

LECTURAS SELECCIONADAS ABREVIADAS

SUPRESIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA POR VACUNAS DE ARNM DE SARS-COV-2: EL PAPEL G-CUÁDRUPLES, EXOSOMAS Y MICROBACTERIAS

AUTORES:

Stephanie Seneff^a, Greg Nigh^b, Anthony M. Kyriakopoulos^c, Peter A. McCullough^dSosa, Marisol¹ y Maiolo, Elena²¹ Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz Unidad de internación pediátrica N° 29² Jefa División B. Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz[Argentina](#) [Obtener derechos y contenido](#)[licencia](#) Creative Commons

Acceso abierto

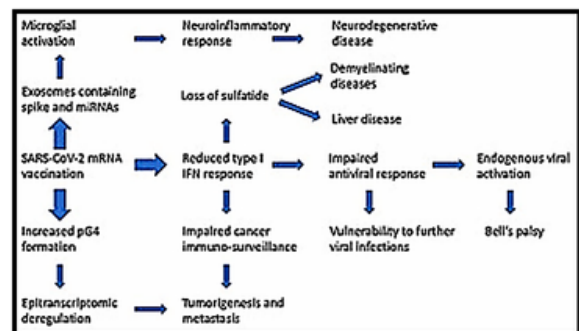
doi.org/10.55634/4.4.9

RESUMEN

Las vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 se comercializaron como respuesta a la crisis de salud pública causada por la COVID-19. La utilización de vacunas de ARNm en el contexto de enfermedades infecciosas no tiene precedentes. Las numerosas alteraciones del ARNm de la vacuna lo ocultan a las defensas celulares y promueven una vida media biológica más prolongada y una alta producción de proteína de pico. Sin embargo, la respuesta inmunitaria a la vacuna es muy diferente a la de una infección por SARS-CoV-2. En este artículo, presentamos evidencia de que la vacunación induce un profundo deterioro de la señalización del interferón tipo I, lo que tiene diversas consecuencias adversas para la salud humana. Las células inmunitarias que han absorbido las nanopartículas de la vacuna liberan en la circulación grandes cantidades de exosomas que contienen proteína de pico junto con microARN críticos que inducen una respuesta de señalización en las células receptoras en sitios distantes. También identificamos posibles alteraciones profundas en el control regulador de la síntesis de proteínas y la vigilancia del cáncer. Estas alteraciones podrían tener una relación causal con enfermedades neurodegenerativas, miocarditis, trombocitopenia inmunitaria, parálisis de Bell, hepatopatías, deterioro de la inmunidad adaptativa, deterioro de la respuesta al daño del ADN y

tumorogénesis. Presentamos evidencia de la base de datos VAERS que respalda nuestra hipótesis. Creemos que una evaluación exhaustiva de la relación riesgo-beneficio de las vacunas de ARNm cuestiona su contribución positiva a la salud pública.

RESUMEN GRÁFICO



INTRODUCCIÓN

La vacunación consiste en utilizar material no patógeno para imitar la respuesta inmunológica de una infección natural, confiriendo así inmunidad en caso de exposición a patógenos. Este objetivo se ha perseguido principalmente mediante el uso de vacunas de organismo completo y de virus atenuados. El uso de fragmentos de virus o sus productos proteicos, denominados "vacunas de subunidades", ha sido técnicamente más complejo (Bhurani et al., 2018). En cualquier caso, una suposición implícita tras el despliegue de cualquier campaña de vacunación es que

la vacuna confiere los efectos de una "infección benigna", activando el sistema inmunitario contra futuras exposiciones, a la vez que evita los impactos en la salud de la infección real.

Gran parte de la literatura sobre esto relacionada con la COVID-19 sugiere que la respuesta inmunitaria a la vacunación basada en ARNm es similar a la infección natural. Un estudio preimpreso encontró "alta inmunogenicidad de la vacuna BNT162b2 en comparación con la infección natural". Los autores encontraron que había muchas similitudes cualitativas aunque diferencias cuantitativas (Psichogiou et al., 2021a). Jhaveri (2021) sugiere que las vacunas de ARNm hacen lo que hace la infección con el virus: "La proteína se produce y se presenta de la misma manera que la infección natural". Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. argumentan, basándose en los títulos de anticuerpos generados por la infección previa frente a la vacunación, además de la producción de células B de memoria, que la respuesta inmunitaria a la vacunación es análoga a la respuesta a la infección natural (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2021a). Es esta similitud en la respuesta inmunitaria humoral a la vacunación frente a la infección natural, junto con los datos de ensayos y observacionales que demuestran una reducción del riesgo de infección tras la vacunación, lo que justifica la campaña de vacunación masiva.

En este artículo, exploramos la literatura científica que sugiere que la vacunación con una vacuna de ARNm inicia un conjunto de eventos biológicos que no solo son diferentes de los inducidos por la infección, sino que son, en varios sentidos, demostrablemente contraproducentes tanto para la competencia inmunitaria a corto como a largo plazo y la función celular normal. Ahora se ha demostrado que estas vacunas regulan a la baja las vías críticas relacionadas con la vigilancia del cáncer, el control de infecciones y la homeostasis celular. Introducen en el cuerpo material genético altamente modificado. Una preimpresión ha revelado una diferencia notable entre las características de la respuesta inmunitaria a una infección por SARS-CoV-2 en comparación con la respuesta inmunitaria a una vacuna de ARNm contra la COVID-19 (Ivanova et al., 2021). El análisis de la expresión génica diferencial de las células dendríticas periféricas reveló una drástica regulación positiva de los interferones (IFN) de tipo I y tipo II en pacientes con COVID-19, pero no en los vacunados. Una observación notable fue la expansión de

las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) circulantes en pacientes con COVID-19, pero esta expansión estuvo notablemente ausente tras la vacunación. La notable expansión de los plasmoblastos circulantes observada en pacientes con COVID-19 tampoco se observó en los vacunados. Todas estas observaciones concuerdan con la idea de que las vacunas contra la COVID-19 suprimen activamente la señalización del IFN tipo I, como se explicará más adelante. En este artículo nos centraremos extensamente, aunque no exclusivamente, en la supresión del IFN tipo I inducida por la vacunación y en los múltiples efectos posteriores que esto tiene en la cascada de señalización relacionada.

Dado que los ensayos de seguridad preclínicos a largo plazo y de Fase I se combinaron con los ensayos de Fase II, luego se combinaron los ensayos de Fase II y III (Kwok, 2021); y dado que incluso estos se terminaron prematuramente y los brazos de placebo recibieron las inyecciones, buscamos señales de seguridad en el sistema de farmacovigilancia y los informes publicados. Al hacerlo, encontramos que esa evidencia no es alentadora. La respuesta biológica a la vacunación con ARNm tal como se emplea actualmente no es similar a la infección natural. En este artículo ilustraremos esas diferencias y describiremos los procesos inmunológicos y patológicos que esperamos que se inicien con la vacunación con ARNm. Conectaremos estos efectos fisiológicos subyacentes con las morbilidades observadas y aún por observar. Anticipamos que la implementación de vacunaciones de refuerzo a gran escala amplificará todos estos problemas.

Las vacunas de ARNm fabricadas por Pfizer/BioNTech y Moderna se han considerado un aspecto esencial de nuestros esfuerzos para controlar la propagación de la COVID-19. Países de todo el mundo han estado promoviendo agresivamente programas masivos de vacunación con la esperanza de que tales esfuerzos finalmente puedan reducir la pandemia en curso y restaurar la normalidad. Los gobiernos son reticentes a considerar la posibilidad de que estas inyecciones puedan causar daños de maneras inesperadas, y especialmente que tales daños puedan incluso superar los beneficios logrados en la protección contra enfermedades graves. Ahora está claro que los anticuerpos inducidos por las vacunas se desvanecen en tan solo 3 a 10 semanas después de la segunda dosis (Shrotri et al., 2021), de modo que se recomienda a las personas buscar inyecciones de refuerzo a intervalos

regulares (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2021b). También se ha hecho evidente que las variantes que emergen rápidamente, como la Delta y ahora la cepa Omicron, están mostrando resistencia a los anticuerpos inducidos por las vacunas, a través de mutaciones en la proteína de pico (Yahi et al., 2021). Además, ha quedado claro que las vacunas no previenen la transmisión de la enfermedad, sino que solo se puede afirmar que reducen la gravedad de los síntomas (Kampf, 2021a). Un estudio que comparó las tasas de vacunación con las tasas de infección por COVID-19 en 68 países y 2947 condados de los Estados Unidos a principios de septiembre de 2021 no encontró correlación entre ambas, lo que sugiere que estas vacunas no protegen de la propagación de la enfermedad (Subramanian y Kumar, 2021). Con respecto a la gravedad de los síntomas, incluso este aspecto está empezando a estar en duda, como lo demuestra un brote en un hospital israelí que provocó la muerte de cinco pacientes hospitalizados completamente vacunados (Shitrit et al., 2021). De manera similar, Brosh-Nissimov et al. (2021) informaron que 34/152 (22%) de los pacientes completamente vacunados entre 17 hospitales israelíes murieron de COVID-19.

La creciente evidencia de que las vacunas son poco efectivas para controlar la propagación de enfermedades y de que su eficacia disminuye con el tiempo hace aún más imperativo evaluar el grado de daño que podrían causar. Es indudable que las vacunas de ARNm con proteína de espiga modificada contra el SARS-CoV-2 tienen efectos biológicos. En este trabajo, intentamos distinguir estos efectos de la infección natural y establecer un marco mecanicista que vincule estos efectos biológicos únicos con las patologías actualmente asociadas con la vacunación. Reconocemos que, en la gran mayoría de los casos, no se han establecido los vínculos causales entre los efectos biológicos iniciados por la vacunación de ARNm y los resultados adversos.

CONSIDERACIONES EN EL DISEÑO DE VACUNAS DE ARNm

Durante las últimas tres décadas, se dice que la plataforma tecnológica de ARNm destinada a desarrollar herramientas terapéuticas de ácidos nucleicos eficaces y seguras ha superado serios obstáculos en la inestabilidad del producto codificado, la abrumadora

inmunogenicidad innata y en las metodologías de administración (Pardi et al., 2018). Una de las principales historias de éxito del uso de ARNm como herramienta de vacunación genética es la introducción de una inmunidad robusta contra el cáncer (Van Lint et al., 2015). Además, el potencial de los ARNm para restaurar o reemplazar varios tipos de proteínas en casos de trastornos metabólicos genéticos raros como la enfermedad de Fabry ha ofrecido grandes alternativas terapéuticas potenciales donde ningún otro medicamento ha demostrado ser exitoso (Martini y Guey, 2019). Sin embargo, en el caso del uso de ARNm como vacunas genéticas contra enfermedades infecciosas, las investigaciones preliminares de seguridad parecían ser prematuras para un uso mundial en la población general (Pardi et al., 2018 ; Doulberis et al., 2021).

Si bien existen epítomos esenciales en otras proteínas del SARS-CoV-2 donde una respuesta de anticuerpos podría haber proporcionado inmunogenicidad esencial, bien conocida a partir del SARS-CoV-1 (Gordon et al., 2020), el objetivo principal de los desarrolladores de las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2 fue diseñar una vacuna que pudiera inducir una respuesta de anticuerpos robusta exclusivamente contra la glicoproteína de la espícula. Dichos anticuerpos, especialmente la IgA en la nasofaringe, deberían provocar la rápida eliminación de los virus invasores antes de que pudieran invadir las células huésped, deteniendo así el proceso patológico de forma temprana. Como lo afirman sucintamente Kaczmarek et al. (2021) :

La razón de ser de la vacunación es brindar a todas las personas vacunadas protección contra el virus SARS-CoV-2. Esta protección se logra estimulando el sistema inmunitario para que produzca anticuerpos contra el virus y desarrolle linfocitos que conservarán la memoria y la capacidad de combatirlo durante un tiempo prolongado. Sin embargo, dado que la vacunación se administra por vía parenteral, la IgG es el principal tipo de anticuerpo que se genera contra la glucoproteína de la espícula del SARS-CoV-2, no la IgA (Wisniewski et al., 2021).

Las vacunas generalmente dependen de adyuvantes como el aluminio y el escualeno para inducir la migración de las células inmunitarias al punto de inyección inmediatamente después de la vacunación. En la historia del desarrollo de vacunas de ARNm, inicialmente se esperaba que el propio ARNm pudiera

servir como adyuvante. Esto se debe a que las células humanas reconocen el ARN viral como extraño, lo que conduce a una sobreexpresión de los IFN de tipo I, mediada por receptores tipo Toll como TLR3, TLR7 y TLR8 (Karikó et al., 2005).

Sin embargo, con el tiempo se hizo evidente que este enfoque presentaba problemas, tanto porque la reacción intensa podía causar síntomas parecidos a los de la gripe como porque el IFN- α podía desencadenar una respuesta en cascada que provocaría la descomposición del ARNm antes de que pudiera producir cantidades adecuadas de glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 para inducir una respuesta inmunitaria (de Beuckelaer et al., 2016). Se produjo un gran avance cuando se descubrió experimentalmente que el ARNm que codifica la proteína de la espiga podía modificarse de formas específicas que, en esencia, engañarían a las células humanas para que lo reconocieran como ARN humano inofensivo. Un artículo fundamental de Karikó et al. (2005) demostró mediante una serie de experimentos in vitro que una simple modificación del ARNm, de modo que todas las uridinas se sustituyeran por pseudouridina, podía reducir drásticamente la activación inmunitaria innata contra el ARNm exógeno. Andries et al. (2015) descubrieron posteriormente que la 1-metilpseudouridina, como sustituto de la uridina, era incluso más eficaz que la pseudouridina y, en esencia, podía suprimir la respuesta de los TLR al ARNm, impidiendo así la activación de las células dendríticas de origen sanguíneo. Esta modificación se aplica en ambas vacunas de ARNm comercializadas (Park et al., 2021).

De manera bastante profética, la extensa revisión de Forni y Mantovani (2021) ha planteado serias dudas sobre el desarrollo de la inmunidad innata mediante las vacunas genéticas de ARNm del SARS-CoV-2. Como declararon los autores: "Debido al corto tiempo de desarrollo y a la novedad de las tecnologías adoptadas, estas vacunas se desplegarán con varios problemas sin resolver que solo el paso del tiempo permitirá aclarar". Posteriormente, los autores recomendaron incluir ciertas moléculas como la pentraxina larga PTX3 como marcadores representativos de la inmunidad humoral para evaluar la activación temprana de los mecanismos inmunitarios innatos y la reactividad subyacente según los protocolos del consorcio BIOVACSAFE (Forni y Mantovani, 2021 ; Weiner et al., 2019). Sin embargo, hasta donde sabemos, estos

protocolos de seguridad no se han incluido en la evaluación de la inmunidad innata inducida por las vacunas genéticas de ARNm del SARS-CoV-2 (Mulligan et al., 2020).

En este sentido, en el caso de la vacuna de ARNm BNT162b2 contra el SARS-CoV-2, a diferencia de la respuesta inmunitaria inducida por la infección natural por SARS-CoV-2, donde se observa una respuesta robusta al interferón, los vacunados con vacunas de ARNm BNT162b2 desarrollaron una respuesta inmunitaria adaptativa robusta que se restringió solo a las células de memoria, es decir, una ruta alternativa de respuesta inmunitaria que eludió las vías mediadas por IFN (Mulligan et al., 2020). Además, debido a mutaciones posteriores en la proteína de la espiga del SARS-CoV-2, hay una pérdida sustancial de anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna de ARNm BNT162b2 en comparación con los conferidos por los mutantes del SARS-CoV-2 solos (Collier et al., 2021). En ese sentido, como admiten los desarrolladores de vacunas: "El ARN de la vacuna se puede modificar incorporando 1-metilpseudouridina, que amortigua la detección inmunitaria innata y aumenta la traducción del ARNm in vivo ". (Mulligan et al., 2020 ; Katalin Karikó et al., 2008). Teniendo en cuenta las múltiples mutaciones que desarrolla el SARS-CoV-2, como por ejemplo en los brotes de Brasil (Timmers et al., 2021), una respuesta inmune eficaz que previene la propagación de mutantes del SARS-CoV2 implica necesariamente el desarrollo de una respuesta robusta de IFN-I como parte del sistema inmune innato. Esta respuesta también requiere la participación de una respuesta funcional de NF- κ B. Desafortunadamente, la sobreexpresión de la glicoproteína de pico desmantela las respuestas de la vía de NF- κ B, y este evento molecular puede ser aumentado por ARNm codificantes de la proteína de pico (Kyriakopoulos y McCullough, 2021 ; Jiang y Mei, 2021).

Para el diseño exitoso de una vacuna de ARNm, este debe encapsularse en partículas cuidadosamente construidas que puedan proteger al ARN de la degradación por las despolimerasas de ARN. Las vacunas de ARNm se formulan como nanopartículas lipídicas que contienen colesterol y fosfolípidos, con el ARNm modificado complejado con una estructura lipídica de polietilenglicol (PEG) altamente modificado para promover su liberación temprana del endosoma y protegerlo aún más de la degradación (Hou et al., 2021). La maquinaria biológica existente de la célula huésped

se coopta para facilitar la producción natural de proteína a partir del ARNm a través de la captación endosómica de una partícula lipídica (Hou et al., 2021). También se agrega un lípido catiónico sintético, ya que se ha demostrado experimentalmente que funciona como adyuvante para atraer células inmunes al sitio de inyección y facilitar el escape endosómico. de Beuckelaer et al. (2016) observaron que “la condensación del ARNm en lipoplexos catiónicos aumenta la potencia de la respuesta de células T evocada por la vacuna de ARNm en varios órdenes de magnitud”. Otra modificación importante es que reemplazaron el código para dos aminoácidos adyacentes en el genoma con códigos para prolina, lo que hace que la glicoproteína de la espiga permanezca en una forma estabilizada de prefusión (Wrapp et al., 2020).

El ARNm de la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 se “humaniza” aún más con la adición de una tapa metilada con guanina, regiones no traducidas (UTR) 3' y 5' copiadas de las de las proteínas humanas y, finalmente, una larga cola de poli(A) para estabilizar aún más el ARN (Kyriakopoulos y McCullough, 2021). En particular, los investigadores han seleccionado inteligentemente la 3'UTR tomada de las globinas que los eritrocitos producen en grandes cantidades, porque es muy eficaz para proteger el ARNm de la degradación y mantener la producción sostenida de proteínas (Orlandini von Niessen et al., 2019). Esto es de esperar, ya que los eritrocitos no tienen núcleo, por lo que no pueden reemplazar los ARNm una vez que se destruyen. Tanto las vacunas de Moderna como las de Pfizer adoptaron un 3'UTR de globinas, y la vacuna de Pfizer también utiliza un 5'UTR de globina ligeramente modificado (Xia, 2021). de Beuckelaer et al. (2016) resumieron acertadamente las consecuencias de tales modificaciones de la siguiente manera: “En los últimos años, las mejoras técnicas en la forma en que se preparan los ARNm IVT [transcritos in vitro] (modificaciones de 5' Cap, contenido de GC optimizado, colas de poliA mejoradas, UTR estabilizadores) han aumentado la estabilidad de los ARNm IVT hasta tal punto que ahora se puede lograr la expresión de proteínas durante días después de la administración directa in vivo del ARNm”.

Sin embargo, la formación optimizada de la tapa análoga de los ARNm sintéticos inevitablemente obliga a las células receptoras a someterse a una traducción prolongada dependiente de la tapa, ignorando las demandas homeostáticas de la fisiología celular

(Kyriakopoulos y McCullough, 2021). La metilación de la tapa 2'-O llevada a cabo por la metiltransferasa de la tapa 2'-O (CMTR1) sirve como un motivo que marca el ARNm como "propio", para evitar el reconocimiento por las proteínas de unión al ARN inducidas por IFN (Williams et al., 2020). Por lo tanto, el ARNm en las vacunas, equipado con el motivo de metilación de la tapa 2'-O, evade la detección como una invasión viral. Además, el impulso abrumador de las células para realizar un enfoque único y artificial para la traducción de acuerdo con la robusta tapa y las metilaciones sintéticas de los ARNm en las vacunas está fundamentalmente asociado con la progresión de la enfermedad debido a la señalización diferencial en lugar de la normal de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) (Leung y Amarasinghe, 2016).

El proceso regulador que controla la traducción del ARNm es extremadamente complejo y se ve muy alterado en el contexto de las vacunas de ARNm (Kyriakopoulos y McCullough, 2021 ; Leung y Amarasinghe, 2016). En resumen, la idea es que las vacunas de ARNm logren el objetivo previsto (es decir, la producción de la proteína de pico modificada) a través de una estrategia sigilosa que evita la respuesta inmunológica natural a la infección viral de tipo ARN. Las nanopartículas lipídicas inyectadas que contienen ARNm se llevan al interior de la célula mediante endocitosis. El ARNm escapa de su transportador lipídico y migra al ribosoma, donde se traduce abundantemente en su producto proteico final, siguiendo un programa optimizado para producir grandes cantidades de una proteína específica durante un período prolongado de tiempo. Estas glicoproteínas de pico del SARS-CoV-2 modificadas siguen entonces una de tres vías principales. Algunas se degradan proteolíticamente y los fragmentos se unen a las moléculas de MHC de clase I para la presentación en la superficie a las células T citotóxicas. Una segunda vía tiene esos mismos fragmentos de glicoproteína de pico que se unen a las moléculas de MHC de clase II, se mueven a la superficie celular y activan las células T auxiliares. Una vía final tiene glicoproteínas de pico solubles extruidas de la célula en exosomas, donde pueden ser reconocidas por anticuerpos específicos de glicoproteína de pico activados por células B (Chaudhary et al., 2021).

Un estudio reciente de divulgación temprana ha descubierto que el ARNm de las vacunas contra la COVID-19 está presente en los centros germinales del

tejido linfóide secundario mucho después de la administración de la vacuna y que continúa sintetizando la glicoproteína de la espiga hasta al menos sesenta días después de la vacunación (Röltgen et al., 2022). Esto sugiere que las células inmunitarias que absorben el ARNm en el músculo del brazo migran al sistema linfático, a los ganglios linfáticos, presumiblemente para exponer a las células B y T al antígeno tóxico. La persistencia del ARNm en los ganglios linfáticos y su síntesis sostenida de la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 reflejan la ingeniosa ingeniería involucrada en la tecnología del ARNm, como se describió anteriormente.

Al final, es mediante la utilización de nanolípidos y tecnología sofisticada de ARNm que se evade la respuesta inmune normal al ARN exógeno para producir una fuerte respuesta de anticuerpos contra un virus de ARN exógeno.

