

COVID-19 遺伝子ワクチンによって誘発される 終末分化組織における自己免疫性炎症反応*

Review Article

Autoimmune inflammatory reactions triggered by the COVID-19 genetic vaccines in terminally differentiated tissues

Panagis Polykretis, Alberto Donzelli, Janci C. Lindsay, David Wiseman,
Anthony M. Kyriakopoulos, Michael Mörz, Paolo Bellavite, Masanori Fukushima,
Stephanie Seneff & Peter A. McCullough

Article: 2259123 | Received 22 May 2023, Accepted 10 Sep 2023, Published online: 14 Sep 2023
<https://doi.org/10.1080/08916934.2023.2259123>

訳 MediTRANS

抄録

SARS-CoV-2の感染拡大を受けて、世界的なパンデミックが宣言された。COVID-19ワクチンの無差別接種対象年齢群が拡大され、COVID-19による重篤な合併症のリスクが最小限に抑えられた自然な免疫を有する個人も接種対象に含まれるようになった。免疫組織病理学的に得られた確かなエビデンスから、COVID-19の遺伝子ワクチンは体内に広く分布し、注射部位から遠く離れた終末分化組織に影響を及ぼす可能性があることが実証されている。その中には心臓と脳が含まれており、これらの組織ではスパイクタンパク質が *in situ* で産生され、強い自己免疫学的炎症反応が惹起される可能性がある。非自己抗原を合成する全てのヒト細胞は必然的に免疫系の標的となるという事実のために、またヒトの体は厳密に区画化された系ではないため、どの組織が傷害されるかを正確に決定するために正確な薬物動態および薬力学試験が必要である。したがって、本稿の目的は、COVID-19に対する遺伝子ワクチンの生体内分布研究と年齢層別の合理的な被害-便益評価 (harm-benefit assessment) が極めて重要であることに対して、科学界と規制当局の注意を喚起することである。

Key words

COVID-19 genetic vaccines, spike protein, antigen presentation, autoimmunity, histopathology, immunohistochemistry

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2024 ; 51 (3) : 523-35.

* 本翻訳の原本は Open Access であり、書誌情報は以下である。翻訳については本翻訳記事の後の「付記」を参照。Polykretis P, Donzelli A, Lindsay JC, Wiseman D, Kyriakopoulos AM, Mörz M, Bellavite P, Fukushima M, Seneff S, McCullough PA. Autoimmune inflammatory reactions triggered by the COVID-19 genetic vaccines in terminally differentiated tissues. *Autoimmunity*. 2023 Dec;56(1):2259123. doi: 10.1080/08916934.2023.2259123. PMID: 37710966.

1. はじめに

SARS-CoV-2の感染拡大を受けて、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は世界的なパンデミック (世界的大流行) を宣言した。WHOの事務局長は2023年5月5日、公衆衛生上の緊急事態の終了を宣言したが、この宣言はCOVID-19がもはや世界的な脅威ではなくなったことを意味するものではないと強調した¹⁾。このアウトブレイクに対する世界的な対応では、新しい遺伝子プラットフォームを用いた集団および無差別のワクチン接種に焦点が当てられた。市場への導入を促進するために緊急規制経路を発動したこと、および従来のワクチン (不活化または弱毒化ウイルスに基づく) に対する国民の固有の信頼によって、安全性と有効性に関する規制基準が引き下げられ、薬物や遺伝子治療に典型的な重要な薬力学試験、薬物動態試験、遺伝毒性試験を回避することが容易になった。そのため、ヒトにおける体内分布や生物学的持続性に関するデータが不足していたにもかかわらず数十億人がワクチン接種を受け、これらのデータは、数十億回の接種が行われた後、独立した研究または情報開示の自由 (Freedom of Information disclosure) によって初めて得られたのである。遺伝子ワクチンが開発され、製造され、発売された速度は、より大きな利益のために世界各国の政府と協力して取り組んだ製薬業界の科学的手腕によって可能になった成果として一般に知られるようになったが、最近退職したPfizer社のワクチン研究開発部門の責任者であったKathrin Jansen博士の言葉を借りれば、「私たちはまだ飛行機を製造している間にそれを飛ばしてしまった」²⁾。この「成果」には科学的な軽率さが関係しており、安全シグナル、ワクチンの否定的有効性および免疫回避のエビデンスが蓄積され続ける中で、この軽率さについては一層の精査が必要である。

