“ESPIGOPATÍA”: LA PROTEÍNA DE LA ESPIGA DE COVID-19 ES PATÓGENA, TANTO DEL ARNm DEL VIRUS COMO DE LA VACUNA

AUTORES :

Peter I Parry [1,2,*] , Astrid Lefringhausen [3] , Conny Turni [4] , Christopher J. Neil [5] , Robyn Cosford [3] , Nicholas J. Hudson [6] , Julián Gillespie [3]

1 Children's Health Research Clinical Unit, Faculty of Medicine, The University of Queensland, South Brisbane, QLD 4101, Australia.
2 Department of Psychiatry, College of Medicine and Public Health, Flinders University, Bedford Park, SA 5042, Australia.
3 Children's Health Defence (Australia Chapter), Huskisson, NSW 2540, Australia.
4 Microbiology Research, QAAFI (Queensland Alliance for Agriculture and Food Innovation), The University of Queensland, St. Lucia, QLD 4072, Australia.
5 Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, VIC 3010, Australia.
6 School of Agriculture and Food Science, The University of Queensland, Brisbane, QLD 4072, Australia.

doi.org/10.55634/4.3.7

RRESUMEN:

La pandemia de COVID-19 causó numerosas enfermedades, numerosas muertes y una profunda perturbación social. La producción de vacunas seguras y eficaces fue un objetivo clave de salud pública. Lamentablemente, las altas tasas sin precedentes de eventos adversos han eclipsado los beneficios. Esta revisión narrativa en dos partes presenta evidencia de los daños generalizados de las nuevas vacunas de ARNm y ADN adenovectorial contra la COVID-19, y es novedosa al intentar proporcionar una visión general exhaustiva de los daños derivados de la nueva tecnología en vacunas que dependía de células humanas que producían un antígeno extraño con evidencia de patogenicidad. Este primer artículo explora datos revisados por pares que contradicen la narrativa de "seguridad y eficacia" asociada a estas nuevas tecnologías. La patogenicidad de la proteína Spike, denominada "espiguopatía", ya sea del virus SARS-CoV-2 o producida por códigos genéticos de vacunas, similar a un "virus sintético", se comprende cada vez más en términos de biología molecular y fisiopatología. La transfección farmacocinética a través de tejidos corporales distantes del lugar de la inyección mediante nanopartículas lipídicas o vectores virales portadores implica que la «espigopatía» puede afectar a numerosos órganos. Las propiedades inflamatorias de las nanopartículas utilizadas para transportar el ARNm; la N1-metilpseudouridina empleada para prolongar la función del ARNm sintético; la biodistribución generalizada de los códigos de ARNm y ADN y las proteínas de espiga traducidas, y la autoinmunidad mediante la producción humana de proteínas extrañas, contribuyen a los efectos nocivos. Este artículo analiza los efectos autoinmunes, cardiovasculares, neurológicos, los posibles efectos oncológicos y la evidencia de autopsias sobre la espigopatía. Con la planificación de numerosas tecnologías terapéuticas basadas en genes, es necesaria y oportuna una reevaluación.

PALABRAS CLAVE:

Proteína de espiga, patología, transfección, biodistribución, nanopartículas lipídicas, autopsia, inflamación, farmacovigilancia, COVID-19, vacunas de ARNm

1. INTRODUCCIÓN

En esta revisión narrativa, examinamos la evidencia sólida de una contranarrativa al mensaje de "seguridad y eficacia" que ha acompañado a las nuevas vacunas contra la COVID-19, que se desarrollaron a "velocidad

vertiginosa" con grandes esperanzas de poner fin a la pandemia.

Esta evidencia se ha acumulado y ha mermado el optimismo inicial. Las implicaciones para el reconocimiento de diagnósticos relacionados con las vacunas y la necesidad de terapias son importantes para todos los profesionales de la salud y muchos investigadores científicos.

Las áreas problemáticas clave parecen ser (1) la toxicidad de la proteína de pico, tanto del virus como también cuando es producida por códigos genéticos en las nuevas vacunas de ARNm y ADN adenovectorial contra la COVID-19 [1 , 2], de ahí el nuevo término "espiguopatía"; (2) las propiedades inflamatorias de ciertas nanopartículas lipídicas utilizadas para transportar el ARNm [3]; (3) la N1-metilpseudouridina en el ARNm sintético que causa una acción duradera [4]; (4) la biodistribución generalizada de los códigos de ARNm [5] y ADN [6 , 7] a través de las matrices transportadoras de nanopartículas lipídicas y vectores virales, respectivamente, y (5) el problema de las células humanas que producen una proteína extraña en nuestros ribosomas que puede generar autoinmunidad [8 , 9].

La aparición del SARS-CoV-2 a finales de 2019 y la enfermedad asociada de la COVID-19, declarada en marzo de 2020 como pandemia mundial por la OMS, ha causado mucha enfermedad y muchas muertes en ancianos y personas en riesgo, y ha perturbado gravemente la sociedad. Una revisión bibliográfica general de las publicaciones entre diciembre de 2019 y agosto de 2021 reveló que el mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 estaba asociado con enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades renales crónicas [10]. La producción de vacunas seguras y eficaces para detener la pandemia de COVID-19 fue una de las intervenciones de salud pública más importantes. Se han desarrollado muchas vacunas contra la COVID-19 en todo el mundo. En las naciones no occidentales, la mayoría de las vacunas han utilizado tecnologías tradicionales basadas en proteínas o virus inactivados. Las vacunas de ARNm y adenovectorADN han sido producidas por grandes compañías farmacéuticas y favorecidas por los reguladores en la mayoría de las naciones occidentales. Se ha afirmado ampliamente que estas vacunas han salvado millones de vidas. Se han tenido sinceras esperanzas en esta narrativa. Pero esta creencia se basa en gran medida en estimaciones tempranas de modelos de tasa de mortalidad por infección (IFR) y en afirmaciones de eficacia de Pfizer, Moderna, AstraZeneca y Janssen, que han sido socavadas por nuevos datos.

El uso de vacunas genéticas ha generado controversia, y este artículo explora las razones. Para satisfacer el deseo generalizado de vacunas seguras y eficaces, la tecnología genética ofrece una producción rápida. Esta esperanza quizás haya influido en gran parte de la literatura publicada, así como en la narrativa mediática. Un tema central ha sido la creciente evidencia de los efectos patógenos de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, ya sea como parte del virus o producida por los códigos genéticos de las vacunas de ARNm y ADN adenovectorial.

El objetivo de esta revisión narrativa es presentar una descripción exhaustiva de la patogenicidad del antígeno, la biodistribución de los códigos genéticos del antígeno en el organismo, su naturaleza modificada de larga duración, en particular con las vacunas de ARNm, y la literatura y los datos que muestran los efectos adversos que cabría esperar de dicha biodistribución y producción celular de un antígeno extraño. La revisión presenta un caso de aplicación prematura de la tecnología de terapia génica experimental a la vacunación masiva pública, así como cuestiones éticas y regulatorias que requieren análisis y reformas antes de la próxima pandemia.Un aspecto central de las decisiones sobre consentimiento informado individual y las políticas de salud pública es la ponderación de los riesgos de una enfermedad frente a los riesgos y los posibles beneficios de una intervención. Dados los riesgos de las nuevas vacunas contra la COVID-19 basadas en genes, ¿valieron la pena dada la gravedad de la infección por SARS-CoV-2? Abordamos primero los riesgos de la COVID-19.

2. MODELADO DE COVID-19 VERSUS DATOS DEL MUNDO REAL

Es evidente que la cepa original de Wuhan y las variantes tempranas del SARS-CoV-2 en 2020 fueron más patógenas que las variantes posteriores. Esto es consistente con la típica evolución adaptativa viral a cepas más infecciosas pero menos patógenas, un fenómeno natural que es afortunado para la humanidad. La afirmación de que las vacunas contra la COVID-19 han salvado muchos millones de vidas se basa en un modelo basado en las tasas de letalidad (CFR) en China en febrero de 2020 publicado por Verity et al. en The Lancet [11].

Los autores estimaron una CFR del 6,4% (5,7–7,2) en los mayores de 60 años y "hasta el 13,4% (11,2–15,9) en los mayores de 80 años... con una tasa de letalidad por infección general para China del 0,66% (0,39–1,33)" (resumen). Afortunadamente, el virus mutó y estas predicciones del modelo no se materializaron a medida que la pandemia se desarrollaba durante los tres años siguientes.

Las vacunas contra la COVID-19 han salvado vidas, pero no está claro cuántas. La afirmación de millones de vidas salvadas por las vacunas genéticas contra la COVID-19 se basó en parte en la suposición de que las vacunas contra la COVID-19 protegían contra la infección y la transmisión, lo cual no era así porque la inmunidad sistémica a los virus respiratorios no es tan efectiva como la inmunidad mucosa contra la infección, y debido a la continua evolución de las variantes, quizás en parte impulsada por la evasión adaptativa de los anticuerpos inducidos por la vacuna. Pfizer admitió que su ensayo clínico de fase 3 [12] no analizó la transmisión viral [13]. Sin embargo, las presunciones de eficacia han sido sustentadas por los modeladores de la COVID-19 y reiteradas por las autoridades sanitarias, las publicaciones médicas y los medios de comunicación. Así lo demuestran Watson et al. (2022) en “Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study”, publicado en The Lancet Infectious Diseases [14]. Los autores estiman que se salvaron alrededor de 14,4 millones de vidas gracias a los beneficios de la vacunación, que incluyen la protección contra la infección y la transmisión, ambos ahora reconocidos como infundados. Esta estimación supuesta de Watson et al. persiste como un hecho aceptado, mientras que los datos de la tasa de letalidad por infección (IFR) en el mundo real contradicen la necesidad de la vacunación en personas no ancianas.Brevemente, Roussel et al. a principios de 2020 presentaron un análisis estadísticamente significativo que comparaba la tasa de letalidad del SARS-CoV-2 con coronavirus anteriores y enfermedades similares a la gripe: En los países de la OCDE, la tasa de mortalidad del SARS-CoV-2 (1,3%) no fue significativamente diferente de la de los coronavirus comunes identificados en los hospitales públicos de Marsella, Francia (0,8%; p = 0,11) [15]. Si el modelo se hubiera basado en estos datos unos meses después de los datos chinos iniciales, se habrían realizado proyecciones diferentes, más acordes con las estadísticas de mortalidad eventuales, incluso en 2020 antes de la disponibilidad de cualquier vacuna.

En 2022, en un artículo titulado «La previsión de la COVID-19 ha fracasado», Ioannidis et al. criticaron los modelos que ignoraron las bajas tasas de inflación de la primera mitad de 2020 [16]. Ioannidis et al. señalaron:El fracaso en la predicción de epidemias es un problema antiguo. De hecho, sorprende que la predicción de epidemias haya conservado tanta credibilidad entre los responsables de la toma de decisiones, dado su dudoso historial . Los modelos de gripe porcina predijeron entre 3100 y 65 000 muertes en el Reino Unido (https://www.theguardian.com/uk/2009/jul/16/swine-flu-cases-rise-britain). (Consultado el 2 de junio de 2020). Finalmente, se produjeron 457 muertes (gobierno del Reino Unido, 2009).

Ioannidis et al. examinaron posteriormente numerosos modelos de predicción de COVID-19 en EE. UU. para muertes, hospitalizaciones e ingresos en UCI, destacando los amplios márgenes por los que no alcanzaron sus objetivos. Ioannidis et al. continuaron: A pesar de estos fallos evidentes, los pronósticos epidémicos [de COVID-19] siguieron prosperando, quizás porque las predicciones sumamente erróneas solían carecer de consecuencias graves... Al obtener evidencia sólida sobre las características epidemiológicas de los nuevos brotes, deberían abandonarse los pronósticos inverosímiles y exagerados (Ioannidis, 2020d). De lo contrario, podrían causar más daño que el propio virus.

Las narrativas sociales, una vez arraigadas, se vuelven difíciles de cambiar.Estimaciones precisas de vidas salvadas o perdidas como resultado de las vacunas genéticas contra la COVID-19 habrían requerido estudios a largo plazo en individuos vacunados en comparación con los no vacunados. Pfizer, Moderna, AstraZeneca y Janssen finalmente vacunaron a casi todos los sujetos placebo y, por lo tanto, perdieron su grupo de control. Esto se basó en principios éticos dado el temor a la COVID-19 [17], pero la pérdida de integridad científica al contar solo con ensayos controlados con placebo a corto plazo fue señalada por el Grupo de Expertos Ad Hoc de la OMS sobre los Próximos Pasos para la Evaluación de la COVID-19 (2020) [18].Para compensar este déficit, una organización privada con sede en el Reino Unido, Control Group Cooperative [19], ha recopilado datos desde el lanzamiento de la vacunación contra la COVID-19 y es el único grupo de control a nivel mundial. De esta cohorte no vacunada, 18 497 participaron en una encuesta que informaba sobre las pruebas positivas de COVID-19 y la gravedad de los síntomas entre septiembre de 2021 y febrero de 2022. Una cuarta parte (4636, 25,1 %)

informó haber experimentado una enfermedad sintomática por COVID-19. Los síntomas fueron informados como "leves" por el 14,4 %, "moderados" por el 8,7 % y "graves" por el 2 %. Otros 560 informaron una enfermedad asintomática y de los 5196 con COVID-19, solo 74 (1,4 %) informaron haber asistido al hospital (como pacientes internos o externos) y 21 (0,4 %) estuvieron hospitalizados durante más de 1 semana. Como encuesta autoinformada, las limitaciones incluyeron muertes que pueden no haber sido informadas; No obstante, la cohorte tuvo un mejor desempeño de lo esperado. El grupo fue quizás inusual, ya que el 71% tomó alguna combinación de vitaminas C y D, quercetina, zinc e ivermectina o hidroxicloroquina fuera de indicación, cuando estaban disponibles [20].

En este contexto, los datos sanitarios del Gobierno del Estado de Australia (NSW) de noviembre y diciembre de 2022 [21] (Figura 1 y Figura 2) demuestran que los no vacunados casi no están representados en los datos de hospitalización, mientras que los más vacunados están sobrerrepresentados. La proporción de no vacunados en NSW fue baja, un 3,2 %; sin embargo, la proporción de no vacunados con COVID-19 grave es inferior a esta a finales de 2022, un 2,9 %. Incluso teniendo en cuenta más refuerzos de la vacuna contra la COVID-19 en los ancianos y las personas vulnerables, los datos no sugieren una eficacia significativa contra la hospitalización, el ingreso en la UCI y la muerte, al menos después de la aparición de la cepa Omicron.

Para las semanas 51 y 52 de 2022, los datos del gobierno de NSW documentan cero hospitalizaciones y seis fallecimientos en personas no vacunadas, pero 1415 hospitalizaciones y 82 fallecimientos en personas vacunadas conocidas. NSW Health ya no publica el estado de vacunación. Estos datos no respaldan la premisa de que las vacunas hayan "salvado millones de vidas".

3. CORRESPONDENCIA ENTRE TGA Y EL SENADOR AUSTRALIANO RENNICK

En Australia, la Administración de Productos Terapéuticos (TGA) aprobó provisionalmente las vacunas contra la COVID-19 de Pfizer (Comirnaty, BNT162b2), Moderna (SPIKEVAX, mRNA-1273), AstraZeneca (Vaxzevria, ChAdOx1 nCOV-19) y Janssen (vacuna contra la COVID-19, Ad26.COV2.S) a principios de 2021 [22] y en enero de 2022 añadió la vacuna de Novavax con nanopartículas lipídicas basadas en proteínas (Nuvaxovid, NVX-CoV2373) [23].

indican correlaciones entre más dosis con enfermedad grave por COVID-19 justifica investigación. Ha habido un aumento en la mortalidad por todas las causas contemporáneamente con el lanzamiento de las vacunas basadas en genes de COVID-19 y esto justifica más investigación. Los modelos matemáticos producen números altamente inciertos que predicen el futuro. Estas predicciones pueden politizarse. Para asegurarse de que las predicciones no se conviertan en complementos de una causa política, los modeladores, los tomadores de decisiones y los ciudadanos deben establecer los hechos del mundo real que nos hacen responsables a todos. Si las vacunas contra la COVID-19 son menos eficaces de lo que se esperaba originalmente y posteriormente se afirmó, entonces la toma de decisiones de riesgo/beneficio para el consentimiento informado individual y los cambios en las políticas de salud pública. El grado de daño causado por la nueva tecnología de vacunas basadas en genes podría entonces superar cualquier beneficio. El 16 de diciembre de 2022, el Departamento de Salud de Australia, asesorado por la TGA, respondió a la Pregunta 235 del 21 de noviembre de 2022 del senador Gerard Rennick (Partido Liberal, Queensland) en la Pregunta SQ22-000609 del Comité de Asuntos Comunitarios del Senado. El senador Rennick, cuya oficina parlamentaria ha recibido numerosos testimonios de australianos sobre lesiones causadas por la vacuna contra la COVID-19, preguntó si el propio informe de la TGA [5], que mostraba altas tasas de transfección y expresión ampliamente biodistribuidas de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 basadas en genes, demostraba que las vacunas eran más patógenas que el virus, lo que implicaba una mayor carga de proteína de pico en las células humanas [24]. La TGA respondió:

Existe cierta confusión en torno a la bioquímica y la inmunología. Una mayor tasa de traducción y expresión no se asocia con la patogenicidad, sino que indica una mejor expresión del antígeno (proteína de la espiga). La proteína de la espiga expresada no es un patógeno ni es infecciosa. La proteína de la espiga es solo un componente del coronavirus. Sirve como antígeno para inducir respuestas inmunitarias humorales y celulares contra el virus SARS-CoV-2. Como autores australianos de este artículo, coincidimos con la opinión del TGA de que la proteína de la espiga producida por las vacunas contra la COVID-19 basadas en genes actúa como antígeno para inducir respuestas inmunitarias y no es un patógeno

FIGURA 1. HOSPITALIZACIONES, INGRESOS EN UCI Y FALLECIMIENTOS EN NSW (AUSTRALIA) EN LAS ÚLTIMAS 6 SEMANAS DE 2022, SEGÚN EL ESTADO DE VACUNACIÓN. NSW HEALTH.

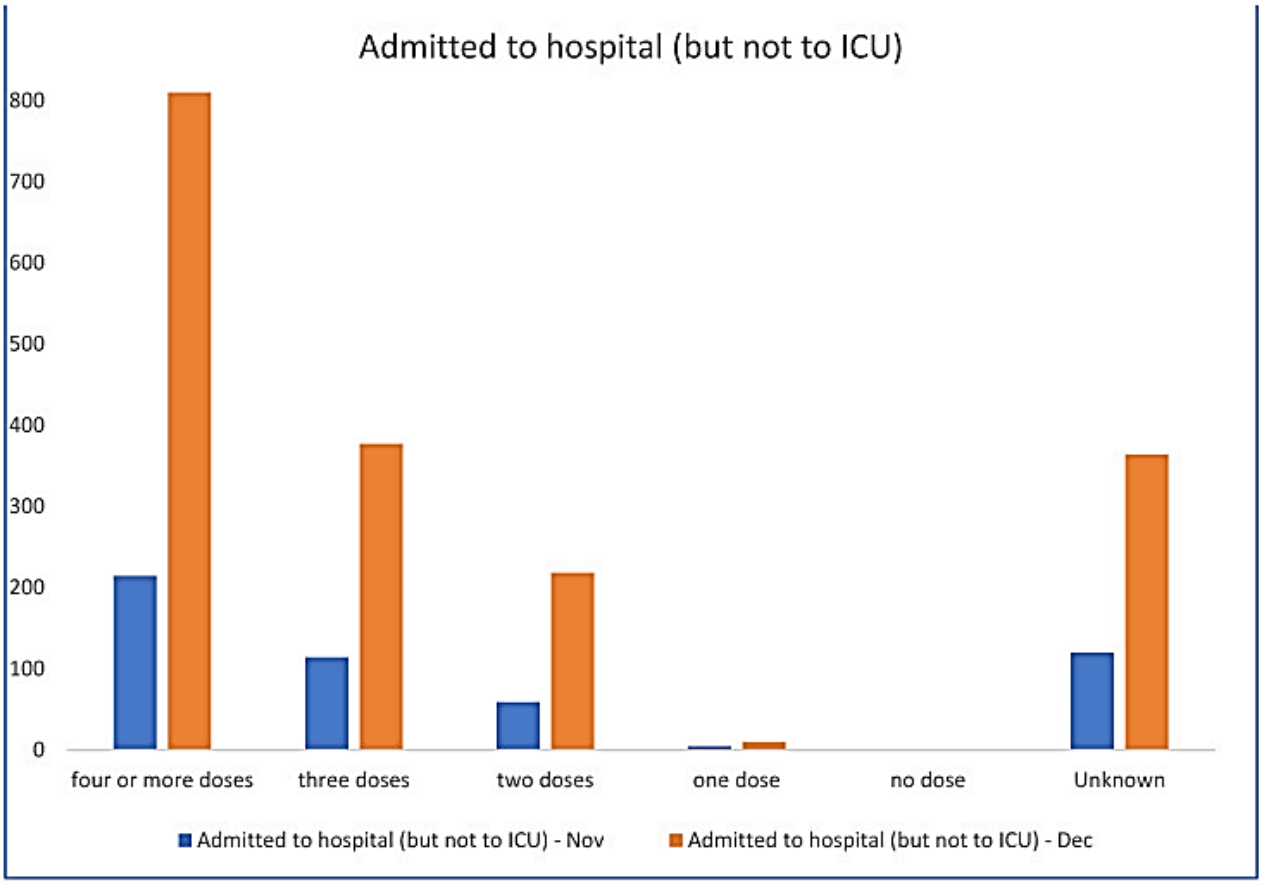
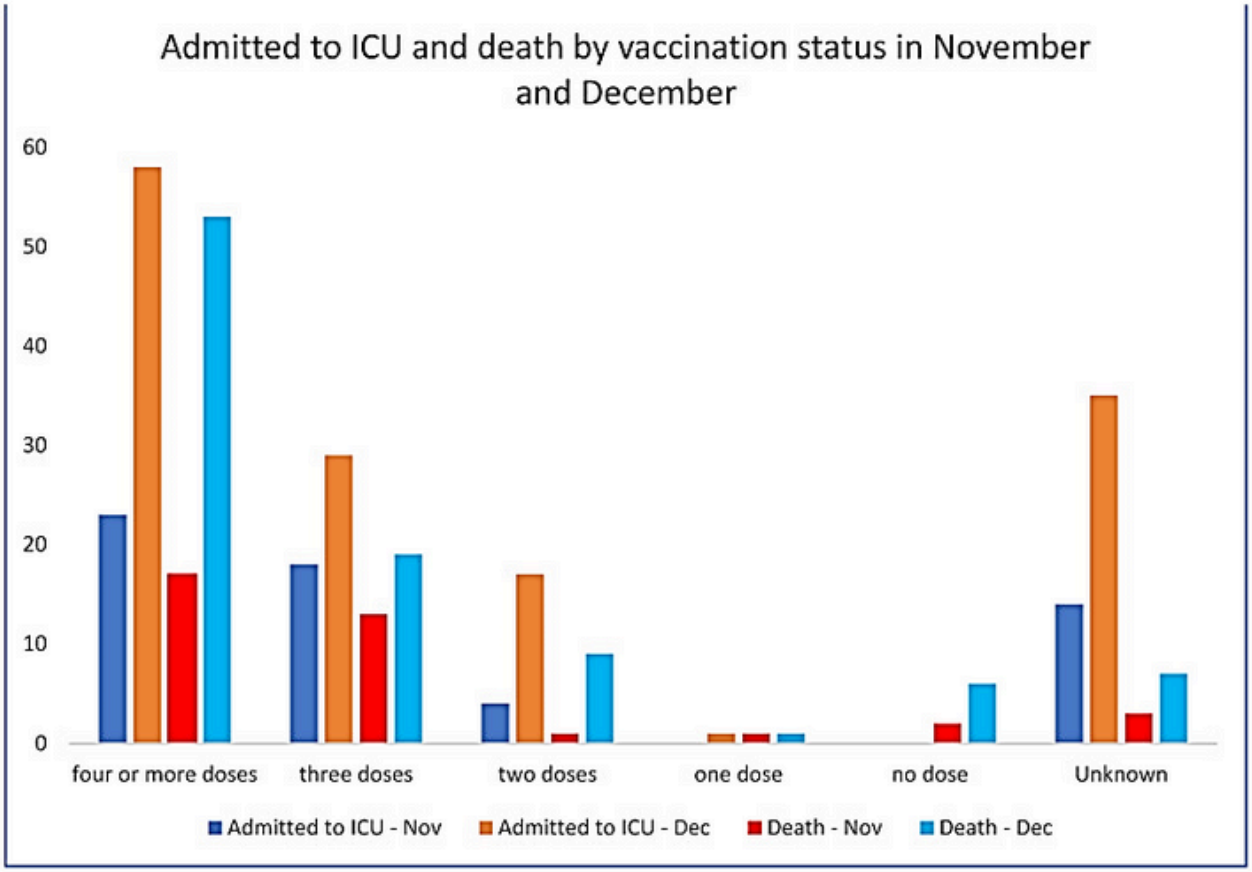


FIGURA 2. GRÁFICOS DE BARRAS DERIVADOS DE LOS NÚMEROS DEL EXTRACTO DEL INFORME OFICIAL DEL GOBIERNO PUBLICADO COMO FIGURA 2 [21].



NSW COVID-19 WEEKLY DATA OVERVIEW

www.health.nsw.gov.au/coronavirus

Epidemiological weeks 51 and 52, ending 31 December 2022

Table 1. People with a COVID-19 diagnosis in the previous 14 days who were admitted to hospital, admitted to ICU or reported as having died in the two weeks ending 31 December 2022

	Admitted to hospital (but not to ICU)	Admitted to ICU	Deaths
Gender			
Female	842	63	42
Indeterminate	1	0	0
Male	936	77	53
Age group (years)			
0-9	85	3	0
10-19	24	3	0
20-29	67	8	1
30-39	79	7	0
40-49	64	6	0
50-59	105	17	3
60-69	199	27	8
70-79	436	42	19
80-89	507	24	31
90+	213	3	33
Vaccination status^			
Four or more doses	810	58	53
Three doses	377	29	19
Two doses	218	17	9
One dose	10	1	1
No dose	0	0	6
Unknown	364	35	7
Total	**1779**	**140**	**95**

Excludes cases in correctional settings

^Vaccination status is determined by matching to Australian Immunisation Register (AIR) data. Name and date of birth need to be an exact match to that recorded in AIR for vaccination status to be determined. People with unknown vaccination status were those unable to be found in AIR. This may occur when names in AIR are different, for example shortened name or different spelling, to those used for the COVID-19 notification.

TABLA 1. HOSPITALIZACIONES, INGRESOS EN UCI Y FALLECIMIENTOS POR COVID-19 EN NSW AUSTRALIA, ÚLTIMAS 2 SEMANAS DE 2022. NSW HEALTH. DE LA TABLA 1 DEL RESUMEN DE DATOS SEMANALES DE COVID-19 DE NSW, ÚLTIMAS 2 SEMANAS DE 2022. TENGA EN CUENTA QUE EL ANÁLISIS DE LOS CONSEJOS REGIONALES DE LOS MISMOS DATOS SE ELIMINÓ POR RAZONES DE ESPACIO. UTILIZADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0. © ESTADO DE NUEVA GALES DEL SUR.

completo. Sin embargo, la respuesta del TGA no ha abordado la cuestión.

Resumiremos la evidencia de que la proteína de la espiga en sí misma es bioactiva y patógena de forma independiente. La proteína de la espiga se ha relacionado directamente tanto con la fisiopatología subyacente a la enfermedad viral de la COVID-19 como con los graves efectos adversos de las vacunas contra la COVID-19 que, mediante mecanismos de terapia génica, inducen a las células humanas a producir la proteína de la espiga en cantidades sustanciales.

De hecho, la proteína de pico en la epidemia original del coronavirus SARS-CoV-1 (SARS-CoV-1) en 2003 se identificó como causa de lesión pulmonar, para la cual se acuñó el término «síndrome respiratorio agudo severo» (SARS). Se creía que esto se debía a su acción sobre los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). La regulación negativa de los receptores ECA-2 impulsada por la proteína de pico del SARS-CoV-1 (virus de 2003) provocó edema pulmonar e insuficiencia pulmonar aguda en ratones, como se publicó en Nature Medicine [25].

4. METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN NARRATIVA.

Presentamos una revisión narrativa de la literatura que proporciona evidencia de la toxicidad y, por consiguiente, de la patogenicidad de la proteína de la espícula, independientemente de su papel como determinante patogénico en la infección por SARS-CoV-2. Esto se debe a que proviene del virus SARS-CoV-2 o se produce por código genético en células humanas directamente mediante ARNm (Pfizer y Moderna) o mediante ARNm derivado de las vacunas contra la COVID-19 adenovectorADN (AstraZeneca y Janssen).

También revisamos la evidencia bibliográfica sobre la toxicidad y el perfil de biodistribución preocupantes para las matrices de nanopartículas lipídicas para las vacunas COVID-19 de ARNm de Moderna y Pfizer y de Novavax basadas en proteínas; la naturaleza modificada del ARNm sintético que explicaría la persistencia prolongada del ARNm y la producción de proteína de pico; el fenómeno de la variación de "lotes malos" en los informes de eventos adversos y las consideraciones relevantes de riesgo/beneficio estratificadas por edad para las vacunas COVID-19, especialmente para cohortes de edad pediátrica y de adultos más jóvenes.Estos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos se relacionan con la patogenicidad de las vacunas génicas contra la COVID-19. En el contexto de la respuesta del TGA mencionada anteriormente, los aspectos farmacocinéticos de biodistribución de las vacunas génicas contra la COVID-19 son similares a los de un agente infeccioso, en una fase invasiva o de transmisión sanguínea, ya que distribuyen los efectos patogénicos de la proteína de espiga por todo el organismo.

Esta revisión presenta evidencia de la literatura académica, así como de farmacovigilancia y documentos de ensayos clínicos de Pfizer, mediante órdenes de Libertad de Información (FOI), para ayudar a la TGA, a otros organismos reguladores y a las autoridades sanitarias a reevaluar la toxicidad de las proteínas de espiga producidas por ARNm y ADN adenovectorial. Está surgiendo una nueva era patológica que podría denominarse "espiguopatía". También es vital evaluar la posibilidad de nuevos fenómenos autoinmunes impulsados por la producción de antígenos extraños causados por cualquier nueva tecnología basada en ARNm o ADN en el futuro.