ENRIQUECIMIENTO DE GC Y ESTRUCTURAS POTENCIALES DE G4 (PG4) EN ARNm DE VACUNAS

Recientemente, miembros de nuestro equipo investigaron posibles alteraciones en la estructura secundaria de los ARNm en las vacunas contra el SARS-CoV-2 debido a la optimización de codones de las transcripciones sintéticas de ARNm (McKernan et al., 2021). Este estudio ha demostrado que existe un enriquecimiento significativo del contenido de GC en los ARNm de las vacunas (53% en BNT162b2 y 61% en Moderna mRNA-1273) en comparación con el ARNm nativo del SARS-CoV-2 (36%). El contenido enriquecido de GC de los ARNm es el resultado de la optimización de codones realizada durante el desarrollo de los ARNm utilizados en las vacunas contra el SARS-CoV-2, aparentemente sin determinar el efecto sobre las estructuras secundarias, en particular la formación del cuádruplex de guanina (cuádruplex G) (McKernan et al., 2021).

polipéptidos y proteínas sintéticos, optimizados por codones, utilizados en terapias biotecnológicas (como los ARNm sintéticos utilizados para la vacunación contra el SARS-CoV-2). Las asignaciones de codones alteradas dentro de la plantilla de ARNm aumentan drásticamente la cantidad de polipéptidos y/o proteínas producidas (Mauro y Chappell, 2014). El reemplazo de codones sinónimos también resulta en un cambio en las funciones reguladoras y estructurales multifuncionales de las proteínas resultantes (Shabalina et al., 2013). Por

esta razón, se ha advertido contra la optimización de codones debido a sus cambios consiguientes que causan perturbaciones en la conformación secundaria de los productos proteicos con efectos potencialmente devastadores en su inmunogenicidad, eficacia y función resultantes (Zhou et al., 2013 ; Agashe et al., 2013). En particular, varias enfermedades humanas son el resultado de polimorfismos de nucleótidos sinónimos (McCarthy et al., 2017).

se configuraron versiones ricas en GC y pobres en GC de transcripciones de ARNm para la proteína de choque térmico 70 en el contexto de promotores y secuencias UTR idénticas, se descubrió que los genes ricos en GC se expresaban de varias a cien veces más eficientemente que sus contrapartes pobres en GC (Kudla et al., 2006). Esto se debe en parte a que todos los codones mamíferos preferidos tienen nucleótidos G o C en la tercera posición. También está bien documentado que los elementos ricos en AU en los UTR 3' pueden desestabilizar el ARNm (Otsuka et al., 2019). Lo que puede ser especialmente preocupante es el hecho de que el contenido de enriquecimiento de GC en los ARNm de la vacuna da como resultado una mayor capacidad para las posibles formaciones de G-quadruplex (pG4) en estas estructuras, y esto podría causar la aparición de enfermedades neurológicas (Wang et al., 2021). Sorprendentemente, la secuencia genética de la proteína priónica humana (PrP) contiene múltiples motivos formadores de G4, y su presencia podría constituir el eslabón perdido en la conversión inicial de PrP a su forma mal plegada, PrP^{sc} (Olsthoorn, 2014). La unión de PrP a su propio ARNm podría ser la causa del plegamiento incorrecto de la proteína. Esta observación es particularmente preocupante dado que la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 posee características similares a las de los priones (Tetz y Tetz, 2022).

Por un lado, el contenido de GC tiene un papel clave en la modulación de la eficiencia de la traducción y el control de la expresión del ARNm en mamíferos (Babendure et al., 2006). Especialmente durante la iniciación de la traducción, el contenido de GC que opera como un elemento de ARNm que actúa en cis orquesta la unión del complejo de preiniciación ribosomal 43S y, posteriormente, el ensamblaje del complejo del factor de iniciación de la traducción eucariota 4F (eIF4F). Un ejemplo representativo de este sistema en acción es la regulación de la expresión del ARNm de la globina α y β a través de sus regiones no

traducidas 5' (5'UTR) (Babendure et al., 2006).

Por otro lado, la presencia de pG4 en los ARN está implicada en la biología del cáncer como determinantes clave de la regulación de las proteínas de unión al ARN G4, como la helicasa (Herdy et al., 2018). En general, los G-quadruplex en los ARN desempeñan funciones esenciales en a) la regulación de la expresión génica, b) la localización de proteínas ribonucleares, c) la localización del ARNm y d) la regulación de la expresión de protooncogenes (Fay et al., 2017).

Con respecto al SARS-CoV-2, estudios relevantes revelan similitudes abrumadoras entre los pG4 del SARS-CoV-2, incluido el ARN que codifica la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2, y los secuenciados en el transcriptoma humano (Zhang et al., 2020). Por lo tanto, se puede inferir que los ARNm sintéticos en vacunas que llevan más estructuras pG4 en su secuencia codificante para la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 amplificarán y agravarán la posible desorganización postranscripcional debido al ARN enriquecido con G4 durante la infección natural por SARS-CoV-2. Además, la proteína de unión a ácidos nucleicos celulares (CNBP), que es la principal proteína celular que se une al genoma del ARN del SARS-CoV-2 en células infectadas por humanos (Schmidt et al., 2021), se une y promueve el despliegue de los G4 del SARS-CoV-2 formados por cadenas molde de sentido positivo y negativo del genoma del ARN del SARS-CoV-2. Una modulación similar de CNBP en los ARNm G4 de la vacuna y la promoción del equilibrio de G4 hacia conformaciones desplegadas crean condiciones favorables para la unión de miRNA, y esto tendrá un impacto directo en la regulación dependiente de miRNA de la expresión genética (Rouleau et al., 2017).

Los ARN de sentido negativo son moléculas intermedias producidas por el complejo replicasa transcriptasa (RTC) formado por las proteínas no estructurales de los coronavirus (incluido el SARS-CoV-2) para proporcionar eficiencia en la replicación y la transcripción (Bezzi et al., 2021 ; Sola et al., 2015). Esto, sin embargo, introduce otra complicación potencialmente grave asociada con la vacunación. La coinfección con otros virus de ARN de sentido negativo como la hepatitis C (Jaubert et al., 2018) o la infección por otros coronavirus contemporánea con los períodos de vacunación proporcionarían la maquinaria necesaria de RTC para reproducir intermediarios de sentido negativo a partir de ARNm sintéticos y, por lo tanto, amplificar la presencia de pG4 por plantillas de sentido negativo. Esto daría lugar a una mayor desregulación epitranscriptómica (Spiegel et al.,

2020).

Resumiendo el tema hasta este punto, el enriquecimiento del contenido de GC en el ARNm de las vacunas conducirá inevitablemente a un aumento del contenido de pG4 en las vacunas. Esto, a su vez, provocará una desregulación del sistema de unión G4-ARN-proteína y una amplia gama de posibles patologías celulares asociadas a enfermedades, como la supresión de la inmunidad innata, la neurodegeneración y la transformación maligna (Herdy et al., 2018).

En cuanto a la desregulación postraduccional debido a la aparición de nuevas estructuras G4 introducidas por la vacunación, surge otro problema importante relacionado con la regulación de miRNA y pG4s. En las estructuras de miRNA, se identifican cientos de secuencias pG4 (Rouleau et al., 2018). En su conformación desplegada, como durante la unión a sus respectivos objetivos en secuencias 3' a 5' de ARNm, los miRNA desactivan la traducción de su respectivo ARNm objetivo. Alternativamente, cuando están en presencia de un ligando G4, se promueve la traducción de sus ARNm objetivo (Chan et al., 2018). Además, una gran cantidad de supuestos sitios de unión de miRNA se superponen con G4 en 3' UTR de ARNm, ya que hay al menos 521 miRNA específicos que se predice que se unirán a al menos uno de estos G4. En total, se ha rastreado 44.294 sitios potenciales de unión de G4-miRNA que poseen G4 superpuestos en humanos (Rouleau et al., 2017).

se producirá un mayor ensamblaje de varias helicasas de proteínas de unión a ARN, como eIF4A unida a eIF4G (Kyriakopoulos y McCullough, 2021). La presencia de mayores pG4 en los ARNm sintéticos puede amplificar potencialmente la unión de las proteínas de unión a ARN y los miARN. Esta forma de aglomeración molecular de componentes proteicos (helicasas) con gran afinidad por la unión a G4 (Rouleau et al., 2017) disminuirá la cantidad de proteínas de unión a ARN que se unen a G4 normalmente disponibles para la regulación de los miARN. Esta pérdida de proteínas de unión a ARN, así como la disponibilidad de los miARN para la regulación mediante la unión a G4, puede alterar drásticamente la regulación de la traducción de los miARN presentes en las células y, por lo tanto, interrumpir la regulación esencial de la expresión de oncogenes. Un ejemplo es la regulación dependiente de p16 de la proteína supresora de tumores p53 (Rouleau et al., 2017 ; Al-Khalaf y Aboussekhra, 2018). Este proceso es sumamente complejo, pero

fundamental para la homeostasis celular. Por lo tanto, conviene resumirlo. Si los pG4 se acumulan, como cabría esperar con un mayor contenido de GC en el ARNm de la vacuna, esto aumentaría las posibles estructuras G4 disponibles durante la traducción, lo que puede afectar la regulación postranscripcional del miARN. Esto, a su vez, favorecería una mayor expresión de los oncogenes relacionados con diversos tipos de cáncer o conduciría a las células hacia la apoptosis y la muerte celular (Weldon et al., 2018). El estudio de caso descrito anteriormente en este artículo respalda firmemente la hipótesis de que estas inyecciones inducen una progresión acelerada del linfoma en las células B foliculares (Goldman et al., 2021).

Los patrones de reconocimiento de unión de miRNA son imperfectamente complementarios a sus regiones objetivo, y por esta razón se les conoce como "reguladores maestros", ya que un miRNA afecta a una plétora de objetivos diferentes (Rouleau et al., 2018). La multitud de pG4 en el ARNm de la vacuna actuaría previsiblemente como señuelos, distraendo a los miRNA de su función normal en la regulación de la expresión de proteínas humanas. El aumento en los objetivos G4 debido a la vacuna disminuiría la disponibilidad de miRNA para apuntar a G4 expresados en humanos para la regulación de la expresión génica. Esto puede resultar en la regulación negativa de la expresión de miRNA que está implicada en la patología cardiovascular (Small y Olson, 2011), la aparición de neurodegeneración (Abe y Bonini, 2013) y/o la progresión del cáncer (Farazi et al., 2013).

En la mayoría de los aspectos dentro de la maquinaria epitranscriptómica, los miRNA están involucrados en la represión de la traducción. Un ejemplo, vital para el mantenimiento celular normal, es el del homólogo dobles minutos 2 de ratón (MDM2), una proteína reguladora negativa física de p53. P53 en sí mismo se considera el regulador maestro de la red de genes de supresión tumoral celular. P16 controla la expresión de muchos miRNA y, a través de la unión de miR-141 y miR-146b-5p al ARNm de MDM2, induce la regulación negativa de MDM2, lo que permite la ubiquitinación de p53 y la promoción de la supervivencia celular tras eventos de daño del ADN (Al-Khalaf y Aboussekhra, 2018). La desregulación de los miRNA que controlan la supresión de p53 por MDM2 conduciría previsiblemente a un mayor riesgo de una variedad de cánceres (Ozaki y Nakagawara, 2011).

IFNS TIPO I Y COVID-19

Los IFN de tipo I desempeñan un papel esencial en la lucha contra las infecciones virales, y las deficiencias en la señalización del IFN de tipo I se han asociado con un pronóstico desfavorable de la COVID-19 en múltiples estudios. Estos casos suelen estar asociados con autoanticuerpos contra los IFN de tipo I. Como se analiza más adelante, los IFN de tipo I se han utilizado con cierto éxito en el tratamiento de la COVID-19 grave, especialmente si se administran en las primeras etapas de la enfermedad. Si, como se ha argumentado anteriormente, las vacunas de ARNm interfieren con la señalización del IFN de tipo I, esto podría provocar una mayor susceptibilidad a la COVID-19 en las dos semanas posteriores a la primera vacuna, antes de que se inicie la respuesta de anticuerpos.

Las células infectadas con un virus detectan la presencia de replicación viral mediante varios receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que actúan como centinelas que detectan las estructuras de ARN aberrantes que suelen formarse durante la replicación viral. Estos receptores responden oligomerizando y posteriormente induciendo IFN de tipo I, lo que finalmente regula positivamente un gran número de proteínas implicadas en la supresión de la proliferación viral (Janeway y Medzhitov, 2002).

Un estudio multiautor realizado por investigadores en París, Francia, que involucró a una cohorte de 50 pacientes con COVID-19 con diversos grados de gravedad de la enfermedad, reveló que los pacientes con enfermedad grave se caracterizaban por una respuesta de IFN tipo I altamente deteriorada (Hadjadj et al., 2020). Estos pacientes esencialmente no tenían IFN- β y tenían baja producción y actividad de IFN- α . Esto se asoció con una carga viral sanguínea persistente y una respuesta inflamatoria exacerbada, caracterizada por altos niveles de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e IL-6. Los autores propusieron la terapia con IFN tipo I como una posible opción de tratamiento. Un artículo de varios investigadores en los Estados Unidos también identificó una respuesta inflamatoria única e inapropiada en pacientes graves con COVID-19, caracterizada por niveles bajos de IFN tipo I y tipo III junto con quimiocinas elevadas y expresión elevada de IL-6 (Blanco-Melo et al., 2020).

Los IFN tipo I incluso se han propuesto como una opción de tratamiento para la COVID-19 grave. En un modelo de hámster, los investigadores expusieron a los

hámsteres al SARS-CoV-2 e indujeron una respuesta inflamatoria en los pulmones e inflamación sistémica en los tejidos distales. Encontraron que la administración intranasal de IFN- α recombinante resultó en una carga viral reducida y alivio de los síntomas (Hoagland et al., 2021). Un estudio de cohorte retrospectivo de 446 pacientes con COVID-19 determinó que la administración temprana de IFN- α 2b se asoció con una mortalidad hospitalaria reducida. Sin embargo, la terapia tardía con IFN aumentó la mortalidad y retrasó la recuperación, lo que revela que la administración temprana de la terapia con interferón es esencial para una respuesta favorable (Wang et al., 2020a).

Un número sorprendente de personas tienen autoanticuerpos neutralizantes contra los IFN tipo I, aunque no se comprende la etiología subyacente de este fenómeno. Un estudio que utilizó el perfil longitudinal de más de 600.000 células mononucleares de sangre periférica y la secuenciación del transcriptoma de 54 pacientes con COVID-19 y 26 controles encontró una notable falta de respuestas génicas estimuladas por IFN tipo I en células mieloides de pacientes con enfermedad crítica (van der Wijst et al., 2021). Se encontraron autoanticuerpos neutralizantes contra los IFN tipo I en el 19% de los pacientes con enfermedad crítica, el 6% de los pacientes con enfermedad grave y el 0% de los pacientes con enfermedad moderada. Otro estudio realizado en Madrid, España, reveló que el 10% de los pacientes con enfermedad grave por COVID-19 tenían anticuerpos autoinmunes contra los IFN tipo I (Troya et al., 2021). Un estudio multiautor realizado en Francia reveló que la mortalidad por COVID-19 fue significativamente más frecuente en pacientes con autoanticuerpos neutralizantes contra el interferón tipo I que en aquellos sin anticuerpos neutralizantes (55 % frente al 23 %) (Chauvineau-Grenier et al., 2022). Finalmente, Stertz y Hale (2021) señalan que, ya sea debido a autoanticuerpos o quizás a polimorfismos de pérdida de función asociados a los genes del sistema del interferón, las deficiencias en la producción de interferón se asocian con hasta el 15 % de todos los casos de COVID-19 potencialmente mortales.

EXOSOMAS Y MICRORNAS

Una red de comunicación importante entre células consiste en vesículas extracelulares (VE) que son liberadas constantemente por una célula y luego absorbidas por otra célula, que podría estar en un

órgano distante. Las pequeñas vesículas conocidas como exosomas, formadas dentro de los endosomas, son similares en tamaño a los virus y se liberan a través de la exocitosis en el espacio extracelular para posteriormente circular por todo el cuerpo (Yoshikawa et al., 2019). Los exosomas pueden entregar una colección diversa de moléculas biológicamente activas, incluyendo ARNm, microARN (miARN), proteínas y lípidos (Ratajczak y Ratajczak, 2016). Durante una infección viral, las células infectadas secretan grandes cantidades de exosomas que actúan como una red de comunicación entre las células para orquestar la respuesta a la infección (Chahar et al., 2015).

En un esfuerzo colaborativo de un equipo de investigadores de Arizona y Connecticut, se descubrió que las personas vacunadas con vacunas de ARNm adquirieron exosomas circulantes que contenían la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 el día 14 después de la vacunación (Bansal et al., 2021). También descubrieron que no había anticuerpos circulantes contra la glicoproteína de la espiga catorce días después de la primera vacuna. Sin embargo, después de la segunda vacuna, el número de exosomas circulantes que contenían glicoproteína de la espiga aumentó hasta en un factor de 12. Además, los anticuerpos aparecieron por primera vez el día 14. Los exosomas presentaron glicoproteína de la espiga en su superficie, lo que, según argumentaron los autores, facilitó la producción de anticuerpos. Cuando los ratones fueron expuestos a exosomas derivados de personas vacunadas, desarrollaron anticuerpos contra la glicoproteína de la espiga. Curiosamente, después del pico de expresión, el número de exosomas circulantes que contenían glicoproteína de la espiga disminuyó con el tiempo, en consonancia con la disminución del nivel de anticuerpos contra la glicoproteína de la espiga.

Los exosomas existen como parte del mecanismo de desintegración del ARNm en estrecha asociación bajo condiciones de estrés con gránulos de estrés (SG) y cuerpos P (PB) (Decker y Parker, 2012 ; Kothandan et al., 2020). Bajo condiciones de traducción inducida por ARNm de vacuna, que podría llamarse "dependencia excesiva de la traducción dependiente de la tapa", existe una resistencia obvia a la promoción y ensamblaje del gran complejo de desintegración (Kyriakopoulos y McCullough, 2021) y, por lo tanto, resistencia contra los procesos fisiológicos de desintegración del ARNm (Decker y Parker, 2012). Esto significaría que se está omitiendo el destino de ARNm sintéticos particulares

que, de lo contrario, estaría determinado por la estrategia celular común para el recambio de ARNm que involucra a las ribonucleínas mensajeras (mRNP) (Borbolis y Syntichaki, 2015).

Además, en condiciones de dependencia excesiva de la traducción dependiente de cap por parte de los ARNm sintéticos en las vacunas contra el SARS-CoV-2 (Kyriakopoulos y McCullough, 2021), muchos ARNm nativos que contienen IRES considerables y metilaciones específicas (m6A) en su estructura elegirán favorablemente la traducción independiente de cap, que está fuertemente vinculada a los mecanismos de control de calidad de la descomposición del ARNm (Han y Choe, 2020). En este sentido, una cantidad considerable de productos de ARNm desadenilados, así como productos derivados del metabolismo del ARNm (descomposición), están directamente relacionados con las cargas de exosomas (Borbolis y Syntichaki, 2015).

Un ejemplo de dependencia de la traducción dependiente de cap se describe en la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL). Debido al sobrefuncionamiento del objetivo mecanístico de la rapamicina C (mTORC)-1 en T-ALL, las células son impulsadas completamente hacia la traducción dependiente de cap (Girardi y De Keersmaecker, 2015). Kyriakopoulos y McCullough (2021) describen una condición análoga. Incluso en este estado canceroso altamente agresivo, durante la inhibición de la traducción dependiente de cap en células T-ALL, hay una rápida reversión a la traducción independiente de cap (Girardi y De Keersmaecker, 2015). De manera similar, una infección por picornavirus (Jang et al., 1990) impulsa a las células hacia la traducción independiente de cap debido a la inhibición de componentes del complejo eIF4F y al pluralismo de IRES en el ARN viral.

En humanos, hay una abundancia de infecciones por picornavirus, mayormente asintomáticas, como el virus Safford, con una seroprevalencia superior al 90% en niños pequeños y adultos (Zoll et al., 2009). En cualquier caso, ya sea un evento apoptótico debido a una condición similar al estrés (Rusk, 2008) o un efecto carcinomatoso similar al de la cápsula del ARNm (De Paolis et al., 2021), los niveles de miRNA aumentarán debido al aumento de la función epitranscriptómica y a la mayor degradación del ARNm. Debido a la alta demanda de expresión génica, se espera que altos niveles de ciertos miRNA estén contenidos en exosomas a través de cuerpos P (Yu et al., 2016).

Además, en condiciones de producción abrumadora de

glicoproteína de pico del SARS-CoV-2 debido a la vacunación molecular contra el SARS-CoV-2, por supuesto se esperaría que una proporción significativa de glicoproteínas de pico intracelulares sobreabundantes también se exportaran a través de cargas de exosomas (Wei et al., 2021).

Mishra y Banerjee (2021) investigaron el papel de los exosomas en la respuesta celular de las células transfectadas con la proteína espícula del SARS-CoV-2. Escribieron en el resumen:

“Proponemos que el producto del gen SARS-CoV-2, Spike, es capaz de modificar la carga exosomal del huésped, que se transporta a tejidos y órganos distantes no infectados y puede iniciar una cascada inmunitaria catastrófica dentro del Sistema Nervioso Central (SNC)”. Sus experimentos implicaron el crecimiento de células HEK293T humanas en cultivo y su exposición a plásmidos del gen de la espiga del SARS-CoV-2, lo que indujo la síntesis de la glicoproteína de la espiga dentro de las células. Encontraron experimentalmente que estas células liberaban abundantes exosomas que albergaban la glicoproteína de la espiga junto con microARN específicos. Luego recolectaron los exosomas y los transfirieron a un cultivo celular de microglía humana (las células inmunes que residen en el cerebro). Demostraron que la microglía absorbió fácilmente los exosomas y respondió a los microARN iniciando una respuesta inflamatoria aguda. El papel de la microglía en causar neuroinflamación en varias enfermedades virales, como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el Virus de la Encefalitis Japonesa (VEJ) y el Dengue, está bien establecido. Propusieron que la comunicación intercelular a larga distancia a través de exosomas podría ser el mecanismo por el cual los síntomas neurológicos se manifiestan en casos graves de COVID-19.

En una exploración más profunda, los autores identificaron dos microARN presentes en altas concentraciones en los exosomas: miR-148a y miR-590. Propusieron un mecanismo específico por el cual estos dos microARN interrumpirían específicamente la señalización del interferón tipo I, mediante la supresión de dos proteínas críticas que controlan la vía: la peptidasa 33 específica de ubiquitina (USP33) e IRF9. Los heterodímeros STAT1 y STAT2 fosforilados requieren IRF9 para unirse a los elementos de respuesta estimulados por IFN y, por lo tanto, IRF9 desempeña un papel esencial en la respuesta de señalización. Los

autores demostraron experimentalmente que la microglía expuesta a los exosomas extraídos del cultivo HEK293 tuvo una disminución del 50% en la expresión celular de USP33 y una disminución del 60% en IRF9. Además, descubrieron que miR-148a bloquea específicamente a USP33 y miR-590 bloquea específicamente a IRF9. La USP33 elimina la ubiquitina de IRF9 y, al hacerlo, la protege de la degradación. Por lo tanto, los dos microARN se combinan para interferir con IRF9, bloqueando así la respuesta del receptor a los interferones tipo I.