このレビュー稿の背景にある理論的根拠は、COVID-19に対する遺伝子ワクチンによって示さ

れるオフターゲット分布という重大な問題に対処することであり、特に病理組織学的検査で得られた免疫組織化学所見に焦点を当てている。実際、最近の決定的な病理組織学的エビデンスから、SARS-CoV-2に対する遺伝子ワクチンは注射部位を越えて分布することが示されており、重度の症候性損傷を受けやすい終末分化組織が関与している可能性がある。科学的エビデンスの合理的かつバイアスのない評価に基づき、利益相反がないことを宣言することで、ワクチン接種の安全性に関して深刻な懸念を表明する。特に、ワクチン接種による理論上のベネフィットがごくわずかである若年層および生来免疫のある人に対しては懸念を表明する。実際、前者は感染による致死率が非常に低く³⁾、後者は自然免疫によって再感染や重症COVID-19に対する防御力が高か⁴⁾。したがって、本稿の目的は、薬物動態学および薬力学的研究ならびに年齢層別の合理的な被害-便益評価 (harm-benefit assessment) が絶対的に必要であることに対して、科学界および規制当局の注意を喚起することである。

2. 遺伝子ワクチンによる予防接種の機序

現在COVID-19の遺伝子ワクチンを推奨している多くの医師や科学者は、重要な免疫学的機序を見過ごし、自己免疫への影響を過小評価している可能性がある。暗にこの事実を危険と関連付けることはできないが、Pfizer社でさえ、自社のワクチンがどのように作用するかを完全には理解していない。Senior Vice President for Vaccine Clinical R&DのDr. William Gruberは、2022年6月15日に開催されたFDAのVRBPAC meetingで次のように述べた：「我々は、免疫応答を引き起こすという点でワクチンが作用する仕組みの性質を完全には理解していない」⁵⁾。米国およびEUで緊急使用が承認されているCOVID-19に対する遺伝子ワクチンは、mRNA (ヌクレオシド修飾) ワクチン (Pfizer/BioNTech社およびModerna社が製造)

とアデノウイルスベクターワクチン (AstraZeneca 社および J&J/Janssen 社が製造) である^{6,7)}。これらのワクチンには、ヒト宿主細胞の機構を乗っ取って SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を合成し、それを免疫原として細胞表面に提示する遺伝情報が含まれている^{8~10)}。最も可能性が高いのは、スパイクタンパク質がリボソームによって翻訳されると、ゴルジ体で処理され、次の2つの方法で免疫系に提示されるということである：i) タンパク質全体 (細胞膜上に提示され、B細胞およびヘルパー T細胞に認識される)；および/または ii) タンパク質断片 (主要組織適合抗原複合体 I [MHC I] に結合)^{8,9,11)}。

すべての有核細胞は膜上に MHC I を提示し、細胞内タンパク質のプロテアソームによる分解に由来する内因性抗原を CD8+T リンパ球に提示する^{12~14)}。この機序により、免疫系は全ての有核細胞のタンパク質合成活性をモニターすることができ、細胞が変異タンパク質、ウイルスタンパク質および/または非自己タンパク質を産生しているかどうかを同定することができる。MHC II は、全身で貪食された外因性抗原の断片を CD4+T リンパ球に提示するが、これはプロフェッショナル抗原提示細胞 (professional antigen-presenting cell: APC) の細胞膜上に認められる^{12,13)}。免疫系がウイルス抗原を異物と認識すると、炎症反応が惹起され、抗原提示細胞が死滅する^{12,13)}。したがって、ヒト細胞にウイルスタンパク質の合成を誘導することによる遺伝子ワクチンは、本質的に T細胞を介した自己免疫反応に依存して免疫応答を惹起する。