Se analizan las evidencias de los daños causados por la “espiguopatía”, así como otras formas de daño fisiopatológico, por sistema orgánico, mientras que una revisión de los datos de farmacovigilancia será el tema de otro artículo.Los puntos clave a continuación resumen la información presentada. Puntos clave

- Las vacunas altamente seguras y eficaces son fundamentales para combatir las epidemias/pandemias de enfermedades infecciosas.
- La proteína de pico del SARS-CoV-2 es patógena, ya sea proveniente del virus o creada a partir del código genético en las vacunas de ARNm y ADN adenovectorial.
- Los datos de estudios de biodistribución en roedores muestran que las nanopartículas lipídicas transportan ARNm a todos los órganos y atraviesan las barreras hematoencefálica y hematoplacentaria. Es probable que algunos de estos tejidos sean inmunes a la infección viral; por lo tanto, el riesgo biológico se debe principalmente a la vacunación.
- Las nanopartículas lipídicas tienen propiedades inflamatorias.
- La modificación del ARNm con N1-metilpseudouridina para aumentar su estabilidad permite la producción de proteínas de espiga durante meses. Se desconoce cuántas células y en qué órganos se producen las proteínas de espiga del ARNm, por lo que se desconoce la dosis efectiva exacta administrada por vial de vacuna.
- Actualmente se desconoce el destino a largo plazo del ARNm dentro de las células.
- Las vacunas de ARNm y de ADN adenovectorial actúan como «virus sintéticos».
- En las personas jóvenes y sanas, e incluso en muchos individuos mayores con comorbilidades vulnerables, las vacunas contra la COVID-19 basadas en la codificación probablemente transfectarán un conjunto de tejidos mucho más diverso que la infección por el propio virus.
- La evidencia sugiere que es posible la transcripción inversa del ARNm en una copia de ADN. Esto sugiere además la posibilidad de transmisión intergeneracional si las células germinales incorporan la copia de ADN al genoma del huésped.
- La producción de proteínas extrañas, como la proteína de espiga, en las superficies celulares puede inducir respuestas autoinmunes y daño tisular. Esto tiene implicaciones profundamente negativas para cualquier futuro fármaco o vacuna basada en ARNm.

- La proteína de pico ejerce sus efectos fisiopatológicos ('espiguopatía') a través de varios mecanismos que conducen a inflamación, trombogénesis y daño tisular relacionado con endotelitis y desregulación relacionada con priones.
- La interacción de la proteína de pico codificada por la vacuna con ACE-2, P53 y BRCA1 sugiere una amplia gama de posibles interferencias biológicas con potencial oncológico.
- Los datos de eventos adversos de las bases de datos oficiales de farmacovigilancia, un informe de la FDA-Pfizer obtenido a través de la FOI, muestran tasas altas y múltiples sistemas de órganos afectados: principalmente neurológico, cardiovascular y reproductivo.
- Los datos de los ensayos clínicos de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 de Pfizer y Moderna, interpretados de forma independiente, han sido revisados por pares y publicados, mostrando una relación riesgo-beneficio desfavorable, especialmente en personas de edad avanzada. Los riesgos para los niños superan claramente los beneficios.
- Las dosis repetidas de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 parecen inducir tolerancia y pueden contribuir a la infección recurrente por COVID-19 y al "COVID prolongado".
- La pandemia de SARS-CoV-2 ha revelado deficiencias en las agencias reguladoras de salud pública y de medicamentos.
- Se necesita un análisis de causa raíz para lo que ahora parece una respuesta apresurada a una alarmante pandemia de enfermedad infecciosa.
- Las modalidades de tratamiento para la patología relacionada con la "espiguopatía" en muchos sistemas de órganos requieren investigación urgente y provisión a millones de pacientes con lesiones a largo plazo causadas por la vacuna COVID-19.

5. ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA DE ESPIGA DEL SARS-COV-2

La microscopía electrónica crio-EM reveló la estructura de la proteína de espiga al inicio de la pandemia [26]. Las proteínas de espiga del SARS-CoV-2 sobresalen hacia afuera de la pared celular del virus y están en rojo en el diagrama esquemático de la Figura 3 de Cuffari [27].

- 2 HC (2%) las madres positivas fueron diagnosticadas años después del nacimiento de sus hijos
- 43 HC (49%) no se encontró registro del estado serológico del embarazo
- En un (1 uno) paciente, al momento del diagnóstico pediátrico, ambos padres tenían serologías negativas para VIH, niño amamantado por una nodriza.

LACTANCIA

De los 87 pacientes:

- 62 niños (71%) se registró en las HC el tiempo recibido lactancia materna (meses)
- 25 niños (29%) se registró solo el dato de haber recibido lactancia materna sin especificar tiempo.

El tiempo promedio de lactancia fue de 18 meses con una mediana de 14.5 meses y una moda de 6 meses, rango de 92 meses.

El mayor tiempo recibido de lactancia materna de un niño fue 94 meses

El menor tiempo recibido de lactancia de un niño fue 2 meses.

En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, la proteína de la espiga es un determinante patógeno de la invasión celular, que consta de dos subunidades: S1 en el extremo distal de la glicoproteína de la espiga que apunta hacia afuera del virus construida de un dominio N-terminal (NTD) y un trímero de tres dominios de unión al receptor (RBD), y S2 que consiste principalmente en una región C-terminal que forma el tallo de la proteína de la espiga y se incrusta proximalmente a la envoltura o membrana del virus. El virus utiliza la proteína de la espiga para unirse a los receptores ACE-2 en las superficies celulares para entrar en las células. Para que esto suceda, el dominio de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1 experimenta una extensión tipo bisagra desde la posición 'abajo' a la 'arriba' para interactuar con el receptor ACE-2. La Figura 4 , de Wrapp et al. [26], muestra uno de los tres RBD 'trímeros' en verde en la posición 'arriba' mientras que los otros dos RBD están 'abajo' e inaccesibles para la unión a ACE-2. El diagrama de la izquierda es la vista de la proteína de pico de perfil y el de la derecha es una vista de la subunidad S1 o parte superior de la proteína de pico trimérica desde arriba.

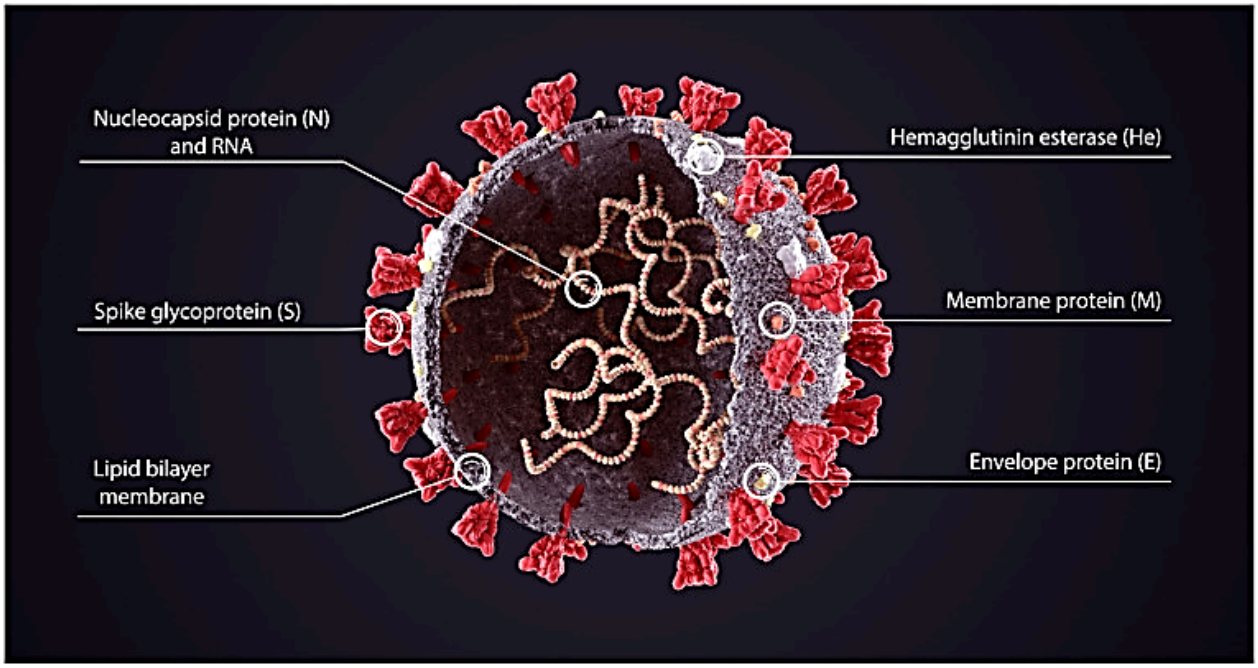


FIGURA 3. DIAGRAMA DE DIVERSAS PROTEÍNAS DEL VIRUS SARS-COV-2. REIMPRESO DE NEWS-MEDICAL.NET (CONSULTADO EL 26 DE ABRIL DE 2023). CUFFARI (2021): ¿QUÉ SON LAS PROTEÍNAS DE ESPIGA? (CON PERMISO, LICENCIA DE SHUTTERCOCK). [27].

5.1. ¿LA PROTEÍNA SPIKE PRODUCIDA POR LA VACUNA TIENE RBDS CERRADOS PROTECTORES?

El virión del SARS-CoV-2 porta la proteína Spike en forma de trímeros, predominantemente en forma de prefusión. Los trímeros de la proteína Spike de prefusión en cada virus se encuentran en varias conformaciones, ya sea cerradas con los tres RBD acostados en la parte superior de la espiga, o abiertas, en las que uno o más de los RBD sobresalen de la parte superior de la espiga. El sitio de unión al receptor (RBS) es en gran parte inaccesible cuando los RBD están en la posición hacia abajo. La proteína Spike contiene un sitio de escisión de furina, donde puede dividirse en subunidades S1 y S2, lo que facilita la infectividad. La serina proteasa es necesaria para dividir la proteína Spike en subunidades S1 y S2, lo que aumenta considerablemente la infectividad a través del receptor ACE-2. Después de la interacción con el receptor, la proteína de la espiga sufre un reordenamiento conformacional que conduce a la exposición de la subunidad S2, la inserción del péptido de fusión en la membrana de la célula diana y el replegamiento de S2. Este replegamiento une el péptido de fusión y el dominio transmembrana de la proteína de la espiga, uniendo las membranas de la célula diana y del virus y provocando su fusión. Como analogía, imagine un abridor de botellas que saca el corcho del cuello de la botella, pero el corcho está conectado a una membrana celular que se levanta junto con él [28]. Las vacunas disponibles comercialmente en Australia se basan en mutaciones diseñadas en la proteína de la espiga diseñadas para estabilizar el estado de prefusión y reducir la transición a la forma posterior a la fusión y, por lo tanto, limitar la escisión. Las mutaciones incluyen el reemplazo de dos residuos con una prolina doble (p. ej., Pfizer/BioNTech, Moderna, Novavax y Janssen), o mutaciones en el sitio de escisión de la furina para la resistencia a la proteasa (Janssen).

Dados los datos acumulados que sugieren que las proteínas de espiga creadas mediante ARNm y adenovectorADN causan daño, estas medidas de seguridad teóricas parecen haber fallado. Existen varias posibles razones para el fracaso de este sistema. Dado que solo el ARNm, y no la proteína de espiga completa, se inyecta con las nanopartículas lipídicas, existe la posibilidad de que los fragmentos de ARNm no sean de longitud completa debido a una síntesis o degradación subóptima tras la fabricación. La proteína de espiga podría entonces expresarse parcialmente como una proteína de espiga truncada con una conformación que permite la escisión en una parte peptídica y una subunidad funcional S1 o S2. Incluso con la expresión completa del código proteico, aún puede ocurrir cierta escisión dentro de las células. Ningún sistema biológico es 100% efectivo, y se supone que la mutación solo reduce, no previene por completo, la escisión en S1 y S2. El transporte de proteínas de espiga o subunidades a través de exosomas, fusión celular directa y túneles de

nanotubos a otras células aún es posible. Los errores de expresión dentro de la célula podrían provocar que las proteínas de espiga conserven ciertas funciones. La contaminación con vectores plasmídicos con capacidad de replicación permite la mutación durante la replicación o la inserción en el genoma. La proteína de la espiga no solo es tóxica por su unión a los receptores ECA-2, sino que también tiene efectos citotóxicos dentro de las células al interactuar con los genes supresores de cáncer BRCA y P53, y al causar daño mitocondrial, coagulopatías por contacto directo con proteínas celulares, y es neurotóxica por acumulación, con propagación y reconfiguración de las proteínas priónicas a su forma patológica. La acumulación de la proteína de la espiga dentro de las células podría tener efectos tóxicos y apoptóticos [29].

5.2. DOMINIO SIMILAR A TOXINA EN EL RBD

Recientemente se ha demostrado otro mecanismo de patogenicidad. Se ha demostrado que la proteína de la espiga también contiene un dominio "similar a toxina" en el RBD en S1, con homología de secuencia con el virus de la rabia (RBG) y las glicoproteínas del VIH, y la neurotoxina NL-1, todas las cuales se unen a los receptores de acetilcolina del ácido nicotínico α7 (α7 nAChR) del sistema colinérgico [30]. La neurotoxina NL-1 es una neurotoxina, un tipo de veneno de serpiente, y similar a la bungarotoxina arquetípica, un inhibidor conocido del α7 nAChR, con alta afinidad de unión. Las neurotoxinas de tres dedos del veneno de serpiente (α-3FNTx) actúan sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina postsinápticos (nAChR) en la unión neuromuscular (UNM) para producir parálisis del músculo esquelético y en nAChR específicos en otros sitios [31], lo que resulta en alteraciones en el control de la inflamación [32]. Este dominio de unión similar a la toxina de la espiga es una parte del RBD, adyacente al sitio de unión del receptor ACE y se ha demostrado tanto en un estudio simulado por computadora [32] como en estudios electrofisiológicos, que se une preferentemente al α7 nAChR en dosis nanomolares, similar a las neurotoxinas, como la bungarotoxina. El péptido activo SCoV2P potencia e inhibe las respuestas α7 nAChR inducidas por la acetilcolina (ACh) mediante un mecanismo alostérico potencial en potencias nanomolares y la nicotina mejora estos efectos. En dosis bajas, potencia y en dosis más altas, inhibe la función del nAChR [33]. Este modelo de unión podría proporcionar explicaciones lógicas para el trastorno inflamatorio agudo y otras afecciones en pacientes con COVID-19, COVID prolongada y lesión por vacunación, que pueden estar relacionadas con una desregulación grave del sistema nervioso central.

6. MOTIVOS DE PREOCUPACIÓN: FARMACODINÁMICOS, FARMACOCINÉTICOS Y FISIOPATOLOGÍA.

Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos generan preocupación sobre el diseño conceptual de las vacunas de ARNm y ADN adenovectorial contra la COVID-19 y sientan las bases para comprender la fisiopatología, ampliamente difundida. Existe una biodistribución descontrolada, así como durabilidad y biodisponibilidad persistente de la proteína de la espícula.

6.1. LAS VACUNAS BASADAS EN GENÉTICOS SON UNA NUEVA TECNOLOGÍA EXPERIMENTAL

El número sin precedentes de eventos adversos parece estar asociado con las proteínas de pico producidas por las tecnologías basadas en genes empleadas por Pfizer, Moderna, AstraZeneca y Johnson and Johnson. La tecnología de ADN de vector viral también se emplea en las vacunas Sputnik V y EpiVacCorona COVID-19 en Rusia, iNCOVACC en India y Convidecia en China. Pero la mayoría de las vacunas COVID-19, en su mayoría fabricadas en países no occidentales, son vacunas tradicionales no genéticas basadas en proteínas o virus inactivados [34 , 35]. Las vacunas COVID-19 basadas en genes caen en una clase especial de agentes terapéuticos definidos por la FDA como "productos de terapia génica" [36], de modo que las células receptoras producen antígenos para la expresión transmembrana, o para salir de la célula, para invocar secundariamente una respuesta inmune. Por lo tanto, por diseño, al emplear una invasión similar a la de un virus y el secuestro de la transcripción celular, tanto las vacunas basadas en genes de ARNm como de ADN adenovectorial hacen que las células no inmunes se conviertan en células presentadoras de antígenos de facto, en su modo de inmunogenicidad. Por lo tanto, estas nuevas plataformas de vacunas corren el riesgo de sufrir daños tisulares secundarios a respuestas autoinmunes citopáticas, generadas contra células que expresan antígenos de espiga extraños. Antes de la pandemia de SARS-CoV-2, el uso de dicha tecnología era experimental y se limitaba principalmente a la producción de proteínas para la terapia del cáncer metastásico. Ninguna vacuna de ARNm había sido

autorizada para uso público antes de la pandemia de COVID-19 [37] y las vacunas de ADN vector viral solo tenían un uso limitado para el ébola, el dengue y la encefalitis japonesa [38]. Los documentos obtenidos bajo una solicitud de Libertad de Información (FOI) revelan que las vacunas de ARNm COVID-19 se desarrollaron a través del programa "Operación Warp Speed" de la Administración Trump bajo los auspicios del Departamento de Defensa de los EE. UU. Las vacunas de tecnología genética fueron “contramedidas” de emergencia a una amenaza a la seguridad nacional, que podría decirse que la pandemia al principio pareció ser en 2020. Como tal, se pasaron por alto muchos de los protocolos de pruebas de seguridad y toxicología normales, prolongados y que requieren mucho tiempo de la FDA, en la prisa por obtener el estado de Autorización de Uso de Emergencia [39 , 40 , 41].

6.2. AMPLIA DISTRIBUCIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

Turni y Lefringhausen [42], en “Vacunas contra la COVID-19: una revisión australiana” , señalan que la nanopartícula lipídica, portadora del ARNm sintético, es potencialmente inflamatoria por sí misma, atraviesa las membranas y se distribuye ampliamente por el cuerpo. Atraviesa tanto la barrera hematoencefálica como la barrera hematoplacentaria. Citan el informe de la EMA sobre la vacuna de Moderna “que indica que el ARNm podría detectarse en el cerebro tras la administración intramuscular en aproximadamente el 2 % del nivel encontrado en el plasma” (pág. 491). También citan investigaciones [43 , 44 , 45] que describen cómo y por qué las nanopartículas lipídicas atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. El profesor adjunto Byram Bridle, virólogo-vacunólogo canadiense, obtuvo los datos de biodistribución del estudio de roedores de Pfizer de la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) a través de una solicitud de acceso a la información en 2021 [46]. Judicial Watch, una fundación de vigilancia independiente de EE. UU., obtuvo el mismo informe del estudio de Pfizer a través de una demanda de acceso a la información ante el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. después de que la FDA y los CDC se negaran a cumplir [47]. Una solicitud de acceso a la información más reciente a la TGA australiana (respuesta de acceso a la información 2389-6), revela en la página 45 del "informe de evaluación no clínica: vacuna BNT162b2 COVID-19" de la TGA que el mismo estudio fue parte de la evaluación de la TGA en enero de 2021 antes de su autorización provisional [5] (p. 45). El estudio de biodistribución de Pfizer involucró a 63 ratas Wistar Han, de las cuales 42 (21 machos , 21 hembras) fueron inyectadas con el equivalente humano de 50 µg de ARNm por animal, y 21 ratas macho adicionales fueron inyectadas con el equivalente a una dosis de la vacuna Moderna COVID-19 de 100 µg de ARNm por animal. El ARNm que codifica para la luciferasa se encapsuló en nanopartículas líquidas que contenían colesterol radiomarcado, se inyectó en el músculo glúteo y se monitoreó durante 48 h. Como se indica en la Figura 5 , los datos de biodistribución mostraron que las nanopartículas lipídicas, que fueron diseñadas para pasar fácilmente a través de los tejidos y membranas biológicas, viajan a todos los órganos. A las 48 h, el 75% había abandonado el lugar de la inyección hacia otro lugar [5 , 47].

Aunque los niveles más altos fueron al bazo y al hígado, donde la alta renovación celular ayuda a la reparación oportuna de cualquier daño citotóxico, la nanopartícula lipídica, y por implicación el ARNm, fue aparentemente a todos los órganos, particularmente a los ovarios y las glándulas suprarrenales, pero también al cerebro, ojos, corazón, testículos, útero, glándula pituitaria, médula espinal, timo, médula ósea. El estudio de biodistribución en ratas de Pfizer ha sido corroborado. Investigadores chinos inyectaron a ratones complejos de nanopartícula lipídica y ARNm (ARNm-LNP) que codifican el gen de la luciferasa de luciérnaga y la biodistribución desde el sitio de la inyección "se distribuyó rápidamente por todo el cuerpo con una gran presencia en el hígado" y la "relación no lineal entre la exposición a LNP y el nivel de expresión de la proteína varía en diferentes tejidos y órganos" [48] (p. 114). Los complejos ARNm-LNP más pequeños se transfectaron más y cantidades relativamente menores de ARNm en el hígado y los ganglios linfáticos produjeron tasas más altas de proteína bioluminiscente codificada que en el músculo del sitio de la inyección. Los autores afirmaron: *La duración y la cinética de la expresión transgénica se ven afectadas por la farmacocinética y la biodistribución de los sistemas de administración. La relación farmacocinética-farmacodinámica de los ARNm-LNP es altamente compleja, lo que hace improbable la predicción de la expresión génica y la eficacia (farmacodinámica) basándose únicamente en la exposición a LNP en el tejido (farmacocinética).*

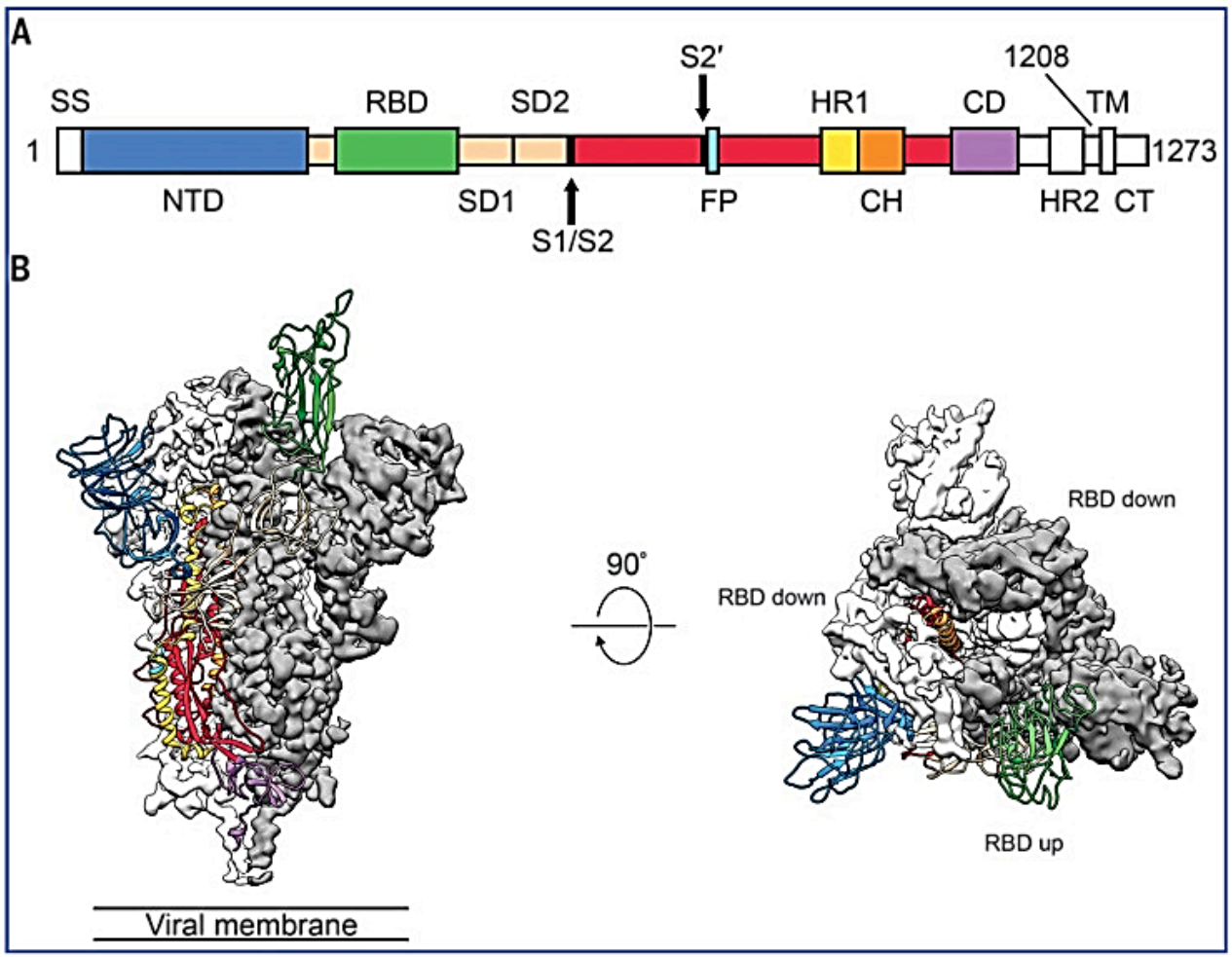


FIGURA 4. ESTRUCTURA DE 2019-NCOV S EN LA CONFORMACIÓN DE PREFUSIÓN. (A) ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA PRIMARIA DE 2019-NCOV S COLOREADA POR DOMINIO. LOS DOMINIOS QUE SE EXCLUYERON DEL CONSTRUCTO DE EXPRESIÓN DEL ECTODOMINIO O QUE NO SE PUDIERON VISUALIZAR EN EL MAPA FINAL ESTÁN COLOREADOS EN BLANCO. SS, SECUENCIA SEÑAL; S2', SITIO DE ESCISIÓN DE LA PROTEASA S2'; FP, PÉPTIDO DE FUSIÓN; HR1, REPETICIÓN DE HEPTADA 1; CH, HÉLICE CENTRAL; CD, DOMINIO CONECTOR; HR2, REPETICIÓN DE HEPTADA 2; TM, DOMINIO TRANSMEMBRANA; CT, COLA CITOPLASMÁTICA. LAS FLECHAS INDICAN LOS SITIOS DE ESCISIÓN DE LA PROTEASA. (B) VISTAS LATERAL Y SUPERIOR DE LA ESTRUCTURA DE PREFUSIÓN DE LA PROTEÍNA 2019-NCOV S CON UN SOLO RBD EN LA CONFORMACIÓN ASCENDENTE. LOS DOS PROTÓMEROS RBD DESCENDENTES SE MUESTRAN COMO DENSIDAD CRIO-EM EN BLANCO O GRIS, Y EL PROTÓMERO RBD ASCENDENTE SE MUESTRA EN FRANJAS COLOREADAS SEGÚN EL ESQUEMA DE (A). REIMPRESO DE [26] FIGURA 1, COPYRIGHT (2022) CON AUTORIZACIÓN .

Aunque los niveles más altos fueron al bazo y al hígado, donde la alta renovación celular ayuda a la reparación oportuna de cualquier daño citotóxico, la nanopartícula lipídica, y por implicación el ARNm, fue aparentemente a todos los órganos, particularmente a los ovarios y las glándulas suprarrenales, pero también al cerebro, ojos, corazón, testículos, útero, glándula pituitaria, médula espinal, timo, médula ósea. El estudio de biodistribución en ratas de Pfizer ha sido corroborado. Investigadores chinos inyectaron a ratones complejos de nanopartícula lipídica y ARNm (ARNm-LNP) que codifican el gen de la luciferasa de luciérnaga y la biodistribución desde el sitio de la inyección "se distribuyó rápidamente por todo el cuerpo con una gran presencia en el hígado" y la "relación no lineal entre la exposición a LNP y el nivel de expresión de la proteína varía en diferentes tejidos y órganos" [48] (p. 114). Los complejos ARNm-LNP más pequeños se transfectaron más y cantidades relativamente menores de ARNm en el hígado y los ganglios linfáticos produjeron tasas más altas de proteína bioluminiscente codificada que en el músculo del sitio de la inyección. Los autores afirmaron:

La duración y la cinética de la expresión transgénica se ven afectadas por la farmacocinética y la biodistribución de los sistemas de administración. La relación farmacocinética-farmacodinámica de los ARNm-LNP es altamente compleja, lo que hace improbable la predicción de la expresión génica y la eficacia (farmacodinámica) basándose únicamente en la exposición a LNP en el tejido (farmacocinética). En efecto, la nanopartícula lipídica, y presumiblemente su carga útil

de ARNm, se distribuye por todo el cuerpo y la expresión génica varía de forma impredecible [5 , 46 , 48].

6.3. ARNm DE PSEUDOURIDINA DE LARGA DURACIÓN

El ARN mensajero natural es altamente inestable, por lo que el ARNm sintético que codifica la proteína de pico en las vacunas contra la COVID-19 de Moderna y Pfizer se ha estabilizado mediante el reemplazo de uridina con N1-metilpseudouridina [37]. Ahora se sabe que esta intervención hace que el ARNm sintético sea excesivamente estable durante un período prolongado [49]. Fertig et al. [50] encontraron que la nanopartícula lipídica y el ARNm contenido todavía circulaban en el plasma sanguíneo 15 días después de la vacunación. Una investigación reciente encontró el ARNm en el plasma sanguíneo 28 días después de la vacunación [51]. Además, se encontró que la subunidad S1 recirculaba en cantidades picomolares junto con la proteína de pico completa en un estudio del Brigham and Women's Hospital de 13 enfermeras vacunadas con la vacuna de ARNm contra la COVID-19 de Moderna hasta aproximadamente 42-72 h [52]. [53] encontraron persistencia durante los 60 días completos de duración de su estudio tanto del ARNm como de las proteínas de pico libres en el citoplasma y núcleos de células germinales en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales al sitio de inyección del músculo deltoides. La proteína de pico persistió en el 96% de la sangre de los vacunados hasta 2 días después de la vacunación y todavía estaba presente en el 63% de los vacunados 1 semana después de la primera dosis. Después de la segunda dosis, la detección de la proteína de pico "se ve impedida ... probablemente debido a ... anticuerpos anti-pico" (p. 1037). Sin embargo, como se mostró anteriormente, las moléculas de ARN modificado son extraordinariamente estables, y mientras persistan dentro de la célula, y la célula no sea atacada y destruida por el sistema inmunológico, la producción intracelular de proteína de pico ribosomal persistirá. Ningún estudio ha determinado la estabilidad de la proteína de pico inducida por la vacuna, pero se ha encontrado proteína de pico libre circulando hasta 19 días después de la vacunación en el plasma de individuos jóvenes con miocarditis posvacunal [54]. Las implicaciones de los hallazgos de Röltgen et al. [53] se han elaborado en detalle en una entrada de blog de Jikomes [55] como indicativa de peligro, mientras que una entrada de blog de Yong [56] argumenta que la presencia prolongada de ARNm y proteínas de pico no es peligrosa. Sin embargo, Yong admite que la persistencia fue inesperada. Las autoridades reguladoras de la salud habían asegurado a los médicos y al público al principio del lanzamiento de la vacuna contra la COVID-19 que la persistencia de la producción de la proteína de pico de ARNm sería breve y localizada en el deltoides. Claramente, este no es el caso y las implicaciones biológicas de la traducción persistente de la proteína de pico dentro de múltiples tipos de tejidos justifican una investigación. Los hallazgos de estos estudios son consistentes con la vida media de 14 días para el ARNm-LNP en el estudio de biodistribución en ratas de Pfizer del Ministerio de Salud de Japón [46] y se resumen en la Tabla 2 .

