet (WHO) - két nagyon különböző AIDS-járványt határozott meg. Van egy definíció az amerikaiak, európaiak és más gazdag nemzetek számára, és egy nagyon eltérő az afrikaiak, ázsiaiak, latin-amerikaiak stb. számára. Értik a képet. Ennek a furcsa helyzetnek az az oka, hogy az AIDS teljesen más attól függően, hogy hol diagnosztizálják. Valójában annyira különböző,

hogyan a Reagan-kormányzat sürgette a WHO-t, hogy dolgozzon ki egy definíciót az AIDS-re a „harmadik világban”. 1985-ben a Közép-afrikai Köztársaság fővárosában, Bangui-ban tartott konferencián az AIDS-et Afrikában úgy definiálták, mint egy tünetcsoportot, beleértve a lázat, a hasmenést, a tartós köhögést és a súlyvesztést [403]. Ehhez a listához az 1990-es évek közepén hozzáadták a tuberkulózist. A szegénység és az alultápláltság e régóta elismert betegségei mind a mai napig az AIDS diagnózisának alapját képezik Afrikában. Meglepő módon a HIV még csak nem is szerepelt a definícióban! A bangui definíciót használva azt mondhatjuk, hogy az afrikai AIDS már több száz éve létezik.

George Orwell ikonikus 1984 című művében a *Newsweek* címlapján a következő kérdés szerepelt: „Meg lehet-e menteni Fekete-Afrikát?” Ez mindössze hónapokkal azután történt, hogy a Reagan-kormányzat közölte a világgal, hogy az AIDS Afrikában kezdődött, és egy vírus okozta. Két évvel később ugyanebben a folyóiratban jelent meg az „Afrika a pestis éveiben” című írás. A szerzők tájékoztattak bennünket: „A betegség sehol sem burjánzik jobban, mint a délnyugat-ugandai Rakai régióban, ahol a becslések szerint [nem állapították meg] az emberek 30%-a szeropozitív [a HIV-re].” [404].

1995-ben az Egészségügyi Világszervezet olajat öntött a tűzre, amikor kijelentette: „1991 közepére a becslések szerint 1,5 millió ugandai, vagyis az általános lakosság mintegy 9%-a és a szexuálisan aktív lakosság 20%-a volt HIV-fertőzött” [405]. A következő néhány évben többször is hasonló jelentéseket tettek közzé, amelyek azt jósolták, hogy a lakosság akár 30%-a is korai halálra van ítélve, ami szörnyű következményekkel jár a családokra és az egész társadalomra nézve. A jóslatok annak az országnak a gyakorlatilag elkerülhetetlen összeomlását hirdették, amelyből állítólag az egész világméretű járvány kiindult.

Manapság keveset olvasni az AIDS-ről Ugandában, mert ezek a jóslatok mind hamisnak bizonyultak. A 2002-es népszámlálás során az Ugandai Statisztikai Hivatal [406] arról számolt be, hogy

Uganda népessége 1991 és 2002 között évente átlagosan 3,3%-kal nőtt. A népességnövekedés magas üteme főként az elmúlt négy évtizedben megfigyelt tartósan magas termékenységi szintnek (körülbelül hét gyermek/nő) köszönhető. ... A csecsemőhalandósági ráta csökkenő tendenciát mutat, az 1991-es népszámláláskori 422/1000-ról ... 2002-ben 83/1000.

A népszámlálási jelentés világossá teszi, hogy Uganda népességnövekedési rátája, amely 1980 és 1991 között elérte a 2,5%-ot, a következő évtizedben tovább nőtt. Uganda népességnövekedési rátája jelenleg a legmagasabbak között van a világon. Ennek ellenére a populáris média továbbra is arról tájékoztat bennünket, hogy az AIDS több mint három évtizede miatt az egész Szubszaharai Afrika hatalmas pusztulást és elnéptelenedést szenvedett. Ezen állítások ellenére a statisztikák alapján rendkívül nehéz bizonyítékot találni egy olyan mértékű afrikai AIDS-katasztrófára, amelyet egyesek a középkori európai pestishez hasonlítottak.

2001-re Afrikában a jelentések szerint összesen 1 093 522 AIDS-es esetet regisztráltak [407]. De ebben az időszakban - 1980 és 2000 között - a szubszaharai Afrika lakossága 378 millióról 652 millióra nőtt, ami 3,6%-os éves növekedési ütemnek felel meg! Természetesen ezen a háttéren egy esetleges, a normálisnál nagyobb mértékű, egymillió emberélet AIDS miatti elvesztését statisztikailag nehéz lenne igazolni, két okból is:

1. a veszteség eltörpülne az egyidejűleg bekövetkezett, 274 millió fős népszaporulat mellett - ez 1999-ben az USA teljes lakosságának felel meg;
2. azok a betegségek, amelyek a bangui kritériumok szerint meghatározzák az afrikai AIDS-et, megkülönböztethetetlenek a hagyományos afrikai megbetegedésektől és halálozásoktól [405].

2019 májusára a szubszaharai Afrika lakossága 1,08 milliárdra nőtt. Ez 1980-hoz képest 700 millió fővel, vagyis az Egyesült Államok lakosságának kétszeresével nőtt! Afrika Szaharától délre fekvő részének lakossága robbanásszerűen, 2,8-szorosára nőtt azóta, hogy az AIDS-járvány állítólag Afrikában elkezdődött.

A szubszaharai Afrika robbanásszerű népességnövekedése, valamint az afrikai AIDS és amerikai/európai névadója közötti számos epidemiológiai és klinikai különbség kétségbe vonja az afrikai AIDS-járvány létezését. Valójában minden rendelkezésre álló adat összeegyeztethető a szegénységgel összefüggő fertőző betegségek örökös afrikai járványával, amely egyszerűen az „AIDS” új nevet kapta.

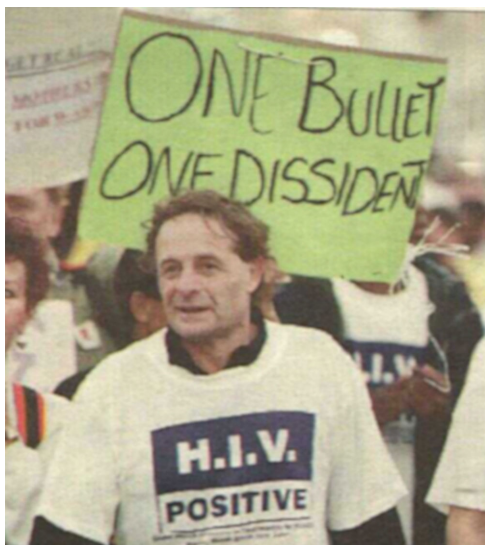
9.8. Thabo Mbeki szerencsétlen kísérlete az igazság kiderítésére az AIDS-ről

Thabo Mbeki dél-afrikai elnök, aki tisztában volt ezzel a történelemmel, és szembesült azzal a nyugtalanító ténnyel, hogy országa „tudósai nem olvasnak“, 1999-ben kénytelen volt feltenni a kérdést: miért különbözik annyira az AIDS Afrikában az észak-amerikai és nyugat-európai AIDS-tól? Miért korlátozódik az AIDS ugyanazokra a veszélyeztetett csoportokra, amelyekben eredetileg is megfigyelték? Hogy választ kapjon ezekre és más kérdésekre, 2000-ben létrehozta az elnöki AIDS-tanácsadó testületet.

Az AIDS teljes körű megértése érdekében döntés született arról, hogy egy nemzetközi szakértői csoportot hívnak meg Dél-Afrikába, és lehetőséget biztosítanak számukra, hogy megvitassák a témával kapcsolatos kérdéseket. E tanácskozások eredményeit felhasználnák a kormány tájékoztatására és tanácsadására az AIDS kezelésének legmegfelelőbb irányvonaláról. Ezt a döntést a dél-afrikai kormány kabinetje 2000 áprilisában jóváhagyta. Világméretű fejedelmekre került sor az AIDS és a HIV területén kiemelkedő szakemberek felkutatására, akik az alapkutatók, orvosok, történészek, közgazdászok, közegészségügyi szakemberek és politikai döntéshozók köréből kerültek ki. Továbbá úgy döntöttek, hogy a testületbe AIDS-szel élő személyeket és laikusokat is meghívják.

Dél-Afrika közelmúltbeli tapasztalata, az apartheid történetének feldolgozása megtanította Mbekit arra, hogy szükség van az ellenvéleményt megfogalmazók bevonására. Mbeki AIDS-tanácsadó testületének egyharmada olyan tudósokból és orvosokból állt a világ minden tájáról, akik megkérdőjelezték az AIDS-dogmát. A tanácsadó testület két üléséből terjedelmes írásos jelentés született [408].

A más véleményen levő tudósok bevonása ebbe a tanácsadó testületbe azonban nem tetszett az AIDS-ortodoxia egyes képviselőinek és az amerikai kormánynak. Az Orvosok Határok Nélkül vezetője egy „Egy golyó, egy másként gondolkodó“ feliratú táblával kísérve vonult végig a dél-afrikai Durban városán, tiltakozva az AIDS-tanácsadó testület azon tudósai ellen, akik ugyanazokra az AIDS-szel kapcsolatos kérdésekre akartak választ kapni, amelyeket Mbeki is feltett (9.2. ábra). Mások azt szorgalmazták, hogy a másként gondolkodókat börtönbe



9.2. Ábra: Dühös HIV-pozitív emberek 2000. július 14. és 20. között a dél-afrikai Durbanban felvonulnak, hogy tiltakozzanak azok ellen a tudósok ellen, akik meg merik kérdőjelezni, hogy az AIDS-et a HIV okozza. Mail & Guardian, 16. évfolyam, 28. szám, 8. oldal.

zárják, vagy hogy az amerikai alkotmányt úgy változtassák meg, hogy ne szólalhassanak meg.

Miközben ezek a tiltakozások és a másként gondolkodók elhallgattatására tett erőfeszítések zajlottak, Mbeki AIDS Tanácsadó Testületének megfigyelői megjegyezték, hogy [408, 45. o.]

A testület tanácskozásait mindig is megnehezítette, hogy nem álltak rendelkezésre pontos és megbízható adatok és statisztikák az AIDS-probléma nagyságrendjéről vagy akár a HIV-prevalenciáról Dél-Afrikában. Az ilyen adatok és statisztikák iránti többszöri kérdés nem vezetett eredményre, sem a dél-afrikai panel tagjai, sem az Egészségügyi Minisztérium tisztviselői nem bocsátották rendelkezésre ezeket az adatokat.

Miközben a fősodratot képviselő AIDS-kutatók egyetértettek abban, hogy Dél-Afrika rendelkezik a legjobb statisztikákkal Afrikában, ugyan-ezek a szakértők elmulasztották rámutatni, hogy 1994 és 2001 között Dél-Afrika állandó, évi 2%-os népességnövekedést regisztrált. Ugyanezen időszak alatt a halálozás minden okból nőtt, de a kormányzati

statisztikák szerint az összes halálesetnek csak kis hányada volt a HIV-nek tulajdonítható [409].

2000 májusában nyílt fórumot hívtak össze Dél-Afrika fővárosában, Pretoriában. A cél az volt, hogy megvitassák az AIDS központi kérdéseit Afrikában, és válaszoljanak a kormány konkrét kérdéseire, hogy a rendelkezésre álló legjobb bizonyítékokkal álljanak elő, amelyek segítik a kormányt annak eldöntésében, hogy milyen AIDS-politikát folytasson. A kormány nemzetközileg elismert AIDS-szakértőket hívott meg, akik a testület kétharmadát tették ki, de a nemzetközi HIV-kritikusok „ki kicsodáját” is, akik a résztvevők fennmaradó egyharmadát alkották.

Az első naptól kezdve az AIDS-intézmény mindent megtett, hogy megtorpedozza Mbeki elnök AIDS-tanácsadó testületét. Mivel az az elképzelés, hogy az AIDS fertőző és a HIV okozza, az Egyesült Államok kormányának Egészségügyi és Emberi Szolgáltatások Minisztériumától származik, a Clinton-kormányzatnak hiteltelenné kellett tennie Mbeki AIDS-dogmákat vizsgáló munkáját, és meg kellett akadályoznia az AIDS okairól szóló nyílt nyilvános vitát. De Mbeki meghívásának egyszerű elutasítása politikailag túlságosan tarthatatlan volt az Egyesült Államok és a többi azon kormány számára, amelyek követik az USA példáját. Elvégre a világ vezetői akkoriban elkötelezték magukat a dél-afrikai új demokrácia támogatása mellett, amely nemrég lépett ki az apartheid elnyomásából. Hogy ne hozza kellemetlen helyzetbe a dél-afrikai kormányt, az Egyesült Államok vonakodva küldött egy AIDS-hatósági kontingenst a találkozóra. Anthony Fauci, az AIDS cárja feltűnően hiányzott.

A kibékíthetetlenek összeegyeztetésére tett kísérlet, Mbeki erőfeszítése kudarcba fulladt. Már a kezdetektől fogva világos volt, hogy a mainstream panel résztvevői megállapodtak egymás között, vagy előre utasítást kaptak arra, hogy ne jóhiszeműen vegyenek részt a vitákban. Az első ülésen, nem sokkal azután, hogy a meghívott panelisták helyet foglaltak, nyílt provokáció történt. Három afroamerikai „orvos” - akik úgy viselkedtek, mint az FBI ügynökei, sötét öltönyben és komor arckifejezéssel - az utolsó pillanatban került be a panelbe. Az, hogy mindannyian feketék voltak, senkinek sem kerülte el a figyelmét. A meghívott panelistákkal ellentétben az újonnan érkezetteket nem azonosították névtáblák. Az afrikai küldöttek közül néhányan dühösek voltak az idegenek hirtelen megjelenése miatt. A találkozó már azelőtt felborulni látszott, hogy elkezdődött volna.