3. 注射部位を越えた体内分布

ウイルスタンパク質を合成するすべての細胞が免疫系から脅威と認識されて死滅することを考慮すると¹¹⁾、遺伝子ワクチンの生体内分布を正確に把握することが極めて重要となる。正確な薬物動態および薬力学評価の必要性を指摘した著者もいる^{11,15~18)}。しかし、欧州医薬品庁 (European

Medicines Agency: EMA) の方針によれば、薬物動態試験は医薬品の安全性評価の基本的要素であるにもかかわらず、一般にワクチンには必須ではない¹⁶⁾。したがって、これらのプラットフォームを「従来のワクチン」として分類することで、そのような評価を省略することが可能になった^{16,19)}。「従来のワクチン」であっても、免疫プロセス全体を通じて免疫系が自身の細胞を標的とするようになる可能性があることはよく知られている。しかし、遺伝子ワクチンと「従来のワクチン」との間には、いくつかの大きな違いがある。「従来のワクチン」については、生体内分布の評価は「一般的に必要」ではない。Polykretis と McCullough による書簡で述べられているように、不活化または不活化されたウイルスをベースとするワクチンでは、主にウイルス粒子を貪食してウイルス抗原を免疫系に提示する APC への提示が行われる²⁰⁾。このような細胞は、絶えず入れ替わりながら、生体内でこの特定の機能を果たしており、ある意味消耗品である。弱毒化ウイルスに基づくワクチンに関しては、毒性が弱く、免疫反応を引き起こすために少数のヒト細胞に感染する結果となる。

日本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が最初に公表し、Pfizer 社がラットを用いて実施し医薬品規制当局に提出された体内分布試験では、mRNA を含む脂質ナノ粒子 (LNP) が注射部位を越えて主に肝臓、副腎、脾臓、卵巣およびその他の組織に蓄積することが示された²¹⁾。前述の試験 (試験番号 185350) で得られた知見に基づき、放射性標識した LNP およびルシフェラーゼ modRNA を注射したラットで検討した生体内分布に関して、2021年2月19日付の EMA の Comirnaty (Pfizer/BioNTech 社) 評価報告書の47ページには、「50 µg の mRNA を 48 時間かけて筋肉内注射したときの血液、血漿および特定の組織への分布を測定した放射性標識データは、生物発光法よりも感度が高いと考えられ、生物発光法で観察されたものよりも広範な生体内分布パターンを示している。48 時間にわたり、注射部位からほとんどの組織への

分布が認められ、大部分の組織で低レベルの放射能が認められた¹⁰⁾。したがって、EMAは、ラットでは注射部位を越えた分布が生じており、「ほとんどの（選択された）組織」に分布していることを認識していた。さらに、遺伝子ワクチンが血中で存続する可能性を示したエビデンスもある；Fertigらは、ワクチンに結合した合成mRNAが注射後少なくとも2週間は血中にとどまることを発見した²²⁾。注目すべきことに、mRNAワクチン接種後に心筋炎を発症した小児および若年成人から採取した血液検体で、血中に遊離スパイクタンパク質の存在が明らかにされた²³⁾。スパイクタンパク質を含むエクソソームは、ワクチン接種後14日目に血中で検出され、ブースター接種後に増加し、4カ月間持続した²⁴⁾。化学動態と受動拡散の原理により、スパイクタンパク質をコードする遺伝物質を含むLNPが体循環中に長期間存在することで、遠く離れた組織にも到達することが可能になる。このことを裏付けるように、ワクチンのmRNAは母乳などの分泌物からも検出された²⁵⁾。さらに注目すべきことに、ワクチンのmRNAはリンパ節内で最長8週間残存する可能性があり²⁶⁾、当初CDCが述べていた「数日」ではない²⁷⁾。