Un estudio de de Gonzalo-Calvo et al. (2021) analizó el perfil de microARN en sangre de pacientes con COVID-19 y su varianza cuantitativa en función de la gravedad de la enfermedad. Se observó una regulación positiva y negativa de múltiples microARN. Entre ellos se encontraba miR-148a-3p, la cadena guía precursora de miR-148a. Sin embargo, ni miR-148a en sí ni miR-590 figuraban entre los microARN catalogados como excesivos o deficientes en su estudio. Estos hallazgos indican que miR148a y miR-590, y sus efectos inflamatorios, son exclusivos de la producción de la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 inducida por la vacunación.

Estudios de trazadores han demostrado que, después de la inyección en el músculo del brazo, el ARNm en las vacunas de ARNm es transportado al sistema linfático por las células inmunes y finalmente se acumula en el bazo en altas concentraciones (Bahl et al., 2017). Otros estudios han demostrado que las células inmunes estresadas en los centros germinales del bazo liberan grandes cantidades de exosomas que viajan a los núcleos del tronco encefálico a lo largo del nervio vago (como se revisó en Seneff y Nigh (2021)). El nervio vago es el décimo nervio craneal y entra en el tronco encefálico cerca de la laringe. Los nervios laríngeos superior y recurrente son ramas del vago que inervan las estructuras involucradas en la deglución y el habla. Las lesiones en estos nervios causan parálisis de las cuerdas vocales asociada con dificultad para tragar (disfagia), dificultad para hablar (disfonía) y/o falta de aire (disnea) (Gould et al., 2019 ; Erman et al., 2009). Volveremos a estas patologías específicas en nuestra revisión de los datos de VAERS a continuación.

Las células HEK293 se derivaron originalmente de cultivos tomados del riñón de un feto humano hace varias décadas, inmortalizadas mediante infección con ADN de adenovirus . Si bien se extrajeron del riñón, las células muestran a través de su perfil de expresión

proteica que es probable que sean de origen neuronal (Shaw et al., 2002). Esto sugiere que las neuronas en el nervio vago responderían de manera similar a la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2. Por lo tanto, la evidencia disponible sugiere firmemente que la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 producida endógenamente crea un perfil de microARN diferente al de la infección natural con SARS-CoV-2, y estas diferencias conllevan una gama potencialmente amplia de efectos nocivos.

Un punto central de nuestro análisis a continuación es la importante distinción entre el impacto de la vacunación y la infección natural en el IFN tipo I. Mientras que la vacunación suprime activamente su producción, la infección natural promueve la producción de IFN tipo I en las primeras etapas del ciclo de la enfermedad. Las personas con afecciones preexistentes a menudo presentan una alteración de la señalización del IFN tipo I, lo que conduce a una COVID-19 más grave, crítica e incluso mortal. Si el deterioro inducido por la vacuna se mantiene a medida que los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, esto podría llevar a una situación en la que la vacuna provoque una expresión de la enfermedad más grave que la que se habría dado en ausencia de la vacuna.

Otra consecuencia esperada de la supresión del IFN tipo I sería la reactivación de infecciones virales crónicas preexistentes, como se describe en la Sección 9 .

DETERIORO DE LA REPARACIÓN DEL ADN Y DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

El sistema inmunitario y el sistema de reparación del ADN son los dos sistemas principales de los que dependen los organismos superiores para defenderse de diversas amenazas, y comparten elementos comunes. La pérdida de la función de las proteínas clave de reparación del ADN provoca defectos en la reparación que inhiben la producción de linfocitos B y T funcionales, lo que resulta en inmunodeficiencia. La reparación por unión de extremos no homólogos (NHEJ) desempeña un papel fundamental en la recombinación V(D)J específica de los linfocitos, esencial para la producción del amplio repertorio de anticuerpos de los linfocitos B en respuesta a la exposición a antígenos (Jiang y Mei, 2021). La reparación deficiente del ADN también es una vía directa hacia el cáncer.

Un artículo publicado por Liu et al., en 2021 monitoreó varios parámetros asociados con la función inmune en una cohorte de pacientes mediante la realización de la

secuenciación de ARNm de una sola célula de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) extraídas de los pacientes antes y 28 días después de la primera inyección de una vacuna contra la COVID-19 basada en una versión debilitada del virus (Liu et al., 2021). Si bien estas vacunas son diferentes de las vacunas de ARNm, también funcionan inyectando el contenido de la vacuna en el músculo deltoides, evitando las barreras mucosas y vasculares. Los autores encontraron una alteración consistente de la expresión génica después de la vacunación en muchos tipos diferentes de células inmunes. Los aumentos observados en la señalización de NF-κB y la reducción de las respuestas de IFN tipo I se confirmaron además mediante ensayos biológicos. En consonancia con otros estudios, encontraron que STAT2 e IRF7 se regularon a la baja significativamente 28 días después de la vacunación, lo que indica respuestas de IFN tipo I deterioradas. Escribieron: “En conjunto, estos datos sugirieron que después de la vacunación, al menos para el día 28, además de la generación de anticuerpos neutralizantes, los sistemas inmunológicos de las personas, incluidos los de los linfocitos y monocitos, estaban quizás en un estado más vulnerable” (Liu et al., 2021).

Estos autores también identificaron cambios perturbadores en la expresión génica que implicarían una capacidad deteriorada para reparar el ADN. Hasta el 60% de la actividad transcripcional total en células en crecimiento implica la transcripción de ADN ribosómico (ADNr) para producir ARN ribosómico (ARNr). La enzima que transcribe el ADN ribosómico en ARN es la ARN polimerasa I (Pol I). La Pol I también monitorea la integridad del ADNr e influye en la supervivencia celular (Kakarougkas et al., 2013). Durante la transcripción, las ARN polimerasas (ARNP) escanean activamente el ADN para encontrar lesiones voluminosas (roturas de doble cadena) y desencadenar su reparación. En células eucariotas en crecimiento, la mayor parte de la transcripción implica la síntesis de ARN ribosómico por Pol I. Por lo tanto, Pol I promueve la supervivencia después del daño del ADN (Kakarougkas et al., 2013). Muchos de los genes regulados negativamente identificados por Liu et al. (2021) se relacionaron con el ciclo celular, el mantenimiento de los telómeros y la apertura del promotor y la transcripción de POL I, lo que indica procesos de reparación del ADN deteriorados.

Uno de los conjuntos de genes que se suprimieron se debió a la “deposición de nuevos nucleosomas que contienen CENPA [proteína A del centrómero] en el

centrómero”. El CENPA recién sintetizado se deposita en los nucleosomas del centrómero durante la telofase tardía/fase G1 temprana del ciclo celular. Esto apunta a la detención del ciclo celular en la fase G1 como un rasgo característico de la respuesta a la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2. La detención de las células madre embrionarias pluripotentes en la fase G1 (antes del inicio de la replicación) resultaría en un deterioro de la autorrenovación y el mantenimiento de la pluripotencia (Choi et al., 2013).

Dos proteínas de punto de control crucialmente involucradas en la reparación del ADN y la inmunidad adaptativa son BRCA1 y 53BP1, que facilitan tanto la recombinación homóloga (HR) como la NHEJ, los dos procesos de reparación primarios (Zhang y Powell, 2005 ; Panier y Boulton, 2014). En un experimento in vitro en células humanas, se demostró específicamente que la glicoproteína de pico de longitud completa del SARS-CoV-2 ingresa al núcleo y obstaculiza el reclutamiento de estas dos proteínas de reparación al sitio de una rotura de doble cadena (Jiang y Mei, 2021). Los autores resumieron sus hallazgos diciendo: "Mecanicamente, descubrimos que la proteína de pico se localiza en el núcleo e inhibe la reparación del daño del ADN al impedir el reclutamiento de las proteínas clave de reparación del ADN BRCA1 y 53BP1 al sitio del daño".

Otro mecanismo por el cual las vacunas de ARNm podrían interferir con la reparación del ADN es a través del miR-148. Se ha demostrado que este microARN regula negativamente la HR en la fase G1 del ciclo celular (Choi et al., 2014). Como se mencionó anteriormente en este artículo, este fue uno de los dos microARN encontrados en exosomas liberados por células humanas tras la síntesis de la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 en los experimentos de Mishra y Banerjea (2021).

REACTIVACIÓN DE LA VARICELA-ZÓSTER

del receptor de IFN tipo I en los linfocitos T CD8⁺ es crucial para la generación de células efectoras y de memoria en respuesta a una infección viral (Kolumam et al., 2005). Los linfocitos T CD8⁺ pueden bloquear la reactivación de la infección herpética latente en las neuronas sensoriales (Liu et al., 2000). Si la señalización del IFN tipo I se ve afectada, como ocurre tras la vacunación, pero no tras la infección natural con SARS-CoV-2, la capacidad de los linfocitos T CD8⁺ para controlar el herpes también se vería afectada. ¿Podría

ser este el mecanismo que interviene en la respuesta a las vacunas?

El herpes zóster es una afección cada vez más común causada por la reactivación del virus del herpes zóster (VHZ) latente, que también causa varicela en la infancia. En una revisión sistemática, Katsikas Triantafyllidis et al. (2021) identificaron 91 casos de herpes zóster que ocurrieron un promedio de 5,8 días después de la vacunación con ARNm. Si bien reconocen que la causalidad aún no está confirmada, "el herpes zóster es posiblemente una afección que los médicos y otros profesionales de la salud pueden esperar ver en pacientes que reciben vacunas contra la COVID-19" (Katsikas Triantafyllidis et al., 2021). En una carta al editor publicada el 2 de septiembre de 2021, Fathy et al. (2022) informaron sobre 672 casos de reacciones cutáneas presumiblemente relacionadas con la vacuna, incluidos 40 casos de reactivación del herpes zóster o del herpes simple. Estos casos se habían notificado al Registro Dermatológico de COVID-19 de la Academia Estadounidense de Dermatología y la Liga Internacional de Sociedades Dermatológicas, establecido específicamente para rastrear las secuelas dermatológicas de las vacunas. Existen múltiples informes de casos adicionales de reactivación del herpes zóster después de la vacunación contra la COVID-19 en la literatura (Psychogiou et al., 2021b; Iwanaga et al., 2021). Lladó et al. (2021) observaron que 51 de los 52 informes de infecciones por herpes zóster reactivadas ocurrieron después de la vacunación con ARNm. El propio herpes zóster también interfiere con la señalización de IFN- α en las células infectadas, tanto al interferir con la fosforilación de STAT2 como al facilitar la degradación de IRF9 (Verweij et al., 2015).

Cabe destacar también un caso adicional de reactivación viral. Se trató de una mujer de 82 años que contrajo una infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en 2007. Unos días después de la vacunación con la vacuna de ARNm de Pfizer/BioNTech, se observó un fuerte aumento de la carga viral del VHC, junto con la aparición de ictericia. Falleció tres semanas después de la vacunación por insuficiencia hepática (Lensen et al., 2021).

TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA

La trombocitopenia inmunitaria es un trastorno autoinmunitario en el que el sistema inmunitario ataca las plaquetas circulantes. La púrpura trombocitopénica

inmunitaria (PTI) se ha asociado con diversas vacunas, como la triple vírica (SPR), la varicela, la difteria, el tétanos, la tos ferina (DPT), la poliomielitis oral y la gripe (Perricone et al., 2014). Si bien existe una amplia conciencia de que las vacunas basadas en ADN de adenovirus pueden causar trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna (VITT) (Kelton et al., 2021), las vacunas de ARNm no están exentas de riesgos para la VITT, ya que se han publicado estudios de casos que documentan tales ocurrencias, incluida la trombosis de los senos venosos cerebrales potencialmente mortal y mortal (Lee et al., 2021; Akiyama et al., 2021; Atoui et al., 2022; Zakaria et al., 2021). Se cree que el mecanismo implica la unión de los anticuerpos VITT al factor plaquetario 4 (PF4) y la formación de complejos inmunes que inducen la activación plaquetaria. Las cascadas de coagulación posteriores causan la formación de microcoágulos difusos en el cerebro, los pulmones, el hígado, las piernas y otros lugares, asociados con una caída drástica en el recuento de plaquetas (Kelton et al., 2021). Se ha descrito que la reacción a la vacuna es muy similar a la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), excepto que la administración de heparina no está involucrada (Cines y Bussel, 2021).

Se ha demostrado que las vacunas de ARNm provocan principalmente una respuesta inmunitaria de inmunoglobulina G (IgG), con menores cantidades de IgA inducida (Wisniewski et al., 2021), e incluso menos producción de IgM (Danese et al., 2021). La cantidad de anticuerpos IgG producidos es comparable a la respuesta observada en casos graves de COVID-19. Son los anticuerpos IgG en complejo con heparina los que inducen HIT. Se puede plantear la hipótesis de que la IgG en complejo con la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 y PF4 es el complejo que induce VITT en respuesta a las vacunas de ARNm. De hecho, se ha demostrado experimentalmente que el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espiga se une a PF4 (Passariello et al., 2021).

El mecanismo subyacente de la HIT ha sido ampliamente estudiado, incluso mediante el uso de modelos murinos humanizados. Curiosamente, las plaquetas humanas, pero no las murinas, expresan el receptor Fc γ RIIA, que responde a los complejos PF4/heparina/IgG mediante una cascada de fosforilación de tirosina para inducir la activación plaquetaria. Tras la activación, las plaquetas liberan gránulos y generan procoagulante. Micropartículas.

También absorben calcio, activan la proteína quinasa C, se agrupan formando microtrombos y desencadenan una cascada de muerte celular mediante la activación de la calpaína. Estas plaquetas activadas liberan PF4 al espacio extracelular, lo que fomenta un círculo vicioso, ya que este PF4 adicional también se une a la heparina y a los anticuerpos IgG para promover aún más la activación plaquetaria. Por lo tanto, el FcγRIIA es fundamental en el proceso patológico (Nevzorova et al., 2019).

Estudios en ratones modificados genéticamente para expresar el receptor FcγRIIA humano han demostrado que estos ratones transgénicos son mucho más susceptibles a la trombocitopenia que sus homólogos de tipo silvestre (McKenzie et al., 1999). Se ha propuesto que las plaquetas podrían desempeñar un papel importante en la eliminación de complejos anticuerpo-antígeno, atrapando el antígeno en trombos o transportándolo al bazo para su eliminación por las células inmunitarias. Obviamente, las plaquetas se consumen rápidamente en este proceso, lo que resulta en un bajo recuento plaquetario (trombocitopenia).

Las plaquetas normalmente circulan con una vida media de solo cinco a nueve días, por lo que se sintetizan constantemente en la médula ósea y se eliminan en el bazo. Las plaquetas unidas a anticuerpos, posteriores a la activación plaquetaria a través de los receptores Fcγ, migran al bazo donde quedan atrapadas y se eliminan mediante fagocitosis por los macrófagos (Crow y Lazarus, 2003). Un tercio del total de plaquetas del cuerpo se encuentra en el bazo. Dado que las vacunas de ARNm son transportadas al bazo por células inmunes atraídas inicialmente al sitio de inyección en el músculo del brazo, existe una tremenda oportunidad para la liberación de exosomas que contienen glucoproteína de pico por las células dendríticas en el bazo que sintetizan la proteína de pico. Se puede especular que la activación plaquetaria tras la formación de un complejo de proteína P4F/IgG/pico en el bazo es parte del mecanismo que intenta eliminar la glucoproteína de pico tóxica.

Mencionamos anteriormente que uno de los dos microARN altamente expresados en exosomas liberados por células humanas expuestas a la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 fue miR-148a. Se ha demostrado experimentalmente que miR-148a suprime la expresión de una proteína que desempeña un papel central en la regulación de la expresión de FcγRIIA en plaquetas. Esta proteína, llamada ligando-2 de ubiquitina de células T (TULA-2), inhibe específicamente la actividad del

receptor Fcγ plaquetario. miR-148a se dirige al ARNm de TULA-2 y regula negativamente su expresión. Por lo tanto, miR-148a, presente en exosomas liberados por macrófagos que son obligados por la vacuna a sintetizar la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2, actúa para aumentar el riesgo de trombocitopenia en respuesta a los complejos inmunes formados por el antígeno de la glicoproteína de la espiga y los anticuerpos IgG producidos contra la glicoproteína de la espiga.

PPAR-A, SULFÁTIDO Y ENFERMEDAD HEPÁTICA

Como ya hemos mencionado, un experimento de Mishra y Banerjee (2021) demostró que la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 induce la liberación de exosomas que contienen microARN que interfieren específicamente con la síntesis de IRF9. En esta sección, demostraremos que una de las consecuencias de la supresión de IRF9 sería la reducción de la síntesis de sulfatida en el hígado, mediada por el receptor nuclear α activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-α).

Las sulfátidas son los principales esfingoglicolípidos séricos de los mamíferos, sintetizados y secretados principalmente en el hígado (Lu et al., 2019). Son los únicos esfingolípidos sulfonados del organismo. Se forman mediante un proceso de dos pasos que implica la conversión de ceramida en galactocerebrósido y su posterior sulfatación. La sulfatida se expresa en la superficie de plaquetas, eritrocitos y linfocitos. Las sulfátidas séricas ejercen funciones anticoagulantes y antiactivadoras plaquetarias. La enzima hepática que sintetiza la sulfatida, el cerebrósido,... Se ha descubierto que la sulfotransferasa se induce específicamente mediante la activación de PPAR-α en ratones (Kimura et al., 2012). Por lo tanto, la expresión reducida de PPAR-α conduce a una deficiencia de sulfatida.

Los ligandos de PPAR-α exhiben efectos antiinflamatorios y antifibróticos, mientras que la deficiencia de PPAR-α conduce a esteatosis hepática, esteatohepatitis, esteatofibrosis y cáncer de hígado (Wang et al., 2020b). En 2019, un equipo de investigadores en Japón realizó un experimento con ratones con un gen defectuoso para PPAR-α (Lu et al., 2019). Estos ratones, cuando se alimentaron con una dieta alta en colesterol, fueron susceptibles a la acumulación excesiva de triglicéridos y exacerbaron la inflamación y el estrés oxidativo en el hígado, junto con un aumento de los niveles de factores de coagulación. Los ratones también manifestaron una disminución de

los niveles de sulfátidos tanto en el hígado como en el suero. Los autores plantearon la hipótesis de que la sobrecarga de colesterol ejerce sus efectos tóxicos en parte al mejorar la trombosis, después del metabolismo lipídico hepático anormal y el estrés oxidativo. Demostraron que el PPAR- α puede atenuar estos efectos tóxicos mediante la regulación transcripcional de los factores de coagulación y la sobreexpresión de la síntesis de sulfátidos, además de mejorar la enfermedad hepática. Propusieron que terapias como los fibratos, dirigidos a activar el PPAR- α , podrían prevenir la enfermedad cardiovascular inducida por una dieta alta en colesterol.

Estudios de trazadores han demostrado que el ARNm de las vacunas de ARNm migra preferentemente al hígado y al bazo, alcanzando allí una mayor concentración que en cualquier otro órgano (Bahl et al., 2017). Por lo tanto, existe la posibilidad de que la vacuna suprima el IRF9 en el hígado. El IRF9 se expresa en gran medida en los hepatocitos, donde interactúa con PPAR- α , activando los genes diana de PPAR- α . Un estudio en ratones knock out para IRF9 mostró que estos ratones desarrollaron esteatosis y resistencia hepática a la insulina cuando se expusieron a una dieta alta en grasas. Por el contrario, la sobreexpresión hepática de IRF9 mediada por adenovirus en ratones obesos mejoró la sensibilidad a la insulina y mejoró la esteatosis y la inflamación (Wang et al., 2013).

Múltiples informes de casos en la literatura científica describen daño hepático tras la administración de vacunas de ARNm (Zin Tun et al., 2021 ; Dumortiera, 2022 ; Mann et al., 2021). Un posible factor que conduzca a estos resultados es la supresión de PPAR- α mediante la regulación negativa de IRF9 y, posteriormente, la disminución de la síntesis de sulfátidos en el hígado.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y SÍNDROMES DE LESIÓN NEUROLÓGICA

El SGB es una neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda asociada con una morbilidad prolongada y un riesgo significativo de mortalidad (Créange, 2000). La enfermedad implica un ataque autoinmunitario a los nervios asociado con la liberación de citocinas proinflamatorias.

El SGB se asocia a menudo con autoanticuerpos contra la sulfatida y otros esfingolípidos (Ilyas et al., 1991). Las células T activadas producen citocinas en respuesta a la

presentación de antígenos por los macrófagos, y estas citocinas pueden inducir la producción de autoanticuerpos a través de la propagación del epítipo (Vanderlugt y Miller, 2002). Los anticuerpos, a su vez, inducen la activación del complemento, que causa desmielinización y daño axonal, lo que lleva a una lesión grave de las neuronas periféricas (Kuwahara y Kusunoki, 2018). Se ha demostrado que la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 se une al heparán sulfato, que es un complejo de amino-azúcar sulfatado que se asemeja a la galactosa sulfatada en la sulfatida (Kalra y Kandimalla, 2021). Por lo tanto, es concebible que la glicoproteína de la espiga también se una a la sulfatida, y esto podría desencadenar una reacción inmunitaria al complejo espiga-glicoproteína-sulfatida.

Como se describió en la sección anterior, la síntesis alterada de sulfátidos en el hígado debido a la supresión de IRF9 conducirá a una deficiencia sistémica de sulfátidos con el tiempo. La deficiencia de sulfátidos puede tener un impacto importante en el cerebro y el sistema nervioso. El veinte por ciento de los galactolípidos que se encuentran en la vaina de mielina son sulfátidos. El sulfátido es un componente principal del sistema nervioso, que se encuentra en concentraciones especialmente altas en la vaina de mielina tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. Las deficiencias en sulfátidos pueden conducir a debilidad muscular, temblores y ataxia (Honke, 2013), que son síntomas comunes del SGB. La neuroinflamación crónica mediada por la microglía y los astrocitos en el cerebro conduce a pérdidas dramáticas de sulfátidos cerebrales, y las deficiencias cerebrales de sulfátidos son una característica importante de la enfermedad de Alzheimer (Qiu et al., 2021). Los ratones con un defecto en la capacidad de sintetizar sulfatida a partir de ceramida muestran una capacidad reducida para mantener la salud de los axones a medida que envejecen. Con el tiempo, desarrollan vainas de mielina redundantes, no compactadas y en degeneración, así como un deterioro estructural en los nódulos de Ranvier en los axones, lo que provoca la pérdida de una unión axoglial funcionalmente competente (Marcus et al., 2006).