Gyorsan elterjedt a pletyka, hogy Clinton elnök kérte Mbekit, hogy a meg nem nevezett paneltagokat is vegye fel. Mhlongo professzor megkérdezte a panelt és a moderátort, hogy igaz-e a pletyka, de nem kapott választ. Végül megjelent egy nő Mbeki irodájából, és elmondta, hogy Clinton valóban kérte, hogy ezek az emberek csatlakozzanak. Azon kívül, hogy Clinton szemeként és füleként fenyegetően jelen voltak, nem emlékszem, hogy az idegenek bármit is hozzátettek volna a találkozóhoz.

Amikor a találkozó végre elkezdődött, a mainstream panelisták határozottan megtagadták a részvételt, és mindent megtettek a konferencia sikertelenségeért. Peter Duesberg éppen az első előadást tartotta volna, amikor valaki hangosan tiltakozott. A nem túl semleges moderátor - Stephen Owen, egy kanadai jogászprofesszor - engedett a mainstream követelésének, hogy ne mutassanak be adatokat, ezzel lerombolva a tudományos eszmecsere látszatát is. Ezt a testület eljárásáról szóló hivatalos jelentésben [408, 108. o.] is lejegyezték:

A testület tanácskozásainak jellege és formája nem tette lehetővé a mélyreható tudományos érvelést, amely az alapvető tudományos kérdésekkel kapcsolatos számos nézeteltérés feloldásához lett volna szükséges.

A testület második, Johannesburgban tartott ülése határozottan professzionálisabbnak tűnt, mint az első. Magas rangú dél-afrikai tisztviselők a kormány dühének és csalódottságának adtak hangot amiatt, hogy a főáramlat az első ülésen elakadt, és különösen amiatt, hogy bojkottálták az internetes megbeszéléseket, amelyek célja a második ülés napirendjének kidolgozása volt. A kormány felfedezte, hogy a főáramlat tagjai saját internetes megbeszéléseket hoztak létre, és arra ösztönözték Mbeki testületének többi tagját, hogy ne vegyenek részt az üléseken. Az AIDS-dogmákat fegyverként használva a mainstreamerek titokban nemzetközi e-mail kampányt indítottak, amely a Durbani Nyilatkozathoz vezetett, amelynek célja Mbeki AIDS-tanácsadó testületének lejárata és semlegesítése volt.

A durbani nyilatkozatot közvetlenül a testület második júniusi ülése előtt tették közzé. Néhány nappal később a *Nature* folyóiratban [410] jelent meg. E 18 bekezdésnyi szöveg célja az volt, hogy egyszer s mindenkorra megállítsa az AIDS-dogma minden kritikáját. Az AIDS-panel ortodox tagjai közül többen is aláírták. A dél-afrikai kormány

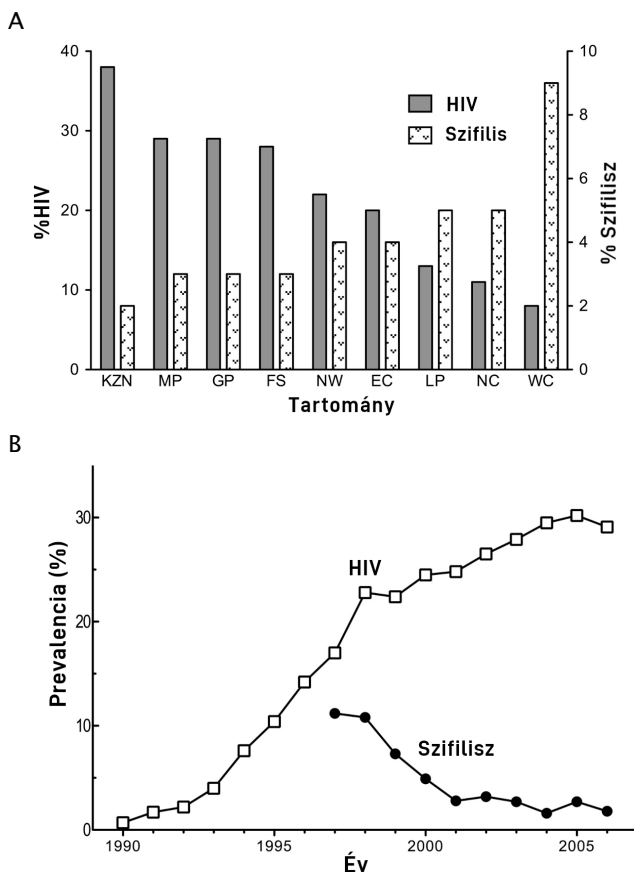
feldühödve feloldotta az adatok bemutatására vonatkozó tilalmat, és megpróbálta megszégyeníteni az ortodox panel tagjait, hogy ezúttal valódi tudományos vitába bocsátkozzanak. Ez azonban túl kevés volt, túl későn.

A Dél-afrikai Műsorszolgáltató Társaság (SABC) engedélyt kapott a kormánytól, hogy élőben közvetítsen az AIDS-panelről. A mainstream tagok azonban megtagadták volna a részvételt, ha ezt engedélyezték volna. Így a kormány engedett, és az SABC-t kizárták. Ennek ellenére a kormány a testület teljes ülését videóra vette. A testületnek azt mondták, hogy a videót és a jegyzőkönyveket valamikor a világ számára is elérhetővé teszik. Ez természetesen nem történt meg. A dél-afrikaiaknak és a világnak joga van látni ezeket a videókat. A főáramlathoz tartozó résztvevőknek az igazságot blokkoló viselkedéséről készült videófelvételek nyilvánosságra hozatala legalább olyan robbanásveszélyes, kínos és káros lenne az Egyesült Államokra nézve, mint a Nixon-féle Watergate-felvételek.

Az AIDS-dogma szószólói mindig a verbális bántalmazás történelmileg hatékony gyakorlatához folyamodnak. A másként gondolkodókat többek között azzal vádolják, hogy laposföldhívők, tagadók, gyilkosok, pszichopáták, etikátlanok és erkölcstelenek, miközben afrikai vér csöpög az ujjaikról. Ha mindez igaz lenne, akkor Mbeki elnök AIDS-tanácsadó testülete tökéletes lehetőség lett volna az ortodoxia számára, hogy meggyőző bizonyítékokat mutasson Dél-Afrika kormányának és a világ népének arra, hogy az AIDS valójában fertőző, szexuális úton terjed, és a HIV nevű vírus okozza. Bemutathatták volna a dél-afrikai kormánynak a bizonyítékokat arra vonatkozóan, hogy a mérgező HIV-ellenes gyógyszerek valójában több jót tesznek, mint rosszat, ahogyan azt Mbeki kifejezetten kérte. Nehéz elképzelni, hogy ez miért lenne rossz - igaz?

9.9. Néhány bizonyíték az AIDS-ortodoxia megkérdőjelezésére

A mainstream szempontjából még ennél is fontosabb, hogy a dél-afrikai találkozóknak tökéletes helyszínt kellett volna nyújtaniuk az ortodoxia számára, hogy nyilvánosan megsemmisítse a másként gondolkodók álláspontját, miszerint az AIDS nem fertőző, nem szexuális úton terjed, és nem a HIV okozza. Ehelyett ők írták a Durban Nyilatkozatot. A jelenlévő másként gondolkodókon kívül nem emlékszem, hogy bárki is elmarasztalta volna az ortodoxiát, amiért nem használta fel az



9.3. Ábra: Negatív korreláció a HIV és a szifilisz előfordulása között Dél-Afrikában [411]. (A): A HIV és a szifilisz prevalenciája tartományonként a terhesgondozásban 2000-ben részt vevők körében. Tartományok: KwaZulu-Natal (KZN), Mpumalanga (MP), Gauteng (GP), Free State (FS), North West (NW), Eastern Cape (EC), Limpopo (LP), Northern Cape (NC), Western Cape (WC). (B): A HIV és a szifilisz országos prevalenciájának tendenciái a terhesgondozásban részt vevők körében Dél-Afrikában. Az 1997 előtti szifiliszre vonatkozó adatok nem álltak rendelkezésre.

AIDS-panelt arra, hogy nyilvánosan szembesítse és szilárd tudományos bizonyítékokkal rombolja le a másként gondolkodókat. Íme néhány példa azokra a bizonyítékokra, amelyeket a panel mainstream tagjai nem akartak nyilvánosan megvizsgálni.

Ha a HIV valóban szexuális úton terjedne, akkor az előfordulási gyakoriságának hasonlítani kellene más szexuális úton terjedő beteg-

ségekéhez. A 9.3. ábra azonban azt mutatja, hogy negatív korreláció van a szexuális úton terjedő szifilisz és a HIV prevalenciája között a dél-afrikai tartományokban élő terhes nők körében [404, 411, 412]. Hasonló eredményekről számoltak be Uganda és Thaiföld esetében is. A szifilisz és a HIV-prevalencia között időbeli antikorrreláció is fennáll [411]. Ismét hasonló eredményekről számoltak be Ugandából és Thaiföldről.

Ennek az előzménynek és annak ellenére, hogy teljesen hiányzik a tudományos bizonyíték arra, hogy az AIDS fertőző, szexuális úton terjed és elnépteleníti Afrikát, a CDC, a Fauci-féle NIAID, a WHO stb. továbbra is azt állítja, hogy a HIV okozza az AIDS-et [409].

A COVID-19 csalás az AIDS-csalás nagyszabású változata. Minden kritikust elhallgattatnak, tekintet nélkül arra, hogy milyen a státusza. Családok és barátságok szakadnak szét a COVID-19-re vonatkozó kormányzati dogmák megkérdőjelezése miatt. Számos okból, és a szakmák és a karrierok széles skáláján sok millió ember veszítette el a munkáját. Egy globális totalitárius hatalomátvétel kellős közepén vagyunk, és a dolgok az elkövetkező hónapokban még sokkal rosszabbak lesznek.

10 Összefoglalás és következtetések

A könyv fő célja az volt, hogy segítsen megoldani a következő problémát:

Mit mondanak a COVID-19 mRNS-vakcina tapasztalatai a jövőbeli mRNS-vakcinák biztonságosságáról?

Próbáljuk meg most megválaszolni ezt a kérdést annak fényében, amit a bizonyítékok áttekintése során megtudtunk.

10.1. Az mRNS-vakcina toxicitásának kulcsfontosságú mechanizmusa

Legalább három lehetséges patogenetikai mechanizmussal találkoztunk, amelyek a COVID-19 elleni mRNS-vakcináknál megfigyelt toxicitást magyarázhatják, nevezetesen:

1. a lipid nanorészecskék kémiai toxicitása,
2. a tüskefehérje közvetlen toxicitása, amelynek kifejeződését a vakcinák indukálják, és
3. a tüskefehérjére adott immunválasz pusztító hatása.

Ezek közül a harmadikat tartjuk a legfontosabbnak, a következő okok miatt:

1. a 3. fejezetben bemutatott elméleti megfontolásokból következően, és
2. ez magyarázza az intenzív gyulladás és az immunsejtek, különösen a limfociták beszívargásának szövettani leleteit, amelyek a 4. fejezetben dokumentáltak szerint a tüskefehérje expressziós gócok közelében figyelhetők meg.

Egy harmadik szempont, amely ezt a mechanizmust támogatja, a 7. fejezetben dokumentált, az ismételt vakcinázást követő megnövekedett mellékhatások gyakorisága és súlyossága. Ezzel szemben a kationos lipidek kémiai toxicitása független a specifikus immunrendszertől, és ezért azt várnánk, hogy minden egyes injekció beadása után hasonló

intenzitású legyen. Ráadásul az AstraZeneca és a Johnson & Johnson által gyártott adenovírus alapú vakcinák az mRNS-vakcinákhoz meglehetősen hasonló mellékhatás-profillal rendelkeznek, annak ellenére, hogy nem tartalmaznak kationos lipideket. A tüskefehérje közvetlen toxicitását specifikus antitesteknek kell gátolniuk; ezért annak intenzitása az ismételt injekciók után inkább csökken, mint nő.

Ebből arra következtetünk, hogy összességében az mRNS-vakcina által kódolt antigént expresszáló sejtek immunmediált támadása a vezető patogenetikai mechanizmus. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a másik két károsító mechanizmust el kellene vetni. A közvetlen tüskefehérje-hatások is hozzájárulhatnak az első injekciót követő korai káros eseményekhez, különösen azoknál, akiknél nem áll fenn a vírussal szembeni előzetes immunitás. A kationos lipidek toxicitását sem lehet elvetni a következő okok miatt:

1. A COVID-19 vakcinák diszfunkcionális engedélyezési eljárásai során szinte semmilyen biztonsági vizsgálatot nem végeztek ezeken az anyagokon, de az elvégzett kezdetleges vizsgálatok egyértelmű jeleket adtak a toxicitásra (lásd a 6.1. szakaszt);
2. a kationos lipidek által indukált reaktív oxigénfajok (ROS) (lásd az 5.3.3. szakaszt) DNS-károsodást okoznak. Ez a károsodás még azután is fennmarad, hogy maguk a lipidek már eltávoztak, ami azt jelenti, hogy a toxicitás kumulatív lesz;
3. mivel a kationos lipidek minden mRNS-vakcina szükséges összetevői (lásd az 5.1.4. szakaszt), toxicitásuk az összes mRNS-vakcina összes adagjában felhalmozódik, nem csak egyetlen ilyen vakcina-fajta összes adagjában.