Las células que absorben el ARNm de las vacunas de ARNm empaquetan parte del ARNm con lípidos catiónicos ionizables en pequeñas partículas lipídicas que se liberan como exosomas [59]. Otras investigaciones han descubierto que las proteínas de la espiga persisten en los exosomas circulantes durante al menos cuatro meses después de la vacunación contra la COVID-19 con Pfizer [57]. Esto demuestra que la resistencia de la proteína de la espiga, al igual que la del ARNm, es duradera in vivo. La reactivación del virus de la varicela zóster (VVZ) como herpes zóster es el evento adverso cutáneo más común después de la vacunación con ARNm contra la COVID-19, y se ha informado de un caso en el que se detectó la proteína de la espiga en lesiones cutáneas 3 meses después de la vacunación [58]. Estos autores postularon que:

"La vacunación con ARNm contra la COVID-19 podría inducir la reactivación persistente del VZV al perturbar el sistema inmunitario, aunque seguía siendo difícil determinar si la proteína de pico expresada desempeñaba un papel patogénico". Los autores plantean la hipótesis de varias posibles formas en que las vacunas contra la COVID-19 podrían perturbar el sistema inmunitario: a través de las nanopartículas lipídicas, la N1-metilpseudouridina en el ARNm, la proteína de pico (en particular, la subunidad S1), la potenciación dependiente de anticuerpos y el estímulo antigénico abrumador [58]. Nuestra revisión de una amplia y creciente bibliografía revela que estas preocupaciones tienen una base probatoria y que existe un papel patogénico para la proteína de pico.

6.4. TOXICOLOGÍA DE NANOPARTÍCULAS

Wang et al. demostraron en 2018 que incluso pequeñas cantidades de nanopartículas absorbidas por los

Autor	Componentes/Tipo de tejido/Técnica de ensayo	Duración medida
Animal		
Pfizer (Ministerio de Salud de Japón) 2020 [46]	LNP radiomarcado en plasma y tejidos	140 h–14 días
Humano		
Ogata y otros (2021) [52]	Proteína de pico y subunidad S1 (ensayo)	3 días
Bansal y otros (2021) [57]	Proteína de pico	4 meses
Fertig y otros (2022) [50]	LNP y ARNm	15 días
Röltgen y otros (2022) [53]	ARNm y proteína Spike en ganglios linfáticos ipsilaterales; 2 a 7 días después de la dosis en sangre	60 días
Yamamoto y otros (2022) [58]	Proteína de pico en la piel	3 meses
Yonker y otros (2023) [54]	Proteína de pico en la sangre	1–19 días en casos de miocarditis
Castruita et al. (2023) [51]	ARNm en plasma	28 días

TABLA 2. ESTUDIOS QUE DEMUESTRAN LA PERSISTENCIA DE LOS COMPONENTES DE LA VACUNA BASADA EN VECTORES Y/O LA PROTEÍNA DE PICO DERIVADA.

pulmones o la piel pueden provocar efectos citotóxicos [60]. Cuando se ingieren, las nanopartículas se dirigen predominantemente a los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo, mientras que cuando se inyectan como portadores de fármacos, pueden atravesar cualquier barrera y translocarse al cerebro, los ovarios y los testículos, principalmente después de la fagocitosis por los macrófagos que ayudan a distribuirlas por todo el cuerpo. Los efectos de toxicidad reproductiva quedan fuera del alcance de esta revisión. Los mecanismos moleculares implicados en la toxicidad de las nanopartículas en el sistema reproductivo no se comprenden por completo, pero los posibles mecanismos incluyen estrés oxidativo, apoptosis, inflamación y genotoxicidad a través de la inducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que causan daños a nivel molecular y genético que resultan en citotoxicidad y daño del ADN. De particular preocupación en los complejos ARNm-LNP son los dos excipientes funcionales patentados, ALC-0315 y ALC-0159, nunca antes utilizados en un medicamento y no registrados ni en la Farmacopea Europea ni en el inventario europeo de C&L [61]. Una pregunta en el Parlamento Europeo en diciembre de 2021 señaló que "Echelon, el fabricante de estas nanopartículas, especifica que son 'solo para investigación y no para uso humano'". La respuesta en nombre de la Comisión Europea fue que el excipiente

"en Comirnaty ha demostrado ser apropiado... de conformidad con las directrices y estándares científicos pertinentes de la EMA" [62].

A pesar de esta garantía, la presencia de electrolitos en la preparación y la dilución manual antes de la inoculación plantea serias dudas sobre la estabilidad de la suspensión resultante y el índice de polidispersidad de los nanomateriales que contiene, factores que pueden plantearse como las causas fundamentales de numerosos efectos adversos posteriores a la vacunación. Una nanopartícula en solución forma un sistema coloidal cuya estabilidad previene la agregación de partículas a través de la repulsión electrostática. El parámetro utilizado para calcular la estabilidad coloidal es el potencial Zeta, que se refiere al potencial generado por una doble capa de cargas eléctricas. Cuando el potencial es bajo, las fuerzas de atracción prevalecen sobre las de repulsión y se formarán más agregados. La estabilidad de un sistema bifásico coloidal es un equilibrio precario que depende de las proporciones, los métodos de procesamiento, las temperaturas correctas y la presencia de electrolitos [63]. Después de la dilución con solución de cloruro de sodio, la proporción final en Comirnaty es de 2,61 mg de electrolitos frente a solo 0,48 mg de ALC-0315 + ALC-0159. Esto solo puede conducir a una reducción drástica en el potencial Zeta, con agregación, aglomeración y, finalmente, floculación predecibles. Se puede postular el daño causado por la agregación de nanopartículas en los capilares de todo el cuerpo. Si la suspensión coloidal permanece lo suficientemente estable como para dispersarse en la linfa y la sangre, las nanopartículas, así como su carga tóxica, se distribuirán por todo el cuerpo, cruzarán las barreras hematoencefálicas, hematoplacentarias y otras barreras biológicas, y probablemente causarán muerte celular e inflamación dondequiera que se acumulen. Además, la eliminación de nanopartículas tóxicas del cuerpo no es sencilla. Las partículas de 5,5 nm o menos pueden excretarse después de la filtración glomerular en los riñones a través del tracto urinario. En teoría, las partículas más grandes podrían descomponerse al pasar por el tracto hepatobiliar; sin embargo, tienden a estar unidas, por ejemplo, por las células de Kupffer, los macrófagos residentes, lo que ralentiza considerablemente su procesamiento [64]. Los complejos ARNm-LNP tienen un tamaño de alrededor de 100 nm y están muy por encima del tamaño que permite su eliminación por los riñones. Esto explicaría su acumulación en el hígado y la toxicidad hepática observada.

6.5. LAS NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SON PROINFLAMATORIAS

Se ha descubierto que las nanopartículas lipídicas utilizadas en las vacunas contra la COVID-19 inducen una secreción significativa de citocinas inflamatorias y proteínas inflamatorias de macrófagos con muerte celular [43]. Ndeupen et al. [43] señalan que este efecto proinflamatorio de las nanopartículas lipídicas aumentaría la inmunogenicidad adyuvante de la vacuna de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 y se sumaría a los eventos adversos. Los autores no consideraron la biodistribución generalizada de la nanopartícula lipídica y, por lo tanto, el potencial de efectos adversos graves y de amplio alcance de la vacuna contra la COVID-19 en órganos y sistemas. Trougakis et al. [65] al revisar la literatura sobre eventos adversos de las vacunas de ARNm contra la COVID-19, señalaron el riesgo de patología impulsada por la proteína de pico, que denominaron la "hipótesis de pico". Sin embargo, Trougakis y colegas también revisaron la evidencia de las propiedades proinflamatorias de las nanopartículas lipídicas de estudios con modelos animales. Estas incluyen “activación de receptores tipo Toll, infiltración excesiva de neutrófilos, activación de diversas vías inflamatorias y producción de varias citocinas y quimiocinas inflamatorias” [65] (p. 544). Por lo tanto, incluso si uno cambiara el antígeno expresado, probablemente seguiría habiendo eventos adversos. Halma et al. [66] señalan los cambios realizados en el ARNm y los ingredientes de las nanopartículas lipídicas, especialmente la adición de polietilenglicol (PEG), que lo hicieron más resistente a la degradación y lo ayudaron a evadir el sistema inmunológico con nanopartículas lipídicas que ayudan a la biodistribución y bioacumulación. La bioacumulación puede conducir al bloqueo de pequeños vasos sanguíneos y linfáticos. La biodistribución significa que la muerte celular y la inflamación podrían ocurrir en todos los órganos, incluyendo el cerebro, la placenta y los testículos, como se ha visto con la vacuna de ARNm de la COVID-19 [5 , 44 , 45 , 46]. Se sabe que el PEG causa reacciones anafilácticas en algunas personas, lo cual se indica como un evento adverso conocido en el prospecto de información para el paciente de la vacuna. Además de que el ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas es altamente inflamatorio, los anticuerpos contra la proteína de la espiga dañan las células y el tejido que producen la proteína de la espiga. Independientemente del antígeno que se produzca, el daño a las células

ocurrirá en una reacción autoinmune [67]. Los mecanismos implicados en el daño autoinmune a las células que producen una proteína endógena incluyen el desarrollo de reactividad cruzada con la proteína endógena [68], toxicidad inmunomediada [69] y tolerancia inmunológica debido al cambio a IgG4 [70]. El cambio a una respuesta inmune IgG4 tiene consecuencias para la susceptibilidad al cáncer [71], el embarazo [72] y las enfermedades relacionadas con IgG4, que son afecciones inflamatorias crónicas [73]. Otro riesgo, problemático con las vacunas anteriores contra los coronavirus tanto en el campo humano como veterinario, es el riesgo de mejora dependiente de anticuerpos [66].

6.6. TOXICIDAD DE LA VACUNA NOVAVAX CONTRA LA COVID-19 Y LA NUEVA TECNOLOGÍA DE NANOPARTÍCULAS LÍPIDAS

Que la biodistribución de nanopartículas lipídicas hace una importante contribución a los eventos adversos es sugerido además por los informes de eventos adversos de la vacuna Novavax contra la COVID-19 basada en proteínas Nuvaxovid. Tiene la nueva tecnología de una matriz de nanopartículas lipídicas que podría aumentar potencialmente la biodistribución de la proteína de pico sin modificar, con sitios de dominio de unión al receptor y escisión de furina intactos. En respuesta a una consulta sobre estudios de biodistribución, Novavax respondió a mediados de 2021 que "no se ha realizado un estudio farmacocinético/farmacodinámico en la vacuna Novavax contra la COVID-19" (comunicación personal Novavax-Parry, 30 de julio de 2021). Se han reportado eventos adversos de miocarditis para la vacuna Novavax contra la COVID-19 en varias naciones, incluida Nueva Zelanda, donde el regulador ha publicado una "Comunicación de alerta" sobre miocarditis [74]. Esto sugiere que una cantidad patógena de proteínas de la espiga de la vacuna Novavax contra la COVID-19 puede, en ocasiones, llegar al corazón. En general, los informes de eventos adversos de la vacuna Novavax contra la COVID-19 son menores que los de las vacunas génicas, lo que sería consistente con un efecto dosis-respuesta para las proteínas de la espiga. Sin embargo, la propia matriz lipídica-nanopartícula podría ser responsable de algunos de los informes de miocarditis.

6.7. DATOS DE BIODISTRIBUCIÓN DE LA VACUNA CONTRA LA COVID-19 DE ASTRAZENECA.

En octubre de 2022, mediante una solicitud de acceso a la información (MHRA IR07151D), se obtuvieron los documentos de AstraZeneca presentados ante la MHRA británica. Según el "Resumen no clínico" de AstraZeneca, de 21 de diciembre de 2020, la razón para no realizar inicialmente estudios de biodistribución de la vacuna contra la COVID-19 de ADN de adenovirus de AstraZeneca fue que estudios previos sobre vacunas de vector viral mostraron una propagación mínima desde el músculo deltoides y los ganglios linfáticos axilares a los órganos distales [75].

Se espera que la biodistribución de AZD1222 tras la administración intramuscular sea similar a la de AdCh63, confinada al lugar de la inyección y a los ganglios linfáticos de drenaje. Sin embargo, un informe preclínico posterior de AstraZeneca, del 26 de abril de 2021, que incluía nuevos estudios de biodistribución en ratones sobre la vacuna contra la COVID-19 de la compañía, sí reveló biodistribución a órganos distales [6].

Los niveles más altos de ADN del vector AZD1222 (103 a 107 copias/µg de ADN) se observaron en los sitios de administración intramuscular y el nervio ciático (cerca de los sitios de administración) el día 2. Se observaron niveles más bajos de ADN del vector AZD1222 (<LLOQ a 104 ^{copias} /µg de ADN) en la médula ósea, el hígado, el bazo y el pulmón el día 2. Los niveles de AZD1222 y el número de tejidos con niveles detectables de ADN del vector AZD1222 disminuyeron del día 2 al 29, lo que indica eliminación. El documento enfatizó que el vector viral en sí no se replicaba como un adenovirus, pero eso pierde el punto de producción de proteínas de un antígeno extraño tóxico en los órganos corporales. Si bien esto sugiere que se biodistribuyen cantidades menores de vacunas contra la COVID-19 basadas en ADN viral-vector que las vacunas contra la COVID-19 de ARNm modificado con nanopartículas lipídicas, la capacidad de las vacunas de ADN adenovector para producir cantidades significativas de proteínas de espiga se mantiene. Una serie de autopsias de tres casos de trombocitopenia trombótica inmunitaria (TITV) inducida por la vacuna contra la COVID-19 de AstraZeneca, con trombosis cerebral, encontró proteínas de espiga en la trombosis y en las paredes de las venas cerebrales [7].

Los autores afirman en el resumen:

Se detectó la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 dentro del trombo y en la pared vascular adyacente. Los

datos indican que los neutrófilos y la activación del complemento, asociada a la inmunidad antiespícula desencadenada por la vacuna, probablemente estén involucrados en el proceso patológico.

6.8. LAS VACUNAS TRADICIONALES CONTRA LA COVID-19 NO CONTRIBUYEN A ALTOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS

Tecnología de vacunas tradicionales Las vacunas contra la COVID-19 están disponibles principalmente en naciones no occidentales [35]. Estas incluyen tecnologías de vacunas de virus inactivados como Covaxin fabricada por Bharat Biotech [76] en India y CoronaVac fabricada por Sinovac [77] en China. También existen vacunas tradicionales contra la COVID-19 basadas en proteínas recombinantes como Spikogen, desarrollada conjuntamente por empresas australianas e iraníes [78 , 79 , 80]. En Spikogen, el antígeno de la proteína de pico se ha modificado con la eliminación del sitio de escisión de la furina y el RBD para reducir la adhesión y entrada celular y, por lo tanto, reducir la toxicidad potencial. Un ensayo clínico de fase 3 de Spikogen en Irán con 16.876 participantes alcanzó su criterio principal de valoración de eficacia con más del 60% de protección contra la infección durante una ola particularmente extendida en Irán de la variante delta del SARS-CoV-2 [81 , 82]. Spikogen está en el mercado en Irán y está reconocido para viajes a algunas naciones, incluida Nueva Zelanda, habiéndose utilizado para 8 millones de dosis sin informes de eventos adversos sistémicos graves a la farmacovigilancia iraní hasta la fecha. Las vacunas tradicionales contra la COVID-19 no han producido las altas tasas de informes de eventos adversos que caracterizan a las vacunas contra la COVID-19 basadas en genes. Esto es una prueba más de que el riesgo está en la biodistribución en todo el cuerpo y la producción prolongada de proteínas de pico. Apunta a la patogenicidad de la proteína de pico y, dada la evidencia descrita anteriormente, también a la matriz transportadora de nanopartículas lipídicas.

6.9. RIESGO AUTOINMUNITARIO DE ANTÍGENOS EXTRAÑOS PRESENTADOS POR LAS PROPIAS CÉLULAS DEL CUERPO

Como se describió anteriormente, la evidencia muestra que la proteína de la espiga es innatamente tóxica. Incluso si no fuera tóxica por sí misma, en virtud de su extrañeza, la proteína de la espiga aún podría producir daño fisiopatológico a través de respuestas autoinmunes. Una consecuencia directa de una proteína extraña. La matriz de nanopartículas lipídicas permite una biodistribución generalizada de los códigos génicos del ARNm a las células en la mayoría o todos los órganos. La expresión posterior de la proteína de la espiga en las superficies celulares, y como una proteína soluble dentro de los órganos y el torrente sanguíneo, induce la destrucción de células y tejidos por parte de las células T y anticuerpos de las células B. Esto último también puede causar la deposición de complejos inmunes que dañan aún más los tejidos a través de la hipersensibilidad de tipo III. Por lo tanto, el daño tisular puede ser causado por la proteína de la espiga a través de reacciones autoinmunes, incluso si es "no tóxica". Si bien esto tiene consecuencias menores en un músculo como el deltoides, causa efectos adversos graves y mortales cuando se presenta en órganos críticos como el cerebro, los ovarios y el corazón. El método de administración (terapia génica de ARNm mediante nanopartículas lipídicas que atraviesan membranas biológicas) es un problema central y una de las razones principales por las que esta tecnología nunca se ha comercializado, hasta ahora. El hecho de que Moderna y otras grandes compañías farmacéuticas planeen la fabricación a gran escala de vacunas de ARNm para muchas otras enfermedades, sin una investigación completa y detallada, es, por lo tanto, profundamente preocupante.

6.10. FISIOPATOLOGÍA DEL VIRUS Y LA PROTEÍNA DE LA VACUNA Spike

El curso natural de los nuevos virus pandémicos/epidémicos es volverse más infecciosos y menos patógenos con el tiempo. Este ha sido demostrablemente el caso del SARS-CoV-2, donde la cepa original de Wuhan y las variantes alfa y otras variantes tempranas subsiguientes fueron bastante patógenas, la variante delta se propagó más fácilmente pero fue algo menos patógena, y las diversas subvariantes ómicrón han sido altamente infecciosas pero incluso menos patógenas en la gravedad de la enfermedad. En particular, las subvariantes ómicrón se han dirigido al tracto respiratorio superior en lugar del tracto respiratorio inferior, lo que lleva a una menor penetración sistémica del virus y la proteína Spike [83]. Por otro lado, las vacunas de ARNm y adenovectorADN hacen que las células humanas fabriquen una versión ligeramente modificada de la proteína Spike de la cepa original de Wuhan. Algunas dosis de refuerzo "bivalentes" agregan código genético para la proteína

Spike de la variante ómicrón [84 , 85]. Si un individuo sufre una amplia biodistribución de este código genético, se pueden producir muchas más proteínas de espiga sistémicamente de lo que generalmente ocurre con el virus natural. Esto es más probable para cualquier persona joven y sana. Las personas mayores y las personas con comorbilidades tienen un mayor riesgo de infección viral grave por SARS-CoV-2 en lo profundo de los pulmones y sistémicamente, mientras que las personas jóvenes y sanas tienden a eliminar el virus en la mucosa respiratoria superior. Por lo tanto, en las personas jóvenes y sanas, las vacunas contra la COVID-19 basadas en la codificación transfectarán un conjunto mucho más diverso de tejidos que la infección por el propio virus.

Muchos estudios han demostrado que la proteína de espiga es tóxica. En “Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike?”, Cosentino y Marino (2022) revisaron la evidencia de la toxicidad de la proteína de espiga [86]. Argumentaron que las vacunas de ARNm contra la COVID-19 deberían describirse correctamente como "profármacos", ya que cumplen con la definición del diccionario: "una sustancia farmacológicamente inactiva que se convierte en el cuerpo (por ejemplo, mediante acción enzimática) en un fármaco farmacológicamente activo". Esto ocurre mediante la acción del ARNm en los ribosomas para provocar la síntesis de la proteína de la espiga [86] (p. 3). Cosentino y Marino (2022) revisaron la evidencia de la biodistribución generalizada del ARNm y concluyeron que "la evidencia apoya firmemente el posible vínculo entre la expresión inapropiada de la proteína S en tejidos sensibles y el daño tisular posterior" [86] (p. 2). Revisaron la literatura sobre la farmacología y los efectos fisiopatológicos de la proteína de la espiga en los tejidos corporales, que incluyen [86] (p. 4-5):

- Unión a los receptores ECA-2 como “potencial desencadenante de la agregación plaquetaria, trombosis e inflamación, así como de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares”.
- La alteración de la glicoproteína transmembrana CD147, que interfiere con la función de los pericitos y eritrocitos cardíacos, puede provocar miocarditis, anemia hemolítica, hiperviscosidad sanguínea y posiblemente procesos neurodegenerativos.
- Unión a los receptores tipo Toll 2 y 4 (TLR2, TLR4), con efectos patogénicos teóricos a través del aumento de las cascadas de citocinas inflamatorias, debido a (1) la activación del factor nuclear kappa B (vía NF-κB) y la función inmune deficiente de los macrófagos a través de TLR2, y (2) daño pulmonar, miocarditis y lesión multiorgánica a través de TLR4, que aún no había sido investigado adecuadamente por la comunidad científica mundial.
- La unión al receptor de estrógeno alfa de alta afinidad (ER alfa) es posiblemente responsable de las irregularidades menstruales comúnmente observadas después de la vacunación contra la COVID-19 y genera inquietudes sobre su posible participación en el cáncer de mama.
- La subunidad S2 de la proteína Spike interactúa específicamente con las proteínas p53 BP1 y BRCA1. P53 BP1 es un supresor tumoral bien establecido; BRCA1 muta con frecuencia tanto en el cáncer de mama como en el de próstata [87].

Cosentino y Marino señalaron que estos “posibles problemas toxicológicos” no se “tomaron en consideración en los estudios que llevaron a la autorización de comercialización, precisamente porque... estos productos fueron tratados como vacunas convencionales”, cuando en realidad son inserciones genéticas que actúan como profármacos [86] (p. 5). La investigación in vitro encontró que el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espiga (la unidad S1) fue el agente más activo para desencadenar una respuesta proinflamatoria de las células dendríticas [88]. Investigaciones in vitro adicionales con células endoteliales y musculares de la arteria pulmonar humana tratadas con la proteína de la espiga de longitud completa o con el RBD solo, encontraron que en este caso el RBD era relativamente inerte, pero la proteína de la espiga de longitud completa induce el agrandamiento de las células de los vasos pulmonares a través de la fosforilación de la proteína MEK (proteína quinasa activada por mitógeno) [89]. Se encontró que este también era el caso in vivo cuando la administración intratraqueal de la unidad S1/RBD en ratones transgénicos con ACE-2 humano en sus células mostró un aumento dramático en las citocinas inflamatorias en el líquido de lavado bronquial de los ratones que recibieron la unidad S1 de la proteína de pico, mientras que esto fue mínimo para los ratones de control (solución salina intratraqueal) y leve y tardío para los ratones a los que se les administró la proteína de pico completa, lo que indica que la escisión de la unidad S1 (RBD) aumenta la patología asociada a ACE-2 [90]. Se encontró que la inyección de ratones, criados para tener receptores ACE-2 similares a los humanos con la unidad

reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de citocinas proinflamatorias. Los NAChR también se encuentran en el tracto respiratorio. El subtipo α3β4 nAChR apoya la función ciliar y el aclaramiento mucociliar, y la estimulación del α7 nAChR es antiinflamatoria. Por lo tanto, la inhibición de ambos tipos de receptores, como la proteína de la espiga es capaz de hacer, contribuiría significativamente a la patología pulmonar observada tanto en la COVID-19 aguda como en la COVID prolongada [95]. El estrés inducido por la infección por SARS-CoV-2 y la supresión de las vías colinérgicas a través de la inhibición del nAChR también pueden activar el sistema nervioso simpático (SNS), lo que conduce a la estimulación neurohormonal y la activación de citocinas proinflamatorias con un mayor desarrollo de una tormenta simpática. La sobreactivación simpática en la COVID-19 se correlaciona con un aumento de la fuga capilar pulmonar, el daño alveolar y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Además, el SARS-CoV-2 puede propagarse a través de mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares hasta el centro respiratorio medular de manera retrógrada, lo que resulta en una insuficiencia respiratoria repentina como resultado de la inhibición de nAChR en los centros medulares parasimpáticos [96]. Una vez que alguien se infecta con SARS-CoV-2, el sistema inmunitario se moviliza. A medida que el virus se replica, los restos celulares y virales o los viriones pueden interactuar con los nAChR para bloquear la vía antiinflamatoria colinérgica. Si la respuesta inmunitaria inicial no es suficiente para combatir la invasión viral en una etapa temprana, la replicación extensa y prolongada del virus eventualmente interrumpirá la vía antiinflamatoria colinérgica y comprometerá seriamente la capacidad de controlar y regular la respuesta inmunitaria. La acción incontrolada de las citocinas proinflamatorias resultará en el desarrollo de una tormenta de citocinas, con lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), alteraciones de la coagulación y falla multiorgánica. Con base en esta hipótesis, la COVID-19 parece eventualmente convertirse en una enfermedad del sistema colinérgico nicotínico [92]. Este mismo mecanismo puede explicar tanto la amplitud como la gravedad de los síntomas experimentados en la COVID prolongada y en las lesiones por vacunas contra la COVID-19. La primera muestra incapacidad para eliminar la proteína de la espiga y el virus, con activación inmunitaria descontrolada y secuelas [97], y en las últimas lesiones por vacunas , donde la proteína de la espiga satura el sistema y se produce durante meses, hay un aumento de la carga con cada inyección posterior. Esto también proporciona un mecanismo para posibles intervenciones con agonistas del receptor α7-nACh y moduladores alostéricos positivos (PAMS).

7. EVIDENCIA DE 'ESPIGOPATÍA': PATOGENICIDAD DE LA PROTEÍNA DE ESPIGA.

La proteína de espiga del SARS-CoV-2 ha resultado ser patógena. El término "espicopatía" se ha acuñado [98] debido a que sus efectos patológicos, como la tuberculosis, parecen ser numerosos, estar muy extendidos en los órganos e inducir una gran variedad de enfermedades y síndromes conocidos. En internet, otros lo escriben "espicopatía", y nosotros hemos elegido esa ortografía.

La Figura 6 muestra que la FDA conocía este potencial antes del lanzamiento público de las vacunas genéticas contra la COVID-19. Es la decimosexta diapositiva de una presentación de PowerPoint de la reunión del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC), celebrada el 22 de octubre de 2020 [99]. Lo sorprendente es la precisión predictiva de estos posibles eventos adversos, principalmente neurológicos, cardiovasculares y autoinmunes, en comparación con los reportados al VAERS y otras bases de datos globales sobre lesiones causadas por vacunas.

7.1. PATOGENIA CARDIOVASCULAR

Existe una amplia literatura sobre los daños cardiovasculares de las vacunas contra la COVID-19. Por ejemplo, a junio de 2023, react19.org, bajo el título «Cardíaco», enumera 432 artículos revisados por pares e informes de casos que abarcan miocarditis, miocardiopatía, infarto de miocardio, hipertensión, disección aórtica, síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), taquicardia y trastornos de la conducción [100].

7.1.1. Miocarditis y pericarditis

Los informes de miocarditis y pericarditis son particularmente numerosos. Yonker et al. [54] encontraron proteínas de pico libres en la sangre de 16 adolescentes y adultos jóvenes que desarrollaron miocarditis después de la vacunación, pero no en 45 controles de la misma edad después de la vacunación sin miocarditis. Los autores

examinaron los perfiles inmunológicos y las concentraciones plasmáticas de proteína de pico libre en sujetos jóvenes con miocarditis después de la vacunación con vacunas de ARNm de COVID-19. Se encontraron concentraciones significativamente elevadas de proteína de pico libre de longitud completa, no unida a anticuerpos, en los pacientes con miocarditis en comparación con los controles. Los perfiles de anticuerpos y las respuestas de células T fueron similares entre los sujetos con miocarditis y los controles cuidadosamente emparejados por edad, pero se puede razonar que parte de la varianza observada con respecto a la miocarditis como una complicación de la vacunación con ARNm, puede explicarse por el hecho de que algunos logran una mayor transcripción y secreción en la sangre. Esto plantea una seria preocupación sobre la patogenicidad de la proteína de pico libre en tales casos de miocarditis. Avolio et al. [101] encontraron que la proteína de pico libre del SARS-CoV-2, separada del virus, podría causar enfermedad microvascular a través de varios mecanismos, que incluyen la estimulación de los pericitos cardíacos para participar en la producción de citocinas proinflamatorias a través de la unión al receptor CD147. Otra evidencia de la patogenicidad de la proteína de pico proviene de estudios con ratones donde la fibrosis cardíaca inducida por la proteína de pico y el deterioro contráctil del miocardio pueden ser la base de la miocardiopatía relacionada con la COVID-19 [102]. La posibilidad de que la miocarditis asociada a la vacuna contra la COVID-19, a diferencia de la miocarditis por hipersensibilidad observada con agentes como la vacuna contra la viruela, sea de hecho autoinmune, es considerada por Baumeier y colegas [103] en una serie que describe 15 casos con biopsias endomiocárdicas (BME), un estudio que se analiza en una sección posterior de este artículo.

Al igual que otros estudios e informes de casos, se observó infiltración linfocítica en asociación con la expresión de la espiga intracardíaca (aunque los autores no se refirieron específicamente a las características de biodistribución de nanopartículas lipídicas). Barmada et al. [104], en un estudio reciente de Yale a la luz de los hallazgos de Yonker et al. [54] y Baumeier et al. [103] consideran si el mimetismo molecular inducido por la espiga es el impulsor del ataque miocárdico autoinmune. Excluyen efectivamente esta posibilidad en un estudio sérico al emplear REAP, una "pantalla rápida de perfil de antígeno extracelular" para autoanticuerpos. Además, postulan "citocinopatía", con referencia a los perfiles séricos de citocinas y otros marcadores de inflamación en un subgrupo, pero no informan las concentraciones sanguíneas de la proteína de la espiga ni obtienen tejido miocárdico.