La angiotensina II (Ang II), además de sus profundos efectos en las enfermedades cardiovasculares, también desempeña un papel en la inflamación cerebral que conduce a enfermedades neurodegenerativas (Lanz. et al., 2010). La glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 contiene un sitio de escisión de furina único que no se

encuentra en el SARS-CoV, lo que permite que la enzima extracelular furina separe el segmento S1 de la glicoproteína de la espiga y lo libere a la circulación (Letarov et al., 2021). Se ha demostrado que S1 cruza la barrera hematoencefálica en ratones (Rhea et al., 2021). S1 contiene el dominio de unión al receptor que se une a los receptores ACE2, deshabilitándolos. Cuando se reduce la señalización del receptor ACE2, aumenta la síntesis de Ang II. Las neuronas cerebrales poseen receptores ACE2 susceptibles a la interrupción por la S1 liberada por los exosomas que contienen glicoproteína de la espiga o por las células productoras de glicoproteína de la espiga que han absorbido las nanopartículas de las vacunas. La angiotensina II potencia la señalización mediada por TLR4 en la microglía, lo que induce su activación y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que provoca daño tisular en el núcleo paraventricular cerebral (Rodríguez-Pérez et al., 2015).

Los niveles elevados de Ang II son un factor causal en la neurodegeneración del nervio óptico, causando neuritis óptica, que puede resultar en una pérdida visual irreversible grave. (Guo et al., 2017). Múltiples informes de casos han descrito casos de neuropatía óptica que aparecen poco después de la vacunación con ARNm para COVID-19 (Maleki, 2021 ; Barone et al., 2021). Otras afecciones neurológicas debilitantes también aparecen poco después de la vacunación, donde se sospecha una relación causal. Un estudio de caso con sede en Europa que rastrea los síntomas neurológicos después de la vacunación contra COVID-19 identificó 21 casos que se desarrollaron dentro de una mediana de 11 días después de la vacunación. Los casos tenían diversos diagnósticos que incluían trombosis de senos venosos cerebrales, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, neuropatías periféricas inflamatorias, miositis, miastenia, encefalitis límbica y arteritis de células gigantes. (Kaulen et al., 2021). Khayat-Khoei et al. (2021) describen una serie de casos de 7 pacientes, con edades comprendidas entre los 24 y los 64 años, que presentaron enfermedad desmielinizante en los 21 días posteriores a una primera o segunda vacunación con ARNm. Cuatro de ellos tenían antecedentes de EM (controlada), mientras que tres estaban previamente sanos.

efectos secundarios bien conocidos de la COVID-19. Un estudio de caso incluyó a diez pacientes con COVID-19 que presentaban síntomas audiovestibulares como pérdida auditiva, disfunción vestibular y tinnitus (Jeong

et al., 2021). Los autores demostraron que el tejido del oído interno humano expresa ECA2, furina y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), lo que facilita la entrada del virus. También demostraron que el SARS-CoV-2 puede infectar tipos específicos de células del oído interno humano. Otro estudio que evaluó el potencial del virus SARS-CoV-2 para infectar el oído examinó específicamente la expresión del receptor ACE2 y las enzimas furina y TM-PRSS2 en varios tipos de células en los oídos medio e interno de ratones. Encontraron que ACE2 y furina estaban "presentes de forma difusa en la trompa de Eustaquio, los espacios del oído medio y la cóclea, lo que sugiere que estos tejidos son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2" (Uranaka et al., 2021). El tinnitus se asocia positivamente con la hipertensión, que es inducida por niveles elevados de Ang II (Rodrigues Figueiredo et al., 2016). La cefalea es una reacción adversa muy común a las vacunas de ARNm contra la COVID-19, especialmente en personas que ya son propensas a sufrirla. En un estudio basado en un cuestionario con 171 participantes, se observó una incidencia de cefaleas del 20,5 % tras la primera dosis, que aumentó al 45,6 % tras la segunda (Sekiguchi et al., 2021). Un estudio de caso describió a una mujer de 37 años que sufrió una crisis de migraña debilitante que duró 11 días tras la segunda dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer/BioNtech (Consoli et al., 2021).

Los esteroides se utilizan a menudo como terapia adjunta para tratar la migraña (Huang et al., 2013). La dexametasona y otros esteroides estimulan los receptores PPAR- α en el hígado a través del receptor de esteroides, compensando así los efectos de la supresión de IRF9 (Lemberger et al., 1994). Una teoría para los orígenes de la migraña implica el procesamiento alterado de la entrada sensorial en el tronco encefálico, principalmente las neuronas trigéminas (Dodick y Silberstein, 2006). El nervio trigémino está muy cerca del nervio vago en el tronco encefálico, por lo que los exosomas que transportan la glucoproteína de pico podrían llegar fácilmente a él a lo largo de la ruta vagal. La resonancia magnética ha revelado que los cambios estructurales en el nervio trigémino que reflejan una microestructura aberrante y desmielinización son un rasgo característico de las personas que sufren frecuentes dolores de cabeza por migraña (Mungoven et al., 2020). Un factor potencial relacionado con la infección por SARS-CoV-2 o la vacunación con ARNm es un nivel excesivo de Ang II en el tronco encefálico

debido a la inhibición de los receptores ACE2 por parte de la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de Ang II se han convertido en fármacos populares para tratar las migrañas fuera de indicación (Tronvik et al., 2003 ; Nandha y Singh, 2012). Por lo tanto, la migraña podría surgir tanto de la interrupción de los receptores ACE2 por parte de la glicoproteína de la espiga como de la destrucción de la vaina de mielina que cubre los nervios faciales críticos a través de una respuesta inflamatoria microglial y la pérdida de sulfatida. La fuente de esa glicoproteína de la espiga podría ser exógena o endógena.

PARÁLISIS DE BELL

La parálisis de Bell es una neuropatía craneal común que causa parálisis facial unilateral . Incluso en los ensayos clínicos de fase III , la parálisis de Bell se destacó, con siete casos que aparecieron en el grupo de tratamiento en comparación con solo uno en el grupo placebo (FDA, 2021a ; FDA, 2021b). Un estudio de caso reportado en la literatura involucró a un hombre de 36 años que desarrolló debilidad en el brazo izquierdo un día después de la vacunación, progresando a entumecimiento y hormigueo en el brazo y síntomas posteriores de parálisis de Bell durante los siguientes días. Una causa común de la parálisis de Bell es la reactivación de la infección por el virus del herpes simple centrada alrededor del ganglio geniculado (Eviston et al., 2015). Esto, a su vez, puede ser causado por la interrupción de la señalización de IFN tipo I.

MIOCARDITIS

Se ha dedicado considerable atención de los medios al hecho de que las vacunas contra la COVID-19 causan miocarditis y pericarditis , con un mayor riesgo en particular para los hombres menores de 50 años (Simone et al., 2021 ; Jain et al., 2021). Se ha demostrado que la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 daña los pericitos cardíacos, que sostienen los capilares y los cardiomiocitos (Avolio et al., 2020). La miocarditis está asociada con la activación plaquetaria, por lo que este podría ser un factor en juego en la respuesta a las vacunas (Weikert. et al., 2002). Sin embargo, otro factor podría estar relacionado con los exosomas liberados por los macrófagos que han absorbido las nanopartículas de ARNm y los microARN específicos que se encuentran en

esos exosomas.

Un estudio con pacientes que padecían COVID-19 grave analizó específicamente la expresión de microARN circulantes en comparación con pacientes con gripe y controles sanos. Un microARN que se sobreexpresó de forma constante en asociación con la COVID-19 fue el miR-155, y los autores sugirieron que podría ser un predictor de daño miocárdico crónico e inflamación. Por el contrario, la infección por gripe no se asoció con un aumento en la expresión del miR-155. Concluyeron: «Nuestro estudio identificó niveles significativamente alterados de miR [microARN] asociados al corazón en pacientes con COVID-19, lo que indica una fuerte asociación de la COVID-19 con enfermedades cardiovasculares y sus respectivos biomarcadores» (Garg et al., 2021).

Un estudio que comparó a 300 pacientes con enfermedad cardiovascular con controles sanos mostró un aumento estadísticamente significativo en los niveles circulantes de miR-155 en los pacientes en comparación con los controles. Además, aquellos con arterias más constreñidas (según la puntuación de Gensini) presentaron niveles más altos que aquellos con enfermedad menos grave (Qiu y Ma, 2018).

Es importante destacar que los exosomas desempeñan un papel en la inflamación asociada con las cardiopatías . Durante un infarto de miocardio, el miR-155 se regula positivamente en los macrófagos del músculo cardíaco y se libera al medio extracelular dentro de los exosomas. Estos exosomas se distribuyen a los fibroblastos, y el miR-155 regula negativamente las proteínas de los fibroblastos que protegen de la inflamación y promueven su proliferación. El deterioro resultante conduce a la ruptura cardíaca (Wang et al., 2017b).

Ya hemos discutido cómo el segmento S1 de la glicoproteína de la espiga del SARS-CoV-2 puede ser escindido por la furina y liberado a la circulación. Se une a los receptores ACE2 a través de su dominio de unión al receptor (RBD), y esto inhibe su función. Debido a que ACE2 degrada Ang II, la desactivación de ACE2 conduce directamente a la sobreexpresión de Ang II, lo que aumenta aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular. La vasoconstricción inducida por Ang II es un mecanismo independiente para inducir una lesión miocárdica permanente incluso cuando no hay obstrucción coronaria . Los episodios repetidos de constricción repentina de una arteria cardíaca debido a Ang II pueden eventualmente conducir a insuficiencia cardíaca o muerte súbita (Gavras y Gavras, 2002). Se

han descrito casos fatales de la vacunación contra la COVID-19 (Choi et al., 2021 ; Verma et al., 2021).

La supresión de la ECA2 ya se había observado en estudios sobre el virus SARS-CoV original. Un estudio de autopsias en pacientes que sucumbieron al SARS-CoV reveló un papel importante para la inhibición de la ECA2 en la promoción del daño cardíaco. El ARN viral del SARS-CoV se detectó en el 35% de 20 muestras de corazón humano autopsiadas tomadas de pacientes que fallecieron. Hubo un marcado aumento en la infiltración de macrófagos asociada con el daño miocárdico en los pacientes cuyos corazones estaban infectados con SARS-CoV. Es importante destacar que la presencia del SARS-CoV en el corazón se asoció con una marcada reducción en la expresión de la proteína ECA2 (Oudit et al., 2009). En conjunto, estos eventos suman un total de más de 200.000 eventos, lo que representa el 97,2% de todas las entradas relacionadas con alguna vacuna en 2021. Esto también supone un sustancial 27,2% de todos los eventos enumerados para 2021 asociados con las vacunas contra la COVID-19.

En este artículo, hemos identificado tanto el corazón como el hígado como órganos que cabe esperar que se vean afectados por las vacunas de ARNm. La base de datos VAERS muestra una fuerte señal para ambos órganos. La Tabla 2 muestra las estadísticas de 2021 sobre los principales trastornos del corazón, incluyendo miocarditis, paro cardíaco (cardíaco, cardiorrespiratorio y sinusal), arritmia (incluyendo supraventricular, nodal, sinusal, taquiarritmia y arritmia ventricular), infarto de miocardio (incluyendo agudo y asintomático) e insuficiencia cardíaca (incluyendo aguda, crónica y congestiva). En total, hubo un total de 8.090 eventos de COVID-19 relacionados con estas afecciones cardíacas, lo que representa casi el 98% de todos los eventos para todas las vacunas para estos síntomas en 2021.

Es difícil encontrar todos los síntomas asociados con daño hepático en el VAERS, pero seleccionamos un número con recuentos suficientemente altos como para ser de interés y que claramente representan problemas hepáticos graves. En total, se registraron 731 eventos en estas categorías relacionados con las vacunas contra la COVID-19, como se muestra en la Tabla 3 , lo que representa más del 97 % de todos los casos relacionados con estas afecciones con cualquier vacuna en 2021.

Hubo 78 síntomas únicos en VAERS relacionados con trombosis, que especificaron diferentes arterias y venas. La Tabla 4 muestra nueve síntomas con los recuentos más altos, con un total de 7356 eventos. Investigamos el

intervalo de tiempo para los tres dominantes (trombosis, trombosis venosa profunda y trombosis pulmonar) y descubrimos que todos tienen un pico agudo en el rango de 15 a 30 días para el intervalo de inicio (tiempo después de la vacunación). Esto coincide con un pico agudo en la embolia pulmonar, una afección potencialmente mortal, también en el intervalo de tiempo de 15 a 30 días. En general, para estos nueve síntomas trombóticos, un muestreo aleatorio del año 2021 produciría una vacuna contra la COVID en lugar de cualquier otra vacuna el 98,7 % de las veces. La embolia pulmonar, una afección potencialmente mortal que puede ser causada por un coágulo de sangre que viaja a los pulmones, tiene una probabilidad ligeramente mayor del 98,8 %, con 3100 casos enumerados para la COVID-19. La disminución de la movilidad puede ser causada por la enfermedad de Parkinson, y hubo unos sorprendentes 8975 casos registrados para 2021 y las vacunas contra la COVID-19. El Alzheimer y el Parkinson son enfermedades que normalmente tardan décadas en desarrollarse, y normalmente se asumiría que una vacuna no tiene nada que ver con ellas. Si bien los números son pequeños, la mayoría de los casos en VAERS estaban relacionados con las vacunas contra la COVID-19. La anosmia, también incluida en la tabla sobre el nervio vago, es especialmente interesante, porque es un signo temprano bien conocido de la enfermedad de Parkinson, y también es una característica bien identificada de la infección por SARS-CoV-2. El 99,5% de los casos con anosmia como síntoma estaban relacionados con las vacunas contra la COVID-19. En general, los síntomas en esta tabla estaban relacionados con las vacunas contra la COVID-19 casi el 95% de las veces.

TUMORIGÉNESIS

El cáncer es una enfermedad que generalmente se entiende que tarda meses o, más comúnmente, años en progresar desde una transformación maligna inicial en una célula hasta el desarrollo de una condición clínicamente reconocida. Dado que los informes de VAERS sobre eventos adversos ocurren principalmente dentro del primer mes o incluso los primeros días después de la vacunación (Rose, 2021), parece probable que la aceleración de la progresión del cáncer después de las vacunas sea una señal difícil de reconocer. Además, la mayoría de las personas no esperan que el cáncer sea un evento adverso que

Síntoma	Nervio(s) inflamado(s)	Vacunas para COVID-19	Todas las vacunas	Porcentaje de COVID-19
Anosmia	nervio olfatorio	3.657	3.677	99.5
Tinnitus	nervio vestibulococlear	13.275	13.522	98.2
Sordera	cóclea	2.895	3.033	95.5
Parálisis de Bell/parálisis facial	nervio facial	5.881	6.129	96.0
Vértigo	nervio vestibular	7.638	7.819	97.7
Migraña	nervio trigémino	8.872	9.059	97.9
Afonía	nervio glossofaríngeo	1.692	1.751	96.6
Disfagia	varios nervios craneales inferiores	4.711	4.835	97.4
Náuseas	nervio vago	69.121	71.275	97.0
Vómitos	nervio vago	27.885	28.955	96.3
Disnea	nervio vago	39.551	40.387	97.9
Síncope	nervio vago	14.701	15.268	96.3
Bradycardia	nervio vago	673	699	96.3
TOTAL	--	200.552	206.409	97.2

TABLA 2. NÚMERO DE SÍNTOMAS NOTIFICADOS EN VAERS, RESTRINGIDO A LA POBLACIÓN ESTADOUNIDENSE, PARA EL AÑO 2021, PARA DIVERSOS TRASTORNOS CARDÍACOS, QUE MUESTRA LOS RECUENTOS TOTALES DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 Y DE TODAS LAS VACUNAS.

Síntoma	Vacunas para COVID-19	Todas las vacunas	Porcentaje de COVID-19
Miocarditis	2.322	2.361	98.3
Detención	1.319	1.371	96.2
Arritmia	1.069	1.087	98.3
Infarto de miocardio	2.224	2.272	97.9
Insuficiencia cardíaca	1.156	1.190	97.1
TOTAL	8.090	8.281	97.7

pueda ser causado por una vacuna y, por lo tanto, no ingresan un informe cuando el cáncer se desarrolla poco después de la vacunación. Sin embargo, como hemos descrito en nuestro artículo, si las vacunas de ARNm están provocando una desregulación generalizada de los controles de oncogenes, la regulación del ciclo celular y la apoptosis, entonces los informes de VAERS deberían reflejar un aumento en los informes de cáncer, en relación con las otras vacunas, incluso si los números son pequeños. El experimento que demuestra el deterioro de los mecanismos de reparación del ADN por la proteína de pico del SARS-CoV-2 en un estudio in vitro proporciona evidencia convincente de que las vacunas podrían acelerar la tasa de mutaciones del ADN, aumentando el riesgo de cáncer (Jiang y Mei, 2021). Para nuestro análisis de la evidencia del aumento del riesgo de cáncer en VAERS, nos centramos en dos enfoques bastante distintos. Uno, representado por los resultados de la Tabla 6 , consistió en recopilar los recuentos de cualquier término que contuviera palabras clave claramente vinculadas al cáncer, a saber, «cáncer», «linfoma», «leucemia», «metástasis», «carcinoma» y «neoplasia». En total, encontramos 1474 entradas que vinculaban estos términos con las vacunas contra la COVID-19, lo que representa el 96 % de todas las entradas para cualquiera de estos términos y cualquier vacuna en ese año.

El enfoque complementario fue encontrar términos que involucraran cáncer en órganos específicos, a saber, mamas, próstata, vejiga, colon, cerebro, pulmones, páncreas y ovarios, como se muestra en la Tabla 7. Aunque todas las cifras son pequeñas, la más alta con diferencia fue para el cáncer de mama (246 casos), con casi cuatro veces más coincidencias que para el cáncer de pulmón, el segundo tipo más común. Todos los casos de cáncer de páncreas, ovario y vejiga estaban relacionados con las vacunas contra la COVID-19, con cero casos para cualquier otra vacuna. En total, tabulamos 534 casos de cáncer de órganos específicos relacionados con las vacunas contra la COVID-19, lo que representa el 97,3% de todos los casos para cualquier vacuna en 2021.

CONCLUSIONES

Ha habido un mensaje inquebrantable sobre la seguridad y eficacia de las vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 por parte del aparato de salud pública en los EE. UU. y en todo el mundo. La eficacia está cada vez más en duda, como lo muestra una carta reciente a Lancet Regional Health por Günter Kampf (2021b) . Kampf proporcionó datos que muestran que las personas vacunadas ahora tienen la misma probabilidad que las no vacunadas de propagar la enfermedad.

TABLA 3. NÚMERO DE SÍNTOMAS NOTIFICADOS EN VAERS, RESTRINGIDO A LA POBLACIÓN ESTADOUNIDENSE, PARA EL AÑO 2021, PARA DIVERSOS INDICADORES DE ENFERMEDAD HEPÁTICA, QUE MUESTRA LOS RECUENTOS TOTALES DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 Y DE TODAS LAS VACUNAS.

Síntoma	Vacunas para COVID-19	Todas las vacunas	Porcentaje de COVID-19
Trastorno hepático	83	87	95.4
Lesión hepática [inducida por fármacos]	65	65	100
Insuficiencia hepática [aguda]	86	88	97.7
Cáncer de hígado [metastásico]	12	12	100
Cirrosis hepática	67	69	97.1
Quiste hepático	33	34	97.0
Prueba de función hepática aumentada	238	245	97.1
Prueba de función hepática anormal	90	94	95.7
Función hepática anormal	34	34	100
Hemangioma del hígado	10	10	100
Absceso hepático	7	7	100
Trasplante de hígado	6	6	100
TOTAL	731	751	97.3

TABLA 4. NÚMERO DE SÍNTOMAS NOTIFICADOS EN EL VAERS, RESTRINGIDO A LA POBLACIÓN ESTADOUNIDENSE, PARA EL AÑO 2021, PARA DIVERSOS TIPOS ESPECÍFICOS DE TROMBOSIS, MOSTRANDO LOS RECUENTOS TOTALES PARA LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 Y PARA TODAS LAS VACUNAS. TAMBIÉN SE MUESTRA LA EMBOLIA PULMONAR, UN SÍNTOMA MUY RELACIONADO.

Síntoma	Vacunas para COVID-19	Todas las vacunas	Porcentaje de COVID-19
Trombosis	3.899	3.951	98.7
Trombosis venosa profunda	2.275	2.297	99.0
Trombosis pulmonar	631	646	97.7
Trombosis cerebral	211	215	98.1
Trombosis de la vena porta	89	90	98.9
Trombosis venosa superficial	81	81	100
Trombosis de la arteria periférica	74	74	100
Trombosis de la vena mesentérica	55	56	98.2
Trombosis venosa	41	41	100
TOTAL	7.356	7.451	98.7
Embolia pulmonar	3.100	3.137	98.8

TABLA 5. NÚMERO DE SÍNTOMAS NOTIFICADOS EN VAERS, RESTRINGIDO A LA POBLACIÓN DE EE. UU., 2021, PARA DIVERSOS TRASTORNOS VINCULADOS A ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS, QUE MUESTRA LOS RECuentOS TOTALES DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 Y DE TODAS LAS VACUNAS.

Síntoma	Vacunas para COVID-19	Todas las vacunas	Porcentaje de COVID-19
Demencia de Alzheimer	37	39	94.9
síntomas parkinsonianos	83	89	93.3
Deterioro de la memoria	1.681	1.720	97.7
Anosmia	3.657	3.677	99.5
Disminución de la movilidad	8.975	9.743	92.1
Trastorno cognitivo	779	815	92.1
TOTAL	15.212	16.083	92.6

Concluyó: "Parece ser una negligencia grave ignorar a la población vacunada como una fuente posible y relevante de transmisión al decidir sobre las medidas de control de la salud pública". Además, la insuficiencia de los ensayos de fase I, II y III para evaluar los efectos secundarios a medio y largo plazo de las vacunas genéticas de ARNm puede haber sido engañosa en cuanto a su impacto supresor en la inmunidad innata de los vacunados.