4. エクソソームの役割

mRNAとスパイクタンパク質が全身に分布する機序の1つは、細胞外の小胞、特にエクソソームを介するものである。mRNAワクチンのリリースに先立って実施された研究では、mRNAナノ粒子に曝露されたヒト細胞から完全に無傷のmRNA分子がエクソソーム中に放出され、それらのエクソソームがレシピエント細胞に取り込まれて、mRNAコードから完全に機能するタンパク質が合成される可能性があることが明らかにされた²⁸⁾。さらに*in vitro*研究では、スパイクタンパク質をコードするmRNAナノ粒子をヒト細胞に導入すると、スパイクタンパク質がエクソソームに放出され、それが脳内のミクログリアに取り込まれて

炎症反応が惹起されることが実証された²⁹⁾。生体内分布に関する研究では、臓器の中では非常に高い濃度が脾臓で認められている。脾臓の胚中心にある免疫細胞は、抗体産生に不可欠なステップとしてエクソソームを放出する³⁰⁾。エクソソームは取り込まれたmRNAを分解から保護するとともに、血管やリンパ系を自由に移動するだけでなく、神経線維内を容易に移動する。脾臓から内臓神経および迷走神経に沿って移動し、心臓、肝臓、脳などの主要臓器に到達する可能性がある³¹⁾。

遺伝物質のエクソソーム輸送は精巣などの生殖組織でも重要な役割を果たしており、精巣では精子を介した遺伝子導入(SMGT)として知られる現象が起こっていることが実証されている。これは、男性の体細胞由来の遺伝物質が、ゲノムに安定的に組み込まれなくても、低いコピー数で遺伝的モザイク様式で子孫に受け継がれる過程である^{32~35)}。最近、この現象はマウスの脳に直接注入した遺伝子治療でも起こることが示されており、胚の約3分の1が、交配前に注入された雄からの導入遺伝子を受け継いでいた³⁶⁾。遺伝子ワクチンを宿主細胞内に輸送するリポソームはエクソソームとしても作用し、スパイクタンパク質の遺伝コードを精巣および卵巣の細胞内に送達するが、ここでは生殖に重要な細胞内でスパイクタンパク質が合成される可能性がある。これらの組織のいずれかでスパイクタンパク質を合成する細胞に対する自己免疫炎症反応が起こると、胚細胞の死により不妊または妊孕性低下が引き起こされる可能性がある。さらに、ワクチン由来の遺伝物質がヒト肝細胞株でDNAに逆転写される可能性を示唆する*in vitro*データがあることから³⁷⁾、生殖組織を含む宿主組織に対する反応の可能性だけでなく、それらの配列が子孫に受け継がれる可能性についても考慮し、その可能性について徹底的に検討する必要がある。

5. 病理組織学的データ

生検および剖検から得られた強力な組織学的エ

ビデンスにより、ワクチン由来のスパイクタンパク質が終末分化組織で合成されたことが実証されている^{38~42)}。Baumeierらは、心筋炎が臨床的に疑われた患者（SARS-CoV-2の検査は陰性であった）15例中9例の心筋細胞でワクチン由来のスパイクタンパクを検出し、ウイルスタンパクが心臓組織で合成されたことを証明するとともに、ワクチン接種による自己免疫反応が示唆された³⁸⁾。Schwabらは、ワクチン接種から20日以内に予期せず死亡した25人（全ての鼻咽頭拭い液検体が陰性であり、ワクチン接種前にSARS-CoV-2感染が確認されたか症状を呈していた死亡者はいなかった）に対して実施された標準化された剖検の病理組織学的所見について報告している³⁹⁾。前述の両研究は、ワクチン誘発性の心筋炎は、自己免疫学的心筋傷害の主な要因である過剰なTリンパ球、主にCD4+T細胞の浸潤の結果であるという考えを支持している。Mörzは、Pfizer/BioNTech社のワクチンを接種した際に多巣性壊死性脳炎を発症した患者の脳および心臓に、ワクチン由来のスパイクタンパク質が発現していたことを報告した⁴⁰⁾。14歳の日本人女性がPfizer/BioNTech社製ワクチンの3回目の接種を受けた2日後に死亡したが、先行する感染症、アレルギー、または薬物毒性への曝露がなかったことから、ワクチン接種後の多臓器炎症と診断された⁴¹⁾。病理組織学的所見では、肺、心膜、心筋、肝臓、腎臓、胃、十二指腸、膀胱及び横隔膜にTリンパ球及びマクロファージの浸潤が明確に認められた。この研究では特異的な抗スパイク免疫染色法を用いなかったことを明記する必要があるが、T細胞浸潤は上記の研究で観察されたものと同様のパターンを示し、2022年9月18日に第2回医学シンポジウム「Current Findings on Vaccination Adverse Reactions」⁴²⁾でArne Burkhardt教授が提示した病理組織学的所見とも同様のパターンを示す。さらに、免疫組織化学検査により、ワクチンにコードされたスパイクタンパク質が真皮の小胞性角化細胞および内皮細胞に発現していることも明らかにされた⁴³⁾。