De lo anterior, aunque aún queda mucho estudio de laboratorio por realizar con respecto a la inflamación miocárdica observada prominentemente después de las vacunaciones de ARNm, parece que la proteína de la espiga juega un papel. Si bien el mimetismo molecular no es la causa, podrían estar implicados efectos tóxicos directos de la proteína de pico, además de la reacción del sistema inmunitario a la presencia de dicha proteína, ya sea expresada o depositada en el miocardio. El hecho de que la miocarditis sea precipitada por la espigopatía se evidencia además por el hecho de que las vacunas adenovectorADN contra la COVID-19 de AstraZeneca y Johnson & Johnson, así como la vacuna de Novavax basada en proteínas con nanopartículas lipídicas integradas, se han reportado como causantes [105 , 106]. ¿Qué tan común es la miocarditis y la pericarditis inducidas por la vacuna contra la COVID-19? Como punto de referencia, un estudio publicado el 7 de enero de 2020, en vísperas de la pandemia de SARS-CoV-2, informó: “La miocarditis viral tiene una tasa de incidencia de 10 a 22 por cada 100.000 personas [107]. En cuanto a la incidencia epidemiológica comunitaria, una revisión en el New England Journal of Medicine [108] señaló que la tasa de incidencia anual dependía del nivel de investigación:

Antes de la pandemia de COVID-19, la incidencia mundial estimada de miocarditis era de 1 a 10 casos por cada 100.000 personas al año (12). El mayor riesgo se presentaba en personas de entre 20 y 40 años y en hombres: 6,1 casos por cada 100.000 hombres y 4,4 casos por cada 100.000 mujeres. El aumento en el uso de la resonancia magnética

cardíaca ha provocado un aumento gradual de la incidencia de miocarditis en Estados Unidos, de 9,5 a 14,4 casos por cada 100.000 personas.

Autoridades sanitarias como la FDA, la TGA y otros organismos reguladores han afirmado que la miocarditis posvacunación contra la COVID-19 es muy poco frecuente. Un estudio preliminar realizado a 2,39 millones de adultos californianos asegurados por Kaiser Permanente que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer o Moderna reveló solo 15 casos de miocarditis posvacunación, todos varones con una edad media de 25 años [109]. Sin embargo, los casos se basaron en informes médicos al

comité de inmunización de Kaiser Permanente o en casos hospitalizados en los 10 días posteriores a la vacunación. Es posible que se hayan pasado por alto casos más leves; es posible que los médicos no siempre hayan informado de los casos al comité.Una revisión sistemática de los informes de farmacovigilancia a las bases de datos VAERS de EE. UU., Yellow Card del Reino Unido y EudraVigilance de la UE hasta el 16 de marzo de 2022, encontró 18.204 eventos presentados de miocarditis y/o pericarditis, algunos mortales [110]. Dados los cientos de millones de receptores de la vacuna, los autores señalaron que se trata de un evento poco común.La FDA reconoció que el riesgo de miocarditis y pericarditis por las vacunas de ARNm contra la COVID-19 era real, especialmente en varones jóvenes después de la segunda dosis, pero consideró que seguía siendo poco común y citó una cifra derivada del VAERS de 6,5 por 100.000 y hasta 20 por 100.000 para los varones adolescentes [111]. La FDA no calculó que las bases de datos de farmacovigilancia, como su propio FAERS (Sistema de Informes de Eventos Adversos de la FDA) y el VAERS de los CDC, tienen un gran factor de subregistro.

Un factor común en esta estimación de la FDA, derivada de la farmacovigilancia, así como en las de otros, es la omisión del problema recurrente de la subnotificación en los sistemas de notificación pasiva. Se reconoce que las bases de datos de farmacovigilancia, como su propio FAERS y el VAERS de los CDC, presentan importantes factores de subnotificación. La magnitud de esta subnotificación es tema de debate.Para agravar el fenómeno de la subnotificación en el caso de la miocarditis, se encuentra que este diagnóstico es difícil de realizar y a menudo depende de la disponibilidad de unidades especializadas, instalaciones de resonancia magnética cardíaca o biopsia endomiocárdica (BME). El diagnóstico puede simular un infarto de miocardio y, por lo tanto, puede diagnosticarse erróneamente. En este sentido, el artículo de Baumeier et al. [103] (discutido más adelante en este artículo), señaló que un tercio de las personas con miocarditis confirmada histológicamente, categorizadas como asociadas a la vacuna sobre la base de la historia y la exclusión de otros agentes causales, no tenían evidencia de miocarditis en la resonancia magnética cardíaca. Además, muchos casos de miocarditis son subclínicos y pueden pasar desapercibidos en la fase aguda. Esto no significa, sin embargo, que siempre se espere un curso benigno, ya que incluso una fibrosis y cicatrización menores del miocardio pueden crear focos arritmogénicos y pueden presentarse más tarde con arritmias graves y fatales, o bien pueden eventualmente conducir a insuficiencia cardíaca (la llamada miocardiopatía inflamatoria) [112]. Por lo tanto, es racional decir que se desconoce la frecuencia exacta de la miocarditis asociada a la vacuna: los casos pueden ser subclínicos, pasar desapercibidos o estar mal clasificados e incluso las imágenes especializadas pueden infradiagnosticar. Una indicación de cuán común podría ser la miocarditis subclínica, o al menos la afectación miocárdica, proviene de un estudio prospectivo en Tailandia. Los adolescentes (n = 301) sin antecedentes cardíacos tenían biomarcadores cardíacos (troponina-T, banda de creatinina quinasa (CK-MB)), ECG, ecocardiografía y diario de síntomas cardíacos al inicio y en los días 3, 7 y 14 después de la segunda dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer contra la COVID-19 [113]. Aunque no hubo un grupo de control, el diario, el examen físico y los resultados del ECG son preocupantes: "taquicardia (7,64%), dificultad para respirar (6,64%), palpitaciones (4,32%) e hipertensión (3,99%)" (p. 4). Cincuenta y cuatro adolescentes (18%) tuvieron ECG anormales. Se observó elevación de troponina en cinco adolescentes, la ecocardiografía detectó derrames pericárdicos en tres adolescentes y los signos de miopericarditis en un adolescente llevaron al ingreso en la UCI. En total, siete adolescentes presentaron miopericarditis, miocarditis subclínica y pericarditis tras la segunda dosis de vacunación. Sin embargo, aparte del adolescente hospitalizado en cuidados intensivos, los otros seis casos fueron subclínicos o leves y fácilmente indetectables de no ser por este riguroso estudio prospectivo [113] (p. 8, Tabla 3).Aunque este estudio tailandés metodológicamente excelente parece no haber sido replicado en términos de un manuscrito completo, un resumen de conferencia sugirió resultados comparables, con una metodología más simple [114]. De 777 trabajadores de la salud del Hospital Universitario de Basilea que recibieron una vacuna de refuerzo contra la COVID-19 a finales de 2021 y principios de 2022, se detectó evidencia de miocardionecrosis (troponinemia) en 22 (2,8%), sin otra causa que una inyección de refuerzo de Moderna COVID-19 mRNA-1273 [114]. Aunque en una población diferente, que recibió la segunda dosis de la vacuna de ARNm, el estudio tailandés informó una tasa del 2,3% de miocarditis o pericarditis. Dado que se han administrado miles de millones de dosis a la población humana, esto equivaldría a 2300 casos por cada 100.000. Como todos

Table 4-2. Mean concentration of radioactivity (sexes combined) in tissue and blood following a single IM dose of 50 µg mRNA/rat

Sample	Total Lipid Concentration (µg lipid equiv/g (or mL))						
	0.25 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Adipose tissue	0.057	0.100	0.126	0.128	0.093	0.084	0.181
Adrenal glands	0.27	1.48	2.72	2.89	6.80	13.77	18.21
Bladder	0.041	0.130	0.146	0.167	0.148	0.247	0.365
Bone (femur)	0.091	0.195	0.266	0.276	0.340	0.342	0.687
Bone marrow (femur)	0.48	0.96	1.24	1.24	1.84	2.49	3.77
Brain	0.045	0.100	0.138	0.115	0.073	0.069	0.068
Eyes	0.010	0.035	0.052	0.067	0.059	0.091	0.112
Heart	0.28	1.03	1.40	0.99	0.79	0.45	0.55
Injection site	128.3	393.8	311.2	338.0	212.8	194.9	164.9
Kidneys	0.39	1.16	2.05	0.92	0.59	0.43	0.42
Large intestine	0.013	0.048	0.09	0.29	0.65	1.10	1.34
Liver	0.74	4.62	10.97	16.55	26.54	19.24	24.29
Lung	0.49	1.21	1.83	1.50	1.15	1.04	1.09
Lymph node (mandibular)	0.064	0.189	0.290	0.408	0.534	0.554	0.727
Lymph node (mesenteric)	0.050	0.146	0.530	0.489	0.689	0.985	1.366
Muscle	0.021	0.061	0.084	0.103	0.096	0.095	0.192
Ovaries (females)	0.104	1.34	1.64	2.34	3.09	5.24	12.26
Pancreas	0.081	0.207	0.414	0.380	0.294	0.358	0.599
Pituitary gland	0.339	0.645	0.868	0.854	0.405	0.478	0.694
Prostate (males)	0.061	0.091	0.128	0.157	0.150	0.183	0.170
Salivary glands	0.084	0.193	0.255	0.220	0.135	0.170	0.264
Skin	0.013	0.208	0.159	0.145	0.119	0.157	0.253
Small intestine	0.030	0.221	0.476	0.879	1.279	1.302	1.472
Spinal cord	0.043	0.097	0.169	0.250	0.106	0.085	0.112
Spleen	0.33	2.47	7.73	10.30	22.09	20.08	23.35
Stomach	0.017	0.065	0.115	0.144	0.268	0.152	0.215
Testes (males)	0.031	0.042	0.079	0.129	0.146	0.304	0.320
Thymus	0.088	0.243	0.340	0.335	0.196	0.207	0.331
Thyroid	0.155	0.536	0.842	0.851	0.544	0.578	1.000
Uterus (females)	0.043	0.203	0.305	0.140	0.287	0.289	0.456
Whole blood	1.97	4.37	5.40	3.05	1.31	0.91	0.42
Plasma	3.96	8.13	8.90	6.50	2.36	1.78	0.81
Blood:plasma ratio	0.815	0.515	0.550	0.510	0.555	0.530	0.540

FIG. 5. BIODISTRIBUCIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS EN RATAS, ESTUDIO DE PFIZER, NOVIEMBRE DE 2020. DE LA RESPUESTA FOI DE TGA 2389-6 [5] (P. 45).

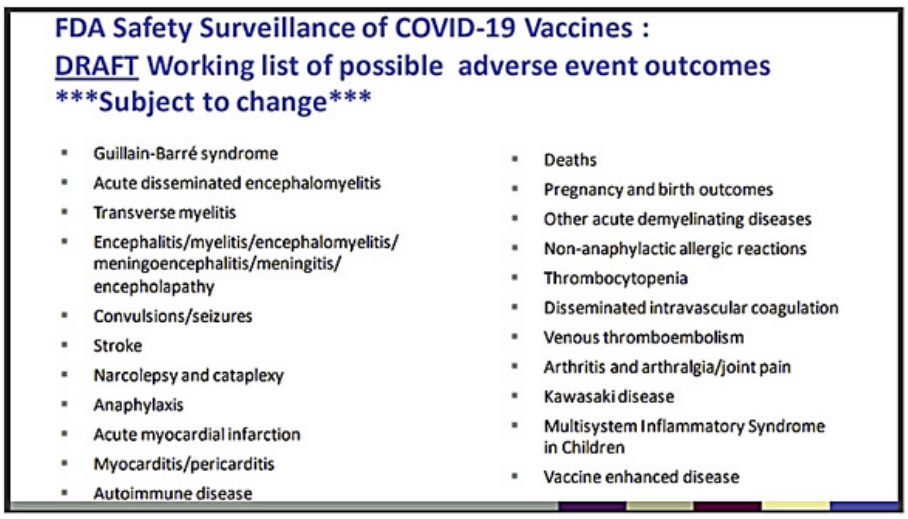


FIG. 6. EL SITIO WEB WWW.REACT19.ORG ENUMERA, A JUNIO DE 2023, MÁS DE 3400 ARTÍCULOS PUBLICADOS E INFORMES DE CASOS SOBRE LOS DAÑOS CAUSADOS POR LA VACUNA CONTRA LA COVID-19, CLASIFICADOS EN MÁS DE VEINTE CATEGORÍAS DE SISTEMAS ORGÁNICOS Y SÍNDROMES [100]. EN ESTE ARTÍCULO, REVISAREMOS ALGUNOS SISTEMAS ORGÁNICOS CLAVE EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS PATOGÉNICOS DE LAS PROTEÍNAS DE PICO PRODUCIDAS POR EL ARNM DE LA COVID-19 Y EL ADN ADENOVECTORIAL.

Aunque la narrativa de las autoridades de salud pública es que la miocarditis por vacunas contra la COVID-19 es leve y autolimitada, la evidencia es que, si bien sintomáticamente esto podría ser así, los cambios patológicos en estos corazones jóvenes son persistentes. Un estudio italiano hizo un seguimiento de 13 casos de miopericarditis, miocarditis o pericarditis inducidas por la vacuna de ARNm, con una mediana de edad de 15 años, durante 12 semanas. Aunque los síntomas evidentes en todos los casos menos uno se resolvieron, 12 de los 13 adolescentes aún presentaban derrame pericárdico y seis de los nueve que se sometieron a resonancias magnéticas cardíacas presentaron signos de "lesión miocárdica persistente, aunque disminuida" al final del estudio [115].La miocarditis subclínica que induce fibrosis cardíaca como foco de arritmia posterior bajo estrés es una posible explicación de la epidemia de muertes súbitas en jóvenes y adultos jóvenes y de mediana edad desde la llegada de las vacunas contra COVID-19 [116 , 117]. La TGA advirtió esta posibilidad al inicio del despliegue de la vacuna [118].

“Incluso episodios aparentemente leves de miocarditis pueden provocar secuelas a largo plazo, como arritmias. … la mayoría de los casos de miocarditis y/o pericarditis después de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 (tanto Pfizer como Moderna) analizados hasta la fecha ocurrieron en adolescentes mayores y adultos jóvenes (de 16 a 30 años), con el mayor riesgo en varones más jóvenes dentro de los días posteriores a la segunda dosis”.

7.1.2. Efectos trombóticos de las proteínas espiga.

De forma algo independiente de la patogénesis de la miocarditis, la unión de la proteína de pico inducida por la vacuna contra la COVID-19 a los receptores ECA-2 puede desencadenar agregación plaquetaria, trombosis e inflamación, lo que conduce a coágulos sanguíneos [119 , 120]. Angeli et al. [99] resumen la vía bioquímica de estos efectos fisiopatológicos:

Las proteínas Spike que flotan libremente, liberadas por las células destruidas previamente diana de las vacunas, pueden interactuar con la ECA-2 de otras células, promoviendo así su internalización y degradación (16,79). Este mecanismo puede potenciar el desequilibrio entre la hiperactividad de Ang-II y la deficiencia de Ang-1-7 mediante la pérdida de la actividad del receptor ECA-2, lo que puede contribuir a desencadenar inflamación, trombosis, aumento de la presión arterial y otras reacciones adversas (el «efecto Spike» de las vacunas contra la COVID-19) (80,81).

Además, los efectos perjudiciales de la deficiencia de otras angiotensinasas (POP y PRCP) sobre la presión arterial, la trombosis y la inflamación están ampliamente respaldados. Los autores describen los mecanismos por los cuales estos efectos de la coagulación son más comunes en pacientes más jóvenes. Las angiotensinasas prolil oligopeptidasa (POP) y prolil carboxipeptidasa (PRCP) presentan deficiencia en personas mayores con enfermedades cardiovasculares, lo que, paradójicamente, se traduce en una menor susceptibilidad a la patogénesis cardiovascular inducida por la proteína de la espiga, mientras que en personas más jóvenes el riesgo aumenta.

La deficiencia relativa de POP y PRCP en sujetos jóvenes y sanos no compensa la internalización, la regulación negativa y el mal funcionamiento de la ECA-2 debido a las interacciones de la proteína Spike flotante, lo que resulta en un mayor riesgo de acumulación de Ang-II y reacciones adversas (el «efecto Spike» de las vacunas contra la COVID-19)». También proponen que la inmunidad preexistente a la infección por SARS-CoV-2 o la vacunación previa induce una mayor respuesta inmunitaria a la producción de proteína Spike por parte de células como plaquetas, células vasculares endoteliales o miocitos, lo que provoca un aumento de la inflamación y la actividad trombogénica. En Angeli et al. [119] concluyen:

Si bien los ensayos de vacunas de fase III generalmente excluían a participantes con inmunización previa, la vacunación de grandes poblaciones en la vida real inevitablemente incluirá a individuos con inmunidad preexistente. Esto podría provocar reacciones inflamatorias y trombóticas excesivamente intensificadas en algunos sujetos. Se necesita urgentemente más investigación en este ámbito.La microscopía electrónica en vivo ha demostrado que las proteínas de espiga libres desencadenan la deformación y coagulación de las plaquetas mediante la inducción de filopodios y la interacción de la proteína de espiga con las integrinas plaquetarias, lo que causa coagulopatía [121]. Al inicio de la pandemia, ratones transfundidos con plaquetas humanas transgénicas con receptor ECA-2 desarrollaron trombos debido a la unión de la proteína de espiga con los receptores ECA-2 de las plaquetas [1]. Los autores observaron: El SARS-CoV-2 y su proteína Spike estimularon directamente las plaquetas para facilitar la liberación de factores de coagulación, la secreción de factores inflamatorios y la formación de agregados leucocito-plaquetas.

También se descubrió que la proteína Spike inhibe competitivamente la unión de la antitrombina y el cofactor II de la heparina a la heparina/HS, lo que provoca un aumento anormal de la actividad de la trombina [122]. En otro estudio con ratones, también se descubrió que la proteína Spike se une al factor de coagulación sanguínea fibrinógeno e induce coágulos sanguíneos estructuralmente anormales con mayor actividad proinflamatoria, y que la Spike retrasa la fibrinólisis [123].

Investigadores franceses del Instituto de Infecciones del Mediterráneo en Marsella examinaron los efectos de las proteínas de la espiga del SARS-CoV-2 Wuhan, variante alfa, delta y ómicron BA.1 sobre los glóbulos rojos (eritrocitos) in vitro y descubrieron que la proteína de la espiga inducía la hemaglutinación (aglutinación) de los eritrocitos; la variante ómicron BA.1 lo conseguía a concentraciones más bajas, hasta 0,13 ng/µL, mientras que las variantes anteriores lo hacían a concentraciones de 0,13 ng/µL. El mecanismo de acción se dedujo mediante modelado molecular como la carga positiva de la proteína de la espiga que reduce la repulsión electrostática natural de los eritrocitos con carga negativa. Curiosamente, cuando se añadió la ivermectina a la solución in vitro, se unió fuertemente a la proteína de la espiga y previno o revirtió la hemaglutinación dependiendo de si se añadió antes o después de la proteína de la espiga. Los autores señalan las implicaciones para el tratamiento de los efectos adversos de la vacuna [124].Se puede considerar que las membranas plasmáticas e internas de otras células eucariotas funcionan con aniones y cationes que actúan como un bucle de corriente para impulsar el potencial de membrana en ambos lados de la membrana celular [125 , 126]. El diseño único del glóbulo rojo es un toroide donde las corrientes también fluyen en la superficie del toro. Si este flujo estático en la superficie de la membrana del eritrocito se interrumpe por una falta de separación entre la carga negativa de la membrana superficial y la capa de Stern, el debilitamiento del potencial zeta conduce a la distorsión de la forma, disminución de la permitividad eléctrica, aumento de la viscosidad, floculación y alteraciones reológicas [127]. Cuando este flujo de corriente superficial es estático, con una separación eficiente de la capa de Stern cargada positivamente y las cargas negativas de la membrana superficial, el potencial zeta aumenta y el tamaño, la forma, la proporción y la curvatura del eritrocito se transforman a la forma óptima. Los eritrocitos deben mantener una forma discoide bicóncava para transportar eficazmente las moléculas de oxígeno (O_2) y absorber las moléculas de dióxido de carbono (CO_2)[128]. Por lo tanto, se puede esperar que la interpolación de una proteína de pico positiva en la membrana del eritrocito con carga negativa produzca alteraciones significativas en la forma y la función del eritrocito.Las complicaciones trombóticas de la vacunación contra la COVID-19 implican muchos mecanismos potenciales, como el daño a las células endoteliales, la respuesta inmunitaria, la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la tromboinflamación. Además, las plaquetas contienen acetilcolina y expresan α7nAchR. La acetilcolina actúa como un inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria. La deficiencia de α7nAchR hematopoyético aumenta la activación plaquetaria y, en estudios experimentales, la estimulación de α7nAchR puede disminuir el estado proinflamatorio y modular la reactividad plaquetaria mediante el aumento de los niveles de óxido nítrico (NO). Por lo tanto, la inhibición del nAChR plaquetario por el SARS-CoV-2 promueve la hiperreactividad plaquetaria y la trombosis, que son características distintivas de la COVID-19 y la lesión por vacuna [129].

Estos mecanismos explicarían la coagulación tanto del virus como de las proteínas de pico producidas por las vacunas contra la COVID-19 basadas en genes. También sugiere que las políticas de salud pública que anularon la inmunidad natural e impusieron la vacunación contra la COVID-19, así como los programas de refuerzo, ponen en mayor riesgo a la población joven y no anciana. Para ilustrar este aumento de los riesgos de daños, se han reportado casos de ceguera a las bases de datos de farmacovigilancia, y un estudio reciente a gran escala sobre diagnósticos de oclusión vascular retiniana en Estados Unidos desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022, encontró que las personas vacunadas contra la COVID-19 con las vacunas de Moderna, Pfizer o AstraZeneca tenían un riesgo aumentado de 2,19 en comparación con los estadounidenses no vacunados [130].

7.1.3. Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna (VITT)

En contraste con el papel de la proteína de la espiga en la miopericarditis y la trombogénesis como se describió anteriormente, el síndrome de trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna (VITT) observado con las vacunas de adenovectorADN de

AstraZeneca y Johnson & Johnson, así como la vacuna rusa Sputnik V de adenovectorADN [131], es una afección rara mediada por anticuerpos plaquetarios anti-PF4. Parece no estar relacionada con la proteína de la espiga, y se están investigando otros componentes de la tecnología de adenovectorADN [132]. Es extraño que estas vacunas se hayan retirado en su mayoría de los mercados, mientras que las vacunas de ARNm contra la COVID-19 con problemas similares, aunque por diferentes mecanismos fisiopatológicos, no. Además de la presencia de anticuerpos anti-PF4 en la patogénesis de VITT, numerosos autores han discutido la evidencia del papel de la NETosis (trampas extracelulares de neutrófilos) como base para la trombosis observada en vacunas de vectores adenovirales, independientemente de la proteinemia de la espiga [133 , 134]. Curiosamente, Talotta y Robertson discuten la posibilidad de que la NETosis también pueda desempeñar un papel en la consecuencia trombofílica de las vacunas de ARNm, señalando por ejemplo que el ARN desnudo, si escapa de los confines del vector LNP y se filtra al torrente sanguíneo, puede actuar como un desencadenante de la NETosis [135].

7.2. ENFERMEDAD AUTOINMUNE

En 2020, antes del lanzamiento de las vacunas, Lyons-Weiler sugirió que más de un tercio de las proteínas de la COVID-19, incluida la proteína de la espiga, muestran una homología problemática con proteínas clave del sistema inmunitario humano. Por lo tanto, existe la posibilidad de reacciones autoinmunitarias contra estas proteínas [8]. Vojdani et al. [9] citaron a Lyons-Weiler y fueron más allá en sus pruebas, realizando un mapeo de epítopos y aplicaron anticuerpos monoclonales anti-proteína de la espiga y nucleoproteína del SARS-CoV-2 a 55 antígenos tisulares humanos in vitro. Descubrieron que los anticuerpos del SARS-CoV-2 reaccionaban con 28 de los antígenos tisulares, por lo que probablemente desempeñan "un papel en el proceso de la enfermedad multisistémica de la COVID-19" (resumen) y pueden precipitar o exacerbar las enfermedades autoinmunitarias. Su artículo, presentado en octubre de 2020, mencionaba precedentes históricos de vacunas que causaban trastornos autoinmunes y expresaba su preocupación por que «una vacuna insuficientemente probada podría significar sacrificar la protección contra la COVID-19 por un ataque autoinmune en el futuro» (p. 2). Vojdani y sus colegas descubrieron que los 28 antígenos compartían mimetismo molecular/homología y reactividad con:

"Proteínas intestinales y de barrera, células del sistema gastrointestinal, tiroides, sistema nervioso, corazón, articulaciones, piel, músculos, mitocondrias y enfermedades hepáticas". Khavinson et al., en un artículo titulado "Homología entre el SARS-CoV-2 y las proteínas humanas", encontraron más de dos docenas de heptámeros y octámeros homólogos con proteínas humanas, algunos de los cuales se fusionan en segmentos extendidos a lo largo de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 [136]. Observaron que, dada la "similitud estructural, una parte de la respuesta inmunitaria se dirigirá contra las proteínas del organismo huésped" (p. 1).

Kelleni informa sobre el riesgo potencial de que las vacunas induzcan enfermedades autoinmunes como trombocitopenia, miocarditis y trombosis y tromboembolia inducidas por el sistema inmunitario, todas ellas potencialmente fatales y posibles causas de muerte súbita [137].

Recientemente, un grupo de Arabia Saudita ha detectado una clara aparición clínica de enfermedades autoinmunes tras la vacunación contra la COVID-19. Se ha descrito una serie de enfermedades autoinmunes de reciente aparición tras la vacunación contra la COVID-19. El tiempo promedio entre la vacunación y la aparición de la enfermedad fue de 7 días. Los casos incluyeron vasculitis, enfermedad neurológica, lupus eritematoso sistémico, artritis inflamatoria y un caso de síndrome de Sjögren [138]. Una revisión sistemática de Rodríguez et al. documentó 928 casos de 464 informes publicados de nuevas enfermedades autoinmunes o recaídas de enfermedades autoinmunes tras la vacunación contra la COVID-19 [139]. Los autores señalaron:

Las enfermedades más comunes asociadas con eventos de nueva aparición tras la vacunación fueron la trombocitopenia inmunitaria, la miocarditis y el síndrome de Guillain-Barré. Por el contrario, la trombocitopenia inmunitaria, la psoriasis, la nefropatía por IgA y el lupus eritematoso sistémico fueron las enfermedades más comunes asociadas con episodios recurrentes.

Desde la revisión de Rodríguez et al., siguen apareciendo más informes de casos revisados por pares. Una pequeña muestra incluye trastornos dermatológicos y vasculares autoinmunes atribuidos a las vacunas contra la COVID-19, incluido el pénfigo IgA, donde la "causa probable" fue la vacuna AstraZeneca contra la COVID-19 [140]; enfermedad ampollosa autoinmune con

que la proteína de pico en cultivos de células humanas in vitro desregula los pericitos vasculares cerebrales al aumentar la expresión de ACE-2, lo que lleva a que estas células revisten la vasculatura cerebral y adopten un "fenotipo contráctil y miofibógeno", así como una "potente respuesta inflamatoria" empeorada por la hipoxia [169]. En experimentos posteriores con ratones, la infusión de proteína de pico en cerebros llevó a neuroinflamación mediada por TLR4 y microgliosis hipocampal con disfunción de memoria asociada. Se observó en humanos que la disfunción cognitiva posterior a COVID-19 era más probable con un genotipo TLR4 particular [170]. Este experimento similar replicado con ratones halló que la infusión de la subunidad S1 (RBD) en el hipocampo de los ratones indujo la muerte celular y la activación glial, y los ratones exhibieron déficits cognitivos y un comportamiento similar a la ansiedad [171]. Tillman et al., (2023) [172] describieron cómo la coexpresión de las subunidades S1 y S2 de la proteína de la espiga del SARS-CoV-2, a través de un motivo helicoidal en el cuello de la espiga, causa una profunda regulación negativa del α7 nAChR funcional, que "está implicado en enfermedades neuropsiquiátricas e interrumpe la vía antiinflamatoria colinérgica" (p. 689).

Investigadores alemanes [173] (preimpresión) realizaron la autopsia de ratones a los que se les había inyectado por vía intravenosa la unidad S1 de la proteína de la espiga y examinaron cráneos de autopsias humanas. Encontraron que la unidad S1 se unía a las células en la mayoría de los órganos, incluidos los ovarios y los testículos. En el cerebro, se encontró la presencia de S1 asociada con la expresión diferencial de proteínas, siguiendo la expresión conocida de los receptores ECA-2, en la médula ósea craneal, las meninges y el parénquima cerebral, en comparación con los controles. Se observó S1 en diversas regiones cerebrales, incluyendo los canales que conectan la médula ósea craneal con las meninges (CML) tanto en ratones como en humanos. Esto sugiere que, además de la distribución de la proteína S1 a través de células fagocíticas o la extravasación directa de los vasos sanguíneos, podría utilizar estos canales como vías a través del cráneo. La proteína S1 se acumuló en la médula ósea de la tibia y el fémur, así como en la médula espinal. Utilizando datos proteómicos humanos, los autores encontraron una desregulación de las cascadas del complemento y de la coagulación que coincidía con coagulopatías conocidas después de la inyección. Las vías relacionadas con los neutrófilos estaban desreguladas, algunas proteínas sobreexpresadas y otras subexpresadas. Entre las sobreexpresadas se encontraban proteínas asociadas con la inflamación, como el interferón-gamma (IFN-γ) y el IFN-γ indujo el ligando 10 de la quimiocina del motivo CXC (CXCL10). Otros cambios proteicos estuvieron involucrados en la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis), la degranulación de neutrófilos y las vías de la fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K-AKT). En las meninges, las proteínas sobreexpresadas también se asociaron con la activación, señalización y agregación plaquetaria. En la corteza cerebral, hubo niveles alterados de proteína ribosomal y una desregulación de las vías de neurodegeneración. Los niveles plasmáticos de citocinas y de IL-6 plasmática aumentaron tres días después de inyectar la proteína S1 de la espiga. Además de inyectar experimentalmente a ratones la unidad S1 de la proteína de la espiga, realizaron la autopsia de 34 pacientes que murieron por enfermedades no relacionadas con la COVID-19 y encontraron que 10 de ellos tenían proteínas de la espiga persistentes en el cráneo y observaron que estas podrían estar involucradas en los síntomas prolongados de la COVID a través de su propagación por las meninges hacia el parénquima cerebral. En resumen, la proteína de la espiga se acumula en varias regiones del cerebro, persiste allí incluso después de la muerte y causa la activación de la microglía, el bloqueo del α7 nAChR y la desregulación de las vías relacionadas con la coagulación y los neutrófilos, así como la regulación positiva de las proteínas inflamatorias, todo lo cual está relacionado con la pérdida de memoria, la inflamación del cerebro y la muerte celular [173]. Cabe destacar que la infección viral por SARS-CoV-2, especialmente las variantes anteriores, puede causar pérdida del olfato y, por lo tanto, muestra neurotoxicidad para el nervio olfativo. Los mecanismos de acción neurotóxica del virus y las vacunas genéticas contra la COVID-19 son objeto de investigación continua. Olajide et al. [174] propusieron que la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 induce neuroinflamación mediante sus efectos sobre la microglía mediante: “La inducción de neuroinflamación por esta proteína en la microglía está mediada por la activación de NF-κB y p38 MAPK, posiblemente como resultado de la activación de TLR4”.