10.2. A károsodás immunológiai mechanizmusa teljesen általános

A 2. és 3. fejezetben láttuk, hogy az immunválasz kiváltásához mindössze egy idegen antigén jelenléte szükséges, valamilyen nem specifikus gyulladáshoz ingerrel kombinálva; az antigén fehérje biológiai aktivitása - toxikus vagy egyéb - ebben az összefüggésben nem fontos. Minden jövőbeli mRNS-vakcina a sejtjeinket saját specifikus antigén termelésére fogja késztetni, amely a célzott mikrobához kapcsolódik. Ezért arra kell számítanunk, hogy minden ilyen vakcina hasonló mértékű immunológiai károsodást idéz elő, mint amelyet a COVID-19 ellen irányuló vakcinák esetében tapasztaltunk.

10.3. A helyes gyártási gyakorlathoz való visszatérés megszüntetheti az mRNS-vakcinák toxicitását?

A COVID-19 mRNS-vakcinákkal kapcsolatban meglehetősen megdöbbentő megfigyelés, hogy mennyire szennyezettek. A jól dokumentált szennyeződések közé tartozik a plazmid DNS és a fémrészecskék (5.4.1. szakasz). Ezenkívül a különböző tételekről jelentett nemkívánatos események számának rendkívül nagy eltérése (5.4.2. szakasz) egyértelműen a gyártási szabványok nagyfokú következtelenségére utal. Ha ezeket a szennyeződések eltávolítanak, és ha következetes szabványokat tartanak be, ez megszüntethetné az mRNS-vakcina toxicitásának veszélyét?

Két szempontot kell figyelembe venni. Az első az, hogy a megfigyelt legfontosabb károsító mechanizmus a vakcinák rendeltetésszerű működéséből ered: a vakcinák az antigén kifejeződését idézik elő a testünk sejtjeiben, és az antigénre adott immunválasz megöli ezeket a sejteket. Ezért arra kell számítanunk, hogy a jobb és következetesebb termékminőség inkább növeli, mint csökkenti az áldozatok számát.

A második szempont a DNS-szennyezéssel kapcsolatos. Amint arra a 6.3. szakaszban rámutattunk, a vakcinákban található plazmid DNS kétféle kockázatot jelent: egyrészt a genom károsodását, ami potenciálisan rákhoz és leukémiához vezethet, másrészt az antigén hosszan tartó expresszióját, ami az antigénre adott immunválasz meghosszabbodott időtartamával és fokozott súlyosságával jár. Ha tehát biztosítható lenne a DNS hatékony eltávolítása a vakcinákból, ez valóban enyhítené a toxicitásukat. Valószínű azonban, hogy a vakcina beadását követő első napokban az antigén expresszióját elsősorban maga az mRNS irányítja. Számos súlyos mellékhatás általában az injekció beadását követő napokon belül manifesztálódik, például a szívizomgyulladás, a stroke és a szívinfarktus (lásd a 7. fejezetet). Ezért nem valószínű, hogy a DNS-szennyezés elkerülése megszünteti az mRNS-vakcina toxicitását, vagy a hagyományos vakcináknál „elfogadhatónak” tartott szintre csökkenti azt.

10.4. Ha az mRNS-vakcinák eleve veszélyesek, miért sűrítik, sőt kényszerítik ránk őket?

A történelemnek ezen a pontján nincs szükség arra, hogy körbe-körbe járkáljunk. Többé már nem lehet a hatóságok cselekedeteit „becsületes

tévedésként“ értelmezni. Túl sok minden történt, ami egyértelműen arra utal, hogy a gőnalapú COVID-19 vakcinák mögött sötét szándék áll. A szükségtelenül elsietett jóváhagyás, a nyílt fenyegetések és a kényszerítés, a becsületes tudomány szisztematikus cenzúrázása, valamint a számos megölt vagy súlyosan sérült oltásáldozattal kapcsolatos igazság elhallgatása túl hosszú ideje tart már ahhoz, hogy kétségek merülhessenek fel a szándékkal és a céllal kapcsolatban. Kormányaink és a nemzeti és nemzetközi közigazgatási szervek mindannyiunk ellen ki nem hirdetett háborút folytatnak. Amint arra David Rasnick a 2. fejezetben rámutat, ez a háború már évtizedek óta tart, és számolnunk kell azzal, hogy folytatódni és fokozódni fog.

10.5. Mit tehetünk?

Mindenekelőtt el kell fogadnunk, hogy valóban kormányaink célkeresztjében vagyunk. Ahelyett, hogy az ő alattomos és rosszindulatú útmutatásukra hagyatkoznánk, vigyáznunk kell magunkra és szeretteinkre - végezzük el saját kutatásainkat, és keressük az őszinte egészségügyi tanácsokat, bárhol is találunk ilyeneket, legyen az a tudomány és az orvostudomány bevett színterein belül vagy kívül. Reméljük, hogy ezzel a könyvvel segítettünk önnek egy lépést tenni ezen az úton.

Utószó

CATHERINE AUSTIN FITTS, ELNÖK, THE SOLARI REPORT

Tanúul hívom ma ellenetek az eget és a földet,
hogy előtökbe adtam az életet és a halált,
az áldást és az átkot. Válaszd hát az életet,
hogy élhess te és utódaid is!

5 Mózes 30:19-20.

Számos megfontolandó dolog van azzal kapcsolatban, amit az *Orvosok a COVID Etikáért* (D4CE) etikáért csoport által kiadott „Az mRNS vakcinák toxicitása” című könyvet olvasva megtudott.

Az a bizonyosság, hogy az mRNS-technológia öl és megnyomorít, és hogy ezt azok is tudták, akik a COVID-19 vakcinákat készítették és kiadták, felbecsülhetetlen tudás. Ennek a tudásnak a birtokában megvan a hatalma, hogy megvédje magát és a szeretteit. Az, hogy ezt megteszi, rendkívül fontos az orvosok, tudósok és kutatók hálózatának, akik azon dolgoztak, hogy megértsék és közöljék ezeket a veszélyeket.

Sok orvos és tudós, akik az elmúlt három év során segítettek feltárni az mRNS-technológia halálos voltát, nem vagy alig számítottak arra, hogy mit fognak találni, amikor elkezdtek vizsgálataikat. Ők kiemelkedő pozíciót betöltő vagy onnan nyugdíjba vonult emberek voltak. Bíztak az intézményekben - a tudományos intézményekben, az orvosi intézményekben, a tudományt és az orvostudományt támogató akadémiai intézményekben, valamint a kormányban és annak szabályozó hatóságaiban. Elfoglalt életük is volt - és bár tisztában voltak a növekvő korrupció veszélyeivel, nem fogták fel, hogy egy ilyen eszközzel végrehajtott tömeges atrocitás világszerte, beleértve a nyugati világot is, lehetséges. Mégis, amikor felfedezték a tényeket, szembenéztek azzal, amivel szembe kellett nézniük, és kitartottak.

Néhányan közülük mostanra elvesztették pozícióikat és címeiket. Elvesztették jövedelmüket és juttatási csomagjaikat. Számptalan órát dolgoztak kompenzáció nélkül. Média rágalmak és félretájékoztatás célpontjai lettek. Néhányan alaptalan vizsgálatok, perek és büntetőel-

járások célpontjai lettek. Néhányan elvesztették orvosi engedélyüket. Néhányan elvesztették otthonukat, családjukat és barátaikat. Úgy vélem, hogy néhányukat megmérgezték, sőt, meggyilkolták őket. És mindannyian mély gyászt és csalódást éltek át, amikor a figyelmeztetéseiket figyelmen kívül hagyó barátok és családtagok megbetegedtek és meghaltak.

Ők ezt a hatalmas áldozatot adták ajándékba önöknek, hogy segítsék Önöknek a döntést, miszerint megvédik magukat és azokat, akiket szeretnek, és másokat is erre bátorítanak. Ahogy mindannyian továbbadjuk ezt a felbecsülhetetlen értékű ajándékot, úgy növeljük a jó egészség és élet esélyeit - személyről személyre, családról családra, közösségről közösségre.

Ez a szerzők jutalma, hogy a tudományhoz és az orvostudományhoz való hozzájárulásuk eredményeként Ön és szerettei életben maradnak, hogy gyermekei egészségesen és termékenyen nőnek fel, és ugyanilyen generációkat fognak létrehozni.

Amit megtanult, az lehet, hogy felbecsülhetetlen tudás, de nem kényelmes. Az a tény, hogy az mRNS technológia öl és megnyomorít, mélyreható következményekkel jár. Tekintettel arra, hogy kik alkalmazzák ezt a technológiát, gyökeresen megváltoztatja a felfogásunkat arról, hogy kiben bízhatunk - nem csak az mRNS-technológiával kapcsolatban, hanem a kérdések sokkal szélesebb körével kapcsolatban is, amelyek mindennapi életünk és pénzügyeink számos aspektusát érintik.

A megbízható intézmények listáján nem szerepelnek kormányaink, beleértve a hadsereget és az egészségügyet szabályozó ügynökségeket. Nem szerepel a listán a gyógyszeripar. Nem szerepel a listán az a sok orvos és kórház, akiket gazdagon lefizettek az mRNS-vakcinák terjesztéséért, és még azelőtt a káros és gyakran halálos COVID-19 kezelések beadásáért. Nem szerepel a listán a média, amely mindenütt háborút indított az emberek szíve és elméje ellen, félelemmel töltve el őket, hogy őket és gyermekeiket az mRNS halálos csapdájába terelje.

Sok bátor ember is volt, akiket nem lepett meg, hogy az mRNS-technológia nyomorít és öl. Ezek közé tartozott a könyv előszavának szerzője, Mary Holland is. Mary a *Turtles All the Way Down* című könyv társszerkesztője, amely egy félelmetes áttekintés az oltóanyagipar fenntartására használt hazugságok kaszkádjáról (eredetileg héberül jelent meg 2019-ben). Mary és Robert F. Kennedy, Jr. és a *Children's Health Defense* munkatársai évek óta azon dolgoznak, hogy megvédjék a

gyerekeket a veszélyes gyógyszerek támadásától, az élelmiszerrendszerünk lealacsonyításától, az EMF-sugárzás növekedésétől és a környezeti mérgek és mérgezés más formáitól. Egy másik bátor személyiség Dr. David Rasnick, aki e könyvben a HIV/AIDS hazugságokról szóló fejezet szerzője, amely rendszert az mRNS vakcinákat létrehozó, finanszírozó és szállító szabályozási infrastruktúra számos aspektusának megtervezésére és finanszírozására használtak.

Én is azon csoporthoz tartoztam, amelyet nem lepett meg az mRNS-technológia szándékosan romboló hatása. Miután dollárbilliók kezdtek eltűnni az amerikai kormányzatból, 2000-ben elkezdtem figyelmeztetni az amerikaiakat, hogy nyugdíjazásunk és szociális védőhálónk egyszerű matematikai képletektől függenek. Ha továbbra is hagyjuk, hogy billiókat lopjanak el, akkor a pénzügyi könyvelést más módszerekkel fogják egyensúlyba hozni. Ezek közé tartozna a pénzügyi és egészségügyi juttatások megkurtítása, a késleltetett nyugdíjkorhatár bevezetése, a várható élettartam szándékos csökkentése, vagy ezek valamilyen kombinációja. Valójában az elmúlt két évtizedben számos politikai lépés - a Nagy Mérgezés - a várható élettartam folyamatos csökkenését okozta. Jelenleg az amerikai gyermekek legalább 54%-ának van egy vagy több krónikus betegsége. Amikor 2007 és 2018 között befektetési tanácsadóként dolgoztam, voltak olyan ügyfeleim, akiknek gyermekei oltássérülést szenvedtek, és első kézből láttam az ilyen sérülések pusztító személyes és pénzügyi következményeit.

Végül, a tisztán látó tudósok csoportjában volt Dr. Mark Skidmore közgazdász is. Dr. Skidmore 2017 óta segít dokumentálni az amerikai kormányzatból hiányzó dollár-billiókat. Emellett a COVID-19 betegség és a COVID-19 vakcinák hatásairól szóló, 2022-2023-ban közzétett felmérése segített dokumentálni a COVID-19 vakcinák és a kapcsolódó megszorítások illetve kényszerintézkedések által okozott rendkívüli mértékű megbetegedéseket, rokkantságot és haláleseteket.

Miközben Ön szembesül az előttünk álló kihívásokkal, hogy megvédje magát és családját az mRNS technológiától, sok kérdéssel fog szembesülni azzal kapcsolatban is, hogyan védheti meg magát és szeretteit egy olyan intézménytől, amely nemcsak cserbenhagyott minket, hanem államcsínyt tervez - beleértve az emberi- és tulajdonjogaink alapvető megváltoztatását.

A washingtoni lelkészem mindig azt szokta mondani: „Ha mi szembe tudunk nézni vele, Isten meg tudja oldani“. *Az mRNS oltások to-*

xicitással zárásaként azért imádkozunk, hogy nézzenek szembe az mRNS-technológia kockázataival és annak szélesebb körű következményeivel, és hogy használják ezt a tudást arra, hogy minél több embert megvédjenek, amennyit csak tudnak. Ha jelenleg ebben a gyilkoló gépezetben dolgozik vagy finanszírozza, imádkozunk, hogy ezentúl idejét és támogatását ne arra fordítsa, ami halált és szegénységet hoz, hanem arra, ami életet ad és gazdagságot épít.

Válassza az életet, és segítsen azoknak, akiket szeret, hogy ugyanezt tegyék. A jövőnk függ ettől.