6. 炎症のその他の原因

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）や多発性硬化症（MS）などの一連の神経疾患は確実に診断されており、mRNAベースのCOVID-19ワクチン接種が直接の原因とされている^{44~47)}。これらの症例では、ワクチンのmRNAによって産生されたSARS-CoV-2スパイクタンパク質の存在をルーチンの臨床診断で確認することはできないが、罹患神経組織内でのスパイクタンパク質の翻訳を支援するLINE-1（long interspersed nuclear element-1）およびHERV（Human Endogenous Retroviral）を介した挿入機序によって説明することができる⁴⁸⁾。さらに、ニューロンにおけるスパイクタンパク質の毒性によるp53過剰発現の機序が最近明らかにされた⁴⁹⁾。p53の調節異常レベルは、調節不全炎症反応の出現および自己免疫の発現と強く関連している⁵⁰⁾。さらに、mRNAワクチンが自己抗体の産生を誘導し、その程度がワクチンへの曝露回数と直接相関すると考えられることが実証されており、免疫系の過剰刺激が自己炎症を引き起こす可能性があるという考え方が裏付けられている⁵¹⁾。

血中の遊離スパイクタンパク質の存在^{52~54)}は、ACE2結合を介してレニン-アンジオテンシン系の調節異常を引き起こす可能性があり^{55~57)}、内皮と血小板の相互作用⁵⁸⁾を引き起こして心血管系に害を及ぼす可能性があるため、さらなる危険の原因となる。

7. 結論

多くの研究で、COVID-19ワクチン接種後の自己免疫反応の発現が報告されている^{47, 59~76)}。病理組織学的データからは、症候性の損傷を受けやすい終末分化組織においても、遺伝子ワクチンがオフターゲット分布を示し、スパイクタンパク質の合成を引き起こして自己免疫性炎症反応を誘発することを実証する明白なエビデンスが得られて

いる^{38-40, 42)}。抗原のプロセッシングおよび提示の機序とウイルスタンパク質を合成する細胞への影響は広く知られており、何十年にもわたってその特徴が明らかにされてきた¹³⁾にもかかわらず、遺伝子ワクチンはヒトにおける正確な体内分布と生物学的持続性の評価がなされないままに導入され、科学界の大多数は懸念を示すことなくそれを受け入れた。実際、2021年にFDAに提出されたPfizer社の非臨床概要の20ページ目には、「RNAまたはタンパク質の代謝または排泄に関する試験は実施しない」と記載されていた⁷⁷⁾。さらに、2022年6月15日にVRBPACのメンバーであるDr. Jay Portnoyが提起した、スパイクタンパク質を産生する細胞数とmRNA投与後のスパイクタンパク質の産生の量および持続性に関する質問について、Pfizer社の代表であるDr. William Gruberは「学術的なもの」と一蹴した⁵⁾。2022年6月23日にACIPのDr. Pablo Sanchezが行った同様の質問に対して、Moderna社の担当者は次のように回答した：「スパイクタンパク質のアベイラビリティは数日のオーダーであり、1週間にも満たないようなものである。しかし、それについては毒性の担当者にも確認する。」⁷⁸⁾我々の知る限りでは、この確認結果はまだ利用可能になっていない。