“La activación de la microglía BV-2 por S1 resultó en una mayor liberación de TNF-α, IL-6 e IL-1β, que son características distintivas de la neuroinflamación. La activación de los procesos neuroinflamatorios por la

proteína S1 de la espiga se confirmó además por los resultados que mostraron una mayor producción de NO mediada por iNOS por la proteína en la microglía. La elevación de iNOS/NO se ha relacionado previamente con una amplia gama de trastornos del SNC, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la epilepsia y la migraña". En un experimento in vitro de cultivo celular, la proteína de la espiga se ha implicado en el aumento de la expresión de alfa-sinucleína (α-Syn), una proteína propensa a la agregación que está implicada además en la patogénesis de los cuerpos de Lewy que son lesiones características en los cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy y otras enfermedades neurodegenerativas [175].Winkler et al. [176] causaron COVID-19 respiratorio leve en un modelo de ratón que expresaba ACE-2 humano en tráquea y pulmón por exposición al SARS-CoV-2 por vía intranasal. No detectaron SARSCoV-2 en el cerebro, pero encontraron signos de neuroinflamación, así como niveles elevados de quimiocinas en el líquido cefalorraquídeo y el suero. Estos cambios llevaron a la activación de la microglía en las regiones de la sustancia blanca subcortical e hipocampal. La microglía se conoce comúnmente como los macrófagos del sistema nervioso central y mantiene las redes neuronales eliminando espinas dendríticas y sinapsis durante el desarrollo neuronal. Sin embargo, cuando se activaron en el modelo de ratón, pasaron a un estado neurotóxico que en la sustancia blanca subcortical llevó a la pérdida tanto de los precursores de oligodendrocitos como de los oligodendrocitos maduros.Además, la mielina y los axones mielinizados disminuyeron durante al menos 7 semanas después de la infección, lo que impactó la estructura y función de las redes neuronales. Las enfermedades desmielinizantes son algunos de los efectos adversos conocidos de las inyecciones de ARNm. En el hipocampo, la activación de la microglía se asoció con la inhibición de la neurogénesis, lo que podría explicar la formación deficiente de la memoria en los pacientes. La activación de la microglía pareció estar mediada por niveles persistentemente elevados de una molécula llamada quimiocina 11 del motivo CC (CCL11). CCL11 se ha asociado con el envejecimiento y con la inhibición de la neurogénesis [177 , 178], así como con las alergias y el reclutamiento de eosinófilos [179].

Fernández-Castañeda et al. [180] investigaron los efectos de una infección respiratoria leve por SARS-CoV-2 en un modelo murino. Detectaron cambios en las citocinas y quimiocinas neuroinflamatorias, incluyendo la proteína CCL11, en el líquido cefalorraquídeo y el suero durante un período de 7 semanas tras el inicio de la infección. También observaron cambios específicos en las regiones cerebrales de la sustancia blanca subcortical, con activación de la microglía y la consiguiente pérdida de oligodendrocitos, células precursoras de oligodendrocitos y mielina.

Otros autores han encontrado que la proteína CCL11 aumenta la proporción de células Treg CD4 + CD25 + Foxp3+, la expresión de CCR3 y Foxp3, y la liberación de IL2 y TGFβ1 en células T CD4+ no asociadas a tumores a través de la vía de señalización STAT5 [60]. Las células T reguladoras son inmunosupresoras y cambian una respuesta inmune hacia la tolerancia inmune. Esto concuerda con un grupo alemán [149] que demostró que la vacunación con complejos ARNm-LNP causa un cambio general en los anticuerpos de IgG1 e IgG3 inflamatorias a IgG4, que se asocia con células Treg y tolerancia inmune y ocurre después de la segunda vacunación. La proporción de anticuerpos IgG específicos de la espiga que eran IgG4 aumentó de 0,04% poco después de la segunda dosis a 19,27% tarde después de la tercera dosis de la vacuna. Como demostración del efecto de tolerancia, un gran estudio realizado con personal de la Clínica Cleveland descubrió que el aumento de IgG4 con dosis de refuerzo posteriores se correlaciona con una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 [181].Las quimiocinas como la eotaxina CCL11 (eotaxina-1) se producen localmente a partir de células epiteliales, mesenquimales y endoteliales y son cruciales para dirigir la migración y la preparación de los eosinófilos o la secreción de mediadores una vez que llegan a las vías respiratorias [182 , 183]. Los eosinófilos secretan una variedad de proteínas básicas de gránulos proinflamatorios que incluyen la proteína básica principal, la proteína catiónica eosinofílica, la neurotoxina derivada de eosinófilos y la peroxidasa de eosinófilos [184].Otro estudio analizó el dominio similar a la toxina del RBG en S1, que se une al α7 nAChR, aumentando los niveles de IL-1b y TNF α en el cerebro y deteriorando la memoriaepisódica en ratones [178]. Como se mencionó anteriormente, el bloqueo de este receptor con la proteína de pico podría causar niveles muy altos de inflamación, ya que regula la producción de citocinas proinflamatorias.

El nAChR se expresa en gran medida en el hipocampo, la corteza y varias regiones límbicas, y está involucrado en la cognición, el procesamiento de la información

sensorial, la atención, la memoria de trabajo y las vías de recompensa.

Se ha informado de una reducción de α7 en el cerebro, particularmente en el hipocampo, en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Además de unirse al α7 nAChR de una manera similar a una neurotoxina, se ha demostrado que la proteína de la espiga es amiloidogénica [185]. Se sabe que los péptidos β amiloide (Aβ) de la enfermedad de Alzheimer se unen a los nAChR con afinidad picomolar, y que las α-neurotoxinas de serpiente inhiben esto competitivamente [186]. Se sabe desde hace tiempo que el amiloide se une a los receptores nAChR, al igual que la proteína de la espiga. El modelado in silico computarizado del mecanismo de unión al amiloide demuestra similitud con el del veneno de serpiente, por lo que se ha propuesto que la interacción con el receptor de acetilcolina (AChR) permite el cambio conformacional del amiloide, bloqueando así la apertura del canal y, de forma similar al veneno de serpiente, a bajas concentraciones activa inicialmente, pero luego ralentiza y bloquea la función del canal de AChR. Las bajas concentraciones (picomolares) de péptidos Aβ solubles en el cerebro de personas sanas desempeñan funciones fisiológicas, mientras que en la enfermedad de Alzheimer, las concentraciones aumentan hasta el rango de nanomoles y desencadenan la formación de placas insolubles, un importante rasgo neuropatológico distintivo del Alzheimer [187].

7.3.2. Formación de priones y efectos neurodegenerativos Las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) están asociadas con proteínas mal plegadas que se acumulan en placas y cuerpos de Lewy. Estas proteínas, que se denominan amiloidogénicas, también se han etiquetado como "similares a priones". El dominio C-terminal similar a priones de TDP-43 y α-sinucleína interactúan sinérgicamente para generar fibrillas híbridas neurotóxicas [188]. Por lo tanto, existen al menos dos mecanismos por los cuales la proteína de pico, a través de α7 nAChR, puede contribuir a los trastornos neurodegenerativos: inhibición directa e inhibición amiloidogénica secundaria. El dominio de unión al receptor de la proteína de pico del SARS-CoV-2 tiene propiedades similares a las de los priones, es el único coronavirus con tales propiedades y ha mejorado la afinidad de unión del virión al receptor ACE-2 y, por lo tanto, ha aumentado la infectividad y transmisibilidad humanas [189]. La proteína de pico completa con la subunidad S1 del dominio de unión al receptor (RBD) intacta, si cruza la BHE, tiene propiedades similares a las de los priones que justifican una mayor investigación sobre los posibles efectos patogénicos. Además, las vacunas de ARNm o ADN adenovector incluyen secuencias de proteínas que pueden inducir que TDP-43 y FUS (proteínas implicadas en la unión de ARN/ADN y la regulación del ARN) se agreguen en la configuración priónica. Esto podría conducir potencialmente a enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer [190 , 191]. La conexión con la enfermedad neurodegenerativa es la capacidad de la proteína de pico de interactuar con las proteínas formadoras de amiloide que se unen a la heparina [192]. Aunque especulativas, estas consideraciones están respaldadas por un informe de caso de enfermedad priónica debido a la vacunación [193]. En un experimento in vitro, la proteína de pico se proteolizó en segmentos más pequeños por la elastasa de los neutrófilos, algunos de los cuales exhibieron propiedades amiloidogénicas [185]. Ciertas secuencias primarias en sialoglicoproteínas en neuronas en el cerebro, permiten que estas proteínas adopten un rango de estructuras alternativas capaces de auto-replicación conformacional a través de copias de plantilla de la misma proteína. Esta conversión en lo que se denomina priones típicamente altera radicalmente la función de la proteína, volviéndose a menudo transmisible [194]. Los priones consisten entonces en la isoforma amiloidogénica mal plegada de la proteína priónica. Las enfermedades priónicas, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) son trastornos neurodegenerativos fatales causados como resultado de vacuolización y cambios neuropatológicos espongiformes con neurodegeneración rápida y activación de astrocitos y microglia [195]. La acumulación neuronal de proteínas mal plegadas está involucrada en la patogénesis de otros trastornos neurodegenerativos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson [196 , 197]. Las enfermedades priónicas infecciosas también pueden inducir efectos neurocognitivos no específicos [198]. También se han documentado casos de ECJ después de la vacunación contra la COVID-19; uno tan pronto como 5 días después de la vacuna [199] y otro que murió a los 6 meses [200]. En Australia, las muertes por demencia durante enero-febrero de 2022 aumentaron un 27,2% por encima de la línea de base de 2017-2021 (que

incluyó la primera ola de COVID-19) para los mismos meses, con una tasa de mortalidad por demencia en aumento continuo desde entonces [201 , 202]. Los síntomas neurológicos se observan comúnmente después de la COVID-19, en la "Covid prolongada" y después de la vacunación con ARNm, lo que aumenta la posibilidad de participación de priones. Los posibles mecanismos por los cuales la vacunación contra la COVID-19 con ARNm podría producir priones y desencadenar procesos neurodegenerativos incluyen: las proteínas de unión al ARN como la proteína de unión al ADN TAR (TDP-43) y Fused in Sarcoma (FUS) pueden activarse para formar priones causantes de enfermedades; Los dímeros de TDP-43 se unen a ARN rico en UG o ADN rico en TG y son resistentes a la degradación [203] y la unión a estas secuencias de ARN cuando las proteínas son citoplasmáticas puede causar un plegamiento incorrecto que conduce a la formación de priones [204]. Por lo tanto, es preocupante que la vacuna Pfizer utilice un nucleósido de ARN único 1-metil-3'-pseudouridililo (Ψ) y que se hayan encontrado múltiples motivos de uracilo en el ARNm de la vacuna [191]. Además de las secuencias de uracilo en el ARNm que pueden unirse a proteínas y precipitar el plegamiento incorrecto, se han identificado in silico dominios similares a priones en el RBD de la subunidad S1 de la proteína de la espiga. El SARS-CoV-2 es el único coronavirus con dicho dominio, lo que le confiere una afinidad de 10 a 20 veces mayor por el receptor ACE-2 en comparación con el SARS-CoV-1, además de su potencial priónico [189]. Además, la proteína de pico RBD tiene varios sitios de unión a heparina que pueden interactuar con la heparina y las proteínas formadoras de amiloide que se unen a la heparina, lo que sugiere que este péptido es propenso a actuar como amiloide funcional y formar agregados tóxicos [205]. Se ha demostrado que la proteína S1 se une de forma estable a las proteínas propensas a la agregación Aβ, α-sinucleína, tau, priones y TDP-43 y, por lo tanto, podría iniciar la agregación de estas proteínas y la neurodegeneración posterior [192]. Los investigadores también identificaron un motivo de "cremallera de glicina" dentro de la subunidad S1 vinculado a la susceptibilidad al plegamiento incorrecto y, por lo tanto, a la formación de priones. Se caracteriza por un patrón de dos residuos de glicina espaciados por tres aminoácidos intermedios, representados como GxxxG. El motivo GxxxG es una característica común de las proteínas transmembrana, y las glicinas juegan un papel esencial en la reticulación de las hélices α en la proteína [206]. Las proteínas priónicas se vuelven tóxicas cuando las hélices α se pliegan incorrectamente como láminas β, y la proteína entonces ve afectada su capacidad de entrar en la membrana [207]. La proteína precursora amiloide-β (APP) tiene cuatro motivos GxxxG: la glicina juega un papel central en el plegamiento incorrecto de amiloide-β vinculado a la enfermedad de Alzheimer [208]. La proteína de pico del SARS-CoV-2 es una proteína transmembrana que contiene cinco motivos GxxxG en su secuencia (ver uniprot.org/uniprot/P0DTC2)_, uno dentro del RBD y por lo tanto es plausible que pueda comportarse como un prión [209]. Otro mecanismo propuesto es la inducción espontánea de priones y proteínas similares a priones a través de los efectos de las especies reactivas de oxígeno (ROS). La formación excesiva de ROS y la presunta función mitocondrial comprometida con disfunción cognitiva es una característica tanto del COVID-19 agudo grave, el COVID prolongado [198] y la espigopatía. En situaciones de estrés, TDP-43, FUS y otras proteínas de unión al ARN se translocan del núcleo al citoplasma y se asocian con gránulos de estrés [210 , 211]. Cuando el estrés se disipa, los gránulos de estrés se desagregan y las proteínas de unión al ARN regresan al núcleo. El estrés ambiental mejorado con exceso de ROS (por ejemplo, exposición a toxinas, lesión traumática, infección viral) podría causar la pérdida del funcionamiento normativo del proteosoma y la restauración de la conformación normal, lo que aumenta la probabilidad de que las proteínas de unión al ARN se agreguen de manera inapropiada [212 , 213]. Similar es el efecto de la neuroinflamación, particularmente la activación de los astrocitos. Los estudios en animales demuestran la transición acelerada de las etapas preclínicas a las clínicas de la enfermedad priónica en entornos de coinfección, con neuroinflamación, citocinas proinflamatorias elevadas y activación mejorada de los astrocitos reactivos A1 [214]. El TNF y el C1q de la microglía activada activan aún más los astrocitos A1 [215] que se cree que son neurotóxicos al mediar el daño neuronal y servir como focos para la propagación de priones [216]. También se ha demostrado que los anticuerpos no neutralizantes después de la vacunación contra los péptidos de la proteína de la espiga en ratones activan las células gliales y los astrocitos [217], lo que es coherente con este mecanismo propuesto de astrocitos activados, formación de priones y disfunción cognitiva. Seneff y colegas, en una extensa revisión narrativa de los

posibles mecanismos fisiopatológicos de la proteína de la espiga en enfermedades neurodegenerativas, describen "las contribuciones de la proteína de la espiga, a través de sus propiedades similares a las priónicas, a la neuroinflamación y las enfermedades neurodegenerativas; a los trastornos de la coagulación dentro de la vasculatura; a un mayor riesgo de enfermedad debido a la regulación suprimida de la proteína priónica en el contexto de una resistencia a la insulina ampliamente prevalente" y "explican por qué estas características similares a las priónicas son más relevantes para las proteínas de la espiga inducidas por ARNm relacionadas con la vacuna que la infección natural con SARS-CoV-2" [29] (resumen p.1). Los hallazgos clave que revisaron incluyeron:

- La endotelitis inducida por picos altera la barrera hematoencefálica y exacerba la enfermedad de Alzheimer a través de la interacción de la proteína de pico con β amiloide o tau hiperfosforilada [164].
- Los estudios han demostrado que los autoanticuerpos en el dominio C-terminal globular pueden causar una forma agresiva de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) al interferir con el transporte de la proteína priónica al retículo endoplásmico [218].
- La propia proteína de la espiga, que también es una proteína de unión al ARN, puede facilitar la transcripción inversa del ARNm de la proteína de la espiga en ADN, mediada por LINE-1. Las neuronas expresan activamente LINE-1 en relación con enfermedades neurodegenerativas [219 , 220].
- Las células que absorben el ARNm de las nanopartículas lipídicas en las vacunas de ARNm empaquetan algunos de los ARNm, junto con los lípidos catiónicos ionizables, en pequeñas partículas lipídicas liberadas como exosomas que pueden enviarse por todo el cuerpo [59 , 221]. Por ejemplo, una célula inmunitaria del bazo podría enviar el código de ARNm intacto para la proteína de pico al cerebro a lo largo del nervio vago, con lo cual una neurona o una célula microglial podría comenzar a sintetizar la proteína de pico.
- Los micro ARN (miARN) son pequeños fragmentos de código de ARN activo, capaces de controlar activamente la función celular, incluida la embriogénesis y la apoptosis. El miR-146a se encuentra en los exosomas liberados por las células inmunes y está en la lista de miARN cuyos niveles de expresión se alteran en asociación con la COVID-19 [222]. Los exosomas que llegan al tronco encefálico no solo liberan la proteína de pico, sino también potencialmente moléculas intactas de ARNm y miARN, incluido el miR-146a, que se asocia tanto con infecciones virales como con enfermedades priónicas en el cerebro [223 , 224].
- La proteína Spike por sí misma induce una marcada sobreexpresión del TNF-α y causa problemas cognitivos, lo que podría indicar que sobreexprime la expresión de la proteína priónica (PrP) en el cerebro. Un aumento en la cantidad de glicoproteína priónica (PrP^{C}) puede provocar un plegamiento incorrecto de la conformación priónica y generar priones y enfermedades relacionadas con ellos [225 , 226].
- Se ha demostrado que la proteína Spike induce senescencia en células transfectadas [227]. Además, se ha propuesto que las vacunas de ARNm COVID-19 pueden inducir senescencia prematura a través de la formación de sincitios en células inmunes expuestas, debido principalmente a su contenido lipídico (lípidos ionizables, colesterol y el fosfolípido 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)) [228]. Estudios moleculares in vitro muestran que el hacinamiento macromolecular puede facilitar la conversión de PrP nativa en la configuración de oligómero β soluble neurotóxico [229].

7.3.3. DISAUTONOMÍA

Otra característica clave de la infección o vacunación contra la COVID-19 es la disautonomía (DSN), un trastorno neurológico de la función del sistema nervioso autónomo (SNA), con efectos generalizados en el corazón, la vejiga, las glándulas sudoríparas, las pupilas, los intestinos y otros sistemas autónomos. Tanto el sistema nervioso simpático (SNS) como el parasimpático (PSNS) se ven afectados, con el potencial de una tormenta simpática y respuestas autónomas anormales que incluyen sudoración excesiva, intolerancia al ejercicio, insomnio, taquicardia en reposo, hipotensión postural, fatiga, disfunción urinaria e intestinal. La naturaleza neuroinvasiva del SARS-CoV-2 da lugar a complicaciones neurológicas como la DSN [96] y sugiere una lesión neuronal autónoma directa o mecanismos inmunomediados indirectos, como ocurriría con la inhibición del α7 nAChR. La inhibición de nAChR por SARS-CoV-2 puede conducir a la inhibición de PSNS y la exageración de SNS con la posterior progresión de la

enfermedades neurológicas letales [239]. Las deficiencias de IRF9 conllevan un riesgo significativamente mayor de enfermedad grave por COVID-19 [240] y afectan los efectos protectores del cáncer de la actividad del gen BRCA2. Los cánceres asociados incluyen cáncer de mama, de trompas de Falopio y de ovario en mujeres, cáncer de próstata y de mama en hombres, y leucemia mieloide aguda en niños. Liu et al. [241] demostraron que las inyecciones de ARNm también suprimen IRF7 y STAT2 (transductor de señales y activador de la proteína de transcripción 2), lo que puede interferir con los efectos antitumorales del gen de susceptibilidad mamaria 1 (BRCA1). Los cánceres asociados a BRCA1 son el cáncer de mama, útero y ovario en mujeres, el cáncer de próstata y mama en hombres, un riesgo moderadamente mayor de cáncer de páncreas en ambos y leucemia mieloide aguda en niños [242]. La expresión reducida de BRCA1 está relacionada tanto con el cáncer como con la neurodegeneración.

7.5. EVIDENCIA DE BIOPSIA Y AUTOPSIA DE ESPIGOPATÍA

Una serie de casos multicéntricos alemanes de 15 casos sospechosos de miocarditis por vacuna posterior a la COVID-19 (ocho Pfizer, dos AstraZeneca, dos Johnson & Johnson) realizó un examen inmunohistopatológico completo de biopsias endomiocárdicas (BME). Las pruebas inmunológicas para SARS-CoV-2 previo u otros virus asociados con inflamación miocárdica fueron negativas. Todos los pacientes menos uno exhibieron biomarcadores inflamatorios y diagnósticos de miocardiopatía inflamatoria, miocarditis activa y miocarditis grave de células gigantes. Nueve de los 14 pacientes dieron positivo para la proteína de la espiga intramiocárdica. Cuando se examinaron los infiltrados de linfocitos, la preponderancia de las células T $CD4^+$ frente a las $CD8^+$ llevó a los autores a concluir que una reacción autoinmune era la base de la patología [103]. De manera similar, se tomó la frecuencia relativa de linfocitos activados por HLA-D4 y macrófagos MAC-1+ para respaldar esta conclusión. La Figura 7 representa algunas de las tinciones tisulares de las proteínas de la espícula [103].

Un caso de autopsia de un hombre de 76 años reveló que las proteínas de la espiga de la vacuna contra la COVID-19 fueron la causa de la muerte [167]. Clínicamente, este sujeto tuvo efectos adversos cardiovasculares desde el día de su primera vacunación (AstraZeneca) en mayo de 2021, y cambios neurológicos y psiquiátricos después de su segunda vacunación (Pfizer) en julio de 2021, luego colapsó y murió 3 semanas después de su refuerzo (Pfizer) en diciembre de 2021. Los cambios inflamatorios agudos y crónicos y la degeneración celular afectaron su cerebro y corazón. Las tinciones inmunohistoquímicas mostraron proteína de espiga en las paredes de los vasos sanguíneos, en las células gliales del cerebro y en "células endoteliales cardíacas que mostraron miocarditis linfocítica" [167] (p. 8). Además, “la tinción inmunohistoquímica no detectó la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2”, por lo que el autor concluyó: “la presencia de la proteína de la espiga debe atribuirse a la vacunación en lugar de a la infección viral” [167] (resumen). Una serie de casos de 13 autopsias cerebrales en los EE. UU. encontró que la subunidad S1 (incluido el dominio de unión al receptor RBD) de la proteína de la espiga causó la degeneración de las células endoteliales neurovasculares con endotelitis, liberación de citocinas y daño capilar neural. Las células endoteliales contenían glucoproteína de la espiga pero no ARN viral, lo que confirma que la subunidad S1/RBD de la proteína de la espiga libre es el principal agente patógeno en estos casos de enfermedad por COVID-19, como se muestra en la Figura 8 [243].

El mismo grupo de investigación encontró hallazgos similares en una serie de casos de 11 autopsias de corazones de pacientes fallecidos por COVID-19 [244]. Observaron los siguientes detalles, con la fuerte implicación de que la expresión del antígeno de pico extraño era patológicamente significativa:

La cardiopatía en la COVID-19 mortal se asocia con la proteína espiga viral, pero no con el virus infeccioso. La proteína espiga viral se endocitosa en los macrófagos intersticiales e induce miocarditis. Los hallazgos histológicos muestran edema perivascular, daño en las células endoteliales y microtrombos. Los hallazgos de este grupo de investigación estadounidense confirman la espiguopatía como el mecanismo patogénico de la patología neurovascular y cardíaca de la COVID-19. Por lo tanto, es probable que los genes ampliamente biodistribuidos que codifican la producción prolongada de la proteína espiga en el cerebro y el corazón a través de las vacunas contra la COVID-19 sigan los mismos mecanismos de acción. El informe de un caso de autopsia a un recluta militar masculino de 22 años, previamente sano, en Corea del Sur reveló una miocarditis extensa cinco días después de la vacunación

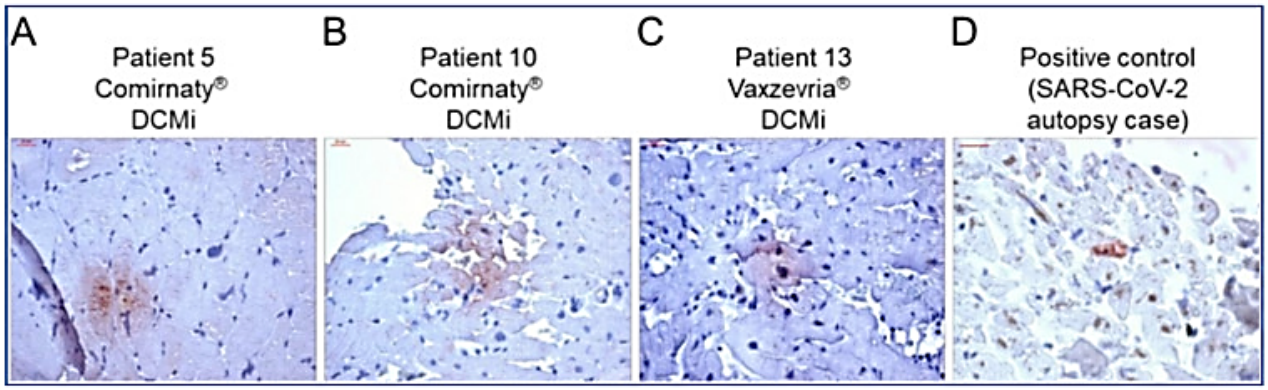


FIGURA 7. A. EVIDENCIA DE LA PROTEÍNA DE PICO DEL SARS-COV-2 EN TEJIDO CARDÍACO DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19. (A – C) TINCIONES INMUNOHISTOQUÍMICAS REPRESENTATIVAS DE LA PROTEÍNA DE PICO DEL SARS-COV-2 EN EMB DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON DCMI DESPUÉS DE RECIBIR COMIRNATY ® (PANEL (A, B), PACIENTES 5 Y 10) O VAXZEVRIA ® (PANEL (C), PACIENTE 13). (D) EL TEJIDO CARDÍACO POSITIVO PARA SARS-COV-2 SIRVIÓ COMO CONTROL POSITIVO. AUMENTO 400×. BARRAS DE ESCALA 20 MM. REIMPRESO CON PERMISO DE LA REF. [103]. COPYRIGHT 2022 MDPI.

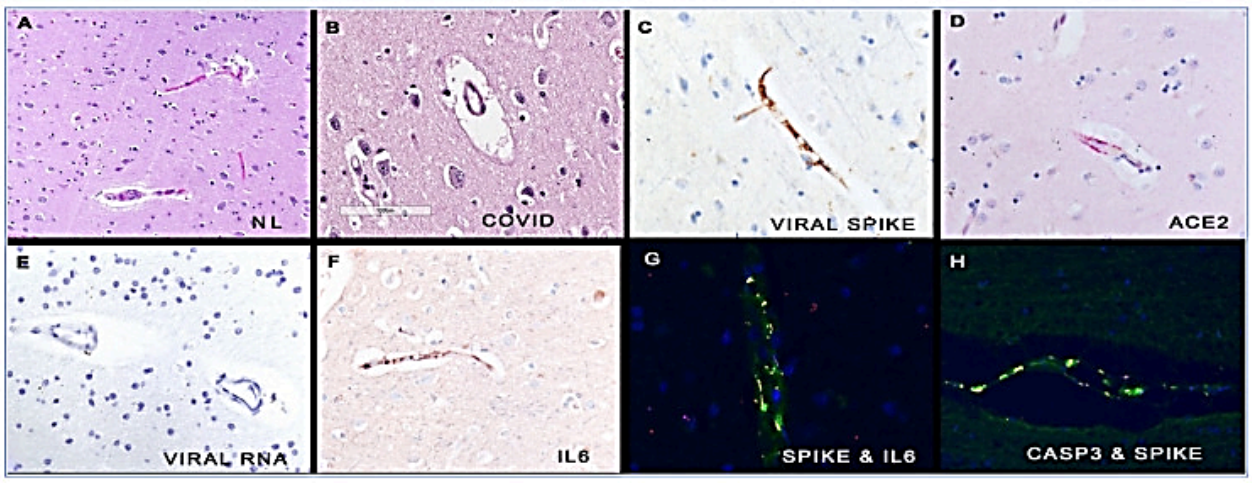


FIG. 8. CORRELATOS HISTOLÓGICOS Y MOLECULARES DE LA COVID-19 EN CEREBROS HUMANOS. EL PANEL (A) MUESTRA LOS MICROVASOS EN EL CEREBRO NORMAL. EN COMPARACIÓN, MUCHOS DE LOS CAPILARES EN LOS TEJIDOS CEREBRALES DE LA COVID-19 MUESTRAN UN MARCADO EDEMA PERIVASCULAR (PANEL (B)). LOS ANÁLISIS DE SECCIONES SERIADAS DEL CEREBRO DE LA COVID-19 MUESTRAN QUE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES DE LOS MICROVASOS CONTENÍAN LA GLICOPROTEÍNA DE LA ESPIGA (PANEL (C)), EL RECEPTOR ACE2 (PANEL (D)) E IL 6 (PANEL (F)), PERO NO ARN VIRAL (PANEL (E)). LA SEÑAL AMARILLA FLUORESCENTE MARCA LA CO-LOCALIZACIÓN DE LA PROTEÍNA DE LA ESPIGA CON IL6 (PANEL (G)) Y CASPASA 3 (PANEL (H)), RESPECTIVAMENTE, EN ESTAS CÉLULAS ENDOTELIALES. CADA AUMENTO ES DE 800× CON SEÑAL DAB (MARRÓN) (PANELES (C – F)) O FAST RED (ROJO) (PANEL D). (PARA LA INTERPRETACIÓN DE LAS REFERENCIAS AL COLOR EN LA LEYENDA DE ESTA FIGURA, SE REMITE AL LECTOR A LA VERSIÓN WEB DE ESTE ARTÍCULO). REIMPRESO DE ANNALS OF DIAGNOSTIC PATHOLOGY, VOL. 51, NUOVO GJ, MAGRO C, SHAFFER T. ET AL., EL DAÑO A LAS CÉLULAS ENDOTELIALES ES LA PARTE CENTRAL DE LA COVID-19 Y UN MODELO MURINO INDUCIDO POR LA INYECCIÓN DE LA SUBUNIDAD S1 DE LA PROTEÍNA DE LA ESPIGA. FIGURA 1, 151682, REIMPRESO CON PERMISO DE REF. [243]. COPYRIGHT (2020) ELSEVIER.

con ARNm de Pfizer contra la COVID-19. Los autores destacaron la importancia de realizar estudios histopatológicos durante las autopsias. Observaron una marcada deficiencia de este tipo de estudios en la literatura académica durante la pandemia de COVID-19 [245].Los patólogos alemanes han realizado una serie de autopsias en los cuerpos de personas que murieron poco después de la vacunación y que no habían tenido previamente la enfermedad de COVID-19. El patólogo jefe en Heidelberg, el Dr. Schirmacher y sus colegas, realizaron la autopsia de 35 personas que murieron en casa dentro de las dos semanas posteriores a las vacunaciones de ARNm de COVID-19. Se encontró que diez habían muerto por enfermedades preexistentes. De las 25 muertes inesperadas restantes, se encontró que cinco murieron por miocarditis, con infiltrados inflamatorios linfocíticos del miocardio y presunta arritmia asociada en ausencia de cualquier otra patología cardiovascular significativa. Los cinco murieron dentro de una semana, uno dentro de las 12 h posteriores a la vacunación. Un caso tenía un infiltrado inflamatorio similar en el sitio de inyección del músculo deltoides [246].