Referenciák

- [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/the-prevailing-corona-nonsense-narrative-debunked-in-10-or-26-minutes/>.
- [3] L. Yan és tsai.: Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route. *1817* (2020). DOI: [10.5281/zenodo.4028830](https://doi.org/10.5281/zenodo.4028830).
- [4] L. Yan és tsai.: 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](https://doi.org/10.5281/zenodo.4073131).
- [5] K. Schwab és T. Malleret: *COVID-19: The Great Reset*. Forum Publishing, 2020.
- [6] D. G. Rancourt és tsai.: *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. old. PMID: [32782048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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://archive.org/details/ioannidis-2020>.
- [9] J. P. A. Ioannidis: Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *15 5* (2021), e133554. PMID: [33768536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768536/).
- [10] P. A. McCullough és tsai.: 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. old. PMID: [33387997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387997/).
- [11] P. E. Marik és tsai.: A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *2005 35* (2021), 20587384211048026. old. PMID: [34569339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34569339/).

- [12] Anonymous: *WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials*. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>.
- [13] N. Hanna és tsai.: Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk. *1903* (2022). PMID: [36156636](#).
- [14] U.S. National Library of Medicine: *ClinicalTrials.gov*. 2022. URL: <ClinicalTrials.gov>.
- [15] D. M. Knipe és P. M. Howley: *Fields Virology*. Wolters Kluwer, 2013.
- [16] P. J. Delves és tsai.: *Roitt's Essential Immunology*. Wiley Blackwell, 2017.
- [17] V. Zhang és tsai.: Incidence of New-Onset Hypertension Post-COVID-19: Comparison With Influenza. *Hypertension* 80 (2023), 2135–2148. old. DOI: [10.1161/hypertensionaha.123.21174](#).
- [18] S. A. Gómez és tsai.: Binding of SARS-CoV-2 to Cell Receptors: A Tale of Molecular Evolution. *Chembiochem* 22 (2020), 724–732. old. DOI: [10.1002/cbic.202000618](#).
- [19] D. E. Gordon és tsai.: A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *1264* 583 (2020), 459–468. old. PMID: [32353859](#).
- [20] A. Rozgonyi: *Ezt "tudja" a leendő magyar koronavírus-gyógyszer*. 2021. URL: <https://infostart.hu/tudomany/2021/10/21/ezt-tudja-a-leendo-magyar-koronavirus-gyogyszer>.
- [21] M. Cerezo-Magaña és tsai.: Proteoglycans: a common portal for SARS-CoV-2 and extracellular vesicle uptake. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 324 (2023), C76–C84. old. PMID: [36458979](#).
- [22] A. Hudák és tsai.: Contribution of Syndecans to the Cellular Entry of SARS-CoV-2. *481* 22 (2021). PMID: [34069441](#).
- [23] A. Hudák és tsai.: Syndecan-4 Is a Key Facilitator of the SARS-CoV-2 Delta Variant's Superior Transmission. *481* 23 (2022). PMID: [35054983](#).
- [24] T. Karthika és tsai.: SARS-CoV-2 Cellular Entry Is Independent of the ACE2 Cytoplasmic Domain Signaling. *Cells* 10 (2021). PMID: [34359983](#).
- [25] M. R. Mehra és tsai.: RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *74* (2020). PMID: [32450107](#).
- [26] H. Pott-Junior és tsai.: Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicol. Rep.* 8 (2021), 505–510. old. PMID: [33723507](#).
- [27] Anonymous: *Another ivermectin-COVID-19 paper is retracted*. 2022. URL: <https://retractionwatch.com/2022/05/10/another-ivermectin-covid-19-paper-is-retracted/>.

- [28] Anonymous: *Drastic Research*. 2020. URL: <https://drasticresearch.org/>.
- [29] 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%93-A-Guide-to-the-Management-of-COVID-19.pdf>.
- [30] S. Bhakdi és J. Trantum-Jensen: Molecular nature of the complement lesion. 569 75 (1978), 5655–5659. old. PMID: [281714](#).
- [31] J. Trantum-Jensen és tsai.: Complement lysis: the ultrastructure and orientation of the C5b-9 complex on target sheep erythrocyte membranes. *Scandinavian journal of immunology* 7 (1978), 45–6. old. PMID: [635472](#).
- [32] K. Karikó és tsai.: Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23 (2005), 165–75. old. PMID: [16111635](#).
- [33] A. Rubio-Casillas és tsai.: Review: N1-methyl-pseudouridine (m1Ψ): Friend or foe of cancer? *Int. J. Biol. Macromol.* 267 (2024), 131427. old. PMID: [38583833](#).
- [34] T. G. Kimman és tsai.: 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. old. PMID: [2954996](#).
- [35] S. Crotty és tsai.: Cutting edge: long-term B cell memory in humans after smallpox vaccination. *1140* 171 (2003), 4969–73. old. PMID: [14607890](#).
- [36] L. Yang és tsai.: Waning immunity and re-emergence of measles and mumps in the vaccine era. *Curr. Opin. Virol.* 40 (2020), 48–54. old. PMID: [32634672](#).
- [37] S. Vygen és tsai.: Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Euro Surveill.* 21 (2016), 30156. old. PMID: [26987576](#).
- [38] J. Qu és tsai.: Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *150* 71 (2020), 2255–2258. old. PMID: [32337590](#).
- [39] S. S. Nielsen és tsai.: SARS-CoV-2 elicits robust adaptive immune responses regardless of disease severity. *EBioMedicine* 68 (2021), 103410. old. PMID: [34098342](#).
- [40] M. Dugas és tsai.: Less severe course of COVID-19 is associated with elevated levels of antibodies against seasonal human coronaviruses OC43 and HKU1 (HCoV OC43, HCoV HKU1). *1864* 105 (2021), 304–306. old. PMID: [33636357](#).

- [41] J. Mateus és tsai.: Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* 370 (2020), 89–94. old. PMID: [32753554](#).
- [42] A. Grifoni és tsai.: Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *1160* 181 (2020), 1489–1501.e15. PMID: [32473127](#).
- [43] C.-T. Tseng és tsai.: Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 7 (2012), e35421. PMID: [22536382](#).
- [44] C. Y. Yong és tsai.: Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front. Microbiol.* 10 (2019), 1781. old. PMID: [31428074](#).
- [45] M. Cloutier és tsai.: ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection—comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis. *Cytokine* 136 (2020), 155256. old. PMID: [32866898](#).
- [46] W. S. Lee és tsai.: Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat. Microbiol.* 5 (2020), 1185–1191. old. PMID: [32908214](#).
- [47] J. A. Tetro: Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes and infection* 22 (2020), 72–73. old. PMID: [32092539](#).
- [48] H. Ulrich és tsai.: Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A* 97 (2020), 662–667. old. PMID: [32506725](#).
- [49] A. B. Schuren és tsai.: Recent advances in viral evasion of the MHC Class I processing pathway. *Curr. Opin. Immunol.* 40 (2016), 43–50. old. PMID: [27065088](#).
- [50] 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](#).
- [51] J. R. McGhee és tsai.: The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *1400* 10 (1992), 75–88. old. PMID: [1539467](#).
- [52] M. H. Kim és tsai.: Superior immune responses induced by intranasal immunization with recombinant adenovirus-based vaccine expressing full-length Spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *274* 14 (2019), e0220196. PMID: [31329652](#).
- [53] L. Meyer-Arndt és tsai.: Cutting Edge: Serum but Not Mucosal Antibody Responses Are Associated with Pre-Existing SARS-CoV-2 Spike Cross-Reactive CD4⁺ T Cells following BNT162b2 Vaccination in the Elderly. *J. Immunol.* 208 (2022), 1001–1005. old. PMID: [35121642](#).

- [54] E. Martinuzzi és tsai.: A Single Dose of BNT162b2 mRNA Vaccine Induces Airway Immunity in SARS-CoV-2 Naive and recovered COVID-19 subjects. *150* (2022). PMID: [35579991](#).
- [55] N. V. V. Chau és tsai.: *Transmission of SARS-CoV-2 Delta Variant Among Vaccinated Healthcare Workers, Vietnam*. 2021. DOI: [10.2139/ssrn.3897733](#).
- [56] A. Singanayagam és tsai.: 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](#).
- [57] H. Wang és tsai.: Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell* 182 (2020), 713–721.e9. PMID: [32778225](#).
- [58] E. Twentyman és tsai.: 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. old. DOI: [10.15585/mmwr.mm7131a2](#).
- [59] D.-H. Kang és tsai.: Fulminant Giant Cell Myocarditis following Heterologous Vaccination of ChAdOx1 nCoV-19 and Pfizer-BioNTech COVID-19. *Medicina* 58 (2022). PMID: [35334625](#).
- [60] S. Kazama és tsai.: Biopsy-Proven Fulminant Myocarditis Requiring Mechanical Circulatory Support Following COVID-19 mRNA Vaccination. *CJC Open* 4 (2022), 501–505. old. PMID: [35187464](#).
- [61] H. Jafari és tsai.: Polio eradication. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. *478* 345 (2014), 922–5. old. PMID: [25146288](#).
- [62] P. Guernonprez és S. Amigorena: Pathways for antigen cross presentation. *Springer Semin. Immunopathol.* 26 (2005), 257–71. old. PMID: [15592842](#).
- [63] D. Sengupta és tsai.: Proteasomal degradation within endocytic organelles mediates antigen cross-presentation. *EMBO J.* 38 (2019), e99266. PMID: [31271236](#).
- [64] L. Qin és tsai.: Evolution of and evolutionary relationships between extant vaccinia virus strains. *J. Virol.* 89 (2015), 1809–24. old. PMID: [25410873](#).
- [65] 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. old. PMID: [17667384](#).
- [66] S. L. Nuismer és tsai.: Eradicating infectious disease using weakly transmissible vaccines. *Proc. Biol. Sci.* 283 (2016). PMID: [27798311](#).

- [67] A. J. Basinski és tsai.: Evaluating the promise of recombinant transmissible vaccines. *1400* 36 (2018), 675–682. old. PMID: [29279283](#).
- [68] C. C. Burns és tsai.: Multiple Independent Emergences of Type 2 Vaccine-Derived Polioviruses during a Large Outbreak in Northern Nigeria. *377* 87 (2013), 4907–4922. old. PMID: [23408630](#).
- [69] O. Andries és tsai.: 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. old. PMID: [26342664](#).
- [70] N. Pardi és tsai.: Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J. Exp. Med.* 215 (2018), 1571–1588. old. PMID: [29739835](#).
- [71] European Medicines Agency: *Assessment report: COVID-19 Vaccine Moderna*. 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [72] Food and Drug Administration: *FDA briefing document: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine*. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.
- [73] European Medicines Agency: *Assessment report: Comirnaty*. 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [74] 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](#).
- [75] M. Palmer és tsai.: *On the use of the Pfizer and the Moderna COVID-19 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-and-adolescents/>.
- [76] A. F. Ogata és tsai.: Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. *150* 74 (2022), 715–718. old. PMID: [34015087](#).
- [77] S. Bansal és tsai.: 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. *1140* 207 (2021), 2405–2410. old. PMID: [34654691](#).
- [78] M. Palmer és S. Bhakdi: *Long-term persistence of the SARS-CoV-2 spike protein: evidence and implications*. 2021. URL: <https://>

- doctors4covidethics.org/long-term-persistence-of-the-sars-cov-2-spike-protein-evidence-and-implications-2/.
- [79] K. Röltgen és tsai.: Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *1160* (2022). PMID: [35148837](#).
- [80] E. Magen és tsai.: Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. *1875 10* (2022). PMID: [35891299](#).
- [81] M. A. Bruusgaard-Mouritsen és tsai.: Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin. Exp. Allerg.* (2021). PMID: [33394522](#).
- [82] L. Klimek és tsai.: Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* (2021). PMID: [33657648](#).
- [83] A. Troelnikov és tsai.: Basophil reactivity to BNT162b2 is mediated by PEGylated lipid nanoparticles in PEG allergic patients. *J. Allerg. Clin. Immunol.* (2021). PMID: [33991580](#).
- [84] M. Li és tsai.: Myocarditis or Pericarditis Following the COVID-19 Vaccination in Adolescents: A Systematic Review. *1875 10* (2022). PMID: [36016204](#).
- [85] 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-injured-following-covid-19-vaccines-in-european-database-of-adverse-reactions/>.
- [86] Y. Wang és tsai.: Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 1 (2004), 304–7. old. PMID: [16225774](#).
- [87] M. F. Cusick és tsai.: Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 42 (2012), 102–11. old. PMID: [22095454](#).
- [88] K. T. Coppieters és tsai.: Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS* 120 (2012), 941–9. old. PMID: [23051179](#).
- [89] G. Halpert és Y. Shoenfeld: SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *1408 19* (2020), 102695. old. PMID: [33130000](#).
- [90] Y. Chen és tsai.: New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 165 (2022), 386–401. old. PMID: [34957554](#).
- [91] 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. old. PMID: [32292901](#).

- [92] D. Kanduc és Y. Shoenfeld: Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol. Res.* 68 (2020), 310–313. old. PMID: [32946016](#).
- [93] L. E. Muñoz és tsai.: Autoimmunity and chronic inflammation—two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE. *Autoimmun. Rev.* 10 (2010), 38–42. old. PMID: [20817127](#).
- [94] C. A. Cañas és tsai.: Patients with relapsing polychondritis and previous cartilage trauma present more autoimmunity phenomena. *2108* 32 (2012), 541–3. old. PMID: [21267573](#).
- [95] F. Tanriverdi és tsai.: 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. old. PMID: [20176736](#).
- [96] R. W. Frenck és tsai.: Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *840* (2021). PMID: [34043894](#).
- [97] K. Ali és tsai.: Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *840* (2021). PMID: [34379915](#).
- [98] S. Ndeupen és tsai.: The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience* 24 (2021), 103479. old. PMID: [34841223](#).
- [99] F. Bril és tsai.: Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? *155* 75 (2021), 222–224. old. PMID: [33862041](#).
- [100] P. Caron: Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. *Endocrine* (2022). PMID: [35763241](#).
- [101] M. E. Mingot-Castellano és tsai.: COVID-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. *1875* 10 (2022). PMID: [35746569](#).
- [102] A. Pujol és tsai.: 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. old. PMID: [34792795](#).
- [103] A. Català és tsai.: Cutaneous reactions after SARS-COV-2 vaccination: A cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br. J. Dermatol.* (2021). PMID: [34254291](#).
- [104] K. Ajmera és tsai.: Gastrointestinal Complications of COVID-19 Vaccines. *1874* 14 (2022), e24070. PMID: [35573556](#).