En este artículo, destacamos tres aspectos muy importantes del perfil de seguridad de estas vacunas. En primer lugar, la subversión, ampliamente documentada, de la inmunidad innata, principalmente mediante la supresión del IFN- α y su cascada de señalización asociada. Esta supresión tendrá diversas consecuencias, entre las que destacan la reactivación de infecciones virales latentes y la reducción de la capacidad para combatir eficazmente futuras infecciones. En segundo lugar, la desregulación del sistema de prevención y detección de la transformación maligna celular de origen genético y el consiguiente potencial de la vacunación para promover dichas transformaciones. En tercer lugar, la vacunación con ARNm puede interrumpir la

comunicación intracelular realizada por los exosomas e inducir a las células que captan el ARNm de la glicoproteína de la espiga a producir altos niveles de exosomas portadores de glicoproteína de la espiga, con consecuencias inflamatorias potencialmente graves. Si cualquiera de estas posibilidades se materializa plenamente, el impacto en miles de millones de personas en todo el mundo podría ser enorme y contribuir a la carga de morbilidad a corto y largo plazo que enfrenta nuestro sistema sanitario. Dada la creciente conciencia actual sobre las múltiples funciones de los G4 en la regulación de la traducción y la eliminación del ARNm a través de gránulos de estrés, el aumento de pG4 debido al enriquecimiento del contenido de GC como consecuencia de la optimización de codones tiene consecuencias desconocidas, pero probablemente de gran alcance. Se necesita urgentemente una evaluación analítica específica de la seguridad de estas construcciones en vacunas, incluyendo espectrometría de masas para la identificación de la expresión críptica y estudios de inmunoprecipitación para evaluar la posibilidad de perturbación o interferencia con las actividades

TABLA 6. NÚMERO DE SÍNTOMAS NOTIFICADOS EN VAERS, RESTRINGIDO A LA POBLACIÓN ESTADOUNIDENSE, PARA EL AÑO 2021, PARA VARIOS TÉRMINOS RELACIONADOS CON EL CÁNCER, QUE MUESTRA LOS RECUENTOS TOTALES DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 Y DE TODAS LAS VACUNAS.

Síntoma	Cuenta las vacunas contra la COVID-19	Cuenta todas las vacunas	Porcentaje de COVID-19
Cáncer	396	403	98.3
Linfoma	144	153	94.1
Leucemia	155	161	96.3
Metastásico/metástasis	175	179	97.8
Carcinoma	176	187	94.1
Neoplasma	428	452	94.7
TOTAL	1.474	1.535	96.0

esenciales de las proteínas de unión al ARN y al ADN.

Es fundamental realizar más estudios para determinar el alcance de las posibles consecuencias patológicas descritas en este artículo. No resulta práctico considerar estas vacunaciones como parte de una campaña de salud pública sin un análisis detallado del impacto humano de los posibles daños colaterales. El VAERS y otros sistemas de monitoreo deben optimizarse para detectar señales relacionadas con las consecuencias para la salud de la vacunación con ARNm que hemos descrito. Creemos que el sistema de monitoreo VAERS mejorado descrito en el estudio de Harvard Pilgrim Health Care, Inc., aunque lamentablemente no cuenta con el respaldo de los CDC, sería un valioso punto de partida en este sentido (Lazarus et al., 2010).

En definitiva, miles de millones de vidas están potencialmente en riesgo, dada la gran cantidad de personas inyectadas con las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2 y la amplia gama de resultados adversos que hemos descrito. Instamos a las instituciones de salud pública a demostrar, con pruebas, por qué los problemas abordados en este documento no son relevantes para la salud pública, o a reconocer que sí lo son y a actuar en consecuencia. Además, animamos a todas las personas a tomar sus propias decisiones sanitarias, considerando esta información como un factor determinante.

Financiación: Esta investigación fue financiada en parte por Quanta Computers, Inc., Taipei, Taiwán, bajo los auspicios del proyecto Qmulus.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen ningún interés financiero en conflicto conocido ni relaciones personales que pudieran parecer haber influenciado el trabajo presentado en este artículo.

TABLA 7. NÚMERO DE SÍNTOMAS NOTIFICADOS EN VAERS, RESTRINGIDO A LA POBLACIÓN ESTADOUNIDENSE, PARA EL AÑO 2021, PARA CÁNCER DE ÓRGANOS ESPECÍFICOS, QUE MUESTRA LOS RECUENTOS TOTALES DE LAS VACUNAS CONTRA LA COVID-19 Y DE TODAS LAS VACUNAS.

Síntoma	Cuenta las vacunas contra la COVID-19	Cuenta todas las vacunas	Porcentaje de COVID-19
Cáncer de mama	246	254	96.8
Cáncer de próstata	50	52	96.2
Cáncer de vejiga	30	30	100
Cáncer de colon	40	41	97.6
Neoplasia cerebral	53	55	96.4
cáncer de pulmón	64	66	97.0
Cáncer de páncreas	24	24	100
Cáncer de ovario	27	27	100
TOTAL	1.474	1.535	97.3

BIBLIOGRAFÍA

Abe and Bonini, MicroRNAs and neurodegeneration: role and impact

Trends Cell Biol., 23 (1) (2013), pp. 30-36, [10.1016/j.tcb.2012.08.013](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2012.08.013)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Agashe et al., 2013

D. Agashe, N.C. Martinez-Gomez, D.A. Drummond, C.J. Marx

Good codons, bad transcript: large reductions in gene expression and fitness arising from synonymous mutations in a key enzyme

Mol. Biol. Evol., 30 (2013), pp. 549-560, [10.1093/molbev/mss273](https://doi.org/10.1093/molbev/mss273)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Akiyama et al., 2021

H. Akiyama, S. Kakiuchi, J. Rikitake, H. Matsuba, D. Sekinada, Y. Kozuki, N. Iwata

Immune thrombocytopenia associated with Pfizer-BioNTech's BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

IDCases, 25 (2021), Article e01245, [10.1016/j.idcr.2021.e01245](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01245)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Al-Khalaf and Aboussekhra, 2018

H.H. Al-Khalaf, A. Aboussekhra

p16 controls p53 protein expression through miR-dependent destabilization of MDM2

Mol. Cancer Res., 16 (8) (2018), pp. 1299-1308, [10.1158/1541-7786.MCR-18-0017](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0017)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Alsamman and El-Masry, 2018

K. Alsamman, O.S. El-Masry

Interferon regulatory factor 1 inactivation in human cancer

Biosci. Rep., 38 (3) (2018), Article BSR20171672, [10.1042/BSR20171672](https://doi.org/10.1042/BSR20171672)

2018

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Andries et al., 2015

O. Andries, S. Mc Cafferty, S.C. De Smedt, R. Weiss, N.N. Sanders, T. Kitada

N1-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice

J. Contr. Release, 217 (2015), pp. 337-344, [10.1016/j.jconrel.2015.08.051](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.051)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Asmana Ningrum, 2014

R. Asmana Ningrum

Human interferon α -2b: a therapeutic protein for cancer treatment

Sci. Tech. Rep. (2014), Article 970315, [10.1155/2014/970315](https://doi.org/10.1155/2014/970315)

2014

[Google Scholar](#)

Atoui et al., 2022

A. Atoui, K. Jarrah, L. Al Mahmasani, R. Bou-Fakhredin, A.T. Taher

Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after COVID-19 mRNA vaccination

Ann. Hematol. (2022), pp. 1-3, [10.1007/s00277-021-04743-1](https://doi.org/10.1007/s00277-021-04743-1)

[Epub ahead of print]

[Google Scholar](#)

Avolio et al., 2020

E. Avolio, M. Gamez, K. Gupta, R. Foster, I. Berger, M. Caputo, A. Davidson, B. Hill, P. Madeddu

The SARS-CoV-2 spike protein disrupts the cooperative function of human cardiac pericytes - endothelial cells through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease

bioRxiv preprint (2020), [10.1101/2020.12.21.423721](https://doi.org/10.1101/2020.12.21.423721)

December 21

[Google Scholar](#)

Babendure et al., 2006

J.R. Babendure, J.L. Babendure, J.H. Ding, R.Y. Tsien

Control of mammalian translation by mRNA structure near caps

RNA, 12 (5) (2006), pp. 851-861, [10.1261/rna.2309906](https://doi.org/10.1261/rna.2309906)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Babic and Browning, 2014

T. Babic, K.N. Browning

The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting

Eur. J. Pharmacol., 722 (2014), pp. 38-47, [10.1016/j.ejphar.2013.08.047](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.047)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Bahl et al., 2017

K. Bahl, J.J. Senn, O. Yuzhakov, A. Bulychev, L.A. Brito, K.J. Hassett, M.E. Laska, M. Smith, Ö. Almarsson, J. Thompson, et al.

Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses

Mol. Ther., 25 (6) (2017), pp. 1316-1327, [10.1016/j.ymthe.2017.03.035](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Bansal et al., 2021

S. Bansal, S. Perincheri, T. Fleming, C. Poulson, B. Tiffany, R.M. Bremner, T. Mohanakumar

Cutting edge: circulating exosomes with COVID spike protein are induced by BNT162b2 (PfizerBioN-Tech) vaccination prior to development of antibodies: a novel mechanism for immune activation by mRNA vaccines

J. Immunol., 207 (10) (2021), pp. 2405-2410, [10.4049/jimmunol.2100637](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Barone et al., 2021

V. Barone, F. Camilli, M. Crisci, C. Scandellari, P. Barboni, A. Lugaresia

Inflammatory optic neuropathy following SARS-CoV-2 mRNA vaccine: description of two cases

J. Neurol. Sci., 429 (2021), p. 118186, [10.1016/j.jns.2021.118186](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118186)

[View PDF](#)[View article](#)[Google Scholar](#)

Bezzi et al., 2021

G. Bezzi, E.J. Piga, A. Binolfi, P. Armas

CNBP binds and unfolds in vitro G-quadruplexes formed in the SARS-CoV-2 positive and negative genome strands

Int. J. Mol. Sci., 22 (5) (2021), p. 2614, [10.3390/ijms22052614](https://doi.org/10.3390/ijms22052614)

[Google Scholar](#)

Bhurani et al., 2018

V. Bhurani, A. Mohankrishnan, A. Morrot, S.K. Dalai

Developing effective vaccines: cues from natural infection

Int. Rev. Immunol., 37 (5) (2018), pp. 249-265, [10.1080/08830185.2018.1471479](https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1471479)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Bidwell et al., 2012

B.N. Bidwell, C.Y. Slaney, N.P. Withana, S. Forster, Y. Cao, S. Loi, D. Andrews, T. Mikeska, N.E. Mangan, S.A. Samarajiwa, et al.

Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape

Nat. Med., 18 (8) (2012), pp. 1224-1231, [10.1038/nm.2830](https://doi.org/10.1038/nm.2830)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Blanco-Melo et al., 2020

D. Blanco-Melo, B.E. Nilsson-Payant, W.C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Møller, T.X. Jordan, K. Oishi, M. Panis, D. Sachs, et al.

Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19

Cell, 181 (5) (2020), pp. 1036-1045 e9

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Borbolis and Syntichaki, 2015

F. Borbolis, P. Syntichaki

Cytoplasmic mRNA turnover and ageing

Mech. Ageing Dev., 152 (2015), pp. 32-42, [10.1016/j.mad.2015.09.006](https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.09.006)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Brosh-Nissimov et al., 2021

T. Brosh-Nissimov, E. Orenbuch-Harroch, M. Chowers, M. Elbaz, L. Neshet, M. Stein, Y. Maor, R. Cohen, K. Hussein, M. Weinberger, et al.

BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel
Clin. Microbiol. Infect., 27 (11) (2021), pp. 1652-1657, [10.1016/j.cmi.2021.06.036](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Buckley et al., 2007

N.E. Buckley, A.M. Hosey, J.J. Gorski, J.W. Purcell, J.M. Mulligan, D.P. Harkin, P.B. Mullan

BRCA1 regulates IFN- γ signaling through a mechanism involving the type I IFNs

Mol. Cancer Res., 5 (3) (2007), pp. 261-270, [10.1158/1541-7786.MCR-06-0250](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0250)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Cancer risk and BRCA1 gene, 2021

Cancer risk and BRCA1 gene mutations

Available at:

[bioRxiv preprint \(2020\)](https://doi.org/10.1101/2020.12.21.423721), [10.1101/2020.12.21.423721](https://doi.org/10.1101/2020.12.21.423721)

[December 21](#)

[Google Scholar](#)

[Babendure et al., 2006](#)

J.R. Babendure, J.L. Babendure, J.H. Ding, R.Y. Tsien

Control of mammalian translation by mRNA structure near caps

RNA, 12 (5) (2006), pp. 851-861, [10.1261/ma.2309906](https://doi.org/10.1261/ma.2309906)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[Babic and Browning, 2014](#)

T. Babic, K.N. Browning

The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting

Eur. J. Pharmacol., 722 (2014), pp. 38-47, [10.1016/j.ejphar.2013.08.047](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.047)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[Bahl et al., 2017](#)

K. Bahl, J.J. Senn, O. Yuzhakov, A. Bulychev, L.A. Brito, K.J. Hassett, M.E. Laska, M. Smith, Ö. Almarsson, J. Thompson, et al.

Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses

Mol. Ther., 25 (6) (2017), pp. 1316-1327, [10.1016/j.ymthe.2017.03.035](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[Bansal et al., 2021](#)

S. Bansal, S. Perincheri, T. Fleming, C. Poulson, B. Tiffany, R.M. Bremner, T. Mohanakumar

Cutting edge: circulating exosomes with COVID spike protein are induced by BNT162b2 (PfizerBioN-Tech) vaccination prior to development of antibodies: a novel mechanism for immune activation by mRNA vaccines

J. Immunol., 207 (10) (2021), pp. 2405-2410, [10.4049/jimmunol.2100637](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[Barone et al., 2021](#)

V. Barone, F. Camilli, M. Crisci, C. Scandellari, P. Barboni, A. Lugaesia

Inflammatory optic neuropathy following SARS-CoV-2 mRNA vaccine: description of two cases

J. Neurol. Sci., 429 (2021), p. 118186, [10.1016/j.jns.2021.118186](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118186)

[View PDF](#)[View article](#)[Google Scholar](#)

[Bezzi et al., 2021](#)

[G. Bezzi, E.J. Piga, A. Binolfi, P. Armas](#)

[CNBP binds and unfolds in vitro G-quadruplexes formed in the SARS-CoV-2 positive and negative genome strands](#)

[Int. J. Mol. Sci., 22 \(5\).\(2021\),.p. 2614, 10.3390/ijms22052614](#)

[Google Scholar](#)

[Bhurani et al., 2018](#)

[V. Bhurani, A. Mohankrishnan, A. Morrot, S.K. Dalai](#)

[Developing effective vaccines: cues from natural infection](#)

[Int. Rev. Immunol., 37 \(5\).\(2018\),.pp. 249-265, 10.1080/08830185.2018.1471479](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Bidwell et al., 2012](#)

[B.N. Bidwell, C.Y. Slaney, N.P. Withana, S. Forster, Y. Cao, S. Loi, D. Andrews, T. Mikeska, N.E. Mangan, S.A. Samarajiva, et al.](#)

[Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape](#)

[Nat. Med., 18 \(8\).\(2012\),.pp. 1224-1231, 10.1038/nm.2830](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Blanco-Melo et al., 2020](#)

[D. Blanco-Melo, B.E. Nilsson-Payant, W.C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Møller, T.X. Jordan, K. Oishi, M. Panis, D. Sachs, et al.](#)

[Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19](#)

[Cell, 181 \(5\).\(2020\),.pp. 1036-10 \(2021\), Accessed 27th Nov 2021](#)

[Google Scholar](#)

Centers for Disease Control and Prevention, 2021a

Centers for Disease Control and Prevention

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

(2021)

[online] Available at:

[bioRxiv preprint \(2020\), 10.1101/2020.12.21.423721](#)

[December 21](#)

[Google Scholar](#)

[Babendure et al., 2006](#)

[J.R. Babendure, J.L. Babendure, J.H. Ding, R.Y. Tsien](#)

[Control of mammalian translation by mRNA structure near caps](#)

[RNA, 12 \(5\).\(2006\),.pp. 851-861, 10.1261/ma.2309906](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Babic and Browning, 2014](#)

[T. Babic, K.N. Browning](#)

[The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting](#)

[Eur. J. Pharmacol., 722 \(2014\),.pp. 38-47, 10.1016/j.ejphar.2013.08.047](#)

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

[Bahl et al., 2017](#)

[K. Bahl, J.J. Senn, O. Yuzhakov, A. Bulychev, L.A. Brito, K.J. Hassett, M.E. Laska, M. Smith, Ö. Almarsson, J. Thompson, et al.](#)

[Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses](#)

[Mol. Ther., 25 \(6\).\(2017\),.pp. 1316-1327, 10.1016/j.ymthe.2017.03.035](#)

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

[Bansal et al., 2021](#)

[S. Bansal, S. Perincheri, T. Fleming, C. Poulson, B. Tiffany, R.M. Bremner, T. Mohanakumar](#)

[Cutting edge: circulating exosomes with COVID spike protein are induced by BNT162b2 \(PfizerBioN-Tech\) vaccination prior to development of antibodies: a novel mechanism for immune activation by mRNA vaccines](#)

[J. Immunol., 207 \(10\).\(2021\),.pp. 2405-2410, 10.4049/jimmunol.2100637](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Barone et al., 2021](#)

[V. Barone, F. Camilli, M. Crisci, C. Scandellari, P. Barboni, A. Lugaesia](#)

[Inflammatory optic neuropathy following SARS-CoV-2 mRNA vaccine: description of two cases](#)

[J. Neurol. Sci., 429 \(2021\), p. 118186, 10.1016/j.jns.2021.118186](#)

[View PDFView articleGoogle Scholar](#)

[Bezzi et al., 2021](#)

[G. Bezzi, E.J. Piga, A. Binolfi, P. Armas](#)

[CNBP binds and unfolds in vitro G-quadruplexes formed in the SARS-CoV-2 positive and negative genome strands](#)

[Int. J. Mol. Sci., 22 \(5\) \(2021\), p. 2614, 10.3390/ijms22052614](#)

[Google Scholar](#)

[Bhurani et al., 2018](#)

[V. Bhurani, A. Mohankrishnan, A. Morrot, S.K. Dalai](#)

[Developing effective vaccines: cues from natural infection](#)

[Int. Rev. Immunol., 37 \(5\) \(2018\), pp. 249-265, 10.1080/08830185.2018.1471479](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Bidwell et al., 2012](#)

[B.N. Bidwell, C.Y. Slaney, N.P. Withana, S. Forster, Y. Cao, S. Loi, D. Andrews, T. Mikeska, N.E. Mangan, S.A. Samarajiwa, et al.](#)

[Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape](#)

[Nat. Med., 18 \(8\) \(2012\), pp. 1224-1231, 10.1038/nm.2830](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Blanco-Melo et al., 2020](#)

[D. Blanco-Melo, B.E. Nilsson-Payant, W.C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Møller, T.X. Jordan, K. Oishi, M. Panis, D. Sachs, et al.](#)

[Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19](#)

[Cell, 181 \(5\) \(2020\), pp. 1036-10, Accessed 28th Nov 2021](#)

[Google Scholar](#)

[Centers for Disease Control and Prevention, 2021b](#)

[Centers for Disease Control and Prevention](#)

[COVID-19 Booster Shot](#)

[\(2021\)](#)

[\[online\] Available at:](#)

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>, Accessed 28th Nov 2021

[Google Scholar](#)

[Chahar et al., 2015](#)

[H.S. Chahar, X. Bao, A. Casola](#)

[Exosomes and their role in the life cycle and pathogenesis of RNA viruses](#)

[Viruses, 7 \(2015\), pp. 3204-3225, 10.3390/v7062770](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Chan et al., 2018](#)

[K.L. Chan, B. Peng, M.I. Umar, C.Y. Chan, A.B. Sahakyan, M.T.N. Le, C.K. Kwok](#)

[Structural analysis reveals the formation and role of RNA G-quadruplex structures in human mature microRNAs](#)

[Chem. Commun., 54 \(77\) \(2018\), pp. 10878-10881, 10.1039/c8cc04635b](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Chaudhary et al., 2021](#)

[N. Chaudhary, D. Weissman, K.A. Whitehead](#)

[mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation](#)

[Nat. Rev. Drug Discov., 20 \(2021\), pp. 817-838, 10.1038/s41573-021-00283-5](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Chauvineau - Grenier et al., 2022](#)

[A. Chauvineau-Grenier, P. Bastard, A. Servajean, A. Gervais, J. Rosain, E. Jouanguy, A. Cobat, J.-L. Casanova, B. Rossi](#)
[Autoantibodies neutralizing type I interferons in 20% of COVID-19 deaths in a French hospital](#)

[January](#)

[J. Clin. Immunol., 27 \(2022\), 10.1007/s10875-021-01203-3](#)

[\[Epub ahead of print\]](#)

[Google Scholar](#)

[Choi et al., 2013](#)

[H.S. Choi, H.M. Lee, Y.-J. Jang, C.-H. Kim, C.J. Ryua](#)

[Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 regulates the self-renewal and pluripotency of human embryonic stem cells via the control of the G1/S transition](#)

[Stem Cell., 31 \(2013\), pp. 2647-2658, 10.1002/stem.1366](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Choi et al., 2014](#)

[Y.E. Choi, Y. Pan, E. Park, P. Konstantinopoulos, S. De, A. D'Andrea, D. Chowdhury](#)

[MicroRNAs downregulate homologous recombination in the G1 phase of cycling cells to maintain genomic stability](#)

[Elife, 3 \(2014\), Article e02445, 10.7554/eLife.02445](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Choi et al., 2021](#)

[S. Choi, S. Lee, J.-W. Seo, M.-J. Kim, Y.H. Jeon, J.H. Park, J.K. Lee, N.S. Yeo](#)

[Myocarditis-induced sudden death after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in Korea: case report focusing on histopathological findings](#)

[J. Kor. Med. Sci., 36 \(40\) \(2021\), p. e286, 10.3346/jkms.2021.36.e286](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Cines and Bussel, 2021](#)

[D.B. Cines, J.B. Bussel](#)

[SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia](#)

[N. Engl. J. Med., 384 \(2021\), pp. 2254-2256, 10.1056/NEJMe2106315](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Collier et al., 2021](#)

[D.A. Collier, A. De Marco, I.A.T.M. Ferreira, B. Meng, R.P. Datir, A.C. Walls, et al.](#)

[Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies](#)

[Nature, 593 \(2021\), pp. 136-141, 10.1038/s41586-021-03412-7](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Consoli et al., 2021](#)

[S. Consoli, F. Dono, G. Evangelista, M. D'Apolito, D. Travaglini, M. Onofri, L. Bonanni](#)

[Status migrainosus: a potential adverse reaction to Comirnaty \(BNT162b2, BioNtech/Pfizer\) COVID-19 vaccine: a case report](#)

[\[Epub ahead of print\]](#)

[Neurol. Sci., 22 \(2021\), pp. 1-4, 10.1007/s10072-021-05741-x](#)

[Nov](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Créange, 2000](#)

[A. Créange](#)

[A role for interferon-beta in Guillain-Barré Syndrome?](#)

[BioDrugs, 14 \(1\) \(2000\), pp. 1-11, 10.2165/00063030-200014010-00001](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

[Crow and Lazarus, 2003](#)

[A.R. Crow, A.H. Lazarus](#)

[Role of Fcγ receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura](#)

[J. Pediatr. Hematol. Oncol., 25 \(Suppl. 1\) \(2003\), p. S14S18, 10.1097/00043426-200312001-00004](#)

[Google Scholar](#)

Danese et al., 2021

E. Danese, M. Montagnana, G.L. Salvagno, D. Peserico, L. Pighi, S. De Nitto, B.M. Henry, S. Porru, G. Lippi
Comprehensive assessment of humoral response after Pfizer BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination: a three-case series
Clin. Chem. Lab. Med., 59 (9) (2021), pp. 1585-1591, [10.1515/cclm-2021-0339](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

De Andrea et al., 2002

M. De Andrea, R. Ravera, D. Gioia, M. Gariglio, S. Landolfo

The interferon system: an overview

Eur. J. Paediatr. Neurol., 6 (2002), pp. A41-A46, [10.1053/ejpn.2002.0573](#)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

de Beuckelaer et al., 2016

A. de Beuckelaer, C. Pollard, S. Van Lint, K. Roose, L.V. Van Hoecke, T. Naessens, V.K. Udhayakumar, M. Smet, N. Sanders, S. Lienenklaus, et al.