さらに、パンデミック中に世界中の多くの国で施行され、表向きはウイルス伝播を制限する目的で剖検を実施しないという指針により、ワクチン関連死につながった可能性のある組織損傷の直接的エビデンスに関する臨床情報をより多く収集することが著しく制限された⁷⁹⁾。COVID-19ワクチン接種と重篤な心血管合併症の発症との関連性は、特に若年層および健康な年齢層で広く認識されている^{23, 80-83)}。剖検により、ワクチンにより誘発された病態が死因であったことが判明した研究が増えてきている^{39, 41, 84, 85)}。一般に、LNPおよびmRNAの正確な分布と動態、ならびにスパイクタンパク質の産生を知らなければ、ヒト細胞を自己免疫攻撃の標的に誘導する遺伝子ワクチンの潜在リスクを十分に評価することはできない。ヒトの体は厳密に区画化された系ではないた

め、ヒト細胞に非自己抗原の合成を誘導するすべての遺伝子ワクチン（現在開発中または将来開発される予定のもの）にとって、このことは深刻な問題である。実際、終末分化組織などの一部の組織では、細胞の喪失によって不可逆的な損傷が生じ、死に至る可能性のある予後をもたらされる。結論として、オフターゲット分布であることを示す否定できないエビデンスを考慮すると、COVID-19に対する遺伝子ワクチンの接種は、正確な薬物動態、薬力学および遺伝毒性試験が実施されるまで中止するか、ベネフィット（便益）がリスクを大きく上回る状況でのみ行うべきである。

Author contributions

Conceptualisation, P.P. and P.Am; writing-original draft preparation, P.P.; writing-review and editing, P.P., A.D., J.C.L, D.W., A.K., M.M., P.B., M.F., S.S., P.Am; supervision, P.P. and P.Am All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Acknowledgments

We would like to thank Prof. Arne Burkhard for his immense contribution in the field and we wish to express our deepest condolences to his family. Furthermore, we would like to thank Mr. Swen Gerards for his contribution as a concerned citizen.

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

Data availability

No data are associated with this article.

Additional information

Funding

This research received no external funding.

References

1. WHO chief declares end to COVID-19 as a

- global health emergency | UN News; 2023. <https://news.un.org/en/story/2023/05/1136367>. [Google Scholar]
2. Kingwell K. COVID vaccines: “we flew the aeroplane while we were still building it. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(12):1–6. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
 3. Pezzullo AM, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Age-stratified infection fatality rate of COVID-19 in the non-elderly population. *Environ Res.* 2023;216(Pt 3):114655. [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]
 4. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, et al. Protection from previous natural infection compared with mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Qatar: a retrospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2022;3(12):e944–e955. [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]
 5. Food and Drug Administration (FDA) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 174th Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Meeting; 2022. <https://www.fda.gov/media/161064/download>. [Google Scholar]
 6. CDC. 2020. COVID-19 vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-COVID-19-vaccines.html>. [Google Scholar]
 7. Safe COVID-19 vaccines for Europeans | European Commission. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_en. [Google Scholar]
 8. Cagigi A, Loré K. Immune responses induced by mRNA vaccination in mice, monkeys and humans. *Vaccines (Basel).* 2021;9(1):61. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
 9. Mascellino MT, Di Timoteo F, De Angelis M, et al. Overview of the main Anti-SARS-CoV-2 vaccines: mechanism of action, efficacy and safety. *Infect Drug Resist.* 2021;14:3459–3476. [Taylor & Francis Online] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
 10. 2021. EMA. 2020a. Assessment report Comirnaty Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleosidemodified) [WWW Document]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-repo_rt_en.pdf. [Google Scholar]
 11. Polykretis P. Role of the antigen presentation process in the immunization mechanism of the genetic vaccines against COVID-19 and the need for biodistribution evaluations. *Scand J Immunol.* 2022;96(2):e13160. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
 12. Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present yourself! By MHC class I and MHC class II molecules. *Trends Immunol.* 2016;37(11):724–737. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
 13. Kotsias F, Cebrian I, Alloatti A. Antigen processing and presentation. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2019;348:69–121. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
 14. Polykretis P. Advanced glycation end-products as potential triggering factors of self-reactivity against myelin antigens in multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2021;157:110702. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
 15. Autoimmune damage to the nerves following Covid vaccines: EMA issued warning to patients and healthcare professionals; 2021. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1786/rr-0>. [Google Scholar]
 16. Doshi P. Covid-19 vaccines: in the rush for regulatory approval, do we need more data?