- [105] Y.-T. Hung és tsai.: Haemorrhagic bullous pyoderma gangrenosum following COVID-19 vaccination. *720* (2022). PMID: [35398933](#).
- [106] J. Mitchell és Q.-Y. Yue: Appendicitis as a possible safety signal for the COVID-19 vaccines. *Vaccine X* 9 (2021), 100122. old. PMID: [34746743](#).
- [107] U. Krüger: *COVID vaccination and turbo cancer: pathological evidence*. 2022. URL: <https://doctors4covidethics.org/covid-vaccination-and-turbo-cancer-pathological-evidence/>.
- [108] Z. Qin és tsai.: 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](#).
- [109] A. V. Letarov és tsai.: 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. old. PMID: [33838638](#).
- [110] S. Belham: *Histology World*. 2022. URL: <http://www.histology-world.com/>.
- [111] T. Iino és tsai.: Polyarteritis nodosa with aortic dissection: necrotizing vasculitis of the vasa vasorum. *J. Rheumatol.* 19 (1992), 1632-6. old. PMID: [1361205](#).
- [112] B. M. Voorzaat és tsai.: Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Presenting with MPO-ANCA Associated Vasculitis and Aortic Dissection. *Case Rep. Med.* 2017 (2017), 8140641. old. PMID: [28367219](#).
- [113] A. Ramandi és tsai.: Aortic dissection and Covid-19; a comprehensive systematic review. *1958* (2022), 101129. old. PMID: [35139402](#).
- [114] M. A. Tuncer és tsai.: Causality Association Between COVID-19 Infection and Aortic Dissection. *Anatol. J. Cardiol.* 26 (2022), 338-339. old. PMID: [35435848](#).
- [115] M. Takahashi és tsai.: 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. old. PMID: [36191411](#).
- [116] K. Chida és tsai.: 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. old. PMID: [35646499](#).
- [117] K. M. Chue és tsai.: Spontaneous rare visceral pseudoaneurysm presenting with rupture after COVID-19 vaccination. *ANZ J. Surg.* 92 (2022), 915-917. old. PMID: [34480824](#).
- [118] B. H. Kim és 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. *1875* 10 (2022). PMID: [35334996](#).
- [119] S. Oshida és tsai.: Intracranial aneurysm rupture within three days after receiving mRNA anti-COVID-19 vaccination: Three case reports. *Surg. Neurol. Int.* 13 (2022), 117. old. PMID: [35509565](#).
- [120] R. Takeyama és tsai.: Intracerebral hemorrhage due to vasculitis following COVID-19 vaccination: a case report. *Acta Neurochir. Wien* 164 (2022), 543–547. old. PMID: [34783899](#).
- [121] L. Roncati és tsai.: A Three-Case Series of Thrombotic Deaths in Patients over 50 with Comorbidities Temporally after modRNA COVID-19 Vaccination. *Pathogens* 11 (2022). PMID: [35456110](#).
- [122] Y. N. Aye és tsai.: Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination. *QJM* (2021). PMID: [34586408](#).
- [123] J. G. Sung és tsai.: Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination. *Am. J. Cardiol.* 156 (2021), 129–131. old. PMID: [34364657](#).
- [124] Y. Kawamura és tsai.: 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](#).
- [125] Anonymous: *OpenVAERS COVID Vaccine Data*. 2021. URL: <https://www.openvaers.com/covid-data>.
- [126] Z. Kolahchi és tsai.: Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 439 (2022), 120327. old. PMID: [35752132](#).
- [127] A. Alhashim és tsai.: 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](#).
- [128] J. Finsterer és S. Nics: Venous sinus thrombosis after the second jab of an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine. *Brain Hemorrhages* 3 (2022), 36–38. old. PMID: [34901793](#).
- [129] M. I. A. Qureshi és tsai.: Venous sinus thrombosis after the first dose of Pfizer BioNTech vaccine. *1975* 15 (2022). PMID: [35606039](#).
- [130] L. Dias és tsai.: Cerebral Venous Thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30 (2021), 105906. old. PMID: [34111775](#).
- [131] E. Y. Ahn és tsai.: 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](#).

- [132] R. Scendoni és tsai.: Multiple sites of thrombosis without thrombocytopenia after a second dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 36 (2022), 3946320221128534. old. PMID: [36123789](#).
- [133] T.-G. Lee és tsai.: Acute gastric and non-mesenteric colonic infarction following mRNA COVID-19 vaccination. *Asian J. Surg.* 45 (2022), 1469–1470. old. PMID: [35618584](#).
- [134] H. Suzuki és tsai.: The pathophysiology of IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22 (2011), 1795–803. old. PMID: [21949093](#).
- [135] S. Nakatani és tsai.: New-onset kidney biopsy-proven IgA vasculitis after receiving mRNA-1273 COVID-19 vaccine: case report. *2080* (2022). PMID: [35075622](#).
- [136] K. Sugita és tsai.: Development of IgA vasculitis with severe glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *CEN Case Rep.* (2022). PMID: [35275366](#).
- [137] B. J. DeOre és tsai.: SARS-CoV-2 Spike Protein Disrupts Blood-Brain Barrier Integrity via RhoA Activation. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 16 (2021), 722–728. old. PMID: [34687399](#).
- [138] S. Raghavan és tsai.: SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Degradation of Junctional Proteins That Maintain Endothelial Barrier Integrity. *Frontiers Cardiovasc. Med.* 8 (2021). PMID: [34179146](#).
- [139] H. Jiang és Y.-F. Mei: SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses* 13 (2021), 2056. old. PMID: [34696485](#).
- [140] R. N. Kostoff és tsai.: Why are we vaccinating children against COVID-19? *1523* 8 (2021), 1665–1684. old. PMID: [34540594](#).
- [141] J. Rose és 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. old. URL: <https://tinyurl.com/Rose-McCullough-Myocarditis>.
- [142] H. Walach és tsai.: 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](#).
- [143] M. Skidmore: RETRACTED ARTICLE: 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. old. PMID: [36694131](#).

- [144] A. F. Ogata és tsai.: Ultra-Sensitive Serial Profiling of SARS-CoV-2 Antigens and Antibodies in Plasma to Understand Disease Progression in COVID-19 Patients with Severe Disease. *Clin. Chem.* 66 (2020), 1562–1572. old. PMID: [32897389](#).
- [145] H. Koiwaya és tsai.: Serial histopathologic assessment of fulminant myocarditis after the first mRNA COVID-19 vaccine dose. *Eur. Heart J.* 43 (2022), 1995. old. PMID: [35178573](#).
- [146] C. Baumeier és tsai.: Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. *481* 23 (2022), 6940. old. PMID: [35805941](#).
- [147] R. Ameratunga és tsai.: First Identified Case of Fatal Fulminant Necrotizing Eosinophilic Myocarditis Following the Initial Dose of the Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19 Vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an Extremely Rare Idiosyncratic Hypersensitivity Reaction. *J. Clin. Immunol.* (2022). PMID: [34978002](#).
- [148] A. K. Verma és tsai.: Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *840* 385 (2021), 1332–1334. old. PMID: [34407340](#).
- [149] S. Choi és tsai.: 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](#).
- [150] J. R. Gill és tsai.: Autopsy Histopathologic Cardiac Findings in Two Adolescents Following the Second COVID-19 Vaccine Dose. *Arch. Pathol. Lab. Med.* (2022). PMID: [35157759](#).
- [151] M. Mörz: A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against Covid-19. *1875* 10 (2022), 2022060308. old. PMID: [36298516](#).
- [152] C. So és tsai.: COVID-19 mRNA vaccine-related interstitial lung disease: Two case reports and literature review. *Respirol. Case Rep.* 10 (2022), e0938. PMID: [35355663](#).
- [153] T. Shimizu és tsai.: Interstitial pneumonitis after COVID-19 vaccination: A report of three cases. *Allergol. Int.* 71 (2022), 251–253. old. PMID: [34772608](#).
- [154] N. M. Hughes és tsai.: Radiation Recall Pneumonitis on FDG PET/CT Triggered by COVID-19 Vaccination. *Clin. Nucl. Med.* 47 (2022), e281–e283. PMID: [34739397](#).
- [155] K. Shinada és tsai.: Radiation recall pneumonitis after COVID-19 vaccination. *Thorac. Cancer* 13 (2022), 144–145. old. PMID: [34791816](#).

- [156] C. R. Steber és tsai.: Rapid Development of Clinically Symptomatic Radiation Recall Pneumonitis Immediately Following COVID-19 Vaccination. *Cureus* 13 (2021), e14303. PMID: [33968515](#).
- [157] K. McGovern és tsai.: Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: a focused review. *Future Sci. OA* 5 (2019), FSO378. PMID: [31245041](#).
- [158] S. Jarius és tsai.: 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](#).
- [159] G. M. Asioli és tsai.: Anti-LGI1 encephalitis following COVID-19 vaccination: a case series. *2031* (2022). PMID: [35751687](#).
- [160] K. Poli és tsai.: Multiple Autoimmune Syndromes Including Acute Disseminated Encephalomyelitis, Myasthenia Gravis, and Thyroiditis Following Messenger Ribonucleic Acid-Based COVID-19 Vaccination: A Case Report. *2116* 13 (2022), 913515. old. PMID: [35711270](#).
- [161] A. Vogrig és tsai.: Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 208 (2021), 106839. old. PMID: [34325334](#).
- [162] J. Werner és tsai.: New-onset refractory status epilepticus due to autoimmune encephalitis after vaccination against SARS-CoV-2: First case report. *Front. Neurol.* 13 (2022), 946644. old. PMID: [36051224](#).
- [163] J.-J. Gao és tsai.: Acute encephalitis after COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *Hum. Vaccin. Immunother.* (2022), 2082206. old. PMID: [35700455](#).
- [164] K. H. Meyer zum Büschenfelde és tsai.: Hepatitis C virus (HCV) and autoimmune liver diseases. *Arch. Virol. Suppl.* 4 (1992), 201–4. old. PMID: [1333322](#).
- [165] F. B. Bianchi: Autoimmune hepatitis: the lesson of the discovery of hepatitis C virus. *155* 18 (1993), 273–5. old. PMID: [8228118](#).
- [166] A. Jurado és tsai.: Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection: study of HLA antigens. *155* 26 (1997), 983–91. old. PMID: [9186828](#).
- [167] Food and Drug Administration: *FDA briefing document: Moderna mRNA-1273*. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/144452/download>.
- [168] L. Martin-Navarro és tsai.: In situ detection of vaccine mRNA in the cytoplasm of hepatocytes during COVID19 vaccine-related hepatitis. *155* (2022). PMID: [36116717](#).

- [169] T. Boettler és tsai.: SARS-CoV-2 vaccination can elicit a CD8 T-cell dominant hepatitis. *155* 77 (2022), 653–659. old. PMID: [35461912](#).
- [170] E. Vuille-Lessard és tsai.: Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. *J. Autoimmun.* 123 (2021), 102710. old. PMID: [34332438](#).
- [171] H. Shroff és tsai.: Liver injury following SARS-CoV-2 vaccination: A multicenter case series. *155* 76 (2022), 211–214. old. PMID: [34339763](#).
- [172] J. M. Pinazo-Bandera és tsai.: Acute hepatitis with autoimmune features after COVID-19 vaccine: coincidence or vaccine-induced phenomenon? *Gastroenterol. Rep. Oxf* 10 (2022), goac014. PMID: [35498817](#).
- [173] A. Izagirre és tsai.: Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination. *1319* 132 (2022), 102874. old. PMID: [35985054](#).
- [174] L. Camacho-Domínguez és tsai.: COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. *1829* 5 (2022), 100140. old. PMID: [35013724](#).
- [175] F. Fimiano és tsai.: Autoimmune hepatitis or drug-induced autoimmune hepatitis following Covid-19 vaccination? *Liver Int.* 42 (2022), 1204–1205. old. PMID: [35230737](#).
- [176] C. Efe és tsai.: Liver injury after SARS-CoV-2 vaccination: Features of immune-mediated hepatitis, role of corticosteroid therapy and outcome. *Hepatology* (2022). PMID: [35567545](#).
- [177] A. Mahalingham és tsai.: First report of post-transplant autoimmune hepatitis recurrence following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Transpl. Immunol.* 72 (2022), 101600. old. PMID: [35390478](#).
- [178] G. S. Zin Tun és tsai.: Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J. Hepatol.* 76 (2022), 747–749. old. PMID: [34619252](#).
- [179] F. S. Tan és tsai.: Acute interstitial nephritis after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 15 (2022). PMID: [35589264](#).
- [180] F. S. Mira és tsai.: 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. old. PMID: [34887676](#).
- [181] R. Fenoglio és tsai.: New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am. J. Nephrol.* 53 (2022), 325–330. old. PMID: [35354140](#).
- [182] T. Schaubsluger és tsai.: 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. old. PMID: [35142282](#).