Type I interferons interfere with the capacity of mRNA lipoplex vaccines to elicit cytolytic T cell responses

Mol. Ther., 24 (11) (2016), pp. 2012-2020, [10.1038/mt.2016.161](#)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

de Gonzalo-Calvo et al., 2021

D. de Gonzalo-Calvo, I.D. Benítez, L. Pinilla, A. Carratalá, A. Moncusí-Moix, C. Gort-Paniello, M. Molinero, J. González, G. Torres, M. Bernal, et al.

Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients

Transl. Res., 236 (2021), pp. 147-159, [10.1016/j.trsl.2021.05.004](#)

[View PDF](#)[View article](#)[Google Scholar](#)

De Paolis et al., 2021

V. De Paolis, E. Lorefice, E. Orecchini, C. Carissimi, I. Laudadio, V. Fulci

Epitranscriptomics: a new layer of microRNA regulation in cancer

Cancers, 13 (13) (2021), p. 3372, [10.3390/cancers13133372](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Decker and Parker, 2012

C.J. Decker, R. Parker

P-bodies and stress granules: possible roles in the control of translation and mRNA degradation

Cold Spring Harbor Perspect. Biol., 4 (9) (2012), p. a012286, [10.1101/cshperspect.a012286](#)

[Google Scholar](#)

Delannoy et al., 1999

A.S. Delannoy, D. Hober, A. Bouzidi, P. Wattré

Role of interferon alpha (IFN- α) and interferon gamma (IFN- γ) in the control of the infection of monocyte-like cells with Human Cytomegalovirus (HCMV)

Microbiol. Immunol., 43 (12) (1999), pp. 1087-1096

[Crossref](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Dodick and Silberstein, 2006

D. Dodick, S. Silberstein

Central sensitization theory of migraine: clinical implications

Headache, 46 (Suppl. 4) (2006), p. S18291, [10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x](#)

[Google Scholar](#)

Doulberis et al., 2021

M. Doulberis, A. Papaefthymiou, G. Kotronis, D. Gialamprinou, E.S. Soteriades, A. Kyriakopoulos, et al.

Does COVID-19 vaccination warrant the classical principle "ofelein i mi vlaptin

Medicina (Kaunas), 57 (3) (2021), p. 253, [10.3390/medicina57030253](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Dumortiera, 2022

J. Dumortiera

Liver injury after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination in a liver transplant recipient

Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol., 46 (2022), Article 101743, [10.1016/j.clinre.2021.101743](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101743)

[Google Scholar](#)

Dunn et al., 2005

G.P. Dunn, A.T. Bruce, K.C.F. Sheehan, V. Shankaran, R. Uppaluri, J.D. Bui, M.S. Diamond, C.M. Koebel, C. Arthur, J.M. White, et al.

A critical function for type I interferons in cancer immunoediting

Nat. Immunol., 6 (7) (2005), pp. 722-729, [10.1038/ni1213](https://doi.org/10.1038/ni1213)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Erb et al., 2013

H.H. Erb, R.V. Langlechner, P.L. Moser, F. Handle, T. Casneuf, K. Verstraeten, B. Schlick, G. Schäfer, B. Hall, K. Sasser, Z. Culig, F.R. Santer, et al.

IL6 sensitizes prostate cancer to the antiproliferative effect of IFN α 2 through IRF9

Endocr. Relat. Cancer, 20 (5) (2013), p. 677, [10.1530/ERC-13-0222](https://doi.org/10.1530/ERC-13-0222)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Erman et al., 2009

A.B. Erman, A.E. Kejner, B.S. Norman, D. Hogikyan, E.L. Feldman
Disorders of cranial nerves IX and X

Semin. Neurol., 29 (1) (2009), p. 8592, [10.1055/s-0028-1124027](https://doi.org/10.1055/s-0028-1124027)

[Google Scholar](#)

Eviston et al., 2015

T. Eviston, G.R. Croxson, P.G.E. Kennedy, T. Hadlock, A.V. Krishnan
Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 86 (2015), Article 13561361, [10.1136/jnnp-2014-309563](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309563)

[Google Scholar](#)

Farazi et al., 2013

T.A. Farazi, J.I. Hoell, P. Morozov, T. Tuschl

MicroRNAs in human cancer

Adv. Exp. Med. Biol., 774 (2013), pp. 1-20, [10.1007/978-94-007-5590-1_1](https://doi.org/10.1007/978-94-007-5590-1_1)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Fathy et al., 2022

R.A. Fathy, D.E. McMahon, C. Lee, G.C. Chamberlin, M. Rosenbach, J.B. Lipoff, A. Tyagi, S.R. Desai, L.E. French, H.W. Lim, et al.

Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry

JEADV, 36 (1) (2022), pp. e6-e9, [10.1111/jdv.17646](https://doi.org/10.1111/jdv.17646)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Fay et al., 2017

M.M. Fay, S.M. Lyons, P. Ivanov

RNA G-quadruplexes in biology: principles and molecular mechanisms

J. Mol. Biol., 429 (14) (2017), pp. 2127-2147, [10.1016/j.jmb.2017.05.017](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.05.017)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

FDA, 2021a

FDA

Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Announcement (2021)

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-10-2020-meeting-announcement>, Accessed 29th Mar 2021

[Google Scholar](#)

FDA, 2021b

FDA

Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Announcement (2021)

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-17-2020-meeting-announcement>, Accessed 29th Mar 2021

[Google Scholar](#)

Feng et al., 2012

B. Feng, G. Eknoyan, Z.S. Guo, M. Jadoul, H.Y. Rao, W. Zhang, L. Wei

Effect of interferon- alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis
Nephrol. Dial. Transplant., 27 (2) (2012), pp. 640-646

[CrossrefView in ScopusGoogle Scholar](#)

Fenton et al., 2000

A.M. Fenton, S.C. Hammill, R.F. Rea, P.A. Low, W.-K. Shen

Vasovagal syncope

Ann. Intern. Med., 133 (9) (2000), pp. 714-725, [10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00014](https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00014)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Finnberg and El-Deiry, 2008

N.K. Finnberg, W.S. El-Deiry

TRAIL death receptors as tumor suppressors and drug targets

Cell Cycle, 7 (11) (2008), pp. 1525-1528, [10.4161/cc.7.11.5975](https://doi.org/10.4161/cc.7.11.5975)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Forni and Mantovani, 2021

G. Forni, A. Mantovani

COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead

Cell Death Differ., 28 (2) (2021), pp. 626-639, [10.1038/s41418-020-00720-9](https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Garg et al., 2021

A. Garg, B. Seeliger, A.A. Derda, K. Xiao, A. Gietz, K. Scherf, K. Sonnenschein, I. Pink, M.M. Hoepfer, T. Welte, et al.

Circulating cardiovascular microRNAs in critically ill COVID-19 patients

Eur. J. Heart Fail., 23 (3) (2021), pp. 468-475, [10.1002/ejhf.2096](https://doi.org/10.1002/ejhf.2096)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Gavras and Gavras, 2002

I. Gavras, H. Gavras

Angiotensin II as a cardiovascular risk factor

J. Hum. Hypertens., 16 (Suppl. 2) (2002), pp. S2-S6, [10.1038/sj.jhh.1001392](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001392)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Girardi and De Keersmaecker, 2015

T. Girardi, K. De Keersmaecker

T-ALL: ALL a matter of translation?

Haematologica, 100 (3) (2015), pp. 293-295, [10.3324/haematol.2014.118562](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.118562)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Goldman et al., 2021

S. Goldman, D. Bron, T. Tousseyn, I. Vierasu, L. Dewispelaere, P. Heimann, E. Cogan, M. Goldman

Rapid progression of angioimmunoblastic T cell lymphoma following BNT162b2 mRNA vaccine booster shot: a case report

Front. Med., 8 (2021), Article 798095, [10.3389/fmed.2021.798095](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798095)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

1. Gordon et al., 2020

- D.E. Gordon, J. Hiatt, M. Bouhaddou, V.V. Rezelj, S. Ulferts, H. Braberg, et al.
Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms
Science, 370 (6521) (2020), Article eabe9403, [10.1126/science.abe9403](https://doi.org/10.1126/science.abe9403)
[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)
- Gould et al., 2019
F.D.H. Gould, A.R. Lammers, C.J. Mayer, R.Z. German
Specific vagus nerve lesion have distinctive physiologic mechanisms of dysphagia
Front. Neurol., 10 (2019), p. 1301, [10.3389/fneur.2019.01301](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01301)
[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)
- Guo et al., 2017
X. Guo, K. Namekata, A. Kimura, C. Harada, T. Harada
The renin-angiotensin system regulates neurodegeneration in a mouse model of optic neuritis
Am. J. Pathol., 187 (12) (2017), pp. 2876-2885, [10.1016/j.ajpath.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.08.012)
[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)
- Hadjadj et al., 2020
J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau, J. Boussier, N. Smith, H. Péré, B. Charbit, V. Bondet, C. Chenevier-Gobeaux, et al.
Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients
Science, 369 (6504) (2020), pp. 718-724, [10.1016/j.cell.2020.04.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026)
[Google Scholar](#)
- Han and Choe, 2020
S.H. Han, J. Choe
Diverse molecular functions of m6A mRNA modification in cancer
Exp. Mol. Med., 52 (5) (2020), pp. 738-749, [10.1038/s12276-020-0432-y](https://doi.org/10.1038/s12276-020-0432-y)
[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)
- Heise et al., 2016
R. Heise, P.M. Amann, S. Ensslen, Y. Marquardt, K. Czaja, S. Jousen, D. Beer, R. Abele, G. Plewnia, R. Tampé, et al.
Interferon alpha signaling and its relevance for the upregulatory effect of transporter proteins associated with antigen processing (TAP) in patients with malignant melanoma
PLoS One, 11 (1) (2016), Article e0146325, [10.1371/journal.pone.0146325](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146325)
[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)
- Herdy et al., 2018
B. Herdy, C. Mayer, D. Varshney, G. Marsico, P. Murat, C. Taylor, C. D'Santos, D. Tannahill, S. Balasubramanian
Analysis of NRAS RNA G-quadruplex binding proteins reveals DDX3X as a novel interactor of cellular G-quadruplex containing transcripts
Nucleic Acids Res., 46 (21) (2018), pp. 11592-11604, [10.1093/nar/gky861](https://doi.org/10.1093/nar/gky861)
[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)
- Hoagland et al., 2021
D.A. Hoagland, R. Møller, S.A. Uhl, K. Oishi, J. Frere, T. Golyner, S. Horiuchi, M. Panis, D. Blanco-Melo, D. Sachs, et al.
Leveraging the antiviral type I interferon system as a first line of defense against SARS-CoV-2 pathogenicity
Immunity, 54 (2021), Article 557570, [10.1016/j.immuni.2021.01.017](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.017)
[Google Scholar](#)
- Honda et al., 2006
K. Honda, A. Takaoka, T. Taniguchi
Type I interferon [corrected] gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors
Immunity, 25 (3) (2006), pp. 349-360, [10.1016/j.immuni.2006.08.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.009)
[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)
- Honke, 2013
K. Honke

Biosynthesis and biological function of sulfoglycolipids

Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci., 89 (4) (2013), Article 129138, [10.2183/pjab.89.129](https://doi.org/10.2183/pjab.89.129)

[Google Scholar](#)

Hou et al., 2021

X. Hou, T. Zaks, R. Langer, Y. Dong

Lipid nanoparticles for mRNA delivery

Nat. Rev. Mater., 6 (2021), pp. 1078-1094, [10.1038/s41578-021-00358-0](https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Huang et al., 2013

Y. Huang, X. Cai, X. Song, H. Tang, Y. Huang, S. Xie, Y. Hu

Steroids for preventing recurrence of acute severe migraine headaches: a meta-analysis

Eur. J. Neurol., 20 (8) (2013), pp. 1184-1190, [10.1111/ene.12155](https://doi.org/10.1111/ene.12155)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Huang et al., 2019

F.T. Huang, J. Sun, L. Zhang, X. He, Y.H. Zhu, H.J. Dong, H.-Y. Wang, L. Zhu, J.W. Zou Huang, et al.

Role of SIRT1 in hematologic malignancies

J. Zhejiang Univ. - Sci. B, 20 (5) (2019), pp. 391-398, [10.1631/jzus.B1900148](https://doi.org/10.1631/jzus.B1900148)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Ilyas et al., 1991

A.A. Ilyas, F.A. Mithen, M.C. Dalakas, M. Wargo, Z.W. Chen, L. Bielory, S.D. Cook

Antibodies to sulfated glycolipids in Guillain-Barr syndrome

J. Neurol. Sci., 105 (1) (1991), pp. 108-117, [10.1016/0022-510x\(91\)90126-r](https://doi.org/10.1016/0022-510x(91)90126-r)

[Google Scholar](#)

Ivanova et al., 2021

E.N. Ivanova, J.C. Devlin, T.B. Buus, A. Koide, A. Cornelius, M.I. Samanovic, A. Herrera, C. Zhang, L. Desvignes, N. Odum, R.

Ulrich, M.J. Mulligan, S. Koide, K.V. Ruggles, R.S. Herati, S.B. Koralov

Discrete immune response signature to SARS-CoV-2 mRNA vaccination versus infection

medRxiv preprint (2021), [10.1101/2021.04.20.21255677](https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255677)

April 21

[Google Scholar](#)

Iwanaga et al., 2021

J. Iwanaga, H. Fukuoka, N. Fukuoka, H. Yutori, S. Ibaragi, R.S. Tubbs

A narrative review and clinical anatomy of Herpes zoster infection following COVID-19 vaccination

Clin. Anat., 35 (1) (2021), pp. 45-51, [10.1002/ca.23790](https://doi.org/10.1002/ca.23790)

[Google Scholar](#)

Jain et al., 2021

S.S. Jain, J.M. Steele, B. Fonseca, S. Huang, S. Shah, S.A. Maskatia, S. Buddhé, N. Misra, P. Ramachandran, L. Gaur, et al.

COVID-19 vaccination-associated myocarditis in adolescents

Pediatrics, 148 (5) (2021), Article e2021053427, [10.1542/peds.2021-053427](https://doi.org/10.1542/peds.2021-053427)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Janeway and Medzhitov, 2002

C.A. Janeway Jr., R. Medzhitov

Innate immune recognition

Annu. Rev. Immunol., 20 (2002), pp. 197-216, [10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Jang et al., 1990

S.K. Jang, T.V. Pestova, C.U.T. Hellen, G.W. Witherell, E. Wimmer

Cap-independent translation of picornavirus RNAs: structure and function of the internal ribosomal entry site

Enzyme, 44 (1990), pp. 292-309, [10.1159/000468766](https://doi.org/10.1159/000468766)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Jaubert et al., 2018

C. Jaubert, A. Bedrat, L. Bartolucci, C. Di Primo, M. Ventura, J.-L. Mergny, S. Amrane, M.-L. Andreola
RNA synthesis is modulated by G-quadruplex formation in Hepatitis C virus negative RNA strand
Sci. Rep., 8 (2018), p. 8120, [10.1038/s41598-018-26582-3](https://doi.org/10.1038/s41598-018-26582-3)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Jego et al., 2003

G.A. Jego, K. Palucka, J.-P. Blanck, C. Chalouni, V. Pascual, J. Banchereau
Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6
Immunity, 19 (2003), Article 225234, [10.1016/s1074-7613\(03\)00208-5](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00208-5)

[Google Scholar](#)

Jeong et al., 2021

M. Jeong, K.E. Ocwieja, D. Han, P.A. Wackym, Y. Zhang, A. Brown, C. Moncada, A. Vambutas, T. Kanne, R. Crain, et al.
Direct SARS-CoV-2 infection of the human inner ear may underlie COVID-19-associated audiovestibular dysfunction
Commun. Med., 1 (2021), p. 44, [10.1038/s43856-021-00044-w](https://doi.org/10.1038/s43856-021-00044-w)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Jhaveri, 2021

R. Jhaveri

The COVID-19 mRNA vaccines and the pandemic: do they represent the beginning of the end or the end of the beginning?
Clin. Therapeut., 43 (3) (2021), pp. 549-556, [10.1016/j.clinthera.2021.01.014](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.014)

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

Jiang and Mei, 2021

H. Jiang, Y.-F. Mei

SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V(D)J recombination in vitro
Viruses, 13 (2056) (2021), [10.3390/v13102056](https://doi.org/10.3390/v13102056)

[Google Scholar](#)

Kaczmarek et al., 2021

R. Kaczmarek, M. El Ekiaby, D.P. Hart, C. Hermans, M. Makris, D. Noone, B. O'Mahony, D. Page, F. Peyvandi, S.W. Pipe, et al.
Vaccination against COVID-19: rationale, modalities and precautions for patients with haemophilia and other inherited
bleeding disorders

Haemophilia, 27 (4) (2021), pp. 515-518, [10.1111/hae.14271](https://doi.org/10.1111/hae.14271)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Kakarougkas et al., 2013

A. Kakarougkas, A. Ismail, K. Klement, A.A. Goodarzi, S. Conrad, R. Freire, A. Shibata, M. Lobrich, P.A. Jeggo
Opposing roles for 53BP1 during homologous recombination
Nucleic Acids Res., 41 (21) (2013), pp. 9719-9731, [10.1093/nar/gkt729](https://doi.org/10.1093/nar/gkt729)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Kalra and Kandimalla, 2021

R.S. Kalra, R. Kandimalla

Engaging the spikes: heparan sulfate facilitates SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 and potentiates viral infection
Signal Transduct. Targeted Ther., 6 (2021), p. 39, [10.1038/s41392-021-00470-1](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00470-1)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Kampf, 2021a

G. Kampf

The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing
Lancet. Reg. Health – Europ., 11 (2021), Article 100272, [10.1016/j.lanepe.2021.100272](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100272)

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

1. Kampf, 2021b

G. Kampf

The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing
Lancet Reg. Health - Europ., 11 (2021), Article 100272, [10.1016/j.lanpe.2021.100272](https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100272)
[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Karikó et al., 2005

K. Karikó, M. Buckstein, H. Ni, D. Weissman

Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA

Immunity, 23 (2005), Article 165175, [10.1016/j.immuni.2005.06.008](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008)

[Google Scholar](#)

Katalin Karikó et al., 2008

K. Katalin Karikó, H. Muramatsu, F.A. Welsh, J. Ludwig, H. Kato, S. Akira, D. Weissman

Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability

Mol. Ther., 16 (2008), pp. 1833-1840, [10.1038/mt.2008.200](https://doi.org/10.1038/mt.2008.200)

[Google Scholar](#)

Katsikas Triantafyllidis et al., 2021

K. Katsikas Triantafyllidis, P. Giannos, I.T. Mian, G. Kyrtsolis, K.S. Kechagias

Varicella zoster virus reactivation following COVID-19 vaccination: a systematic review of case reports

Vaccines, 9 (9) (2021), p. 1013, [10.3390/vaccines9091013](https://doi.org/10.3390/vaccines9091013)

[Google Scholar](#)

Kaulen et al., 2021

L.D. Kaulen, S. Doubrovinskaia, C. Mooshage, B. Jordan, J. Purruicker, C. Haubner, C. Seliger, H.-M. Lorenz, S. Nagel, B. Wildemann, M. Bendszus, W. Wick, S. Schenberger

Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series

Eur. J. Neurol. (2021), pp. 1-9, [10.1111/ene.15147](https://doi.org/10.1111/ene.15147)

[Epub ahead of print]

[Google Scholar](#)

Kaur and Fang, 2020

A. Kaur, C.M. Fang

An overview of the human immune system and the role of interferon regulatory factors (IRFs)

Prog. Microb. Mol. Biol., 3 (1) (2020), [10.36877/pmmb.a0000129](https://doi.org/10.36877/pmmb.a0000129)

2020

[Google Scholar](#)

Kelton et al., 2021

J.G. Kelton, D.M. Arnold, I. Nazy

Lessons from vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

Nat. Rev. Immunol., 21 (12) (2021), pp. 753-755, [10.1038/s41577-021-00642-8](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00642-8)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Khayat-Khoei et al., 2021

M. Khayat-Khoei, S. Bhattacharyya, J. Katz, D. Harrison, S. Tauhid, P. Brusio, M.K. Houtchens, K.R. Edwards, R. Bakshi
COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series

J. Neurol. (2021 Sep 4), pp. 1-14, [10.1007/s00415-021-10780-7](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10780-7)

[Epub ahead of print]

[Google Scholar](#)

Kimura et al., 2012

T. Kimura, T. Nakajima, Y. Kamijo, N. Tanaka, L. Wang, A. Hara, E. Sugiyama, E. Tanaka, F.J. Gonzalez, T. Aoyama
Hepatic cerebroside sulfotransferase is induced by PPAR activation in mice

PPAR Res. (2012), Article 174932, [10.1155/2012/174932](https://doi.org/10.1155/2012/174932)

2012

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Knuckles and Bühler, 2018

P. Knuckles, M. Bühler

Adenosine methylation as a molecular imprint defining the fate of RNA

FEBS Lett., 592 (17) (2018), pp. 2845-2859, [10.1002/1873-3468.13107](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Kolumam et al., 2005

G.A. Kolumam, S. Thomas, L.J. Thompson, J. Sprent, K. Murali-Krishna

Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection

J. Exp. Med., 202 (5) (2005), Article 637650, [10.1084/jem.20050821](#)

[Google Scholar](#)

Koo et al., 2010

J.W. Koo, S.J. Russo, D. Ferguson, E.J. Nestler, R.S. Duman

Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 107 (6) (2010), pp. 2669-2674, [10.1073/pnas.0910658107](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Kothandan et al., 2020

V.K. Kothandan, S. Kothandan, D.H. Kim, Y. Byun, Y.-K. Lee, I.-K. Park, S.R. Hwang