Un grupo independiente de patólogos alemanes, dirigido por el profesor Arne Burkhardt y su colega, el profesor Walter Lang, presentó hallazgos histopatológicos en una serie de casos de 25 autopsias realizadas tras la vacunación con ARNm de Pfizer contra la COVID-19. Estos hallazgos incluyeron proteínas de la espícula producidas por la vacuna en lesiones vasculares, así como en infiltrados inflamatorios en la miocarditis. La Figura 9 proviene de una presentación de PowerPoint en alemán de una conferencia que describe las proteínas de la espícula producidas por ARNm con tinción inmunohistopatológica [247] y muestra las proteínas de la espícula teñidas (en marrón) que se infiltran en las células endoteliales de la pared de un vaso sanguíneo.

La traducción del alemán que acompaña a esta diapositiva, en palabras del profesor Arne Burkhardt, es:

Sí, ese es el hallazgo que hemos podido obtener mediante métodos especiales. Esto significa que estamos seguros de que, en este caso, aún podemos detectar esta toxina en las paredes de los vasos sanguíneos 122 días después de la vacunación. También está claro que este es el factor causal de este daño. Lo que no tengo claro en este momento es si simplemente se deposita allí o si estas células realmente producen la proteína de la espiga, como les indica el ARNm, por así decirlo. La Figura 10 pertenece a la misma serie de casos de autopsia de Burkhardt y sus colegas, y muestra que la proteína de la espiga ha atravesado la barrera hematoencefálica o que el complejo lípido-nanopartícula-ARNm lo ha hecho y ha provocado la transcripción de las proteínas de la espiga en el tejido cerebral [248].

Esta presencia de proteínas de espiga en tejido patológico, que ha contribuido a la muerte de pacientes, podría describirse como análoga a encontrar una prueba irrefutable en la escena de un crimen, solo que el disparo se administró en algunos casos meses antes. Claramente, se requieren más autopsias que utilicen estas metodologías de tinción e investigaciones relacionadas. En una serie reciente de tres autopsias de pacientes que fallecieron por VITT de vacunas de adenovectorDNA de AstraZeneca o Janssen/Johnson & Johnson, se utilizó tinción histopatológica de los trombos del seno venoso cerebral [7]. Los autores informan:

Las células endoteliales adyacentes al trombo se destruyeron en gran medida. Se observaron marcadores de trampa extracelular de neutrófilos y activación del complemento en el borde y dentro de los trombos de las venas cerebrales. Se detectó la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 dentro del trombo y en la pared vascular adyacente. Este hallazgo de proteínas de la espícula en el sitio de los trombos venosos cerebrales provenientes de las vacunas contra la COVID-19 de ADN viral vectorizado, y la presencia de NETosis, como se describió anteriormente, proporciona evidencia adicional de la espícula patológica causada por vacunas genéticas.

8. DISCUSIÓN

Comenzamos este artículo citando la respuesta del organismo regulador sanitario australiano, la TGA, a la pregunta de un senador australiano sobre los riesgos de las vacunas genéticas que inducen a las células humanas a fabricar la proteína de la espiga del SARS-CoV-2. La respuesta fue que la proteína de la espiga no era un patógeno. Hemos presentado evidencia significativa de que la proteína de la espiga es patógena. Esto se aplica cuando forma parte del virus, cuando está libre pero es de origen viral, y cuando es producida en los ribosomas por el ARNm de las vacunas de ARNm y ADN adenovectorial contra la COVID-19. Los mecanismos fisiopatológicos de acción de la proteína de la espiga continúan siendo dilucidados. Establecimos que la proteína de la espiga causa daño al unirse al receptor ECA-2 y, por lo tanto, regulando a la baja su actividad,

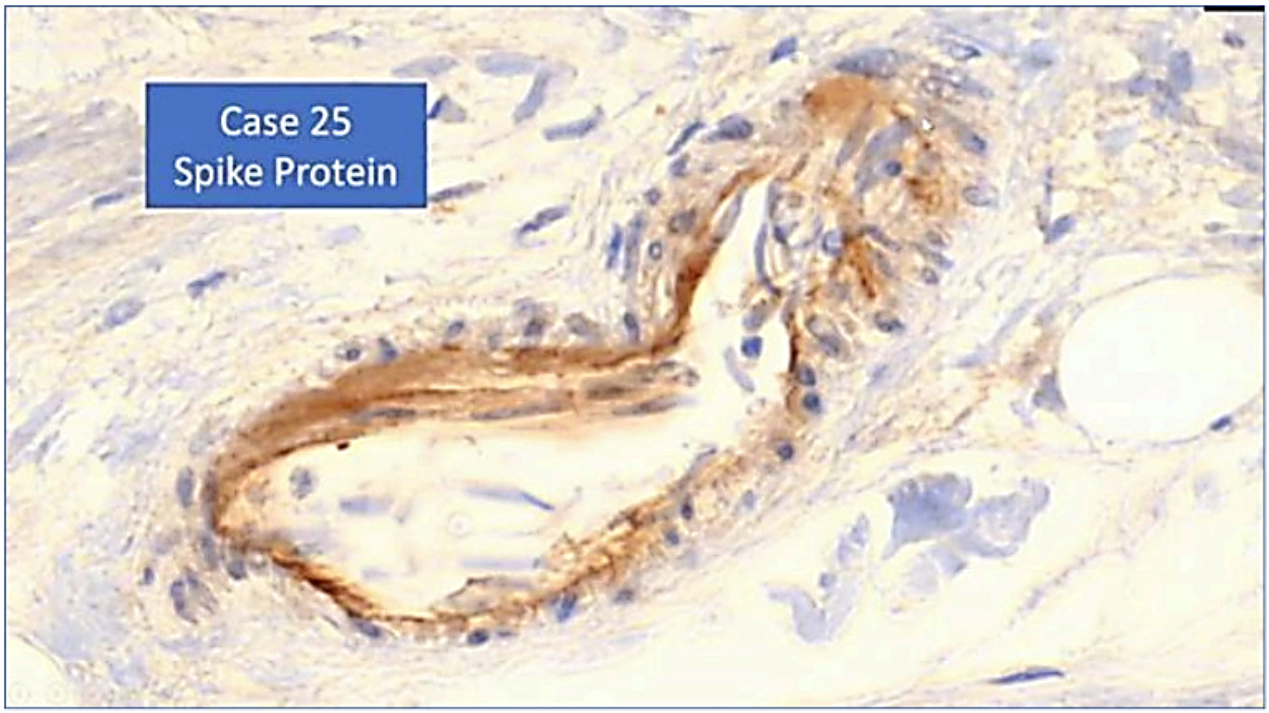


FIG. 9. PROTEÍNA ESPIGA EN LA PARED DE LOS VASOS SANGUÍNEOS DE BURKHARDT (2022A) [247].

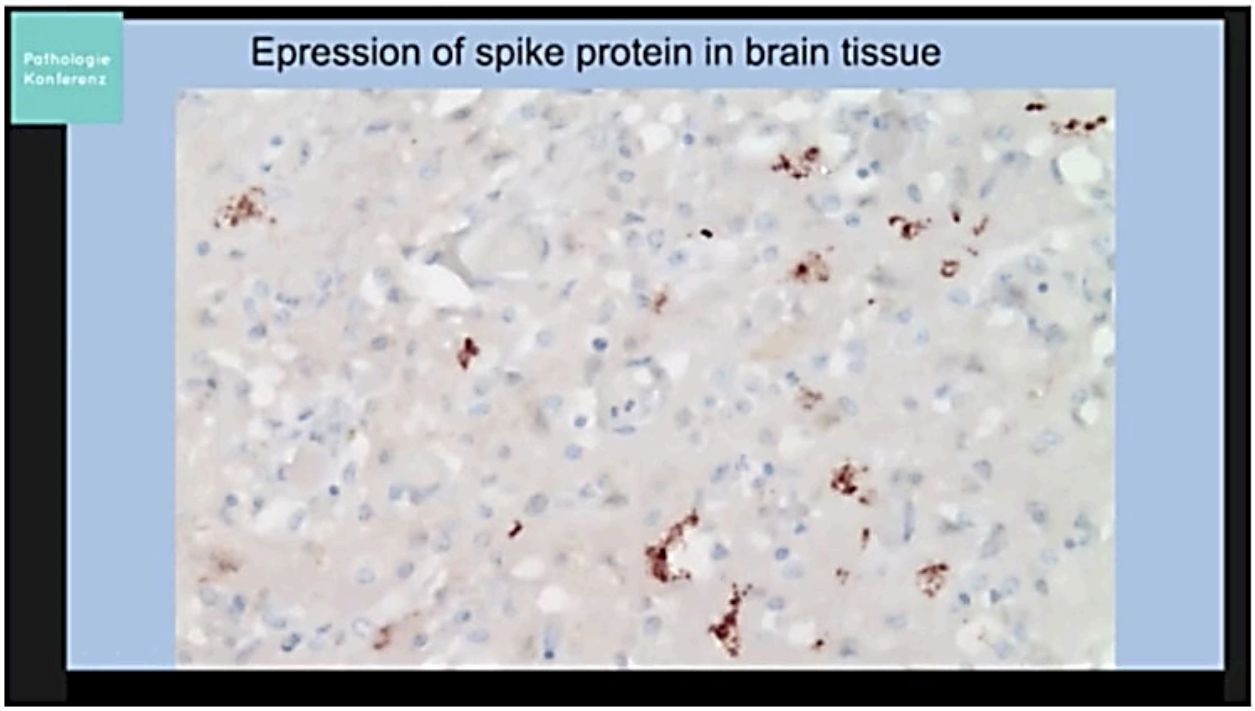


FIG. 10. PROTEÍNA ESPIGA EN EL TEJIDO CEREBRAL DE BURKHARDT (2022B) [248].

dañando las células endoteliales vasculares. La proteína de la espiga posee un dominio de unión similar a una toxina, que se une al nAChR α7 en el sistema nervioso central y el sistema inmunitario, interfiriendo así con las funciones del nAChR, como la reducción de la inflamación y las citocinas proinflamatorias, como la IL-6. El vínculo con las enfermedades neurodegenerativas también se debe a la capacidad de la proteína de la espiga para interactuar con las proteínas formadoras de amiloide que se unen a la heparina, iniciando así la agregación de proteínas cerebrales. La persistencia de la proteína de la espiga causa inflamación persistente (inflamación crónica), que potencialmente eventualmente cambia el sistema inmunitario a tolerancia inmunitaria (IgG4). Un efecto particular para las mujeres y el embarazo es la unión de la proteína de la espiga al receptor de estrógeno alfa, que interfiere con la mensajería de estrógeno. La proteína de la espiga es citotóxica dentro de las células por interacción con genes supresores del cáncer y causando daño mitocondrial. Las proteínas de la espiga expresadas en la superficie de las células conducen a una respuesta autoinmune citopática. La proteína de la espiga libre se une a la ECA-2 en otras células de los órganos y la sangre. En la sangre, la proteína de la espiga influye en las plaquetas para liberar factores de coagulación, secretar factores inflamatorios y formar agregados leucocito-plaquetas. La proteína de la espiga se une al fibrinógeno, induciendo coágulos sanguíneos. También existe una homología problemática de la proteína de pico con proteínas clave en el sistema inmunitario adaptativo que conduce a la autoinmunidad si se vacuna con el ARNm que produce la proteína de pico. Los factores farmacocinéticos contribuyen a la fisiopatología. Como se mencionó, el estudio de biodistribución de Pfizer (donde el 75% de las moléculas transportadoras de nanopartículas lipídicas abandonaron el deltoides hacia todos los órganos en 48 h) para el PMDA japonés era conocido por la TGA australiana antes de la autorización provisional de las vacunas de ARNm COVID-19 para la población australiana [5]. Debido a que causan la replicación de la proteína de pico en muchos órganos, las vacunas basadas en genes actúan como virus sintéticos. El transportador de nanopartículas lipídicas del ARNm y el PEG asociado que hace que el complejo ARNm-LNP sea más estable y resistente a la degradación, tienen sus propios efectos tóxicos; las nanopartículas lipídicas principalmente a través de efectos proinflamatorios y el PEG por anafilaxia en individuos susceptibles.

Röltgen et al. [53] encontraron que el ARNm estabilizado con N1-metilpseudouridina en las vacunas contra la COVID-19 produce proteínas de pico durante al menos 60 días. Otra investigación citada sobre la retroposición del código genético [249], sugiere la posibilidad de que dicha producción de una proteína patógena extraña podría ser potencialmente de por vida o incluso transgeneracional. Un gran cuerpo de investigación emergente muestra que la proteína de pico en sí misma, en particular la subunidad S1, es patógena y causa inflamación y otra patología observada en la COVID-19 aguda grave, probablemente en la COVID prolongada, y en las lesiones de la vacuna contra la COVID-19 por ARNm y adenovectorADN. El término "espiguopatía" fue acuñado por el investigador francés Henrion-Caude [98] en una conferencia y, dados los variados y sustanciales efectos patológicos de la proteína de pico del SARS-CoV-2, sugerimos que el uso del término tendrá valor heurístico. La espiguopatía ejerce sus efectos, como lo resumen Cosentino y Marino [86], a través de la agregación plaquetaria relacionada con la unión de ACE-2, trombosis e inflamación; interrupción de las glucoproteínas transmembrana CD147 que interfieren con la función de los pericitos y eritrocitos cardíacos; unión a TLR2 y TLR4 que enciende cascadas inflamatorias; unión a ER alfa posiblemente responsable de irregularidades menstruales y aumento del riesgo de cáncer a través de interacciones con p53BP1 y BRCA1. Otras investigaciones muestran efectos espiguopatológicos adicionales a través de la producción de citocinas inflamatorias inducida por ACE-2, la fosforilación de MEK y la regulación negativa de eNOS, lo que altera la función de las células endoteliales. Los efectos particularmente novedosos de la proteína de la espiga implican el trastorno del sistema colinérgico nicotínico a través de la inhibición de α7 nAChR, lo que conduce a vías bioquímicas antiinflamatorias deterioradas en muchas células y sistemas de órganos, así como al tono vagal parasimpático deteriorado. Las lesiones causadas por las vacunas de ARNm y adenovector de la COVID-19 se superponen con las de la enfermedad aguda grave por COVID-19 y la COVID prolongada, pero son más variadas, dada la biodistribución más amplia y la producción prolongada de la proteína de la espiga. La miopericarditis es un trastorno reconocido, pero a menudo se le ha restado importancia, considerándose leve y poco frecuente. Sin embargo, la evidencia de miopericarditis subclínica relativamente común relacionada con la vacuna contra

la COVID-19 [113 , 115] y la evidencia de autopsias [246 , 247 , 248] sugieren un papel en las muertes súbitas en personas relativamente jóvenes y en buen estado físico [116 , 117]. Las proteínas de pico también tienen mecanismos para aumentar la trombosis a través de la inflamación relacionada con ACE-2, alteración del sistema de angiotensina [119], unión directa con receptores ACE-2 en plaquetas [1], interrupción de la antitrombina [122], retraso de la fibrinólisis [123] (preimpresión) y reducción de la repulsión electrostática de eritrocitos que conduce a la hemaglutinación [124]. Las enfermedades autoinmunes de nueva aparición posteriores a la vacunación contra la COVID-19 podrían estar relacionadas con la homología de la proteína de pico, y en la enfermedad viral, incluidas otras proteínas del SARS-CoV-2, con proteínas humanas [5 , 138]. El complejo ARNm-LNP cruza la BHE y los trastornos neurológicos se informan en gran medida a las bases de datos de farmacovigilancia después de las vacunas contra la COVID-19. Se están dilucidando varios mecanismos de espigopatía como trastornos subyacentes que involucran: permeabilidad de la BHE [128]; deterioro mitocondrial [168]; desregulación de los pericitos vasculares cerebrales [169]; neuroinflamación mediada por TLR4 [170]; muerte celular del hipocampo [171]; desregulación del complemento y las cascadas de coagulación y neutrófilos que causan coagulopatías [173] (preimpresión); neuroinflamación y desmielinización a través de la desregulación microglial [174 , 177 , 180]; mayor expresión de α-Syn involucrada en la enfermedad neurodegenerativa [175]; niveles elevados de la quimiocina 11 del motivo CC asociados con el envejecimiento y la posterior pérdida de células neuronales y mielina; unión al receptor nicotínico de acetilcolina α7 (nAChR), aumentando los niveles de IL-1b y TNF α en el cerebro que causan altos niveles de inflamación [172 , 177]; la subunidad S1 es amiloidogénica [185]; disautonomía [96], ya sea por lesión neuronal directa o mecanismos inmunomediados indirectos, p. ej., inhibición de α7 nAChR; anosmia causada tanto por la vacuna como por la enfermedad [44], también prodrómica de la enfermedad de Parkinson. Además, los autoanticuerpos en el dominio C-terminal globular pueden causar la enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) [218], miR-146a se altera en asociación con COVID-19 [222] y se asocia tanto con infección viral como con enfermedades priónicas en el cerebro, y se ha demostrado que S1 induce senescencia en células transfectadas. La cantidad de posibles mecanismos de daño mediado por picos en el cerebro se corresponde en la vida real con la prevalencia de efectos adversos neurológicos y neurodegenerativos y requiere urgentemente más investigación.

El cáncer, aunque no se ha demostrado definitivamente que sea causado por las vacunas, parece seguir de cerca a la vacunación y hemos revisado las posibles causas en forma de interacciones de la proteína de pico con factores de transcripción y genes supresores del cáncer. La vacuna estaba destinada a proteger a los mayores de 60 años con el mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 [10], sin embargo, un análisis de riesgo de Dopp y Seneff (2022) [250] mostró que la probabilidad de morir por la inyección es solo un 0,13% menor que el riesgo de morir por la infección en los mayores de 80 años. Además, el envejecimiento natural está acompañado de cambios en el sistema inmunitario que comprometen la capacidad de responder eficazmente a nuevos antígenos. Similar a las respuestas estratificadas por edad a los virus, esto significa que las vacunas se vuelven menos efectivas para inducir inmunidad en los ancianos, lo que resulta en una capacidad reducida para combatir nuevas infecciones [251]. La vacunación con ARNm de COVID-19 de dos dosis confirió una respuesta inmunitaria adaptativa limitada entre los ratones de edad avanzada, haciéndolos susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 [252]. El riesgo de enfermedad grave entre los veteranos estadounidenses tras la vacunación se mantuvo asociado con la edad, según un estudio de Vo et al. (2022) [253]. Este riesgo de infecciones posvacunación también fue mayor en presencia de inmunodepresión. Finalmente, revisamos las mejores series de casos de autopsias disponibles actualmente, realizadas en Alemania, que establecen la conexión entre la espiguopatía y las fallas multiorgánicas, las neuropatías y la muerte.

9. CONCLUSIONES

En esta revisión narrativa, hemos establecido el papel de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, especialmente la subunidad S1, como patógena. También es evidente que las proteínas de la espícula, ampliamente biodistribuidas y producidas por los códigos genéticos del ARNm y el ADN adenovectorial, inducen una amplia variedad de enfermedades. Se están dilucidando los mecanismos fisiopatológicos y bioquímicos subyacentes. Los transportadores de nanopartículas lipídicas para las vacunas de ARNm y Novavax también presentan

propiedades proinflamatorias patológicas. La premisa de que las vacunas génicas produzcan antígenos extraños en los tejidos humanos conlleva riesgos de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, especialmente cuando la distribución no es muy localizada.

Las implicaciones clínicas que se detallan a continuación indican que los profesionales clínicos de todos los campos de la medicina deben ser conscientes de las diversas presentaciones posibles de la enfermedad relacionada con la vacuna contra la COVID-19, tanto aguda como crónica, y del empeoramiento de afecciones preexistentes. También abogamos por la suspensión de las vacunas contra la COVID-19 basadas en genes y las matrices portadoras de nanopartículas lipídicas, así como de otras vacunas basadas en tecnología de ARNm o ADN viral-vectorial. Una opción más segura es utilizar vacunas con tecnologías de proteínas recombinantes, virus atenuados o inactivados, de eficacia probada, de las cuales existen actualmente numerosas para la vacunación contra el SARS-CoV-2.

Contribuciones de los autores

Conceptualización, PIP, AL, CT y JG; redacción: preparación del borrador original, PIP, AL, CT, CJN, RC y JG; redacción: revisión y edición, PIP, CJN, AL, CT, NJH, JG y RC Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos utilizados en la Figura 1 se derivaron de los datos oficiales de NSW Health en la tabla del informe de NSW Health que se muestra en la Figura 2 .

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de financiación Esta investigación no recibió financiación externa.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Zhang S., Liu Y., Wang X., Yang L., Li H., Wang Y., Liu M., Zhao X., Xie Y., Yang Y., et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J. Hematol. Oncol. 2020;13:120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Solis O., Beccari A.R., Iaconis D., Talarico C., Ruiz-Bedoya C.A., Nwachukwu J.C., Cimini A., Castelli V., Bertini R., Montopoli M., et al. The SARS-CoV-2 spike protein binds and modulates estrogen receptors. Sci. Adv. 2022;8:eadd4150. doi: 10.1126/sciadv.add4150. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Kiaie S.H., Majidi Zolbanin N., Ahmadi A., Bagherifar R., Valizadeh H., Kashanchi F., Jafari R. Recent advances in mRNA-LNP therapeutics: Immunological and pharmacological aspects. J. Nanobiotechnol. 2022;20:276. doi: 10.1186/s12951-022-01478-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Kariko K., Muramatsu H., Welsh F.A., Ludwig J., Kato H., Akira S., Weissman D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. Mol. Ther. 2008;16:1833–1840. doi: 10.1038/mt.2008.200. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Therapeutic Goods Administration (TGA) FOI Reply 2389-6, p.45 Nonclinical Evaluation Report: BNT162b2 [mRNA] COVID-19 Vaccine (COMIRNATYTM). Submission No: PM-2020-05461-1-2. Sponsor: Pfizer Australia Pty Ltd. Australian Government Department of Health and Aged Care: 2021; FOI reply 2389-6. [(accessed on 7 April 2023)]; Available online: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf.
6. AstraZeneca 2.4 Nonclinical Overview AZD1222: Doc ID-004493554; MHRA: 2022-10-24-IR0751D 2021. [(accessed on 12 July 2023)]. Available online: https://icandecide.org/wp-content/uploads/2022/11/2022-10-24-IR0751D_Production_MHRA_000001-000166-166-pages.pdf.
7. Geeraerts T., Guilbeau-Frugier C., Garcia C., Memier V., Raposo N., Bonneville F., Gales C., Darcourt J., Voisin S., Ribes A., et al. Immunohistologic features of cerebral venous thrombosis due to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2023;10:e200127. doi: 10.1212/NXI.0000000000200127. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. J. Transl. Autoimmun. 2020;3:100051. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100051. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Vojdani A., Vojdani E., Kharrazian D. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. Front. Immunol. 2021;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Reyna-Villasmil E., Caponcello M.G., Maldonado N., Olivares P., Caroccia N., Bonazzetti C., Tazza B., Carrara E., Giannella M., Tacconelli E., et al. Association of Patients' Epidemiological Characteristics and Comorbidities with Severity and Related Mortality Risk of SARS-CoV-2 Infection: Results of an Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. Biomedicines. 2022;10:2437. doi: 10.3390/biomedicines10102437. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., Winskill P., Whittaker C., Imai N., Cuomo-Dannenburg G., Thompson H., Walker P.G.T., Fu H., et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. Lancet Infect. Dis. 2020;20:669–677. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Moreira E.D., Zerbini C., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N. Engl. J. Med. 2020;383:2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. RMIT Fact Check Did Pfizer Make a 'Scandalous' Admission to the European Parliament about Its COVID-19 Vaccine? ABC News. 2022. [(accessed on 6 July 2023)]. Available online: https://abc.net.au/news/2022-10-21/fact-check-pfizer-admission-transmission-european-parliament/101556606.
14. Watson O.J., Barnsley G., Toor J., Hogan A.B., Winskill P., Ghani A.C. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: A mathematical modelling study. Lancet Infect. Dis. 2022;22:1293–1302. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00320-6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

15. Roussel Y., Giraud-Gatineau A., Jimeno M.T., Rolain J.M., Zandotti C., Colson P., Raoult D. SARS-CoV-2: Fear versus data. Int. J. Antimicrob. Agents. 2020;55:105947. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105947. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Ioannidis J.P.A., Cripps S., Tanner M.A. Forecasting for COVID-19 has failed. Int. J. Forecast. 2022;38:423–438. doi: 10.1016/j.ijforecast.2020.08.004. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Rid A., Lipsitch M., Miller F.G. The Ethics of Continuing Placebo in SARS-CoV-2 Vaccine Trials. JAMA. 2021;325:219–220. doi: 10.1001/jama.2020.25053. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
18. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Evaluation. Krause P.R., Fleming T.R., Longini I.M., Peto R., Beral V., Bhargava B., Cravioto A., Cramer J.P., Ellenberg S.S., et al. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines—Why We Still Need Them. N. Engl. J. Med. 2021;384:e2. doi: 10.1056/NEJMp2033538. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
19. Control Group Cooperative The Covid Vaccine Study. 2021. [(accessed on 3 July 2023)]. Available online: https://www.vcgwiki.com/the-covid-vaccine-study.
20. Verkerk R., Kathrada N., Plothe C., Lindley K. Self-selected COVID-19 "unvaccinated" cohort reports favorable health outcomes and unjustified discrimination in global survey. Int. J. Vaccine Theory Pract. Res. 2022;2:321–354. doi: 10.56098/ijvtpr.v2i2.43. [DOI] [Google Scholar]
21. NSW Health NSW Respiratory Surveillance Report—Week Ending 31 December 2022. [(accessed on 10 July 2023)];2022 Available online: https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/covid-19/Documents/weekly-covid-overview-20221231.pdf.
22. Therapeutic Goods Administration (TGA) COVID-19 vaccines regulatory status. Australian Government Department of Health and Aged Care: Tga.gov.au. [(accessed on 7 April 2023)];2023 Available online: https://www.tga.gov.au/products/covid-19/covid-19-vaccines/covid-19-vaccine-provisional-registrations.
23. Therapeutic Goods Administration (TGA) TGA provisionally approves Novavax (Biocelect Pty Ltd's COVID-19 vaccine NUVAXOVID. Australian Government Department of Health and Aged Care: Tga.gov.au. [(accessed on 7 April 2023)];2023 Available online: https://www.tga.gov.au/news/media-releases/tga-provisionally-approves-novavax-biocelect-pty-ltds-covid-19-vaccine-nuvaxovid.
24. Senate Committee: Community Affairs Committee . Answers to Questions on Notice, Outcome: 1—Health Policy, Access and Support, 2022–2023 Budget Estimates October and November. Australian Federal Parliament; Canberra, Australia: 2022. [Google Scholar]
25. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat. Med. 2005;11:875–879. doi: 10.1038/nm1267. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367:1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Cuffari B. What are Spike Proteins? News-Medical.Net. 2021. [(accessed on 26 April 2023)]. Available online: https://www.news-medical.net/health/What-are-Spike-Proteins.aspx.
28. Carnell G.W., Ciazynska K.A., Wells D.A., Xiong X., Aguinam E.T., McLaughlin S.H., Mallery D., Ebrahimi S., Ceron-Gutierrez L., Asbach B., et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Stabilized in the Closed State Induces Potent Neutralizing Responses. J. Virol. 2021;95:e0020321. doi: 10.1128/JVI.00203-21. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Seneff S., Kyriakopoulos A.M., Nigh G., McCullough P.A. A Potential Role of the Spike Protein in Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. Cureus. 2023;15:e34872. doi: 10.7759/cureus.34872. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. Changeux J.P., Amoura Z., Rey F.A., Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. Comptes Rendus Biol. 2020;343:33–39. doi: 10.5802/crbiol.8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
31. Nirthanan S. Snake three-finger α-neurotoxins and nicotinic acetylcholine receptors: Molecules, mechanisms and medicine. Biochem. Pharmacol. 2020;181:114168. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114168. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
32. Farsalinos K., Niaura R., Le Houezec J., Barbouni A., Tsatsakis A., Kouretas D., Vantarakis A., Poulas K. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. Toxicol. Rep. 2020;7:658–663. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.04.012. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