- [183] A. Anderson és tsai.: Post-COVID-19 vaccination occurrence of splenic infarction due to arterial thrombosis. *1975* 14 (2021). PMID: [34876440](#).
- [184] G. Kroupouzou és tsai.: Cutaneous Complications of mRNA and AZD1222 COVID-19 Vaccines: A Worldwide Review. *Microorganisms* 10 (2022). PMID: [35336199](#).
- [185] N. Nishimura és tsai.: IgA Vasculitis Following COVID-19 Vaccination. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* (2022). PMID: [35253880](#).
- [186] D. Revilla-Nebreda és tsai.: 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](#).
- [187] T. Grieco és tsai.: 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. old. PMID: [35079616](#).
- [188] S. Chopra és tsai.: Cutaneous skin manifestation following messenger RNA Moderna SARS-CoV-2 vaccine with dermal hypersensitivity reaction histopathology. *1938* 16 (2021), 24–25. old. PMID: [34414254](#).
- [189] V. Larson és tsai.: Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J. Cutan. Pathol.* 49 (2021), 34–41. old. PMID: [34292611](#).
- [190] M. N. Alrashdi és tsai.: Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report and literature review. *Clin. Rheumatol.* 41 (2022), 1577–1582. old. PMID: [35175446](#).
- [191] A. Kreuter és tsai.: 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. old. PMID: [34291477](#).
- [192] I. Sagy és tsai.: New-onset systemic lupus erythematosus following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case series and literature review. *Rheumatol. Int.* 42 (2022), 2261–2266. old. PMID: [36098769](#).
- [193] Y. J. Chee és tsai.: 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](#).
- [194] V. Francia és tsai.: The Biomolecular Corona of Lipid Nanoparticles for Gene Therapy. *Bioconjug. Chem.* 31 (2020), 2046–2059. old. PMID: [32786370](#).

- [195] C. H. Kao és tsai.: 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. old. PMID: [7488331](#).
- [196] I. Snelting-Havinga és tsai.: Immunoelectron microscopic visualization of the transcytosis of low density lipoproteins in perfused rat arteries. *Eur. J. Cell Biol.* 48 (1989), 27–36. old. PMID: [2743992](#).
- [197] E. Vasile és tsai.: Visualization of the binding, endocytosis, and transcytosis of low-density lipoprotein in the arterial endothelium in situ. *J. Cell Biol.* 96 (1983), 1677–89. old. PMID: [6853599](#).
- [198] K. Kucharz és tsai.: Post-capillary venules are the key locus for transcytosis-mediated brain delivery of therapeutic nanoparticles. *Nat. Commun.* 12 (2021), 4121. old. PMID: [34226541](#).
- [199] N. Hartl és tsai.: 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](#).
- [200] B. Obermeier és tsai.: Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *693* 19 (2013), 1584–96. old. PMID: [24309662](#).
- [201] N. R. Saunders és tsai.: The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history. *Front. Neurosci.* 8 (2014), 404. old. PMID: [25565938](#).
- [202] M. Schlich és tsai.: Cytosolic delivery of nucleic acids: The case of ionizable lipid nanoparticles. *Bioeng. Transl. Med.* 6 (2021), e10213. PMID: [33786376](#).
- [203] B. M. Bruininks és tsai.: A molecular view on the escape of lipoplexed DNA from the endosome. *Elife* 9 (2020). PMID: [32297853](#).
- [204] Anonymous: *Nonclinical Evaluation Report BNT162b2 [mRNA] COVID-19 vaccine (COMIRNATY™)*. 2021. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf>.
- [205] Anonymous: *SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 [Summary statement of the pharmacokinetic study] (Japanese)*. 2020. URL: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf.
- [206] 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-confidential-translated>.
- [207] T. P. Buzhdygan és tsai.: 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. old. PMID: [33053430](#).

- [208] D. Petrovszki és tsai.: 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](#).
- [209] T. E. Fertig és tsai.: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. *2071* 10 (2022), 1538. old. PMID: [35884842](#).
- [210] J. A. S. Castruita és tsai.: SARS-CoV-2 spike RNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. *2147* 131 (2023), 128–132. old. PMID: [36647776](#).
- [211] P. Rzymiski és A. Fal: To aspirate or not to aspirate? Considerations for the COVID-19 vaccines. *Pharmacol. Rep.* (2022). PMID: [35320581](#).
- [212] B. Workman: Safe injection techniques. *Nurs. Stand.* 13 (1999), 47–53., quiz 54. PMID: [10497490](#).
- [213] M. R. Weir: Intravascular injuries from intramuscular penicillin. *Clin. Pediatr. Phila* 27 (1988), 85–90. old. PMID: [3276426](#).
- [214] T. Middleton és tsai.: Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice. *735* 172 (2015), 511–7. old. PMID: [25637074](#).
- [215] C. Li és tsai.: Intravenous injection of COVID-19 mRNA vaccine can induce acute myopericarditis in mouse model. *150* (2021). PMID: [34406358](#).
- [216] C. Lubich és tsai.: The Mystery of Antibodies Against Polyethylene Glycol (PEG) - What do we Know? *Pharm. Res.* 33 (2016), 2239–49. old. PMID: [27271335](#).
- [217] P. Sellaturay és tsai.: Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *1847* 9 (2021), 670–675. old. PMID: [33011299](#).
- [218] G. T. Kozma és tsai.: Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. *1344* 154–155 (2020), 163–175. old. PMID: [32745496](#).
- [219] T. L. Cheng és tsai.: Accelerated clearance of polyethylene glycol-modified proteins by anti-polyethylene glycol IgM. *209* 10 (1999), 520–8. old. PMID: [10346886](#).
- [220] C. Lonz és tsai.: Cationic lipids activate intracellular signaling pathways. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012), 1749–58. old. PMID: [22634161](#).
- [221] D. Christensen és tsai.: Cationic liposomes as vaccine adjuvants. *Expert review of vaccines* 10 (2011), 513–21. old. PMID: [21506648](#).
- [222] M.-G. Alameh és tsai.: Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *1821* 54 (2021), 2877–2892.e7. PMID: [34852217](#).

- [223] J. Jarczak és tsai.: Defensins: natural component of human innate immunity. *Hum. Immunol.* 74 (2013), 1069–1079. old. PMID: [23756165](#).
- [224] F. Milletti: Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. *Drug Discov. Today* 17 (2012), 850–60. old. PMID: [22465171](#).
- [225] S. Rajagopal és tsai.: Eight gram-negative bacteria are 10,000 times more sensitive to cationic detergents than to anionic detergents. *Can. J. Microbiol.* 49 (2003), 775–9. old. PMID: [15162202](#).
- [226] J. Yu és tsai.: Integrative proteomics and metabolomics analysis reveals the toxicity of cationic liposomes to human normal hepatocyte cell line L02. *Molecular omics* 14 (2018), 362–372. old. PMID: [30247494](#).
- [227] C. C. Winterbourn: Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat. Chem. Biol.* 4 (2008), 278–86. old. PMID: [18421291](#).
- [228] W. L. Nyhan: Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol. Genet. Metab.* 86 (2005), 25–33. old. PMID: [16176880](#).
- [229] M. C. Filion és 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. old. PMID: [9371426](#).
- [230] G. A. Hazelton és C. A. Lang: Glutathione contents of tissues in the aging mouse. *Biochem. J.* 188 (1980), 25–30. old. PMID: [7406884](#).
- [231] I. Urits és tsai.: A Review of Patisiran (ONPATTRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol. Ther.* 9 (2020), 301–315. old. PMID: [32785879](#).
- [232] D. Adams és tsai.: 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. old. PMID: [33212063](#).
- [233] H. Lin és tsai.: Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener. Dis. Manag.* 10 (2020), 289–300. old. PMID: [32519928](#).
- [234] J. F. Apgar és tsai.: 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. old. PMID: [29637732](#).
- [235] 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/>.
- [236] W. Webb: *Moderna's "Hail Mary"*. 2021. URL: <https://unlimitedhangout.com/modernas-hail-mary/>.

- [237] Anonymous: *Investigation of metallic contaminations found in vector- and mRNA-based COVID-19-“vaccines”: Preliminary Results*. 2022. URL: <https://doctors4covidethics.org/investigation-of-metallic-contaminations-found-in-vector-and-mrna-based-covid-19-vaccines-preliminary-results/>.
- [238] W. Y. B. S. Issa W. J.: *Removal of DNA fragments in mRNA production process*. 2018. URL: <https://patents.google.com/patent/US10077439B2/en>.
- [239] K. McKernan és tsai.: *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](https://doi.org/10.31219/osf.io/b9t7m).
- [240] K. McKernan és tsai.: Differences in Vaccine and SARS-CoV-2 Replication Derived mRNA: Implications for Cell Biology and Future Disease. *1817* (2021). DOI: [10.31219/osf.io/bcsa6](https://doi.org/10.31219/osf.io/bcsa6).
- [241] M. Schmeling és tsai.: Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Eur. J. Clin. Invest.* (2023), e13998. PMID: [36997290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36997290/).
- [242] A. Stewart és tsai.: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *74* 271 (1956), 447. old. PMID: [13358242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13358242/).
- [243] A. Stewart és G. W. Kneale: Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. *Lancet* 1 (1970), 1185–8. old. PMID: [4192374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4192374/).
- [244] E. B. Harvey és tsai.: Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *840* 312 (1985), 541–5. old. PMID: [3969117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3969117/).
- [245] R. Wakeford: Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat. Prot. Dosimetry* 132 (2008), 166–74. old. PMID: [18922822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18922822/).
- [246] Y. Suzuki és tsai.: 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. old. PMID: [2516221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2516221/).
- [247] J. A. Heddle és tsai.: 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. old. PMID: [6888413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6888413/).
- [248] S. Sommer és tsai.: Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020). PMID: [32102335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102335/).
- [249] C. T. Inglut és tsai.: Immunological and Toxicological Considerations for the Design of Liposomes. *Nanomaterials* 10 (2020). PMID: [31978968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978968/).
- [250] D. Baltimore: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *1264* 226 (1970), 1209–11. old. PMID: [4316300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4316300/).

- [251] S. Spiegelman és tsai.: Characterization of the products of RNA-directed DNA polymerases in oncogenic RNA viruses. *Nature* 227 (1970), 563–7. old. PMID: [4317039](#).
- [252] Y. Sakaki és tsai.: 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. old. PMID: [2438081](#).
- [253] P. Klenerman és tsai.: A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *1264* 390 (1997), 298–301. old. PMID: [9384383](#).
- [254] M. B. Geuking és tsai.: Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. *478* 323 (2009), 393–6. old. PMID: [19150848](#).
- [255] C. Esnault és tsai.: Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes. *Nat. Genet.* 24 (2000), 363–7. old. PMID: [10742098](#).
- [256] R. Cordaux és M. A. Batzer: The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nature reviews. Genetics* 10 (2009), 691–703. old. PMID: [19763152](#).
- [257] W. Ding és tsai.: L1 elements, processed pseudogenes and retrogenes in mammalian genomes. *IUBMB Life* 58 (2006), 677–85. old. PMID: [17424906](#).
- [258] I. Ovchinnikov és tsai.: Genomic characterization of recent human LINE-1 insertions: evidence supporting random insertion. *Genome Res.* 11 (2001), 2050–8. old. PMID: [11731495](#).
- [259] C. R. Beck és tsai.: LINE-1 Elements in Structural Variation and Disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 12 (2011), 187–215. old. PMID: [21801021](#).
- [260] J. R. Kemp és M. S. Longworth: Crossing the LINE Toward Genomic Instability: LINE-1 Retrotransposition in Cancer. *Front. Chem.* 3 (2015), 68. old. PMID: [26734601](#).
- [261] S. Kubo és tsai.: L1 retrotransposition in nondividing and primary human somatic cells. *569* 103 (2006), 8036–41. old. PMID: [16698926](#).
- [262] I. Georgiou és tsai.: Retrotransposon RNA expression and evidence for retrotransposition events in human oocytes. *Hum. Mol. Genet.* 18 (2009), 1221–8. old. PMID: [19147684](#).
- [263] V. A. Belyi és tsai.: Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *995* 6 (2010), e1001030. PMID: [20686665](#).
- [264] M. Horie és tsai.: Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *1264* 463 (2010), 84–7. old. PMID: [20054395](#).

- [265] M. Horie és K. Tomonaga: Non-retroviral fossils in vertebrate genomes. *1109* 3 (2011), 1836–48. old. PMID: [22069518](#).
- [266] A. Katzourakis és R. J. Gifford: Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet.* 6 (2010), e1001191. PMID: [21124940](#).
- [267] S. Chiba és tsai.: Widespread endogenization of genome sequences of non-retroviral RNA viruses into plant genomes. *995* 7 (2011), e1002146. PMID: [21779172](#).
- [268] E. V. Koonin: Taming of the shrewd: novel eukaryotic genes from RNA viruses. *BMC Biol.* 8 (2010), 2. old. PMID: [20067611](#).
- [269] H. Liu és tsai.: Widespread horizontal gene transfer from double-stranded RNA viruses to eukaryotic nuclear genomes. *377* 84 (2010), 11876–87. old. PMID: [20810725](#).
- [270] O. Dhellin és tsai.: Functional differences between the human LINE retrotransposon and retroviral reverse transcriptases for in vivo mRNA reverse transcription. *76* 16 (1997), 6590–602. old. PMID: [9351839](#).
- [271] L. Zhang és tsai.: 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](#).
- [272] M. Aldén és tsai.: 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. old. PMID: [35723296](#).
- [273] D. C. Hancks és H. H. Kazazian: Active human retrotransposons: variation and disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 22 (2012), 191–203. old. PMID: [22406018](#).
- [274] M. Palmer és J. Gilthorpe: *COVID-19 mRNA vaccines contain excessive quantities of bacterial DNA: evidence and implications*. 2023. URL: <https://doctors4covidethics.org/covid-19-mrna-vaccines-contain-excessive-quantities-of-bacterial-dna-evidence-and-implications/>.
- [275] P. J. Southern és 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. old. PMID: [6286831](#).
- [276] H. Heller és tsai.: Chromosomal insertion of foreign (adenovirus type 12, plasmid, or bacteriophage lambda) DNA is associated with enhanced methylation of cellular DNA segments. *569* 92 (1995), 5515–9. old. PMID: [7777540](#).