Crosstalk between stress granules, exosomes, tumour antigens, and immune cells: significance for cancer immunity

Vaccines, 8 (2) (2020), p. 172, [10.3390/vaccines8020172](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Kudla et al., 2006

G. Kudla, L. Lipinski, F. Caffin, A. Helwak, M. Zylicz

High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells

PLoS Biol., 4 (6) (2006), Article e180, [10.1371/journal.pbio.0040180](#)

[Google Scholar](#)

Kuwahara and Kusunoki, 2018

M. Kuwahara, S. Kusunoki

Mechanism and spectrum of anti-glycolipid antibody-mediated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Clin. Exper. Neuroimmunol., 9 (1) (2018), pp. 65-74, [10.1111/cen3.12452](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Kwok, 2021

H.F. Kwok

Review of COVID-19 vaccine clinical trials – A puzzle with missing pieces

Int. J. Biol. Sci., 7 (6) (2021), p. 1461

[CrossrefView in ScopusGoogle Scholar](#)

Kyriakopoulos and McCullough, 2021

A.M. Kyriakopoulos, P.A. McCullough

Synthetic mRNAs; their analogue caps and contribution to disease

Diseases, 9 (3) (2021), p. 57, [10.3390/diseases9030057](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Lanz . et al., 2010

T.V. Lanz, Z. Ding, P.P. Ho, J. Luo, A.N. Agrawal, H. Srinagesh, R. Axtell, H. Zhang, M. Platten, T. Wyss-Coray, L. Steinman

Angiotensin II sustains brain inflammation in mice via TGF-beta

J. Clin. Invest., 120 (8) (2010), pp. 2782-2794, [10.1172/JCI41709](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Lazarus et al., 2010

R. Lazarus, M. Klompas, S. Bernstein

Electronic Support for Public Health–Vaccine Adverse Event Reporting System (ESP: VAERS). Grant. Final Report, Grant ID:

R18 HS

(2010), p. 17045

[Google Scholar](#)

Lee et al., 2021

E.-J. Lee, D.B. Cines, T. Gernsheimer, C. Kessler, M. Michel, M.D. Tarantino, J.W. Semple, D.M. Arnold, B. Godeau, M.P. Lambert, J.B. Bussel

Thrombocytopenia following pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination

Am. J. Hematol., 96 (5) (2021), pp. 534-537, [10.1002/ajh.26132](#)

[Google Scholar](#)

Lemberger et al., 1994

T. Lemberger, B. Staels, R. Saladin, B. Desvergne, J. Auwerx, W. Wahli

Regulation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene by glucocorticoids

J. Biol. Chem., 269 (40) (1994), pp. 24527-24530, [10.1093/toxsci/kfn260](#)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Lensen et al., 2021

R. Lensen, M.G. Netea, F.R. Rosendaal

Hepatitis C virus reactivation following COVID-19 vaccination – A case report

Int. Med. Case Rep. J., 14 (2021), pp. 573-575, [10.2147/IMCRJ.S328482](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Letarov et al., 2021

A.V. Letarov, V.V. Babenko, E.E. Kulikov

Free SARS-CoV-2 spike protein S1 particles may play a role in the pathogenesis of COVID-19 infection

Biochemistry (Mosc.), 86 (3) (2021), pp. 257-261, [10.1134/S0006297921030032](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Leung and Amarasinghe, 2016

D.W. Leung, G.K. Amarasinghe

When your cap matters: structural insights into self vs non-self recognition of 5' RNA by immunomodulatory host proteins

Curr. Opin. Struct. Biol., 36 (2016), pp. 133-141, [10.1016/j.sbi.2016.02.001](#)

[View PDF](#)[View article](#)[Google Scholar](#)

Li et al., 2015

Y. Li, R. Huang, L. Wang, J. Hao, Q. Zhang, R. Ling, J. Yun

Micro RNA-762 promotes breast cancer cell proliferation and invasion by targeting IRF7 expression

Cell Prolif, 48 (6) (2015), pp. 643-649, [10.1111/cpr.12223](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Lindenmann, 1982

J. Lindenmann

From interference to interferon: a brief historical introduction

Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci., 299 (1094) (1982), pp. 3-6

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Liu et al., 2000

T. Liu, K.M. Khanna, X. Chen, D.J. Fink, R.L. Hendricks

CD8(+) T cells can block herpes simplex virus type 1 (HSV-1) reactivation from latency in sensory neurons

J. Exp. Med., 191 (9) (2000), pp. 1459-1466, [10.1084/jem.191.9.1459](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

1. Liu et al., 2021

J. Liu, J. Wang, J. Xu, H. Xia, Y. Wang, C. Zhang, W. Chen, H. Zhang, Q. Liu, R. Zhu, et al.

Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines

Cell Discov., 7 (1) (2021), p. 99, [10.1038/s41421-021-00329-3](#)

[View PDF](#)[View article](#)[Google Scholar](#)

Lladó et al., 2021

I. Lladó, A. Fernández-Bernáldez, P. Rodríguez-Jiménez

Varicella zoster virus reactivation and mRNA vaccines as a trigger. JAAD

Case Rep., 15 (2021), pp. 62-63, [10.1016/j.jcdr.2021.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2021.07.011)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Lu et al., 2019

Y. Lu, M. Harada, Y. Kamijo, T. Nakajima, N. Tanaka, E. Sugiyama, M. Kyogashima, F.J. Gonzalez, T. Aoyama

Peroxisome proliferator-activated receptor attenuates high-cholesterol diet-induced toxicity and pro-thrombotic effects in mice

Arch. Toxicol., 93 (1) (2019), Article 149161, [10.1007/s00204-018-2335-4](https://doi.org/10.1007/s00204-018-2335-4)

[Google Scholar](#)

MacFarlane et al., 2005

M. MacFarlane, S.L. Kohlhaas, M.J. Sutcliffe, M.J. Dyer, G.M. Cohen

TRAIL receptor-selective mutants signal to apoptosis via TRAIL-R1 in primary lymphoid malignancies

Cancer Res., 65 (24) (2005), pp. 11265-11270, [10.1158/0008-5472.CAN-05-2801](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2801)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Maleki, 2021

A. Maleki

COVID-19 recombinant mRNA vaccines and serious ocular inflammatory side effects: real or coincidence?

J. Ophthalmic Vis. Res., 16 (3) (2021), Article 490501, [10.18502/jovr.v16i3.9443](https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9443)

[Google Scholar](#)

Mann et al., 2021

R. Mann, S. Sekhon, S. Sekhon

Drug-induced liver injury after COVID-19 vaccine

Cureus, 13 (7) (2021), Article e16491, [10.7759/cureus.16491](https://doi.org/10.7759/cureus.16491)

[Google Scholar](#)

Marcus et al., 2006

J. Marcus, S. Honigbaum, S. Shroff, K. Honke, J. Rosenbluth, J.L. Dupree

Sulfatide is essential for the maintenance of CNS myelin and axon structure

Glia, 53 (4) (2006), pp. 372-381, [10.1002/glia.20292](https://doi.org/10.1002/glia.20292)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Martini and Guey, 2019

P.G.V. Martini, L.T. Guey

A new era for rare genetic diseases: messenger RNA therapy

Hum. Gene Ther., 30 (10) (2019), pp. 1180-1189, [10.1089/hum.2019.090](https://doi.org/10.1089/hum.2019.090)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Matsuoka et al., 1998

M. Matsuoka, K. Tani, S. Asano

Interferon-alpha-induced G1 phase arrest through upregulated expression of CDK inhibitors, p19Ink4D and p21Cip1 in mouse macrophages

Oncogene, 16 (1998), pp. 2075-2086, [10.1038/sj.onc.1201745](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201745)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Mauro and Chappell, 2014

V.P. Mauro, S.A. Chappell

A critical analysis of codon optimization in human therapeutics

Trends Mol. Med., 20 (11) (2014), pp. 604-613, [10.1016/j.molmed.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.09.003)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

McCarthy et al., 2017

C. McCarthy, A. Carrea, L. Diambra

Lladó et al., 2021

I. Lladó, A. Fernández-Bernáldez, P. Rodríguez-Jiménez

Varicella zoster virus reactivation and mRNA vaccines as a trigger. JAAD

Case Rep., 15 (2021), pp. 62-63, [10.1016/j.jcdr.2021.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2021.07.011)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Lu et al., 2019

Y. Lu, M. Harada, Y. Kamijo, T. Nakajima, N. Tanaka, E. Sugiyama, M. Kyogashima, F.J. Gonzalez, T. Aoyama

Peroxisome proliferator-activated receptor attenuates high-cholesterol diet-induced toxicity and pro-thrombotic effects in mice

Arch. Toxicol., 93 (1) (2019), Article 149161, [10.1007/s00204-018-2335-4](https://doi.org/10.1007/s00204-018-2335-4)

[Google Scholar](#)

MacFarlane et al., 2005

M. MacFarlane, S.L. Kohlhaas, M.J. Sutcliffe, M.J. Dyer, G.M. Cohen

TRAIL receptor-selective mutants signal to apoptosis via TRAIL-R1 in primary lymphoid malignancies

Cancer Res., 65 (24) (2005), pp. 11265-11270, [10.1158/0008-5472.CAN-05-2801](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2801)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Maleki, 2021

A. Maleki

COVID-19 recombinant mRNA vaccines and serious ocular inflammatory side effects: real or coincidence?

J. Ophthalmic Vis. Res., 16 (3) (2021), Article 490501, [10.18502/jovr.v16i3.9443](https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9443)

[Google Scholar](#)

Mann et al., 2021

R. Mann, S. Sekhon, S. Sekhon

Drug-induced liver injury after COVID-19 vaccine

Cureus, 13 (7) (2021), Article e16491, [10.7759/cureus.16491](https://doi.org/10.7759/cureus.16491)

[Google Scholar](#)

Marcus et al., 2006

J. Marcus, S. Honigbaum, S. Shroff, K. Honke, J. Rosenbluth, J.L. Dupree

Sulfatide is essential for the maintenance of CNS myelin and axon structure

Glia, 53 (4) (2006), pp. 372-381, [10.1002/glia.20292](https://doi.org/10.1002/glia.20292)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Martini and Guey, 2019

P.G.V. Martini, L.T. Guey

A new era for rare genetic diseases: messenger RNA therapy

Hum. Gene Ther., 30 (10) (2019), pp. 1180-1189, [10.1089/hum.2019.090](https://doi.org/10.1089/hum.2019.090)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Matsuoka et al., 1998

M. Matsuoka, K. Tani, S. Asano

Interferon-alpha-induced G1 phase arrest through upregulated expression of CDK inhibitors, p19Ink4D and p21Cip1 in mouse macrophages

Oncogene, 16 (1998), pp. 2075-2086, [10.1038/sj.onc.1201745](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201745)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Mauro and Chappell, 2014

V.P. Mauro, S.A. Chappell

A critical analysis of codon optimization in human therapeutics

Trends Mol. Med., 20 (11) (2014), pp. 604-613, [10.1016/j.molmed.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.09.003)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

McCarthy et al., 2017

C. McCarthy, A. Carrea, L. Diambra

Bicodon bias can determine the role of synonymous SNPs in human diseases

BMC Genom., 18 (1) (2017), p. 227, [10.1186/s12864-017-3609-6](https://doi.org/10.1186/s12864-017-3609-6)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

McKenzie et al., 1999

S.E. McKenzie, S.M. Taylor, P. Malladi, H. Yuhan, D.L. Cassel, P. Chien, E. Schwartz, A.D. Schreiber, S. Surrey, M.P. Reilly
The role of the human Fc receptor FcRIIA in the immune clearance of platelets: a transgenic mouse model

J. Immunol., 162 (1999), pp. 4311-4318

<http://www.jimmunol.org/content/162/7/4311>

[Crossref](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

McKernan et al., 2021

K. McKernan, A.M. Kyriakopoulos, P.A. McCullough

Differences in vaccine and SARS-CoV-2 replication derived mRNA: implications for cell biology and future disease

OSF Prepr. (2021), [10.31219/osf.io/bcsa6](https://doi.org/10.31219/osf.io/bcsa6)

November 26

[Google Scholar](#)

McLachlan et al., 2021

S. McLachlan, M. Osman, K. Dube, P. Chiketero, Y. Choi, N. Fenton

Analysis of COVID-19 vaccine death reports from the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database

Preprint (2021), [10.13140/RG.2.2.26987.26402](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26987.26402)

[Google Scholar](#)

Meyer et al., 2015

K.D. Meyer, D.P. Patil, J. Zhou, A. Zinoviev, M.A. Skabkin, O. Elemento, T.V. Pestova, S.-B. Qian, S.R. Jaffrey

5' UTR m(6)A promotes cap-independent translation

Cell, 163 (4) (2015), pp. 999-1010, [10.1016/j.cell.2015.10.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.012)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Mishra and Banerjea, 2021

R. Mishra, A.C. Banerjea

SARS-CoV-2 Spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia

Front. Immunol., 12 (2021), Article 656700, [10.3389/fimmu.2021.656700](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Mittal and Chaudhuri, 2009

M.K. Mittal, G. Chaudhuri

Abstracts: First AACR International Conference on Frontiers in Basic Cancer Research—Oct 8–11, 2009. Boston, MA (2009)

https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/23_Supplement/A16.short

[Google Scholar](#)

Mulligan et al., 2020

M.J. Mulligan, K.E. Lyke, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, K. Neuzil, V. Raabe, R. Bailey, K.A. Swanson, P. Li, K.

Koury, W. Kalina, D. Cooper, C. Fontes-Garfias, P.-Y. Shi, Ö. Türeci, K.R. Tompkins, E.E. Walsh, R. Frenck, A.R. Falsey, P.R.

Dormitzer, W.C. Gruber, U. Şahin, K.U. Jansen

Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults

Nature, 586 (7830) (2020), pp. 589-593, [10.1038/s41586-020-2639-4](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Mungoven et al., 2020

T.J. Mungoven, N. Meylakh, K.K. Marciszewski, V.G. Macefield, P.M. Macey, L.A. Henderson

Microstructural changes in the trigeminal nerve of patients with episodic migraine assessed using magnetic resonance imaging

J. Headache Pain, 21 (2020), p. 59, [10.1186/s10194-020-01126-1](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01126-1)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Musella et al., 2017

M. Musella, G. Manic, R. de Maria, I. Vitale, A. Sistigie

Type-I-interferons in infection and cancer: unanticipated dynamics with therapeutic implications

Oncolmmunology, 6 (5) (2017), Article e1314424, [10.1080/2162402X.2017.1314424](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1314424)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Nandha and Singh, 2012

R. Nandha, H. Singh

Renin angiotensin system: a novel target for migraine prophylaxis

Indian J. Pharmacol., 44 (2) (2012), Article 157160, [10.4103/0253-7613.93840](https://doi.org/10.4103/0253-7613.93840)

[Google Scholar](#)

National Cancer Institute, 2021

National Cancer Institute

BRCA gene mutations: cancer risk and genetic testing fact sheet

[online] Available at:

<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-other-cancers-are-linked-to-harmful-variants-in-brca1-and-brca2> (2021), Accessed 27th Nov 2021

[Google Scholar](#)

Nevzorova et al., 2019

T.A. Nevzorova, E.R. Mordakhanova, A.G. Daminova, A.A. Ponomareva, I.A. Andrianova, G.L. Minh, L. Rauova, R.L. Litvinov, J.W. Weisel

Platelet factor 4-containing immune complexes induce platelet activation followed by calpain-dependent platelet death

Cell Death Dis., 5 (2019), p. 106, [10.1038/s41420-019-0188-0](https://doi.org/10.1038/s41420-019-0188-0)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Olsthoorn, 2014

R.C. Olsthoorn

G-quadruplexes within prion mRNA: the missing link in prion disease?

Nucleic Acids Res., 42 (2014), pp. 9327-9333, [10.1093/nar/gku559](https://doi.org/10.1093/nar/gku559)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Orlandini von Niessen et al., 2019

A.G. Orlandini von Niessen, M.A. Poleganov, C. Rechner, A. Plaschke, L.M. Kranz, S. Fesser, M. Diken, M. Löwer, B. Vallazza, T. Beisert, et al.

Improving mRNA-based therapeutic gene delivery by expression-augmenting 3' UTRs identified by cellular library screening

Mol. Ther., 27 (4) (2019), pp. 824-836, [10.1016/j.ymthe.2018.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.011)

[View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar](#)

Otsuka et al., 2019

H. Otsuka, A. Fukao, Y. Funakami, K.E. Duncan, T. Fujiwara

Emerging evidence of translational control by AU-rich element-binding proteins

Front. Genet., 10 (2019), p. 332, [10.3389/fgene.2019.00332.g](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00332.g)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Oudit et al., 2009

G.Y. Oudit, Z. Kassiri, C. Jiang, P.P. Liu, S.M. Poutanen, J.M. Penninger, J. Butany

SARS coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS

Eur. J. Clin. Invest., 39 (7) (2009), Article 618625, [10.1111/j.1365-2362.2009.02153](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153)

[Google Scholar](#)

Ozaki and Nakagawara, 2011

T. Ozaki, A. Nakagawara

Role of p53 in cell death and human cancers

Cancers, 3 (1) (2011), pp. 994-1013, [10.3390/cancers3010994](https://doi.org/10.3390/cancers3010994)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Panier and Boulton, 2014

S. Panier, S.J. Boulton

Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus

Nat. Rev., 15 (2014), p. 9, [10.1038/nrm3719](#)

[Google Scholar](#)

Pardi et al., 2018

N. Pardi, M.J. Hogan, F.W. Porter, D. Weissman

mRNA vaccines - a new era in vaccinology

Nat. Rev. Drug Discov., 17 (4) (2018), pp. 261-279, [10.1038/nrd.2017.243](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Park et al., 2021

J.W. Park, P. Lagniton, Y. Liu, R.H. Xu

mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how

Int. J. Biol. Sci., 17 (6) (2021), pp. 1446-1460, [10.7150/ijbs.59233](#)

2021

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Passariello et al., 2021

M. Passariello, C. Vetrei, F. Amato, C. De Lorenzo

Interactions of spike-RBD of SARS-CoV-2 and platelet factor 4: new insights in the etiopathogenesis of thrombosis

Int. J. Mol. Sci., 22 (2021), p. 8562, [10.3390/ijms22168562](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Passegu and Ernst, 2009

E. Passegu, P.A. Ernst

IFN-alpha wakes up sleeping hematopoietic stem cells

Nat. Med., 15 (6) (2009), Article 612613, [10.1038/nm0609-612](#)

[Google Scholar](#)

Perricone et al., 2014

C. Perricone, F. Ceccarelli, G. Neshet, E. Borella, Q. Odeh, F. Conti, Y. Shoenfeld, G. Valesini

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases

Immunol. Res., 60 (2014), pp. 226-235, [10.1007/s12026-014-8597-x](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Psichogiou et al., 2021a

M. Psichogiou, A. Karabinis, G. Poulakou, A. Antoniadou, A. Kotanidou, D. Degiannis, I.D. Pavlopoulou, A. Chaidaroglou, S.

Roussos, E. Mastrogianni, et al.

Comparative immunogenicity of BNT162b2 mRNA vaccine with natural COVID-19 infection

Vaccines (Basel), 9 (9) (2021), p. 1017, [10.3390/vaccines9091017](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Psichogiou et al., 2021b

M. Psichogiou, M. Samarkos, N. Mikos, A. Hatzakis

Reactivation of Varicella zoster virus after vaccination for SARS-CoV-2

Vaccines, 9 (2021), p. 572, [10.3390/vaccines9060572](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Qiu and Ma, 2018

X.-K. Qiu, J. Ma

Alteration in microRNA-155 level correspond to severity of coronary heart disease

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 78 (3) (2018), pp. 219-223, [10.1080/00365513.2018.1435904](#)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Qiu et al., 2021

S. Qiu, J.P. Palavicini, J. Wang, N.S. Gonzalez, S. He, E. Dustin, C. Zou, L. Ding, A. Bhattacharjee, C.E. Van Skike, et al.

Adult-onset CNS myelin sulfatide deficiency is sufficient to cause Alzheimer's disease-like neuroinflammation and cognitive impairment

Mol. Neurodegener., 16 (2021), p. 64, [10.1186/s13024-021-00488-7](https://doi.org/10.1186/s13024-021-00488-7)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

R ö ltgen et al., 2022

K. Röltgen, S.C.A. Nielsen, O. Silva, S.F. Younes, M. Zaslavsky, C. Costales, F. Yang, O.F. Wirz, D. Solis, R.A. Hoh
Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination

Cell (2022), [10.1016/j.cell.2022.01.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018)

Jan 25; S0092-8674(22)00076-9. [Epub ahead of print]

[Google Scholar](#)

Rasmussen et al., 2021

S.A. Rasmussen, N.S. Abul-Husn, J.L. Casanova, M.J. Daly, H.L. Rehm, M.F. Murray

The intersection of genetics and COVID-19 in 2021: preview of the 2021 Rodney Howell Symposium

Genet. Med., 23 (6) (2021), pp. 1001-1003, [10.1038/s41436-021-01113-0](https://doi.org/10.1038/s41436-021-01113-0)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Ratajczak and Ratajczak, 2016

M.Z. Ratajczak, J. Ratajczak

Horizontal transfer of RNA and proteins between cells by extracellular microvesicles: 14 years later

Clin. Transl. Med., 5 (2016), p. 7, [10.1186/s40169-016-0087-4](https://doi.org/10.1186/s40169-016-0087-4)

[Google Scholar](#)

Rhea et al., 2021

E.M. Rhea, A.F. Logsdon, K.M. Hanse, L.M. Williams, M.J. Reed, K.K. Baumann, S.J. Holden, J. Raber, W.A. Banks, M.A. Erickson

The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice

Nat. Neurosci., 24 (2021), pp. 368-378, [10.1038/s41593-020-00771-8](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Rodrigues Figueiredo et al., 2016

R. Rodrigues Figueiredo, A. Aparecida Azevedo, N. De Oliveira Penido

Positive association between tinnitus and arterial hypertension

Front. Neurol., 7 (2016), p. 171, [10.3389/fneur.2016.00171](https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00171)

[Google Scholar](#)

Rodriguez-Perez et al., 2015

A.I. Rodriguez-Perez, A. Borrajo, J. Rodriguez-Pallares, M.J. Guerra, J.L. Labandeira-Garcia

Interaction between NADPH-oxidase and Rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation

Glia, 63 (2015), p. 466e482, [10.1002/glia.22765](https://doi.org/10.1002/glia.22765)

[Google Scholar](#)

Rose, 2021

J. Rose

Critical appraisal of VAERS pharmacovigilance: is the U.S. vaccine adverse events reporting system (VAERS) a Functioning pharmacovigilance system?