33. O'Brien B.C.V., Weber L., Hueffer K., Weltzin M.M. SARS-CoV-2 spike ectodomain targets α7 nicotinic acetylcholine receptors. J. Biol. Chem. 2023;299:104707. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104707. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
34. ACROBiosystems An Overview of Different COVID-19 Vaccines. ACROBiosystems Insights, 2021. An Overview of Different COVID-19 Vaccines—ACROBiosystems. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://www.acrobiosystems.com/A1374-An-Overview-of-Different-COVID-19-Vaccines.html.
35. Wikipedia List of COVID-19 vaccine authorizations. 2023. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_COVID-19_vaccine_authorizations.
36. U.S. Food and Drug Administration (FDA) FDA News Release: FDA Approves First-of-Its Kind Targeted RNA-Based Therapy to Treat a Rare Disease. FDA Newsroom FDA.gov.au. [(accessed on 7 April 2023)];2018 Available online: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-its-kind-targeted-rna-based-therapy-treat-rare-disease.
37. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. Nature. 2021;597:318–324. doi: 10.1038/d41586-021-02483-w. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
38. McCann N., O'Connor D., Lambe T., Pollard A.J. Viral vector vaccines. Curr. Opin. Immunol. 2022;77:102210. doi: 10.1016/j.coi.2022.102210. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
39. Altman P.M., Rowe J., Hoy W., Brady G., Lefringhausen A., Cosford R., Wauchope B. Did National Security Imperatives Compromise COVID-19 Vaccine Safety? Trial Site News. 2022. [(accessed on 9 June 2023)]. Available online: https://www.trialsitenews.com/a/did-national-security-imperatives-compromise-covid-19-vaccine-safety-adfea242.
40. Lalani H.S., Nagar S., Sarpatwari A., Barenie R.E., Avorn J., Rome B.N., Kesselheim A.S. US public investment in development of mRNA covid-19 vaccines: Retrospective cohort study. BMJ. 2023;380:e073747. doi: 10.1136/bmj-2022-073747. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
41. McCullough P. America's long, expensive, and deadly love affair with mRNA. In Courageous Discourse, Substack.com: 2023. [(accessed on 15 March 2023)]. Available online: https://petermccloughmd.substack.com/p/americas-long-expensive-and-deadly.
42. Turni C., Lefringhausen A. Covid-19 vaccines—An Australian Review. J. Clin. Exp. Immunol. 2022;7:491–508. [Google Scholar]
43. Ndeupen S., Qin Z., Jacobsen S., Bouteau A., Estanbouli H., Igyártó B.Z. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. iScience. 2021;24:103479. doi: 10.1016/j.isci.2021.103479. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. Wick P., Malek A., Manser P., Meili D., Maeder-Althaus X., Diener L., Diener P.A., Zisch A., Krug H.F., von Mandach U. Barrier capacity of human placenta for nanosized materials. Environ. Health Perspect. 2010;118:432–436. doi: 10.1289/ehp.0901200. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. Zhou Y., Peng Z., Seven E.S., Leblanc R.M. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. J. Control Release. 2018;270:290–303. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.12.015. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
46. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2021. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf.
47. Judicial Watch Pfizer/BioNTech Study Found Lipid Nanoparticles Materials Outside Injection Site in Test Animals. judicialwatch.org. 2022. [(accessed on 12 July 2023)]. Available online: https://www.judicialwatch.org/nanoparticles-materials-outside-injection-site/
48. Di J., Du Z., Wu K., Jin S., Wang X., Li T., Xu Y. Biodistribution and Non-linear Gene Expression of mRNA LNPs Affected by Delivery Route and Particle Size. Pharm. Res. 2022;39:105–114. doi: 10.1007/s11095-022-03166-5. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
49. Morais P., Adachi H., Yu Y.T. The Critical Contribution of Pseudouridine to mRNA COVID-19 Vaccines. Front. Cell. Dev. Biol. 2021;9:789427. doi: 10.3389/fcell.2021.789427. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
50. Fertig T.E., Chitoiu L., Marta D.S., Ionescu V.S., Cismasiu V.B., Radu E., Angheluta G., Dobre M., Serbanescu A., Hinescu M.E., et al. Vaccine mRNA can be detected in blood at 15 days post-vaccination. Biomedicines. 2022;10:1538. doi: 10.3390/biomedicines10071538. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

51. Castruita J.A.S., Schneider U.V., Mollerup S., Leineweber T.D., Weis N., Bukh J., Pedersen M.S., Westh H. SARS-CoV-2 spike mRNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. APMIS. 2023;131:128–132. doi: 10.1111/apm.13294. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52. Ogata A.F., Cheng C.-A., Desjardins M., Senussi Y., Sherman A.C., Powell M., Novack L., Von S., Li X., Baden L.R., et al. Circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine antigen detected in the plasma of mRNA-1273 vaccine recipients. Clin. Infect. Dis. 2021;74:715–718. doi: 10.1093/cid/ciab465. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
53. Röltgen K., Nielsen S.C.A., Silva O., Younes S.F., Zaslavsky M., Costales C., Yang F., Wirz O.F., Solis D., Hoh R.A., et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. Cell. 2022;185:1025–1040.e14. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.018. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
54. Yonker L.M., Swank Z., Bartsch Y.C., Burns M.D., Kane A., Boribong B.P., Davis J.P., Loiselle M., Novak T., Senussi Y., et al. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation. 2023;147:867–876. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
55. Jikomes N. Pseudouridine, mRNA Vaccines & Spike Protein Persistence. In Mind & Matter with Nick Jikomes, mindandmatter.substack.com. 2022. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://mindandmatter.substack.com/p/pseudouridine-mrna-vaccines-and-spike.
56. Yong S.J. mRNA Vaccine Stays Active in the Body Longer than Expected, New Data Shows. But it isn't Dangerous. In Microbial Instincts, Medium.com. 2022. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://medium.com/microbial-instincts/mrna-vaccine-stays-active-in-the-body-longer-than-expected-new-data-shows-but-it-isnt-harmful-aaa40544bc06.
57. Bansal S., Perincheri S., Fleming T., Poulson C., Brian T., Bremner M.R., Mohanakumar T. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. J. Immunol. 2021;207:2405–2410. doi: 10.4049/jimmunol.2100637. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
58. Yamamoto M., Kase M., Sano H., Kamijima R., Sano S. Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion. J. Cutan. Immunol. Allergy. 2023;6:18–23. doi: 10.1002/cia2.12278. [DOI] [Google Scholar]
59. Maugeri M., Nawaz M., Papadimitriou A. Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells. Nat. Commun. 2019;10:4333. doi: 10.1038/s41467-019-12275-6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
60. Wang R., Huang K. CCL11 increases the proportion of CD4+CD25+Foxp3+ Treg cells and the production of IL 2 and TGF β by CD4+ T cells via the STAT5 signaling pathway. Mol. Med. Rep. 2020;21:2522–2532. doi: 10.3892/mmr.2020.11049. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
61. Segalla G. Chemical-physical criticality and toxicological potential of lipid nanomaterials contained in a COVID-19 mRNA vaccine. Int. J. Vaccine Theory Pract. Res. Inj. Causes Treat. 2023;3:787–817. doi: 10.56098/ijvtpr.v3i1.68. [DOI] [Google Scholar]
62. European Parliament Parliamentary question P-005690/2021: Excipients ALC-0315 and ALC-0159. Priority Question for Written Answer to the Commission, Rule 138, Guido Reil (ID); European Parliament Europarl.europa.eu 2021. [(accessed on 4 June 2023)]. Available online: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2021-005690_EN.html.
63. Bushmanova S.V., Ivanov A.O., Buyevich Y.U. Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications. Volume 202. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 1994. The effect of an electrolyte on phase separation in colloids; pp. 175–195. [Google Scholar]
64. Poon W., Zhang Y.N., Ouyang B., Kingston B.R., Wu J.L.Y., Wilhelm S., Chan W.C.W. Elimination Pathways of Nanoparticles. ACS Nano. 2019;13:5785–5798. doi: 10.1021/acsnano.9b01383. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
65. Trougakos I.P., Terpos E., Alexopoulos H., Politou M., Paraskevis D., Scorilas A., Kastritis E., Andreakos E., Dimopoulos M.A. COVID-19 mRNA vaccine-induced adverse effects: Unwinding the unknowns. Trends Mol. Med. 2022;28:800–802. doi: 10.1016/j.molmed.2022.07.008. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

51. Castruita J.A.S., Schneider U.V., Mollerup S., Leineweber T.D., Weis N., Bukh J., Pedersen M.S., Westh H. SARS-CoV-2 spike mRNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. APMIS. 2023;131:128–132. doi: 10.1111/apm.13294. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52. Ogata A.F., Cheng C.-A., Desjardins M., Senussi Y., Sherman A.C., Powell M., Novack L., Von S., Li X., Baden L.R., et al. Circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine antigen detected in the plasma of mRNA-1273 vaccine recipients. Clin. Infect. Dis. 2021;74:715–718. doi: 10.1093/cid/ciab465. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
53. Röltgen K., Nielsen S.C.A., Silva O., Younes S.F., Zaslavsky M., Costales C., Yang F., Wirz O.F., Solis D., Hoh R.A., et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. Cell. 2022;185:1025–1040.e14. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.018. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
54. Yonker L.M., Swank Z., Bartsch Y.C., Burns M.D., Kane A., Boribong B.P., Davis J.P., Loiselle M., Novak T., Senussi Y., et al. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation. 2023;147:867–876. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
55. Jikomes N. Pseudouridine, mRNA Vaccines & Spike Protein Persistence. In Mind & Matter with Nick Jikomes, mindandmatter.substack.com. 2022. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://mindandmatter.substack.com/p/pseudouridine-mrna-vaccines-and-spike.
56. Yong S.J. mRNA Vaccine Stays Active in the Body Longer than Expected, New Data Shows. But it isn't Dangerous. In Microbial Instincts, Medium.com. 2022. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://medium.com/microbial-instincts/mrna-vaccine-stays-active-in-the-body-longer-than-expected-new-data-shows-but-it-isnt-harmful-aaa40544bc06.
57. Bansal S., Perincheri S., Fleming T., Poulson C., Brian T., Bremner M.R., Mohanakumar T. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. J. Immunol. 2021;207:2405–2410. doi: 10.4049/jimmunol.2100637. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
58. Yamamoto M., Kase M., Sano H., Kamijima R., Sano S. Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion. J. Cutan. Immunol. Allergy. 2023;6:18–23. doi: 10.1002/cia2.12278. [DOI] [Google Scholar]
59. Maugeri M., Nawaz M., Papadimitriou A. Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells. Nat. Commun. 2019;10:4333. doi: 10.1038/s41467-019-12275-6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
60. Wang R., Huang K. CCL11 increases the proportion of CD4+CD25+Foxp3+ Treg cells and the production of IL 2 and TGF β by CD4+ T cells via the STAT5 signaling pathway. Mol. Med. Rep. 2020;21:2522–2532. doi: 10.3892/mmr.2020.11049. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
61. Segalla G. Chemical-physical criticality and toxicological potential of lipid nanomaterials contained in a COVID-19 mRNA vaccine. Int. J. Vaccine Theory Pract. Res. Inj. Causes Treat. 2023;3:787–817. doi: 10.56098/ijvtpr.v3i1.68. [DOI] [Google Scholar]
62. European Parliament Parliamentary question P-005690/2021: Excipients ALC-0315 and ALC-0159. Priority Question for Written Answer to the Commission, Rule 138, Guido Reil (ID); European Parliament Europarl.europa.eu 2021. [(accessed on 4 June 2023)]. Available online: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2021-005690_EN.html.
63. Bushmanova S.V., Ivanov A.O., Buyevich Y.U. Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications. Volume 202. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 1994. The effect of an electrolyte on phase separation in colloids; pp. 175–195. [Google Scholar]
64. Poon W., Zhang Y.N., Ouyang B., Kingston B.R., Wu J.L.Y., Wilhelm S., Chan W.C.W. Elimination Pathways of Nanoparticles. ACS Nano. 2019;13:5785–5798. doi: 10.1021/acsnano.9b01383. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
65. Trougakos I.P., Terpos E., Alexopoulos H., Politou M., Paraskevis D., Scorilas A., Kastritis E., Andreakos E., Dimopoulos M.A. COVID-19 mRNA vaccine-induced adverse effects: Unwinding the unknowns. Trends Mol. Med. 2022;28:800–802. doi: 10.1016/j.molmed.2022.07.008. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

66. Halma M.T., Rose J., Lawrie T. The novelty of mRNA viral vaccines and potential harms: A scoping review. J. 2023;6:220–235. doi: 10.3390/j6020017. [DOI] [Google Scholar]
67. Yamamoto K. Adverse effects of Covid-19 vaccines and measures to prevent them. Virol. J. 2022;19:100. doi: 10.1186/s12985-022-01831-0. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
68. Sahin U., Oehm P., Derhovanessian E., Jabulowsky R.A., Vormehr M., Gold M., Maurus D., Schwarck-Kokarakis D., Kuhn A.N., Omokoko T., et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. Nature. 2020;585:107–112. doi: 10.1038/s41586-020-2537-9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
69. Doener F., Hong H.S., Meyer I., Tadjalli-Mehr K., Daehling A., Heidenreich R., Koch S.D., Fotin-Mleczek M., Gnad-Vogt U. RNA-based adjuvant CV8102 enhances the immunogenicity of a licensed rabies vaccine in a first-in-human trial. Vaccine. 2019;37:1819–1826. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.024. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
70. Anttila V., Saraste A., Knuuti J., Jaakkola P., Hedman M., Svedlund S., Lagerström-Fermér M., Kjaer M., Jeppsson A., Gan L.M. Synthetic mRNA Encoding VEGF-A in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Design of a Phase 2a Clinical Trial. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2020;18:464–472. doi: 10.1016/j.omtm.2020.05.030. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
71. Crescioli S., Correa I., Karagiannis P., Davies A.M., Sutton B.J., Nestle F.O., Karagiannis S.N. IgG4 Characteristics and Functions in Cancer Immunity. Curr. Allergy Asthma Rep. 2016;16:7. doi: 10.1007/s11882-015-0580-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
72. Schlaudecker E.P., McNeal M.M., Dodd C.N., Ranz J.B., Steinhoff M.C. Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization. J. Infect. Dis. 2012;206:1670–1673. doi: 10.1093/infdis/jis592. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
73. Zhang X., Lu H., Peng L., Zhou J., Wang M., Li J., Liu Z., Zhang W., Zhao Y., Zeng X., et al. The role of PD-1/PD-Ls in the pathogenesis of IgG4-related disease. Rheumatology. 2022;61:815–825. doi: 10.1093/rheumatology/keab360. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
74. Medsafe Alert Communication: Myocarditis and Pericarditis have been Reported with Nuvaxovid (Novavax COVID-19 vaccine). New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: Medsafe.govt.nz. [(accessed on 7 April 2023)];2022 Available online: https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/nuvaxovid-myocarditis.asp.
75. AstraZeneca 2.4 Nonclinical Overview AZD1222: Doc ID-004365565; MHRA: 2022-10-24-IR0751D 2020. [(accessed on 12 July 2023)]. Available online: https://icandecide.org/wp-content/uploads/2022/11/2022-10-24-IR0751D_Production_MHRA_000001-000166-166-pages.pdf.
76. Biotech B. Covaxin—India's First Indigenous COVID-19 Vaccine. 2022. [(accessed on 8 April 2023)]. Available online: https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html.
77. Sinovac Overview of CoronaVac. 2021. [(accessed on 8 April 2023)]. Available online: http://www.coronavac.cn/
78. Vaxine COVID-19 Project. 2022. [(accessed on 11 June 2023)]. Available online: https://vaxine.net/projects/
79. CinnaGen SpikoGen: Recombinant COVID-19 Vaccine. 2022. [(accessed on 11 June 2023)]. Available online: https://www.cinnagen.com/Product.aspx?t=2&l=1&Id=607.
80. Tabarsi P., Anjidani N., Shahpari R., Mardani M., Sabzvari A., Yazdani B., Roshanzamir K., Bayatani B., Taheri A., Petrovsky N., et al. Safety and immunogenicity of SpikoGen®, an Advax-CpG55.2-adjuvanted SARS-CoV-2 spike protein vaccine: A phase 2 randomized placebo-controlled trial in both seropositive and seronegative populations. Clin. Microbiol. Infect. 2022;28:1263–1271. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.004. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
81. Tabarsi P., Anjidani N., Shahpari R., Roshanzamir K., Fallah N., Andre G., Petrovsky N., Barati S. Immunogenicity and safety of SpikoGen®, an adjuvanted recombinant SARS-CoV-2 spike protein vaccine as a homologous and heterologous booster vaccination: A randomized placebo-controlled trial. Immunology. 2022;167:340–353. doi: 10.1111/imm.13540. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
82. Tabarsi P., Anjidani N., Shahpari R., Mardani M., Sabzvari A., Yazdani B., Kafi H., Fallah N., Ebrahimi A., Taheri A., et al. Evaluating the efficacy and safety of SpikoGen®, an Advax-CpG55.2-adjuvanted severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein vaccine: A phase 3 randomized placebo-controlled trial. Clin. Microbiol. Infect. 2023;29:215–220. doi: 10.1016/j.cmi.2022.09.001. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
83. Scendoni R., Cingolani M. What do we know about pathological mechanism and pattern of lung injury related to SARS-CoV-2 Omicron variant? Diagn. Pathol. 2023;18:18. doi: 10.1186/s13000-023-01306-y. [DOI] [PMC free article]

PubMed] [Google Scholar]

84. Department of Health and Aged Care. Comirnaty (Pfizer). Australian Government [(accessed on 11 June 2023)];2022 Available online: https://www.health.gov.au/our-work/covid-19-vaccines/our-vaccines/pfizer.
85. Therapeutic Goods Administration (TGA) Moderna COVID-19 Bivalent (SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4-5) Booster Dose Vaccine. Australian Government Department of Health and Aged Care. [(accessed on 11 June 2023)];2023 Available online: https://www.tga.gov.au/products/covid-19/covid-19-vaccines/covid-19-vaccine-provisional-registrations/moderna-covid-19-bivalent-spikevax-bivalent-originalomicron-ba4-5-booster-dose-vaccine.
86. Cosentino M., Marino F. Understanding the pharmacology of COVID-19 mRNA vaccines: Playing dice with the spike? Int. J. Mol. Sci. 2022;23:10881. doi: 10.3390/ijms231810881. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
87. Singh H.N., Singh A.B. S2 Subunit of SARS-nCoV-2 Interacts with Tumor Suppressor Protein p53 and BRCA: An In Silico Study. Transl. Oncol. 2020;13:100814. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100814. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
88. Barreda D., Santiago C., Rodríguez J.R., Rodríguez J.F., Casasnovas J.M., Mérida I., Ávila-Flores A. SARS-CoV-2 Spike Protein and Its Receptor Binding Domain Promote a Proinflammatory Activation Profile on Human Dendritic Cells. Cells. 2021;10:3279. doi: 10.3390/cells10123279. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
89. Suzuki Y.J., Nikolaienko S.I., Dibrova V.A., Dibrova Y.V., Vasylyk V.M., Novikov M.Y., Shults N.V., Gychka S.G. SARS-CoV-2 spike protein-mediated cell signaling in lung vascular cells. Vascul. Pharmacol. 2021;137:106823. doi: 10.1016/j.vph.2020.106823. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
90. Colunga Biancatelli R.M.L., Solopov P.A., Sharlow E.R., Lazo J.S., Marik P.E., Catravas J.D. The SARS-CoV-2 spike protein subunit S1 induces COVID-19-like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial cells. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2021;321:L477–L484. doi: 10.1152/ajplung.00223.2021. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
91. McKernan K., Kyriakopoulos A.M., McCullough P.A. Differences in vaccine and SARS-CoV-2 replication derived mRNA: Implications for cell biology and future disease. OSF Preprints. 2021 doi: 10.31219/osf.io/bcsa6. [DOI] [Google Scholar]
92. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R., He M., Chen L., Shen H., Zhang Y., Yin Q., Cho Y., Andrade L., et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. Circ. Res. 2021;128:1323–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
93. Nadwa E.H., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Elekhnawy E., Albogami S.M., Alorabi M., Batiha G.E., De Waard M. Cholinergic dysfunction in COVID-19: Frantic search and hoping for the best. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2023;396:453–468. doi: 10.1007/s00210-022-02346-9. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
94. Alexandris N., Lagoumintzis G., Chasapis C.T., Leonidas D.D., Papadopoulos G.E., Tzartos S.J., Tsatsakis A., Eliopoulos E., Poulas K., Farsalinos K. Nicotinic cholinergic system and COVID-19: Toxicol. Rep. 2021;8:73–83. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.12.013. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
95. Hollenhorst M.I., Krasteva-Christ G. Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Respiratory Tract. Molecules. 2021;26:6097. doi: 10.3390/molecules26206097. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
96. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusti S., Alshammari E.M., Gyebi G.A., Batiha G.E. Covid-19-Induced Dysautonomia: A Menace of Sympathetic Storm. ASN Neuro. 2021;13:17590914211057635. doi: 10.1177/17590914211057635. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
97. Patterson B.K., Seethamraju H., Dhody K., Corley M.J., Kazempour K., Lalezari J., Pang A.P.S., Sugai C., Mahyari E., Francisco E.B., et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. Int. J. Infect. Dis. 2021;103:25–32. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.101. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
98. Henrion-Caude A. Spikopathy: The Pathology of the Spike Protein. Conference Presentation, General Assembly Meeting, World Council for Health. worldcouncilforhealth.org. 2021. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://worldcouncilforhealth.org/multimedia/alexandra-henrion-caude-france-spikopathy/
99. Anderson S. CBER Plans for Monitoring COVID-19 Vaccine Safety and Effectiveness. U.S. Food & Drug Administration (FDA): Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting. [(accessed on 7 April 2023)];2020 Available online: https://www.fda.gov/media/143557/download.
100. React19 3400+ COVID Vaccine Publications and Case Reports. 2022. [(accessed on 11 June 2023)]. Available online: https://react19.org/1250-covid-vaccine-reports/

101. Avolio E., Carrabba M., Milligan R., Kavanagh Williamson M., Beltrami A.P., Gupta K., Elvers K.T., Gamez M., Foster R.R., Gillespie K., et al. The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: A potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. Clin. Sci. 2021;135:2667–2689. doi: 10.1042/CS20210735. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
102. Cao X., Nguyen V., Tsai J., Gao C., Tian Y., Zhang Y., Carver W., Kiaris H., Cui T., Tan W. The SARS-CoV-2 Spike protein induces long-term transcriptional perturbations of mitochondrial metabolic genes, causes cardiac fibrosis, and reduces myocardial contractile in obese mice. Mol. Metab. 2023;74:101756. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101756. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
103. Baumeier C., Aleshcheva G., Harms D., Gross U., Hamm C., Assmus B., Westenfeld R., Kelm M., Rammos S., Wenzel P., et al. Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:6940. doi: 10.3390/ijms23136940. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
104. Barmada A., Klein J., Ramaswamy A., Brodsky N.N., Jaycox J.R., Sheikha H., Jones K.M., Habet V., Campbell M., Sumida T.S., et al. Cytokinopathy with aberrant cytotoxic lymphocytes and profibrotic myeloid response in SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated myocarditis. Sci. Immunol. 2023;8:eadh3455. doi: 10.1126/sciimmunol.adh3455. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
105. Wu C.T., Chin S.C., Chu P.H. Acute Fulminant Myocarditis After ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine: A Case Report and Literature Review. Front. Cardiovasc. Med. 2022;9:856991. doi: 10.3389/fcvm.2022.856991. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
106. Sulemankhil I., Abdelrahman M., Negi S.I. Temporal Association Between the COVID-19 Ad26.COV2.S Vaccine and Acute Myocarditis: A Case Report and Literature Review. Cardiovasc. Revasc. Med. 2022;38:117–123. doi: 10.1016/j.carrev.2021.08.012. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
107. Olejniczak M., Schwartz M., Webber E., Shaffer A., Perry T.E. Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2020;34:1591–1601. doi: 10.1053/j.jvca.2019.12.052. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
108. Basso C. Myocarditis. N. Engl. J. Med. 2022;387:1488–1500. doi: 10.1056/NEJMra2114478. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
109. Simone A., Herald J., Chen A., Gulati N., Shen A.Y., Lewin B., Lee M.S. Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination in Adults Aged 18 Years or Older. JAMA Intern. Med. 2021;181:1668–1670. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.5511. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
110. Lane S., Yeomans A., Shakir S. Systematic review of spontaneous reports of myocarditis and pericarditis in transplant recipients and immunocompromised patients following COVID-19 mRNA vaccination. BMJ Open. 2022;12:e060425. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060425. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
111. Naik R. FDA: Summary Basis for Regulatory Action. fda.gov. [(accessed on 8 November 2022)];2021 Available online: https://www.fda.gov/media/151733/download.
112. T schöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A.L.P., Cooper L.T., Felix S.B., Hare J.M., Heidecker B., Heymans S., Hübner N., et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Current evidence and future directions. Nat. Rev. Cardiol. 2021;18:169–193. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
113. Mansanguan S., Charunwatthana P., Piyaphanee W., Dechkhajorn W., Poolcharoen A., Mansanguan C. Cardiovascular Manifestation of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents. Trop. Med. Infect. Dis. 2022;7:196. doi: 10.3390/tropicalmed7080196. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
114. Müller C., Buergin N., Lopez-Ayala P., Hirsiger J.R., Mueller P., Median D., Glarner N., Rumora K., Herrmann T., Koechlin L., et al. Sex-specific differences in myocardial injury incidence after COVID-19 mRNA-1273 Booster Vaccination. Eur. J. Heart Fail. 2023. accepted author manuscript . [DOI] [PubMed]
115. Manno E.C., Amodio D., Cotugno N., Rossetti C., Giancotta C., Santilli V., Zangari P., Rotulo G.A., Villani A., Giglioni E., et al. Higher Troponin Levels on Admission are associated With Persistent Cardiac Magnetic Resonance Lesions in Children Developing Myocarditis After mRNA-Based COVID-19 Vaccination. Pediatr. Infect. Dis. J. 2023;42:166–171. doi: 10.1097/INF.0000000000003762. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
116. Dowd E. Cause Unknown: The Epidemic of Sudden Deaths in 2021 and 2022. Children's Health Defence; Washington, DC, USA: 2022. [Google Scholar]
117. Dowd E., Nunes Y., Alegria C. US Disability Data: Part 4—Relation with Excess Deaths. Bureau of Labor Statistics (BLS). Phinancetechnologies.com. 2022. [(accessed on 8 November 2022)]. Available online:

https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-03/foi-4093-02.pdf.

119. Angeli F., Spanevello A., Reboldi G., Visca D., Verdecchia P. SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. Eur. J. Intern. Med. 2021;88:1–8. doi: 10.1016/j.ejim.2021.04.019. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
120. Angeli F., Reboldi G., Trapasso M., Zappa M., Spanevello A., Verdecchia P. COVID-19, vaccines and deficiency of ACE2 and other angiotensinases. Closing the loop on the "Spike effect". Eur. J. Intern. Med. 2022;103:23–28. doi: 10.1016/j.ejim.2022.06.015. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
121. Kuhn C.C., Basnet N., Bodakuntla S., Alvarez-Brecht P., Nichols S., Martinez-Sanchez A., Agostini L., Soh Y.M., Takagi J., Biertümpfel C., et al. Direct Cryo-ET observation of platelet deformation induced by SARS-CoV-2 spike protein. Nat. Commun. 2023;14:620. doi: 10.1038/s41467-023-36279-5. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
122. Zheng Y., Zhao J., Li J., Guo Z., Sheng J., Ye X., Jin G., Wang C., Chai W., Yan J., et al. SARS-CoV-2 spike protein causes blood coagulation and thrombosis by competitive binding to heparan sulfate. Int. J. Biol. Macromol. 2021;193:1124–1129. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.10.112. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
123. Ryu J.K., Sozmen E.G., Dixit K., Montano M., Matsui Y., Liu Y., Helmy E., Deerinck T.J., Yan Z., Schuck R., et al. SARS-CoV-2 spike protein induces abnormal inflammatory blood clots neutralized by fibrin immunotherapy. bioRxiv. 2021 doi: 10.1101/2021.10.12.464152. preprint . [DOI] [Google Scholar]
124. Boschi C., Scheim D.E., Bancod A., Militello M., Bideau M.L., Colson P., Fantini J., Scola B. SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Hemagglutination: Implications for COVID-19 Morbidities and Therapeutics and for Vaccine Adverse Effects. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:15480. doi: 10.3390/ijms232415480. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
125. Purnell M.C., Skrinjar T.J. Bioelectric Field Enhancement: The Influence on Membrane Potential and Cell Migration In Vitro. Adv. Wound Care. 2016;5:539–545. doi: 10.1089/wound.2016.0708. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
126. Purnell M.C., Skrinjar T.J. The dielectrophoretic disassociation of chloride ions and the influence on diamagnetic anisotropy in cell membranes. Discov. Med. 2016;22:257–273. [PubMed] [Google Scholar]
127. Papasimakis N., Fedotov V.A., Savinov V., Raybould T.A., Zheludev N.I. Electromagnetic toroidal excitations in matter and free space. Nat. Mater. 2016;15:263–271. doi: 10.1038/nmat4563. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
128. Purnell M.C., Butawan M.B.A., Ramsey R.D. Bio-field array: A dielectrophoretic electromagnetic toroidal excitation to restore and maintain the golden ratio in human erythrocytes. Physiol. Rep. 2018;6:e13722. doi: 10.14814/phy2.13722. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
129. Kooijman S., Meurs I., van der Stoep M., Habets K.L., Lammers B., Berbée J.F., Havekes L.M., van Eck M., Romijn J.A., Korporaal S.J., et al. Hematopoietic α7 nicotinic acetylcholine receptor deficiency increases inflammation and platelet activation status, but does not aggravate atherosclerosis. J. Thromb. Haemost. 2015;13:126–135. doi: 10.1111/jth.12765. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
130. Li J.X., Wang Y.H., Bair H., Hsu S.B., Chen C., Wei J.C., Lin C.J. Risk assessment of retinal vascular occlusion after COVID-19 vaccination. NPJ Vaccines. 2023;8:64. doi: 10.1038/s41541-023-00661-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
131. Herrera-Comoglio R., Lane S. Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis after the Sputnik V Vaccine. N. Engl. J. Med. 2022;387:1431–1432. doi: 10.1056/NEJMc2210813. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
132. Buoninfante A., Andeweg A., Baker A.T., Borad M., Crawford N., Dogné J.M., Garcia-Azorin D., Greinacher A., Helfand R., Hviid A., et al. Understanding thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination. NPJ Vaccines. 2022;7:141. doi: 10.1038/s41541-022-00569-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
133. Leung H.H.L., Perdomo J., Ahmadi Z., Zhen S.S., Rashi F.N., Enjeti A., Ting S.B., Chong J.J.H., Chong B.H. NETosis and thrombosis in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Nat. Commun. 2022;13:5206. doi: 10.1038/s41467-022-32946-1. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
134. Greinacher A., Schönborn L., Siegerist F., Steil L., Palankar R., Handtke S., Reder A., Thiele T., Aurich K., Methling K., et al. Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) Seminars Hematol. 2022;59:97–107. doi: 10.1053/j.seminhematol.2022.02.004. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
135. Talotta R., Robertson E.S. Antiphospholipid antibodies and risk of poast-COVID-19 vaccination thrombophilia: The straw that breaks the camels's back? Cytokine Growth Factor Rev. 2021;60:52–60. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.05.001. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