- [277] Z. Wang és tsai.: Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Ther.* 11 (2004), 711–21. old. PMID: [14724672](#).
- [278] N. Van de Water és tsai.: A 20.7 kb deletion within the factor VIII gene associated with LINE-1 element insertion. *Thromb. Haemost.* 79 (1998), 938–42. old. PMID: [9609225](#).
- [279] K. Müller és tsai.: Foreign DNA integration. Genome-wide perturbations of methylation and transcription in the recipient genomes. *J. Biol. Chem.* 276 (2001), 14271–8. old. PMID: [11278495](#).
- [280] F. J. T. Staal és tsai.: Sola dosis facit venenum. Leukemia in gene therapy trials: a question of vectors, inserts and dosage? *Leukemia* 22 (2008), 1849–1852. old. PMID: [18769449](#).
- [281] S. Hacein-Bey-Abina és tsai.: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J. Clin. Invest.* 118 (2008), 3132–42. old. PMID: [18688285](#).
- [282] R. Sipehia és 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. old. PMID: [7669041](#).
- [283] M. Takahashi és tsai.: Transformation of MC3T3-E1 cells following stress and transfection with pSV2neo plasmid. *Anticancer Res.* 22 (2002), 585–98. old. PMID: [12014626](#).
- [284] C. H. Miao és tsai.: Long-term and therapeutic-level hepatic gene expression of human factor IX after naked plasmid transfer in vivo. *Mol. Ther.* 3 (2001), 947–57. old. PMID: [11407909](#).
- [285] X. Ye és tsai.: 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. old. PMID: [12871546](#).
- [286] A. Ehrhardt és tsai.: Episomal persistence of recombinant adenoviral vector genomes during the cell cycle in vivo. *377 77* (2003), 7689–95. old. PMID: [12805471](#).
- [287] Y. Q. Li és tsai.: [The function of T7 promoter as cis-acting elements for polymerase II in eukaryotic cell]. *Yi Chuan Xue Bao* 27 (2000), 455–61. old. PMID: [10979193](#).
- [288] 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-pfizer-biontech-et.html>.
- [289] E. Mathieu és tsai.: A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat. Hum. Behav.* 5 (2021), 947–953. old. PMID: [33972767](#).

- [290] H. Cheng és tsai.: Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Phase III Trials: A Meta-Analysis. 1875 9 (2021). PMID: [34206032](#).
- [291] H. Kouhpayeh és H. Ansari: Adverse events following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 109 (2022), 108906. old. PMID: [35671640](#).
- [292] J. Fraiman és tsai.: Serious Adverse Events of Special Interest Following mRNA Vaccination in Randomized Trials. *SSRN* (2022). URL: <https://ssrn.com/abstract=4125239>.
- [293] Food és D. Administration: *Emergency Use Authorization for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Review Memo*. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/144416/download>.
- [294] H.-L. Wong és tsai.: Surveillance of COVID-19 vaccine safety among elderly persons aged 65 years and older. *Vaccine* 41 (2023), 532–539. old. PMID: [36496287](#).
- [295] N. V. Center: *Search the VAERS Database*. 2023. URL: <https://medalerts.org/vaersdb/index.php>.
- [296] E. Romero és tsai.: Safety of mRNA Vaccines Administered During the First Twenty-Four Months of the International COVID-19 Vaccination Program. *IJVTPr* 3 (2023), 891–910. old. DOI: [10.56098/ijvtpr.v3i1.70](#).
- [297] D. Montano: Frequency and Associations of Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines Reported to Pharmacovigilance Systems in the European Union and the United States. *Frontiers in public health* 9 (2022), 756633. old. PMID: [35186864](#).
- [298] N. Barda és tsai.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. 840 385 (2021), 1078–1090. old. PMID: [34432976](#).
- [299] J. Montgomery és tsai.: Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 6 (2021), 1202–1206. old. PMID: [34185045](#).
- [300] K. Jablonowski és B. S. Hooker: Delayed Vigilance: A comment on myocarditis in association with the COVID-19 injections. 2046 2 (2022). DOI: [10.56098/ijvtpr.v2i2.61](#).
- [301] Food és 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>.

- [302] C. for Disease Control: *CDC Director Statement on Pfizer's Use of COVID-19 Vaccine in Adolescents Age 12 and Older*. 2021. URL: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0512-advisory-committee-signing.html>.
- [303] 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>.
- [304] M. E. Oster és tsai.: Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA* 327 (2022), 331–340. old. PMID: 35076665.
- [305] M. Li és tsai.: Myocarditis and Pericarditis following COVID-19 Vaccination: Inequalities in Age and Vaccine Types. *J. Pers. Med.* 11 (2021). PMID: 34834458.
- [306] W. Straus és tsai.: Analysis of Myocarditis Among 252 Million mRNA-1273 Recipients Worldwide. *150* 76 (2023), e544–e552. PMID: 35666513.
- [307] G. Witberg és tsai.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 2132–2139. old. PMID: 34614329.
- [308] A. Krug és tsai.: BNT162b2 Vaccine-Associated Myo/Pericarditis in Adolescents: A Stratified Risk-Benefit Analysis. *15* 52 (2022), e13759. PMID: 35156705.
- [309] G. T. Chua és tsai.: Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. *150* 75 (2022), 673–681. old. PMID: 34849657.
- [310] M. S. Kim és tsai.: Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. *J. Med. Virol.* 94 (2022), 1085–1095. old. PMID: 34709664.
- [311] C. L. F. Sun és tsai.: Increased emergency cardiovascular events among under-40 population in Israel during vaccine rollout and third COVID-19 wave. *Sci. Rep.* 12 (2022), 6978. old. PMID: 35484304.
- [312] Ø. Karlstad és tsai.: SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *2187* 7 (2022), 600–612. old. PMID: 35442390.
- [313] D. Mevorach és tsai.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *840* 385 (2021), 2140–2149. old. PMID: 34614328.
- [314] F. T. T. Lai és tsai.: 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. old. PMID: 35254219.

- [315] F. T. T. Lai és tsai.: 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. old. PMID: [35073155](#).
- [316] K. Goddard és tsai.: Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. *1400* 40 (2022), 5153–5159. old. PMID: [35902278](#).
- [317] A. Simone és tsai.: Acute myocarditis following a third dose of COVID-19 mRNA vaccination in adults. *Int. J. Cardiol.* 365 (2022), 41–43. old. PMID: [35870635](#).
- [318] M. Massari és tsai.: 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](#).
- [319] M. Patone és tsai.: Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation* 146 (2022), 743–754. old. PMID: [35993236](#).
- [320] stuff: Myocarditis. 2022. URL: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22129-myocarditis>.
- [321] O. Tuvali és tsai.: The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J. Clin. Med.* 11 (2022). PMID: [35456309](#).
- [322] T. M. Tu és tsai.: 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](#).
- [323] J. Hippisley-Cox és tsai.: Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *1329* 374 (2021), n1931. PMID: [34446426](#).
- [324] J. D. Berild és tsai.: Analysis of Thromboembolic and Thrombocytopenic Events After the AZD1222, BNT162b2, and MRNA-1273 COVID-19 Vaccines in 3 Nordic Countries. *1840* 5 (2022), e2217375. PMID: [35699955](#).
- [325] S. Dutta és tsai.: Analysis of Neurological Adverse Events Reported in VigiBase From COVID-19 Vaccines. *1874* 14 (2022), e21376. PMID: [35198288](#).
- [326] R. Hosseini és N. Askari: A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination. *Eur. J. Med. Res.* 28 (2023), 102. old. PMID: [36841774](#).
- [327] M. Patone és tsai.: Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 27 (2021), 2144–2153. old. PMID: [34697502](#).

- [328] K. Sato és tsai.: Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. *Int. J. Infect. Dis.* 111 (2021), 310–312. old. PMID: [34492394](#).
- [329] R. Shibli és tsai.: 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. old. PMID: [34751262](#).
- [330] Anonymous: *Prednisone*. 2023. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/prednisone>.
- [331] E. Y. F. Wan és tsai.: 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](#).
- [332] Y.-H. Lai és tsai.: Peripheral Nervous System Adverse Events after the Administration of mRNA Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Large-Scale Studies. *1875* 10 (2022). PMID: [36560584](#).
- [333] Y. Yanir és tsai.: 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. old. PMID: [35201275](#).
- [334] M. Hertel és tsai.: Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. *720* 36 (2022), 1342–1348. old. PMID: [35470920](#).
- [335] E. Y. F. Wan és tsai.: Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A self-controlled case series and nested case-control study. *Lancet Reg. Health West. Pac.* 21 (2022), 100393. old. PMID: [35128500](#).
- [336] F. P. Polack és tsai.: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *840* 383 (2020), 2603–2615. old. DOI: [10.1056/nejmoa2034577](#).
- [337] L. R. Baden és tsai.: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *840* 384 (2021), 403–416. old. PMID: [33378609](#).
- [338] *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>.
- [339] 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>.
- [340] P. Inc.: *Comirnaty package insert*. 2022. URL: <https://www.fda.gov/media/154834/download>.

- [341] M. Inc.: *Spikevax package insert*. 2022. URL: <https://www.fda.gov/media/155675/download>.
- [342] C. for Disease Control: *Covid-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding*. 2022. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.
- [343] 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>.
- [344] J. A. Thorp és tsai.: COVID-19 Vaccines: The Impact on Pregnancy Outcomes and Menstrual Function. *J. Am. Phys. Surg.* 28 (2023), 28–34. old. URL: <https://www.jpands.org/vol28no1/thorp.pdf>.
- [345] VAERS interface at CDC WONDER: *Data as of April 7, 2023, retrieved using search terms “Infertility” and “Spontaneous Abortion” for “COVID-19 Vaccine” and “All Vaccine Products” in “All Territories.”* 2023. URL: <https://wonder.cdc.gov/vaers.html>.
- [346] A. Mascolo és tsai.: Maternal, fetal and neonatal outcomes among pregnant women receiving COVID-19 vaccination: The preg-co-vax study. *Front. Immunol.* 13 (2022), 965171. old. PMID: 36263025.
- [347] K. M. N. Lee és tsai.: Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci. Adv.* 8 (2022). DOI: 10.1126/sciadv.abm7201.
- [348] T. Parotto és tsai.: COVID-19 and the surge in Decidual Cast Shedding. *The Gazette of Medical Sciences* 3 (2022), 107–117. old. DOI: 10.46766/thejms.pubheal.22041401.
- [349] M. DeSilva és tsai.: Evaluation of Acute Adverse Events after Covid-19 Vaccination during Pregnancy. *840 387* (2022), 187–189. old. PMID: 35731916.
- [350] M. Sadarangani és tsai.: Safety of COVID-19 vaccines in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) network cohort study. *492 22* (2022), 1553–1564. old. PMID: 35964614.
- [351] A. Dick és tsai.: Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy-obstetric outcomes from a large cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 22 (2022), 166. old. PMID: 35227233.
- [352] A. Dick és tsai.: Safety of third SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 4 (2022), 100637. old. PMID: 35398583.

- [353] I. Gat és tsai.: Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. *Andrology* (2022). PMID: [35713410](#).
- [354] C. for Disease Control: *Ensuring COVID-19 Vaccine Safety in the US*. 2022. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety.html>.
- [355] M. Skidmore: COVID-19 Illness and Vaccination Experiences in Social Circles Affect COVID-19 Vaccination Decisions. *Sci. Publ. Health Pol. Law* 4 (2023), 208–226. old. URL: https://www.publichealthpolicyjournal.com/_files/ugd/adf864_4c3afc4436234a96aa1f60bb6e677719.pdf.
- [356] È. Dubé és tsai.: Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health. *Annu. Rev. Public Health* 42 (2021), 175–191. old. PMID: [33798403](#).
- [357] P. Hyland és tsai.: Resistance to COVID-19 vaccination has increased in Ireland and the United Kingdom during the pandemic. *Public Health* 195 (2021), 54–56. old. PMID: [34052508](#).
- [358] S. E. Kreps és tsai.: The Relationship between US Adults’ Misconceptions about COVID-19 Vaccines and Vaccination Preferences. *1875* 9 (2021). PMID: [34452025](#).
- [359] T. Yoda és H. Katsuyama: Willingness to Receive COVID-19 Vaccination in Japan. *Vaccines* 9 (2021). PMID: [33466675](#).
- [360] V. N. Gamble: A legacy of distrust: African Americans and medical research. *Am. J. Prev. Med.* 9 (1993), 35–8. old. PMID: [8123285](#).
- [361] H. Ealy és tsai.: COVID-19 Data Collection, Comorbidity & Federal Law: A Historical Retrospective. *1948* 2 (2020), 4–22. old. URL: https://www.publichealthpolicyjournal.com/_files/ugd/adf864_165a103206974fdbb14ada6bf8af1541.pdf.
- [362] M. Skidmore: *Supplementary Materials for article “COVID-19 Illness and Vaccination Experiences in Social Circles Affect COVID-19 Vaccination Decisions”*. 2023. URL: <https://archive.org/details/skidmore-supplementary>.
- [363] Anonymous: *United States Census Bureau—About Educational Attainment*. 2021. URL: <https://www.census.gov/topics/education/educational-attainment/about.html>.
- [364] Anonymous: *VAERS Summary for COVID-19 Vaccines through 01/14/2022*. 2022. URL: <https://vaersanalysis.info/2022/01/21/vaers-summary-for-covid-19-vaccines-through-01-14-2022/>.