Sci. Publ. Health Pol. the Law, 3 (2021), pp. 100-129

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Rouleau et al., 2017

S. Rouleau, J.S. Glouzon, A. Brumwell, M. Bisailon, J.P. Perreault

3' UTR G-quadruplexes regulate miRNA binding

RNA, 23 (8) (2017), pp. 1172-1179, [10.1261/rna.060962.117](https://doi.org/10.1261/rna.060962.117)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Rouleau et al., 2018

S.G. Rouleau, J.-M. Garant, F. Balduc, M. Bisailon, J.-P. Perreault

G-Quadruplexes influence pri-microRNA processing

RNA Biol., 15 (2) (2018), pp. 198-206, [10.1080/15476286.2017.1405211](https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1405211)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Rusk, 2008

N. Rusk

When microRNAs activate translation

Nat. Methods, 5 (2008), pp. 122-123, [10.1038/nmeth0208-122a](https://doi.org/10.1038/nmeth0208-122a)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Ruther et al., 1998

U. Ruther, C. Nunnensiek, H.A. Muller, H. Bader, U. May, P. Jipp

Interferon alpha (IFN alpha 2a) therapy for herpes virus-associated inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease)

Hepato-Gastroenterology, 45 (21) (1998), pp. 691-699, [10.1111/j.1348-0421.1999.tb03365.x](https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1999.tb03365.x)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Sakai et al., 1998

Y. Sakai, S. Ohga, Y. Tonegawa, H. Takada, F. Nakao, H. Nakayama, T. Aoki, S. Yamamori, T. Hara

Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection: potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease

J. Pediatr. Hematol. Oncol., 20 (4) (1998), pp. 342-346

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Sayers, 2011

T.J. Sayers

Targeting the extrinsic apoptosis signaling pathway for cancer therapy

Cancer Immunol. Immunother., 60 (8) (2011), pp. 1173-1180, [10.1007/s00262-011-1008-4](https://doi.org/10.1007/s00262-011-1008-4)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Schmidt et al., 2021

N. Schmidt, C.A. Lareau, H. Keshishian, S. Ganskih, C. Schneider, T. Hennig, R. Melanson, S. Werner, Y. Wei, M. Zimmer, et al.

The SARS-CoV-2 RNA-protein interactome in infected human cells

Nat. Microbiol., 6 (3) (2021), pp. 339-353, [10.1038/s41564-020-00846-z](https://doi.org/10.1038/s41564-020-00846-z)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Schneider et al., 2014

W.M. Schneider, M.D. Chevillotte, C.M. Rice

Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses

Anni. Rev. Immunol., 32 (2014), pp. 513-545

[CrossrefView in ScopusGoogle Scholar](#)

Sekiguchi et al., 2021

K. Sekiguchi, N. Watanabe, N. Miyazaki, K. Ishizuchi, C. Iba, Y. Tagashira, S. Uno, M. Shibata, N. Hasegawa, R. Takemura, et al.

Incidence of headache after COVID-19 vaccination in patients with history of headache: a cross-sectional study

Cephalalgia (2021), Article 3331024211038654, [10.1177/03331024211038654](https://doi.org/10.1177/03331024211038654)

[Epub ahead of print

[Google Scholar](#)

Seneff and Nigh, 2021

S. Seneff, G. Nigh

Worse than the disease? Reviewing some possible unintended consequences of the mRNA vaccines against COVID-19

IJVTPr, 2 (1) (2021), pp. 38-79

[CrossrefGoogle Scholar](#)

Shabalina et al., 2013

S.A. Shabalina, N.A. Spiridonov, A. Kashina

Sounds of silence: synonymous nucleotides as a key to biological regulation and complexity

Nucleic Acids Res., 41 (4) (2013), pp. 2073-2094, [10.1093/nar/gks1205](https://doi.org/10.1093/nar/gks1205)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Shatsky et al., 2018

I.N. Shatsky, I.M. Terenin, V.V. Smirnova, D.E. Andreev

Cap-independent translation: what's in a name?

Trends Biochem. Sci., 43 (11) (2018), pp. 882-895, [10.1016/j.tibs.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.04.011)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Shaw et al., 2002

G. Shaw, S. Morse, M. Ararat, F.L. Graham

Preferential transformation of human neuronal cells by human adenoviruses and the origin of HEK 293 cells

Faseb. J., 16 (8) (2002), pp. 869-871, [10.1096/fj.01-0995fje](https://doi.org/10.1096/fj.01-0995fje)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Shitrit et al., 2021

P. Shitrit, N.S. Zuckerman, O. Mor, B.-S. Gottesman, M. Chowers

Nosocomial outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant in a highly vaccinated population, Israel, July 2021

Euro Surveill., 26 (39) (2021), Article 2100822, [10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100822](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100822)

[Google Scholar](#)

Shrotri et al., 2021

M. Shrotri, A.M. Navaratnam, V. Nguyen, T. Byrne, C. Geismar, E. Fragaszy, S. Beale, W.L.E. Fong, P. Patel, J. Kovar, et al.

Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1

Lancet, 398 (10298) (2021), pp. 385-387

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Simone et al., 2021

A. Simone, J. Herald, A. Chen

Acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination in adults aged 18 years or older

JAMA Intern. Med., 181 (12) (2021), pp. 1668-1670, [10.1001/jamainternmed.2021.5511](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5511)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Small and Olson, 2011

E.M. Small, E.N. Olson

Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology

Nature, 469 (7330) (2011), pp. 336-342, [10.1038/nature09783](https://doi.org/10.1038/nature09783)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Sola et al., 2015

I. Sola, F. Almazán, S. Zúñiga, L. Enjuanes

Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses

Ann. Rev. Virol., 2 (1) (2015), pp. 265-288, [10.1146/annurev-virology-100114-055218](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055218)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Solis et al., 2006

M. Solis, D. Goubau, R. Romieu-Mourez, P. Genin, A. Civas, J. Hiscott

Distinct functions of IRF-3 and IRF-7 in IFN-alpha gene regulation and control of anti-tumor activity in primary macrophages

Biochem. Pharmacol., 72 (11) (2006), pp. 1469-1476, [10.1016/j.bcp.2006.06.002](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.06.002)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Spiegel et al., 2020

J. Spiegel, S. Adhikari, S. Balasubramanian

The structure and function of DNA G-quadruplexes

Trend. Chem., 2 (2) (2020), pp. 123-136, [10.1016/j.trechm.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.07.002)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Stertz and Hale, 2021

S. Stertz, B.G. Hale

Interferon system deficiencies exacerbating severe pandemic virus infections

Trends Microbiol., 29 (11) (2021), pp. 973-982, [10.1016/j.tim.2021.03.001](#)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Suberbielle et al., 2015

E. Suberbielle, B. Djukic, M. Evans, D.H. Kim, P. Taneja, X. Wang, M. Finucane, J. Knox, K. Ho, N. Devidze, et al.

DNA repair factor BRCA1 depletion occurs in Alzheimer brains and impairs cognitive function in mice

Nat. Commun., 6 (2015), p. 8897, [10.1038/ncomms9897](#)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Subramanian and Kumar, 2947

Subramanian, S.V.; Kumar, A. Increases in COVID-19 are unrelated to levels of vaccination across 68 countries and 2947 counties in the United States. Eur. J. Epidemiol. 2021, 1-4. doi: 10.1007/s10654-021-00808-7.

[Google Scholar](#)

Sundstedt et al., 2008

A. Sundstedt, M. Celander, G. Hedlund

Combining tumor-targeted superantigens with interferon-alpha results in synergistic anti-tumor effects

Int. Immunopharm., 8 (3) (2008), pp. 442-452, [10.1016/j.intimp.2007.11.006](#)

2008

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Svitkin et al., 2005

U.V. Svitkin, B. Herdy, M. Costa-Mattioli, A.-C. Gingras, B. Raught, N. Sonenberg

Eukaryotic translation initiation factor 4E availability controls the switch between cap-dependent and internal ribosomal entry site-mediated translation

Mol. Cell Biol., 25 (23) (2005), pp. 10556-10565, [10.1128/MCB.25.23.10556-10565.2005](#)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Takaoka et al., 2008

A. Takaoka, T. Tamura, T. Taniguchi

Interferon regulatory factor family of transcription factors and regulation of oncogenesis

Cancer Sci., 99 (3) (2008), pp. 467-478, [10.1111/j.1349-7006.2007.00720](#)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Testa, 2010

U. Testa

TRAIL/TRAIL-R in hematologic malignancies

J. Cell. Biochem., 110 (1) (2010), pp. 21-34, [10.1002/jcb.22549](#)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Tetz and Tetz, 2022

G. Tetz, V. Tetz

Prion-like domains in spike protein of SARS-CoV-2 differ across its variants and enable changes in affinity to ACE2

Microorganisms, 10 (2022), p. 280, [10.3390/microorganisms10020280](#)

[View in Scopus](#)[View in Google Scholar](#)

Tian et al., 2018

W.-L. Tian, R. Guo, F. Wang, Z.-X. Jiang, P. Tang, Y.-M. Huang, L. Sun

The IRF9-SIRT1-P53 axis is involved in the growth of human acute myeloid leukemia

Exp. Cell Res., 365 (2018), pp. 185-193, [10.1016/j.yexcr.2018.02.036](#)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Google Scholar](#)

Timmers et al., 2021

L.F.S.M. Timmers, J.V. Peixoto, R.G. Ducati, J.F.R. Bachega, L. de Mattos Pereira, R.A. Caceres, F. Majolo, G.L. da Silva, D.B. Anton, O.A. Dellagostin, J.A.P. Henriques, L.L. Xavier, M.I. Goettert, S. Laufer
SARS-CoV-2 mutations in Brazil: from genomics to putative clinical conditions
Sci. Rep., 11 (2021), p. 11998, [10.1038/s41598-021-91585-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-91585-6)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Tronvik et al., 2003

E. Tronvik, L.J. Stovner, G. Helde, T. Sand, G. Bovim
Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor-blocker: a randomized controlled trial
JAMA, 289 (1) (2003), pp. 65-69, [10.1001/jama.289.1.65](https://doi.org/10.1001/jama.289.1.65)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Troya et al., 2021

J. Troya, P. Bastard, L. Planas-Serra, P. Ryan, M. Ruiz, M. de Carranza, J. Torres, A. Martinez, L. Abel, J.-L. Casanova, A. Pujol
Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in >10% of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain
J. Clin. Immunol., 41 (2021), Article 914922, [10.1007/s10875-021-01036-0](https://doi.org/10.1007/s10875-021-01036-0)

[Google Scholar](#)

Tsuno et al., 2009

T. Tsuno, J. Mejido, T. Zhao, A. Morrow, K.C. Zoon
IRF9 is a key factor for eliciting the antiproliferative activity of IFN- α
J. Immunother., 32 (8) (2009), p. 803, [10.1097/CJI.0b013e3181ad4092](https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181ad4092)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Uranaka et al., 2021

T. Uranaka, A. Kashio, R. Ueha, T. Sato, H. Bing, G. Ying, M. Kinoshita, K. Kondo, T. Yamasoba
Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue, and the implications for SARS-CoV-2 infection
Laryngoscope, 131 (6) (2021), pp. E2013-E2017, [10.1002/lary.29324](https://doi.org/10.1002/lary.29324)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Vaers Home, 2021

Vaers Home

VAERS

n.d.). Retrieved December 5, 2021, from

<https://vaers.hhs.gov/data/dataguide.html>

[Google Scholar](#)

van der Wijst et al., 2021

M.G.P. van der Wijst, S.E. Vazquez, G.C. Hartoularos, P. Bastard, T. Grant, R.> Bueno, D.S. Lee, J.R. Greenland, Y. Sun, R. Perez, et al.

Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19
Sci. Transl. Med., 13 (612) (2021), Article eabh2624, [10.1126/scitranslmed.abh2624](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abh2624)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Van Lint et al., 2015

S. Van Lint, D. Renmans, K. Broos, H. Dewitte, I. Lentacker, C. Heirman, K. Breckpot, K. Thielemans
The ReNAissanCe of mRNA-based cancer therapy
Expert Rev. Vaccines, 14 (2) (2015), pp. 235-251, [10.1586/14760584.2015.957685](https://doi.org/10.1586/14760584.2015.957685)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Vanderlugt and Miller, 2002

C.L. Vanderlugt, S.D. Miller

Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy
Nat. Rev. Immunol., 2 (2002), pp. 85-95, [10.1038/nri724](https://doi.org/10.1038/nri724)

[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Verma et al., 2021

A.K. Verma, K.J. Lavine, C.-Y. Lin

Myocarditis after covid-19 mRNA vaccination

NEJM, 385 (2021), pp. 1332-1334, [10.1056/NEJMc2109975](https://doi.org/10.1056/NEJMc2109975)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Verweij et al., 2015

M.C. Verweij, M. Wellish, T. Whitmer, D. Malouli, M. Lapel, S. Jonjić, J.G. Haas, V.R. DeFilippis, R. Mahalingam, K. Früh
Varicella viruses inhibit interferon-stimulated JAK-STAT signaling through multiple mechanisms

PLoS Pathog., 11 (5) (2015), Article e1004901, [10.1371/journal.ppat.1004901](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004901)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Wang et al., 2013

X.-A. Wang, R. Zhang, D. Jiang, W. Deng, S. Zhang, S. Deng, J. Zhong, T. Wang, L.-H. Zhu, L. Yang, et al.

Interferon regulatory factor 9 protects against hepatic insulin resistance and steatosis in male mice

Hepatology, 58 (2) (2013), pp. 603-616, [10.1002/hep.26368](https://doi.org/10.1002/hep.26368)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Wang et al., 2017a

H. Wang, H. Hu, K. Zhang

Overview of interferon: characteristics, signaling and anti-cancer effect

Arch. Biotechnol. Biomed., 1 (2017), pp. 1-16

[Google Scholar](#)

Wang et al., 2017b

C. Wang, C. Zhang, L. Liu, X. A, B. Chen, Y. Li, J. Du

Macrophage-derived mir-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury

Mol. Ther., 25 (1) (2017), pp. 192-204, [10.1016/j.ymthe.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.09.001)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Wang et al., 2020a

N. Wang, Y. Zhan, L. Zhu, Z. Hou, F. Liu, P. Song, F. Qiu, X. Wang, X. Zou, D. Wan, et al.

Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients

Cell Host Microbe, 28 (3) (2020), pp. 455-464, [10.1016/j.chom.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005)

e2

[Google Scholar](#)

Wang et al., 2020b

Y. Wang, T. Nakajima, F.J. Gonzalez, N. Tanaka

PPARs as metabolic regulators in the liver: lessons from liver-specific PPAR-null mice

Int. J. Mol. Sci., 21 (2020), p. 2061, [10.3390/ijms21062061](https://doi.org/10.3390/ijms21062061)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Wang et al., 2021

E. Wang, R. Thombre, Y. Shah, R. Latanich, J. Wang

G-Quadruplexes as pathogenic drivers in neurodegenerative disorders

Nucleic Acids Res., 49 (9) (2021), pp. 4816-4830, [10.1093/nar/gkab164](https://doi.org/10.1093/nar/gkab164)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Wei et al., 2021

H. Wei, Q. Chen, L. Lin, C. Sha, T. Li, Y. Liu, X. Yin, Y. Xu, L. Chen, W. Gao, Y. Li, X. Zhu

Regulation of exosome production and cargo sorting

Int. J. Biol. Sci., 17 (1) (2021), pp. 163-177, [10.7150/ijbs.53671](https://doi.org/10.7150/ijbs.53671)

[Google Scholar](#)

Weikert . et al., 2002

U. Weikert, U. Kühl, H.-P. Schultheiss, U. Rauch

Platelet activation is increased in patients with cardiomyopathy: myocardial inflammation and platelet reactivity

Platelets, 13 (8) (2002), pp. 487-491, [10.1080/0953710021000057857](https://doi.org/10.1080/0953710021000057857)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Weiner et al., 2019

J. Weiner, D. Lewis, J. Maertzdorf, H. Mollenkopf, C. Bodinham, K. Pizzoferro, C. Linley, A. Greenwood, A. Mantovani, B.

Bottazzi, P. Denoel, G. Leroux-Roels, K. Kester, I. Jónsdóttir, R.A. van den Berg, S. Kaufmann, G. Del Giudice

Characterization of potential biomarkers of reactogenicity of licensed antiviral vaccines: randomized controlled clinical trials conducted by the BIOVACSAFE consortium

Sci. Rep., 9 (1) (2019), p. 20362, [10.1038/s41598-019-56994-8](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56994-8)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Weldon et al., 2018

C. Weldon, J.G. Dacanay, V. Gokhale, P.V.L. Boddupally, I. Behm-Ansmant, G.A. Burley, C. Branlant, L.M. Hurley, C.

Dominguez, I.C. Eperon

Specific G-quadruplex ligands modulate the alternative splicing of Bcl-X

Nucleic Acids Res., 46 (2) (2018), pp. 886-896, [10.1093/nar/gkx1122](https://doi.org/10.1093/nar/gkx1122)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Williams et al., 2020

G.D. Williams, N.S. Gokhale, D.L. Snider, S.M. Horner

The mRNA cap 2'-O-methyltransferase CMTR1 regulates the expression of certain interferon-stimulated genes

mSphere, 5 (3) (2020), [10.1128/mSphere.00202-20](https://doi.org/10.1128/mSphere.00202-20)

e00202-e00220

[Google Scholar](#)

Wisnewski et al., 2021

A.V. Wisnewski, J. Campillo Luna, C.A. Redlich

Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines

PLoS One, 16 (6) (2021), Article e0249499, [10.1371/journal.pone.0249499](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249499)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Wrapp et al., 2020

D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett, J.A. Goldsmith, C.L. Hsieh, O. Abiona, B.S. Graham, J.S. McLellan

Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation

Science, 367 (6483) (2020), pp. 1260-1263, [10.1126/science.abb2507](https://doi.org/10.1126/science.abb2507)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Xia, 2021

X. Xia

Detailed dissection and critical evaluation of the Pfizer/BioNTech and Moderna mRNA vaccines

Vaccines, 9 (2021), p. 734, [10.3390/vaccines9070734](https://doi.org/10.3390/vaccines9070734)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Yahi et al., 2021

N. Yahi, H. Chahinian, J. Fantini

Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination?

J. Infect., 83 (5) (2021), pp. 607-635, [10.1016/j.jinf.2021.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.010)

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Yang et al., 2020

C. Yang, Y. Hu, B. Zhou, Y. Bao, Z. Li, C. Gong, H. Yang, S. Wang, Y. Xiao

The role of m6A modification in physiology and disease

Cell Death Dis., 11 (2020), p. 960, [10.1038/s41419-020-03143-z](https://doi.org/10.1038/s41419-020-03143-z)

[Google Scholar](#)

Yoshikawa et al., 2019

F.S. Yoshikawa, F.M. Teixeira, M.N. Sato, L.M. Oliveira

Delivery of microRNAs by extracellular vesicles in viral infections: could the news be packaged?

Cells, 8 (6) (2019), p. 611, [10.3390/cells8060611](https://doi.org/10.3390/cells8060611)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Yu et al., 2016

X. Yu, M. Odenthal, J.W.U. Fries

Exosomes as miRNA carriers: formation–function–future

Int. J. Mol. Sci., 17 (2016), p. 2028, [10.3390/ijms17122028](https://doi.org/10.3390/ijms17122028)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Zaccara et al., 2019

S. Zaccara, R.J. Ries, S.R. Jaffrey

Reading, writing and erasing mRNA methylation

Nat. Rev., 20 (2019), pp. 608-624, [10.1038/s41580-019-0168-5](https://doi.org/10.1038/s41580-019-0168-5)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Zakaria et al., 2021

Z. Zakaria, N.A. Sapiai, A.R. Izaini Ghani

Cerebral venous sinus thrombosis 2 weeks after the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine

Acta Neurochir., 163 (8) (2021), pp. 2359-2362, [10.1007/s00701-021-04860-w](https://doi.org/10.1007/s00701-021-04860-w)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Zhang and Powell, 2005

J. Zhang, S.N. Powell

The role of the BRCA1 tumor suppressor in DNA double-strand break repair

Mol. Cancer Res., 3 (10) (2005), pp. 531-539, [10.1158/1541-7786.MCR-05-0192](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-05-0192)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Zhang et al., 2016

W. Zhang, J. Luo, F. Yang, Y. Wang, Y. Yin, A. Strom, J.Å. Gustafsson, X. Guan

BRCA1 inhibits AR-mediated proliferation of breast cancer cells through the activation of SIRT1

Sci. Rep., 6 (2016), p. 22034, [10.1038/srep22034](https://doi.org/10.1038/srep22034)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Zhang et al., 2020

R. Zhang, K. Xiao, Y. Gu, H. Liu, X. Sun

Whole genome identification of potential G-quadruplexes and analysis of the G-quadruplex binding domain for SARS-CoV-2

Front. Genet., 11 (2020), Article 587829, [10.3389/fgene.2020.587829](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.587829)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Zhao et al., 2017

Y. Zhao, W. Chen, W. Zhu, H. Meng, J. Chen, J. Zhang

Overexpression of interferon regulatory factor 7 (IRF7) reduces bone metastasis of prostate cancer cells in mice

Oncol. Res., 25 (4) (2017), p. 511, [10.3727/096504016X14756226781802](https://doi.org/10.3727/096504016X14756226781802)

[Google Scholar](#)

Zhou et al., 2013

M. Zhou, J. Guo, J. Cha, M. Chae, S. Chen, J.M. Barral, M.S. Sachs, Y. Liu

Non-optimal codon usage affects expression, structure and function of clock protein FRQ

Nature, 495 (7439) (2013), pp. 111-115, [10.1038/nature11833](https://doi.org/10.1038/nature11833)

[Google Scholar](#)

Zin Tun et al., 2021

G.S. Zin Tun, D. Gleeson, A. Al-Joudeh, A. Dube

Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed

J. Hepatol. (2021), [10.1016/j.jhep.2021.09.031](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.031)

Oct 5. [Epub ahead of print]

[View at publisher](#)

[Google Scholar](#)

Zitvogel et al., 2015

L. Zitvogel, L. Galluzzi, O. Kepp, M.J. Smyth, G. Kroemer

Type I interferons in anticancer immunity

Nat. Rev. Immunol., 15 (7) (2015), pp. 405-414, [10.1038/nri3845](https://doi.org/10.1038/nri3845)

[View at publisher](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Zoll et al., 2009

J. Zoll, S. Erkens Hulshof, K. Lanke, F. Verduyn Lunel, W.J. Melchers, E. Schoondermark-van de Ven, M. Roivainen, J.M.

Galama, F.J. van Kuppeveld

Saffold virus, a human Theiler's-like cardiovirus, is ubiquitous and causes infection early in life

PLoS Pathog., 5 (5) (2009), Article e1000416, [10.1371/journal.ppat.1000416](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000416)

[View at publisher](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)