136. Khavinson V., Terekhov A., Kormilets D., Maryanovich A. Homology between SARS CoV-2 and human proteins. Sci. Rep. 2021;11:17199. doi: 10.1038/s41598-021-96233-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
137. Kelleni M. SARS-CoV-2 vaccination, autoimmunity, antibody dependent Covid-19 enhancement and other potential risks: Beneath the tip of the iceberg. Int. J. Pulm. Respir. Sci. 2021;5:555658. doi: 10.19080/IJOPRS.2021.05.555658. [DOI] [Google Scholar]
138. Alqatari S., Ismail M., Hasan M., Bukhara R., Al Argan R., Alwaheed A., Alkhafaji D., Ahmed S., Hadhiah K., Alamri T., et al. Emergence of post COVID-19 vaccine autoimmune diseases: A single centre study. Infect. Drug Resist. 2023;16:1263–1278. doi: 10.2147/IDR.S394602. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
139. Rodriguez Y., Rojas M., Beltran S., Polo F., Camacho-Dominguez L., Morales S.D., Gershwin M.E., Anaya J.M. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. J. Autoimmun. 2022;132:102898. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102898. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
140. Lansang R.P., Amdemichael E., Sajic D. IgA pemphigus following COVID-19 vaccination: A case report. SAGE Open Med. Case Rep. 2023;11:2050313X231181022. doi: 10.1177/2050313X231181022. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
141. Minakawa S., Matsuzaki Y., Yao S., Sagara C., Akasaka E., Koga H., Ishii N., Hashimoto T., Sawamura D. Case report: A case of epidermolysis bullosa acquisita with IgG and IgM anti-basement membrane zone antibodies relapsed after COVID-19 mRNA vaccination. Front. Med. 2023;10:1093827. doi: 10.3389/fmed.2023.1093827. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
142. Makiyama A., Abe Y., Furusawa H., Kogami M., Ando T., Tada K., Onimaru M., Ishizu A., Yamaji K., Tamura N. Polyarteritis nodosa diagnosed in a young male after COVID-19 vaccine: A case report. Mod. Rheumatol. Case Rep. 2023 doi: 10.1093/mrcr/rxad037. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
143. Takedani K., Notsu M., Ishiai N., Asami Y., Uchida K., Kanasaki K. Graves' disease after exposure to the SARS-CoV-2 vaccine: A case report and review of the literature. BMC Endocr. Disord. 2023;23:132. doi: 10.1186/s12902-023-01387-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
144. Morimoto N., Mori T., Shioji S., Taguchi T., Watanabe H., Sakai K., Mori K., Yamamura A., Hanioka A., Akagi Y., et al. Rapidly progressive IgA nephropathy with membranoproliferative glomerulonephritis-like lesions in an elderly man following the third dose of an mRNA COVID-19 vaccine: A case report. BMC Nephrol. 2023;24:108. doi: 10.1186/s12882-023-03169-3. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
145. Aochi S., Uehara M., Yamamoto M. IgG4-related Disease Emerging after COVID-19 mRNA Vaccination. Intern. Med. 2023;62:1547–1551. doi: 10.2169/internalmedicine.1125-22. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
146. Cam F., Gok G., Celiker H. Granulomatous anterior uveitis following mRNA-based COVID-19 vaccination: A case report. Indian J. Ophthalmol. 2023;71:1033–1035. doi: 10.4103/ijo.IJO_1771_22. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
147. Yamamoto M., Keino D., Sumii S., Yokosuka T., Goto H., Inui A., Sogo T., Kawakami M., Tanaka M., Yanagimachi M. Severe Hepatitis-associated Aplastic Anemia Following COVID-19 mRNA Vaccination. Intern. Med. 2023;62:1813–1816. doi: 10.2169/internalmedicine.1308-22. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
148. Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". Clin. Immunol. 2021;224:108665. doi: 10.1016/j.clim.2021.108665. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
149. Irrgang P., Gerling J., Kocher K., Lapuente D., Steininger P., Habenicht K., Wytopil M., Beileke S., Schäfer S., Zhong J., et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Sci. Immunol. 2023;8:eade2798. doi: 10.1126/sciimmunol.ade2798. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
150. Uversky V.N., Redwan E.M., Makis W., Rubio-Casillas A. IgG4 Antibodies Induced by Repeated Vaccination May Generate Immune Tolerance to the SARS-CoV-2 Spike Protein. Vaccines. 2023;11:991. doi: 10.3390/vaccines11050991. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

151. Patel N.R., Anzalone M.L., Buja L.M., Elghetany M.T. Sudden cardiac death due to coronary artery involvement by IgG4-related disease: A rare, serious complication of a rare disease. Arch. Pathol. Lab. Med. 2014;138:833–836. doi: 10.5858/arpa.2012-0614-CR. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
152. Gutierrez P.S., Schultz T., Siqueira S.A., de Figueiredo Borges L. Sudden coronary death due to IgG4-related disease. Cardiovasc. Pathol. 2013;22:505–507. doi: 10.1016/j.carpath.2013.05.003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
153. Martín-Nares E., Saavedra-González V., Fagundo-Sierra R., Santinelli-Núñez B.E., Romero-Maceda T., Calderón-Vasquez K., Hernandez-Molina G. Serum immunoglobulin free light chains and their association with clinical phenotypes, serology and activity in patients with IgG4-related disease. Sci. Rep. 2021;11:1832. doi: 10.1038/s41598-021-81321-5. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
154. Tsai H.C., Tung H.Y., Liu C.W., Su C.F., Sun Y.S., Chen W.S., Chen M.H., Lai C.C., Liao H.T., Yang Y.Y., et al. Significance of high serum IgG4 in complete or non-full-fledged IgG4-related disease-a retrospective investigation of 845 patients and its clinical relevance. Clin. Rheumatol. 2022;41:115–122. doi: 10.1007/s10067-021-05772-x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
155. Campochiaro C., Ramirez G.A., Bozzolo E.P., Lanzillotta M., Berti A., Baldissera E., Dagna L., Praderio L., Scotti R., Tresoldi M., et al. IgG4-related disease in Italy: Clinical features and outcomes of a large cohort of patients. Scand. J. Rheumatol. 2016;45:135–145. doi: 10.3109/03009742.2015.1055796. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
156. Wallace Z.S., Zhang Y., Perugino C.A., Naden R., Choi H.K., Stone J.H., ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann. Rheum. Dis. 2019;78:406–412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
157. Chen L.Y.C., Mattman A., Seidman M.A., Carruthers M.N. IgG4-related disease: What a hematologist needs to know. Haematologica. 2019;104:444–455. doi: 10.3324/haematol.2018.205526. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
158. Lin W., Lu S., Chen H., Wu Q., Fei Y., Li M., Zhang X., Tian X., Zheng W., Leng X., et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: A prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology. 2015;54:1982–1990. doi: 10.1093/rheumatology/kev203. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
159. Della-Torre E., Lanzillotta M., Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. Clin. Exp. Immunol. 2015;181:191–206. doi: 10.1111/cei.12641. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
160. Stone J.R. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. Curr. Opin. Rheumatol. 2011;23:88–94. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412f7c. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
161. Prapruttam D., Hedgire S.S., Mani S.E., Chandramohan A., Shyamkumar N.K., Harisinghani M. Tuberculosis--the great mimicker. Semin. Ultrasound CT MR. 2014;35:195–214. doi: 10.1053/j.sult.2014.02.002. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
162. (PHMPT) Public Health & Medical Professionals for Transparency, Pfizer's Documents. 2022. [(accessed on 10 July 2023)]. Available online: https://phmpt.org/
163. Pfizer. 5.3.6 Cumulative Analysis of Post-Authorization of Adverse Event Reports of PF-07302048 (BNT162B2) Received through 28-Feb-2021. FDA-CBER-2021-5683-0000054. Public Health and Medical Professionals for Transparency (PHMPT) [(accessed on 14 July 2023)]. Available online: https://phmpt.org/pfizer-16-plus-documents/
164. Nuovo G.J., Suster D., Sawant D., Mishra A., Michaille J.J., Tili E. The amplification of CNS damage in Alzheimer's disease due to SARS-CoV2 infection. Ann. Diagn. Pathol. 2022;61:152057. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152057. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
165. Rastogi A., Bingeliene A., Strafella A.P., Tang-Wai D.F., Wu P.E., Mandell D.M. Reversible neurological and brain MRI changes following COVID-19 vaccination: A case report. J. Neuroradiol. 2022;49:428–430. doi: 10.1016/j.neurad.2022.03.011. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
166. Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K.M., Williams L.M., Reed M.J., Baumann K.K., Holden S.J., Raber J., Banks W.A., Erickson M.A. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. Nat. Neurosci. 2021;24:368–378. doi: 10.1038/s41593-020-00771-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
167. Mörz M. A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. Vaccines. 2022;10:1651. doi: 10.3390/vaccines10101651. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

168. Kim E.S., Jeon M.T., Kim K.S., Lee S., Kim S., Kim D.G. Spike Proteins of SARS-CoV-2 Induce Pathological Changes in Molecular Delivery and Metabolic Function in the Brain Endothelial Cells. Viruses. 2021;13:2021. doi: 10.3390/v13102021. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
169. Khaddaj-Mallat R., Aldib N., Bernard M., Paquette A.S., Ferreira A., Lecordier S., Saghatelyan A., Flamand L., ElAli A. SARS-CoV-2 deregulates the vascular and immune functions of brain pericytes via Spike protein. Neurobiol. Dis. 2021;161:105561. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105561. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
170. Fontes-Dantas F.L., Fernandes G.G., Gutman E.G., De Lima E.V., Antonio L.S., Hammerle M.B., Mota-Araujo H.P., Colodeti L.C., Araújo S.M.B., Froz G.M., et al. SARS-CoV-2 Spike protein induces TLR4-mediated long-term cognitive dysfunction recapitulating post-COVID-19 syndrome in mice. Cell Rep. 2023;42:112189. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112189. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
171. Oh J., Cho W.H., Barcelon E., Kim K.H., Hong J., Lee S.J. SARS-CoV-2 spike protein induces cognitive deficit and anxiety-like behavior in mouse via non-cell autonomous hippocampal neuronal death. Sci. Rep. 2022;12:5496. doi: 10.1038/s41598-022-09410-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
172. Tillman T.S., Chen Q., Bondarenko V., Coleman J.A., Xu Y., Tang P. SARS-CoV-2 Spike Protein Downregulates Cell Surface alpha7nAChR through a Helical Motif in the Spike Neck. ACS Chem. Neurosci. 2023;14:689–698. doi: 10.1021/acschemneuro.2c00610. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
173. Rong Z., Mai H., Kapoor S., Puelles V.G., Czogalla J., Schädler J., Vering J., Delbridge C., Steinke H., Frenzel H., et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Accumulation in the Skull-Meninges-Brain Axis: Potential Implications for Long-Term Neurological Complications in post-COVID-19. bioRxiv. 2023:preprint. doi: 10.1101/2023.04.04.535604. [DOI] [Google Scholar]
174. Olajide O.A., Iwuanyanwu V.U., Adegbola O.D., Al-Hindawi A.A. SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein S1 Induces Neuroinflammation in BV-2 Microglia. Mol. Neurobiol. 2022;59:445–458. doi: 10.1007/s12035-021-02593-6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
175. Wu Z., Zhang X., Huang Z., Ma K. SARS-CoV-2 Proteins Interact with Alpha Synuclein and Induce Lewy Body-like Pathology In Vitro. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:3394. doi: 10.3390/ijms23063394. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
176. Winkler E.S., Bailey A.L., Kafai N.M., Sharmila N., McCune B.T., Jinsheng Y., Fox J.M., Chen R.E., Earnest J.J., Keeler S.P., et al. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. Nat. Immunol. 2020;21:1327–1335. doi: 10.1038/s41590-020-0778-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
177. Lykhmus O., Kalashnyk O., Skok M. Positive Allosteric Modulation of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Transiently Improves Memory but Aggravates Inflammation in LPS-Treated Mice. Front. Aging Neurosci. 2020;11:359. doi: 10.3389/fnagi.2019.00359. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
178. Lykhmus O., Kalashnyk O., Koval L., Krynina O., Komisarenko S., Skok M. Immunization with 674–685 fragment of SARS-Cov-2 spike protein induces neuroinflammation and impairs episodic memory of mice. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2022;622:57–63. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.07.016. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
179. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I., Zou B., Britschgi M., Bieri G., Stan T.M., Fainberg N., Ding Z., Eggel A., et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. Nature. 2011;477:90–94. doi: 10.1038/nature10357. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
180. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., Song E., Lee M.H., Wood J., O'Dea M.R., Dutton S., Shamardani K., Nwangwu K., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. Cell. 2022;185:2452–2468.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
181. Shrestha N.K., Burke P.C., Nowacki A.S., Simon J.F., Hagen A., Gordon S.M. Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 Bivalent Vaccine. Open Forum Infect. Dis. 2023;10:ofad209. doi: 10.1093/ofid/ofad209. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
182. Coleman J.M., Naik C., Holguin F., Ray A., Ray P., Trudeau J.B., Wenzel S.E. Epithelial eotaxin-2 and eotaxin-3 expression: Relation to asthma severity, luminal eosinophilia and age at onset. Thorax. 2012;67:1061–1066. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201634. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
183. Rojas-Ramos E., Avalos A.F., Perez-Fernandez L., Cuevas-Schacht F., Valencia-Maqueda E., Teran L.M. Role of the chemokines RANTES, monocyte chemotactic proteins-3 and −4, and eotaxins-1 and −2 in childhood asthma. Eur. Respir. J. 2003;22:310–316. doi: 10.1183/09031936.03.00084802. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

184. Holgate S.T. Mucosal Immunology. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2015. [DOI] [Google Scholar]
185. Nyström S., Hammarström P. Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 Spike Protein. J. Am. Chem. Soc. 2022;144:8945–8950. doi: 10.1021/jacs.2c03925. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
186. Maatuk N., Samson A.O. Modeling the binding mechanism of Alzheimer's Aβ1-42 to nicotinic acetylcholine receptors based on similarity with snake α-neurotoxins. Neurotoxicology. 2013;34:236–242. doi: 10.1016/j.neuro.2012.09.007. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
187. Lasala M., Fabiani C., Corradi J., Antollini S., Bouzat C. Molecular Modulation of Human α7 Nicotinic Receptor by Amyloid-β Peptides. Front. Cell. Neurosci. 2019;13:37. doi: 10.3389/fncel.2019.00037. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
188. Dhakal S., Wyant C.E., George H.E., Morgan S.E., Rangachari V. Prion-like C-Terminal Domain of TDP-43 and α-Synuclein Interact Synergistically to Generate Neurotoxic Hybrid Fibrils. J. Mol. Biol. 2021;433:166953. doi: 10.1016/j.jmb.2021.166953. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
189. Tetz G., Tetz V. Prion-like Domains in Spike Protein of SARS-CoV-2 Differ across Its Variants and Enable Changes in Affinity to ACE2. Microorganisms. 2022;10:280. doi: 10.3390/microorganisms10020280. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
190. Nonaka T., Hasegawa M. TDP-43 Prions. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2018;8:a024463. doi: 10.1101/cshperspect.a024463. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
191. Classen J. COVID-19 RNA based vaccines and the risk of prion disease. Microbiol. Infect. Dis. 2021;5:1–3. doi: 10.33425/2639-9458.1109. [DOI] [Google Scholar]
192. Idrees D., Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2021;554:94–98. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.03.100. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
193. Kuvandik A., Özcan E., Serin S., Sungurtekin H. Creutzfeldt-Jakob Disease After the COVID-19 Vaccination. Turk. J. Intensive Care. 2021;20:61–64. doi: 10.4274/tybd.galenos.2021.91885. [DOI] [Google Scholar]
194. Wang F., Wang X., Yuan C.G., Ma J. Generating a prion with bacterially expressed recombinant prion protein. Science. 2010;327:1132–1135. doi: 10.1126/science.1183748. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
195. Young M.J., O'Hare M., Matiello M., Schmahmann J.D. Creutzfeldt-Jakob disease in a man with COVID-19: SARS-CoV-2-accelerated neurodegeneration? Brain Behav. Immun. 2020;89:601–603. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.007. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
196. d'Errico P., Meyer-Luehmann M. Mechanisms of Pathogenic Tau and Abeta Protein Spreading in Alzheimer's Disease. Front. Aging Neurosci. 2020;12:265. doi: 10.3389/fnagi.2020.00265. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
197. Duda J.E., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Neuropathology of synuclein aggregates. J. Neurosci. Res. 2000;61:121–127. doi: 10.1002/1097-4547(20000715)61:2<121::AID-JNR1>3.0.CO;2-4. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
198. Stefano G.B. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. Med. Sci. Monit. 2021;27:e931447. doi: 10.12659/MSM.931447. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
199. MedAlerts.org This is VAERS ID 1754471. National Vaccine Information Center: 2021. [(accessed on 4 July 2023)]. Available online: https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php.
200. MedAlerts.org This is VAERS ID 1777781. National Vaccine Information Center: 2021. [(accessed on 4 July 2023)]. Available online: https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php.
201. Australian Bureau of Statistics (ABS) Provisional Mortality Statistics: Reference Period: Jan—Dec 2022; abs.gov.au, 2023. [(accessed on 7 July 2023)]; Available online: https://www.abs.gov.au/statistics/health/causes-death/provisional-mortality-statistics/jan-dec-2022.
202. Australian Bureau of Statistics (ABS) Provisional Mortality Statistics. Australian Bureau of Statistics (ABS); Canberra, Australia: 2023. [Google Scholar]
203. Kuo P.H., Chiang C.H., Wang Y.T., Doudeva L.G., Yuan H.S. The crystal structure of TDP-43 RRM1-DNA complex reveals the specific recognition for UG- and TG-rich nucleic acids. Nucleic Acids Res. 2014;42:4712–4722. doi: 10.1093/nar/gkt1407. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

204. King O.D., Gitler A.D., Shorter J. The tip of the iceberg: RNA-binding proteins with prion-like domains in neurodegenerative disease. Brain Res. 2012;1462:61–80. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.016. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
205. Tavassoly O., Safavi F., Tavassoly I. Seeding Brain Protein Aggregation by SARS-CoV-2 as a Possible Long-Term Complication of COVID-19 Infection. ACS Chem. Neurosci. 2020;11:3704–3706. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00676. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
206. Mueller B.K., Subramaniam S., Senes A. A frequent, GxxxG-mediated, transmembrane association motif is optimized for the formation of interhelical Calpha-H hydrogen bonds. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014;111:E888–E895. doi: 10.1073/pnas.1319944111. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
207. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science. 1982;216:136–144. doi: 10.1126/science.6801762. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
208. Decock M., Stanga S., Octave J.N., Dewachter I., Smith S.O., Constantinescu S.N., Kienlen-Campard P. Glycines from the APP GXXXG/GXXXA Transmembrane Motifs Promote Formation of Pathogenic Abeta Oligomers in Cells. Front. Aging Neurosci. 2016;8:107. doi: 10.3389/fnagi.2016.00107. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
209. Seneff S., Nigh G. Worse Than the Disease? Reviewing Some Possible Unintended Consequences of the mRNA Vaccines Against COVID-19. Int. J. Vaccine Theory Pract. Res. 2021;2:38–79. doi: 10.56098/ijvtpr.v2i1.23. [DOI] [Google Scholar]
210. Liu-Yesucevitz L., Bilgutay A., Zhang Y.J., Vanderweyde T., Citro A., Mehta T., Zaarur N., McKee A., Bowser R., Sherman M., et al. Tar DNA binding protein-43 (TDP-43) associates with stress granules: Analysis of cultured cells and pathological brain tissue. PLoS ONE. 2010;5:e13250. doi: 10.1371/journal.pone.0013250. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
211. Bosco D.A., Lemay N., Ko H.K., Zhou H., Burke C., Kwiatkowski T.J., Jr., Sapp P., McKenna-Yasek D., Brown R.H., Jr., Hayward L.J. Mutant FUS proteins that cause amyotrophic lateral sclerosis incorporate into stress granules. Hum. Mol. Genet. 2010;19:4160–4175. doi: 10.1093/hmg/ddq335. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
212. Cox P.A., Richer R., Metcalf J.S., Banack S.A., Codd G.A., Bradley W.G. Cyanobacteria and BMAA exposure from desert dust: A possible link to sporadic ALS among Gulf War veterans. Amyotroph. Lateral Scler. 2009;10((Suppl S2)):109–117. doi: 10.3109/17482960903286066. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
213. Stefano G.B., Buttiker P., Weissenberger S., Anders M., Raboch J., Ptacek R., Kream R.M. Potential Prion Involvement in Long COVID-19 Neuropathology, Including Behavior. Cell. Mol. Neurobiol. 2023;43:2621–2626. doi: 10.1007/s10571-023-01342-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
214. Donaldson D.S., Bradford B.M., Else K.J., Mabbott N.A. Accelerated onset of CNS prion disease in mice co-infected with a gastrointestinal helminth pathogen during the preclinical phase. Sci. Rep. 2020;10:4554. doi: 10.1038/s41598-020-61483-4. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
215. Liddelow S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E., Bennett F.C., Bohlen C.J., Schirmer L., Bennett M.L., Munch A.E., Chung W.S., Peterson T.C., et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature. 2017;541:481–487. doi: 10.1038/nature21029. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
216. Makarava N., Chang J.C., Molesworth K., Baskakov I.V. Region-specific glial homeostatic signature in prion diseases is replaced by a uniform neuroinflammation signature, common for brain regions and prion strains with different cell tropism. Neurobiol. Dis. 2020;137:104783. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104783. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
217. Xu J., Wei H., You P., Sui J., Xiu J., Zhu W., Xu Q. Non-neutralizing antibodies to SARS-Cov-2-related linear epitopes induce psychotic-like behavior in mice. Front. Mol. Neurosci. 2023;16:1177961. doi: 10.3389/fnmol.2023.1177961. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
218. Kyriakopoulos A.M., Nigh G., McCullough P.A., Seneff S. Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Activation, p53, and Autophagy Inhibition Characterize the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein Induced Neurotoxicity. Cureus. 2022;14:e32361. doi: 10.7759/cureus.32361. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
219. Thomas C.A., Paquola A.C.M., Muotri A.R. LINE-1 retrotransposition in the nervous system. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2012;28:555–573. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155822. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

220. Terry D.M., Devine S.E. Aberrantly High Levels of Somatic LINE-1 Expression and Retrotransposition in Human Neurological Disorders. Front. Genet. 2020;10:1244. doi: 10.3389/fgene.2019.01244. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
221. Shamila D., Alipoor S.D., Moratz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaeidi M., Adcock I.M. Exosomes and Exosomal miRNA in Respiratory Diseases. Mediat. Inflamm. 2016;2016:5628404. doi: 10.1155/2016/5628404. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
222. Visacri M.B., Nicoletti A.S., Pincinato E.C., Loren P., Saavedra N., Saavedra K., Salazar L.A., Moriel P. Role of miRNAs as biomarkers of COVID-19: A scoping review of the status and future directions for research in this field. Biomark. Med. 2021;15:1785–1795. doi: 10.2217/bmm-2021-0348. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
223. Pogue A.I., Lukiw W.J. microRNA-146a-5p, Neurotropic Viral Infection and Prion Disease (PrD) Int. J. Mol. Sci. 2021;22:9198. doi: 10.3390/ijms22179198. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
224. Lukiw W.J., Dua P., Pogue A.I., Eicken C., Hill J.M. Upregulation of micro RNA-146a (miRNA-146a), a marker for inflammatory neurodegeneration, in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) and Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) syndrome. J. Toxicol. Environ. Health A. 2011;74:1460–1468. doi: 10.1080/15287394.2011.618973. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
225. Norrby E. Prions and protein-folding diseases. J. Intern. Med. 2011;270:1–14. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02387.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
226. Horwich A.L., Weissman J.S. Deadly conformations—Protein misfolding in prion disease. Cell. 1997;89:499–510. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80232-9. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
227. Tripathi U., Nchioua R., Prata L.G.P.L., Zhu Y., Gerdes E.O.W., Giorgadze N., Pirtskhalava T., Parker E., Xue A., Espindola-Netto J.M., et al. SARS-CoV-2 causes senescence in human cells and exacerbates the senescence-associated secretory phenotype through TLR-3. Aging. 2021;13:21838–21854. doi: 10.18632/aging.203560. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
228. Sfera A., Thomas K., Sfera D., Anton J., Andronescu C., Jafri N., Susanna S., Kozlakidis Z. Do messenger RNA vaccines induce pathological syncytial? Int. J. Pathol. Clin. Res. 2022;8:137. [Google Scholar]
229. Huang L., Jin R., Li J., Luo K., Huang T., Wu D., Wang W., Chen R., Xiao G. Macromolecular crowding converts the human recombinant PrPC to the soluble neurotoxic beta-oligomers. FASEB J. 2010;24:3536–3543. doi: 10.1096/fj.09-150987. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
230. Dalgleish A. Interview with Professor Angus Dalgleish. Immunotherapy. 2016;8:1271–1276. doi: 10.2217/imt-2016-0120. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
231. Dalgleish A. As an Oncologist I am Seeing People with Stable Cancer Rapidly Progress after Being Forced to Have a Booster. Letter to Dr Abbassi, Editor-in-Chief BMJ. dailysceptic.org. 2022. [(accessed on 11 June 2023)]. Available online: https://dailysceptic.org/2022/11/26/as-an-oncologist-i-am-seeing-people-with-stable-cancer-rapidly-progress-after-being-forced-to-have-a-booster/
232. Pio R., Ajona D., Ortiz-Espinosa S., Mantovani A., Lambris J.D. Complementing the cancer-immunity cycle. Front. Immunol. 2019;10:774. doi: 10.3389/fimmu.2019.00774. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
233. Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., Tatiparti K., Bhise K., Kashaw S.K., Iyer A.K. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. Front. Pharmacol. 2017;8:561. doi: 10.3389/fphar.2017.00561. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
234. Bishawi M., Bowles D., Pla M.M., Oakes F., Chiang Y.S., Schroder J., Milano C., Glass C. PD-1 and PD-L1 expression in cardiac transplantation. Cardiovasc. Pathol. 2021;54:107331. doi: 10.1016/j.carpath.2021.107331. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
235. Loacker L., Kimpel J., Bánki Z., Schmidt C.Q., Griesmacher A., Anliker M. Increased PD-L1 surface expression on peripheral blood granulocytes and monocytes after vaccination with SARS-CoV2 mRNA or vector vaccine. Clin. Chem. Lab. Med. 2022;61:e17–e19. doi: 10.1515/cclm-2022-0787. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
236. Diskin C., Ryan T.A.J., O'Neill L.J. Modification of Proteins by Metabolites in Immunity. Immunity. 2021;54:19–31. doi: 10.1016/j.immuni.2020.09.014. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

237. Mishra R., Banerjea A.C. SARS-CoV-2 Spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia. Front. Immunol. 2021;12:656700. doi: 10.3389/fimmu.2021.656700. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
238. Seneff S., Nigh G., Kyriakopoulos A.M., McCoulough P.A. Innate immune suppression by SARS-CoV-2 mRNA vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes, and MicroRNAs. Food Chem. Toxicol. 2022;164:113008. doi: 10.1016/j.fct.2022.113008. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
239. Hofer M.J., Li W., Lim S.L., Campbell I.L. The type I interferon-alpha mediates a more severe neurological disease in the absence of the canonical signaling molecule interferon regulatory factor 9. J. Neurosci. 2010;30:1149–1157. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3711-09.2010. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
240. Rasmussen S.A., Abul-Husn N.S., Casanova J.L., Daly M.J., Rehm H.L., Murray M.F. The intersection of genetics and COVID-19 in 2021: Preview of the 2021 Rodney Howell Symposium. Genet. Med. 2021;23:1001–1003. doi: 10.1038/s41436-021-01113-0. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
241. Liu J., Wang J., Xu J., Xia H., Wang Y., Zhang C., Chen W., Zhang H., Liu Q., Zhu R., et al. Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines. Cell Discov. 2021;7:99. doi: 10.1038/s41421-021-00329-3. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
242. Li S., Silvestri V., Leslie G., Rebbeck T.R., Neuhausen S.L., Hopper J.L., Nielsen H.R., Lee A., Yang X., McGuffog L., et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. J. Clin. Oncol. 2022;40:1529–1541. doi: 10.1200/JCO.21.02112. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
243. Nuovo G.J., Magro C., Shaffer T., Awad H., Suster D., Mikhail S., He B., Michaille J.J., Liechty B., Tili E. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. Ann. Diagn. Pathol. 2021;51:151682. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
244. Mezache L., Nuovo G.J., Suster D., Tili E., Awad H., Radwański P.B., Veeraraghavan R. Histologic, viral, and molecular correlates of heart disease in fatal COVID-19. Ann. Diagn. Pathol. 2022;60:151983. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.151983. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
245. Choi J. Fauci: Amount of Virus in 'Breakthrough Delta Cases Almost Identical' to Unvaccinated. The Hill: Thehill.com. 2021. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://thehill.com/homenews/sunday-talk-shows/565831-fauci-amount-of-virus-in-breakthrough-delta-cases-almost-identical/
246. Schwab C., Domke L.M., Hartmann L., Stenzinger A., Longerich T., Schirmacher P. Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. Clin. Res. Cardiol. 2023;112:431–440. doi: 10.1007/s00392-022-02129-5. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
247. Burkhardt A. Reutlingen Autopsy/Histology Study: Side-Effects from Corona Vaccinations. PowerPoint Conference Presentation (in German). Corona-blog.net. 2022. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://corona-blog.net/2022/03/10/reutlinger-autopsie-histologie-studie-nebenwirkungen-und-todesfaelle-durch-die-corona-impfungen/
248. Burkhardt A. Pathology Conference: Vaccine-Induced Spike Protein Production in the Brain, Organs etc., now Proven. Report24.news. 2022. [(accessed on 7 April 2023)]. Available online: https://report24.news/pathologie-konferenz-impfinduzierte-spike-produktion-in-gehirn-u-a-organen-nun-erwiesen/
249. Domazet-Lošo T. mRNA Vaccines: Why Is the Biology of Retroposition Ignored? Genes. 2022;13:719. doi: 10.3390/genes13050719. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
250. Dopp K., Seneff S. COVID-19 and all-cause mortality data by age group reveals risk of COVID vaccine-induced fatality is equal to or greater than the risk of a COVID death for all age groups under 80 years old as of 6 February 2022. Vixra.org. 2022;21:preprint. [Google Scholar]
251. Bajaj V., Gadi N., Spihlman A.P., Wu S.C., Choi C.H., Moulton V.R. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? Front. Physiol. 2020;11:571416. doi: 10.3389/fphys.2020.571416. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
252. Chen Y., Li C., Liu F., Ye Z., Song W., Lee A.C.Y., Shuai H., Lu L., To K.K., Chan J.F., et al. Age-associated SARS-CoV-2 breakthrough infection and changes in immune response in a mouse model. Emerg. Microbes Infect. 2022;11:368–383. doi: 10.1080/22221751.2022.2026741. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

253. Vo A.D., La J., Wu J.T., Strymish J.M., Ronan M., Brophy M., Do N.V., Branch-Elliman W., Fillmore N.R., Monach P.A. Factors Associated With Severe COVID-19 Among Vaccinated Adults Treated in US Veterans Affairs Hospitals. JAMA Netw. Open. 2022;5:e2240037. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.40037. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google