- [365] S. Bucholtz: Urban. Suburban. Rural. How do households describe where they live? *PD R Edge* (2020). URL: <https://www.huduser.gov/portal/pdredge/pdr-edge-frm-asst-sec-080320.html>.
- [366] M. Heron: Deaths: Leading Causes for 2019. *Natl. Vital Stat. Rep.* 70 (2021), 1-114. old. PMID: 34520342.
- [367] S. Anderson: *CBER Plans for Monitoring COVID-19 Vaccine Safety and Effectiveness*. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/143557/download>.
- [368] Anonymous: *Cumulative Analysis of Post-Authorization Adverse Event Reports of PF-07302048 (BN162B2) Received Through 28-Feb-2021*. 2021. URL: <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>.
- [369] J. Stiller és R. Dunbar: Perspective-taking and memory capacity predict social network size. 29 (2007), 93-104. old. dor: 10.1016/j.socnet.2006.04.001.
- [370] T. Nguyen és tsai.: Acceptance of a pandemic influenza vaccine: a systematic review of surveys of the general public. *Infect. Drug Resist.* 4 (2011), 197-207. old. PMID: 22114512.
- [371] C. Prematunge és tsai.: Factors influencing pandemic influenza vaccination of healthcare workers—a systematic review. *1400* 30 (2012), 4733-43. old. PMID: 22643216.
- [372] Anonymous: *United States Census Bureau—Quick facts*. 2022. URL: <https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/PST045221>.
- [373] A. Bendau és tsai.: COVID-19 vaccine hesitancy and related fears and anxiety. 927 97 (2021), 107724. old. PMID: 33951558.
- [374] C. Luo és tsai.: Intention to COVID-19 vaccination and associated factors among health care workers: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *American journal of infection control* 49 (2021), 1295-1304. old. PMID: 34273461.
- [375] P. Duesberg: *Infectious AIDS: Have We Been Misled?* North Atlantic Books, 1995. URL: <https://www.duesberg.com/books/pdbinfaids.html>.
- [376] P. Duesberg: *Inventing the AIDS Virus*. Regnery Publishing, 1996. URL: https://www.researchgate.net/publication/261948355_Inventing_the_AIDS_Virus.
- [377] D. J. DeNoon: *50,000 New HIV Infections Each Year in U.S.* 2011. URL: <https://www.webmd.com/hiv-aids/news/20110803/50000-new-hiv-infections-each-year-in-us>.

- [378] J. Prejean és tsai.: Estimated HIV incidence in the United States, 2006-2009. 274 6 (2011), e17502. PMID: [21826193](#).
- [379] D. Rasnick: *Constant 1 million HIV+ in the USA 1986-2019*. 2019. URL: <http://www.davidrasnick.com/aids/constant-one-million-hiv.html>.
- [380] Anonymous: A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. 1889 31 (1982), 305-7. old. PMID: [6811844](#).
- [381] I. Young: *The Poppers Story: the Rise and Fall and Rise of the 'Gay Drug'*. 1995. URL: <https://duesberg.com/articles/iypoppers.html>.
- [382] J. Lauritsen: *The AIDS war: propaganda, profiteering and genocide from the medical-industrial complex*. Asklepios, New York, 1993. URL: <http://www.paganpressbooks.com/jp1/TAW-1.PDF>.
- [383] 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>.
- [384] 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>.
- [385] D. Rasnick: *Is AIDS or even HIV Sexually Transmitted? Debate in the BMJ & JAIDS 2001-2004*. 2005. URL: <https://archive.org/details/rasnick-2005>.
- [386] M. Guliyev és tsai.: Human endogenous retrovirus-H insertion screening. *Mol. Med. Rep.* 7 (2013), 1305-9. old. PMID: [23358623](#).
- [387] N. S. Padian és tsai.: Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. *Am. J. Epidemiol.* 146 (1997), 350-7. old. PMID: [9270414](#).
- [388] D. Gisselquist és tsai.: HIV infections in sub-Saharan Africa not explained by sexual or vertical transmission. 2247 13 (2002), 657-66. old. PMID: [12396534](#).
- [389] J. A. Jacquez és tsai.: Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1988 7 (1994), 1169-84. old. PMID: [7932084](#).
- [390] R. Root-Bernstein: *Rethinking AIDS: the tagic cost of premature consensus*. The Free Press/Macmillan, 1993. URL: <http://www.duesberg.com/subject/rbbrethink.html>.

- [391] H. Miller és tsai.: *AIDS: The Second Decade*. National Academies Press (US), 1990. PMID: [25144007](#).
- [392] S. Barton és tsai.: HTLV-III antibody in prostitutes. 74 326 (1985), 1424. old. PMID: [2867414](#).
- [393] S. Day és tsai.: Prostitute women and public health. 1329 297 (1988), 1585. old. PMID: [3147086](#).
- [394] K. C. Hyams és tsai.: HIV infection in a non-drug abusing prostitute population. *Scand J Infect Dis* 21 (1989), 353–4. old. PMID: [2756346](#).
- [395] W. Kopp és E. Dangl-Erlach: [HTLV-III monitoring in prostitutes in Vienna]. *Wien. Klin. Wochenschr.* 98 (1986), 695–8. old. PMID: [3466478](#).
- [396] R. Lüthy és tsai.: Prevalence of HIV antibodies among prostitutes in Zürich, Switzerland. *Klin. Wochenschr.* 65 (1987), 287–8. old. PMID: [3495694](#).
- [397] E. Burkett: *Is HIV guilty?* 1990. URL: <https://archive.org/details/burkett-1990>.
- [398] N. Hodgkinson: *AIDS: can we be positive?* 1992. URL: <https://archive.org/details/hodgkinson-1992>.
- [399] P. Pradhan és tsai.: 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](#).
- [400] 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/>.
- [401] C. Kline: *Department of Health & Human Services / Media Alert*. 1987. URL: <http://www.duesberg.com/about/hhsalert.html>.
- [402] P. H. Duesberg: Retroviruses as carcinogens and pathogens: expectations and reality. *Cancer Res.* 47 (1987), 1199–220. old. PMID: [3028606](#).
- [403] Anonymous: *WHO Workshop on AIDS in Central Africa; Bangui, Central African Republic 22 To 25 October 1985*. 1985. URL: <https://archive.org/details/who-1985>.
- [404] D. Rasnick és C. Fiala: *But—what about Africa?* 2003. URL: <https://www.althea1.org/statistics/africar&f.htm>.
- [405] D. Rasnick és C. Fiala: *But—what about Africa? Update (2006)*. 2006. URL: <https://archive.org/details/rasnick-2006>.
- [406] Anonymous: *Uganda Population and Housing Census 2002*. 2002. URL: <https://www.parliament.go.ug/cm1s/browser?id=73df60ae-3c3b-459c-a315-292c4f9d600b%3B1.0>.

- [407] Anonymous: Global situation of the HIV/AIDS pandemic, end 2001. Part I. *Wkly Epidemiol Rec* 76 (2001), 381–6. old. PMID: [11775288](#).
- [408] Anonymous: *Presidential AIDS Advisory Panel Report*. 2001. URL: <https://archive.org/details/presidential-2001>.
- [409] P. H. Duesberg és tsai.: AIDS since 1984: no evidence for a new, viral epidemic—not even in Africa. *Ital. J. Anat. Embryol.* 116 (2011), 73–92. old. PMID: [22303636](#).
- [410] Anonymous: The Durban Declaration. *1264 406* (2000), 15–6. old. PMID: [10894520](#).
- [411] S. Mhlongo és tsai.: 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. old. PMID: [12935393](#).
- [412] Anonymous: *Report / National HIV and Syphilis Prevalence Survey South Africa 2006*. 2006. URL: <https://archive.org/details/south-africa-2006>.

Ábrák jegyzéke

1.1. Az összes halálozási ok szerinti halálozás napok szerint Franciaországban (a tengerentúli területeket is beleértve) márciustól júniusig a 2018-as, 2019-es és 2020-as években	3
2.1. A vírusszaporodás és a fehérje kifejeződésének áttekintése (egyszerűsítve)	7
2.2. A normál transzláció és retro vírus transzlációjának összehasonlítása	9
2.3. A nem burkolt és burkolt vírusok sejtbe jutása . . .	11
2.4. Antivirális immunválasz hatásmechanizmusok . . .	13
2.5. A komplement membránt támadó komplexek pórusokat képeznek a vörösvértesteken	16
2.6. Az MHC1-hez kötött fehérje-fragmentumok és a citotoxikus T-sejtek receptorainak „zár- és kulcs” kölcsönhatása	19
2.7. Az antitesttermelés aktiválása	21
2.8. A T-limfociták klonális szelekciója	23
2.9. Szérum antitestválaszok az elsődleges és másodlagos vírusfertőzésre	25
2.10. SARS-CoV-2 antitestek a COVID-19 betegek szérumban	26
2.11. SARS-CoV-2 fertőzés által kiváltott keresztreaktív IgG antitestek	27
2.12. A génalapú vakcinák hatásmechanizmusai	37
2.13. A Pfizer klinikai vizsgálataiban elkövetett csalás bizonyítékai	40
3.1. Hogyan károsítják az mRNS-vakcinák az ereket és okoznak véralvadást	43

3.2. Az mRNA-vakcinák az immunrendszer radarja alatt repülnek, azaz az LNP-be csomagolt mRNA-eket az immunrendszer nem veszi észre	47
4.1. Egészséges májszövet (HE-festés)	57
4.2. Az immunhisztokémia vázlatos ábrázolása	58
4.3. A spike fehérje vakcina által kiváltott expressziójának kimutatása immunhisztokémiai módszerrel	61
4.4. A kis és nagy erek vaszkulitisze	62
4.5. Vérrögök a tüdőszövetben	64
4.6. IgA nefropátia az mRNA vakcinázást követően	66
4.7. Szívizom biopsziák egy szívizomgyulladásos esetből az mRNA vakcinázást követően	67
4.8. Az mRNA-vakcinációt követő, gyorslefolysú, végzetes szívizomgyulladás esete (szövettani vizsgálat a boncolás után)	69
4.9. Egészséges tüdőszövet és tüdőalveolitisz mRNA vakcinázást követően.	70
4.10. Nekrotizáló agyvelőgyulladás esete mRNA vakcinázást követően	73
4.11. Autoimmun jellegű hepatitisz mRNA-vakcinációt követően	79
4.12. A lép vakcina által kiváltott vasculitise	81
5.1. Az mRNA lipid nanorészecske szerkezete	84
5.2. A Pfizer és a Moderna COVID-19 vakcinákban található szintetikus lipidek molekulászerkezete	85
5.3. Hogyan szerzik meg a vakcina lipid nanorészecskék „biomolekuláris koronájukat“	86
5.4. A lipoproteinek receptor által közvetített endocitózisa.	87
5.5. Az mRNA-vakcinarészecskék sorsa a sejten belül	88
5.6. Egy DNS/lipid nanorészecske és az endoszóma membránjának összeolvadása a lipidmolekulák közötti elektrosztatikus erők hatására	90
5.7. A Pfizer/BioNTech vakcinával azonos lipidösszetételű mRNA-vakcina modell szervi eloszlása patkányokban	93

5.8.	A Pfizer COVID-19 vakcinában található két szintetikus lipid májszöveti szintjének időbeli alakulása intravénás injekció beadása után	98
5.9.	A nemkívánatos események előfordulási számarányának tételenkénti változékonysága	108
6.1.	Hogyan másolhat a LINE-1 retrotranszpozon egy vakcina mRNS-t DNS-be és illesztheti be a gazdasejt genomjába	114
6.2.	A Pfizer vakcina által kódolt tüskefehérje gén másolatainak kimutatása egy emberi májsejtvonal sejt DNS-ében	116
7.1.	A VAERS-hez 2020 decembere és 2021 augusztusa között bejelentett, COVID-19 mRNS vakcinázást követő szívizomgyulladásos esetek száma a vakcinázás . .	130
8.1.	A COVID-19 megbetegedések halálos áldozatai, a COVID-19 oltások halálos áldozatai a felmérés szerint, illetve a várható halálesetek halálos áldozatainak száma.	156
9.1.	Farr törvénye az akut fertőző betegségekről, és ehhez képest a HIV-fertőzések nagyon eltérő hosszútávú trendje az Egyesült Államok lakosságában	181
9.2.	Dühös HIV-pozitív emberek 2000. július 14. és 20. között a dél-afrikai Durbanban felvonulnak, hogy tiltakozzanak azok ellen a tudósok ellen, akik meg merik kérdőjelezni, hogy az AIDS-et a HIV okozza	191
9.3.	Negatív korreláció a HIV és a szifilisz előfordulása között Dél-Afrikában	195

Táblázatok jegyzéke

5.1. A radioaktivitás átlagos koncentrációja (nemek együttesen) a szövetekben és a vérben egy egyszeri 50 µg mRNS/patkány intramuszkuláris dózis után	92
7.1. A COVID-19 vakcinák relatív halálozási és megbetegedési kockázata az influenza elleni vakcinákkal összehasonlítva	127
8.1. A felmérésben résztvevők demográfiai jellemzői az amerikai népszámlálással és az Amerikai Lakhatási Felmérés (American Housing Survey) 2020 adataival összehasonlítva	154
8.2. A COVID-19 egészségügyi felmérés legfontosabb összefoglaló statisztikái	158
8.3. Logit regresszió a COVID-19 oltás és a szociális kör oltás mellékhatásaira vonatkozóan	162
8.4. Összefoglaló statisztikák az egészségügyi problémákra vonatkozóan a szociális körökben	165