- BMJ. 2021;373:n1244. [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]
17. Blaylock RL. COVID update: what is the truth? *Surg Neurol Int.* 2022;13:167. [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]
18. Cosentino M, Marino F. Understanding the pharmacology of COVID-19 mRNA vaccines: playing dice with the spike? *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10881. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
19. Banoun H. mRNA: vaccine or gene therapy? The safety regulatory issues. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10514. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
20. Polykretis P, McCullough PA. Rational harm-benefit assessments by age group are required for continued COVID-19 vaccination. *Scand J Immunol.* 2023;98(1):e13242. [Crossref] [Web of Science ®], [Google Scholar]
21. https://phmpmt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M4_4223_185350.pdf. [Google Scholar]
22. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, et al. Vaccine mRNA can be detected in blood at 15 days post-vaccination. *Biomedicines.* 2022;10(7):1538. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
23. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, et al. Circulating spike protein detected in post-COVID-19 mRNA vaccine myocarditis. *Circulation.* 2023;147:867–876. [Web of Science ®], [Google Scholar]
24. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, et al. Cutting edge: circulating exosomes with COVID spike protein are induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccination prior to development of antibodies: a novel mechanism for immune activation by mRNA vaccines. *J Immunol.* 2021;207(10):2405–2410. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
25. Hanna N, Heffes-Doon A, Lin X, et al. Detection of messenger RNA COVID-19 vaccines in human breast milk. *JAMA Pediatr.* 2022;176(12):1268–1270. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
26. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell.* 2022;185(6):1025–1040.e14. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
27. Sanders J. Which lasts longer, spike proteins or CDC ‘facts?’ | AIER. <https://www.aier.org/article/which-last-longer-spike-proteins-or-cdc-facts>. [Google Scholar]
28. Maugeri M, Nawaz M, Papadimitriou A, et al. Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells. *Nat Commun.* 2019;10(1):4333. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
29. Mishra R, Banerjee AC. SARS-CoV-2 spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia. *Front Immunol.* 2021;12:656700. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
30. Fernández-Messina L, Rodríguez-Galán A, de Yébenes VG, et al. Transfer of extracellular vesicle-microRNA controls germinal center reaction and antibody production. *EMBO Rep.* 2020;21:e48925. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
31. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, et al. Innate immune suppression by SARS-CoV-2 mRNA vaccinations: the role of G-quadruplexes, exosomes, and MicroRNAs. *Food Chem Toxicol.* 2022;164:113008. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
32. Pittoggi C, Beraldi R, Sciamanna I, et al. Generation of biologically active retro-genes

- upon interaction of mouse spermatozoa with exogenous DNA. *Mol Reprod Dev.* 2006;73(10):1239–1246. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
33. Spadafora C. Sperm-mediated “reverse” gene transfer: a role of reverse transcriptase in the generation of new genetic information. *Hum Reprod.* 2008;23(4):735–740. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 34. Parrington J, Coward K, Gadea J. Sperm and testis mediated DNA transfer as a means of gene therapy. *Syst Biol Reprod Med.* 2011;57(1-2):35–42. [Taylor & Francis Online] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 35. Spadafora C. Sperm-mediated transgenerational inheritance. *Front Microbiol.* 2017;8:2401. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 36. O’Brien EA, Ensbey KS, Day BW, et al. Direct evidence for transport of RNA from the mouse brain to the germline and offspring. *BMC Biol.* 2020;18(1):45. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 37. Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, et al. Intracellular reverse transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 In vitro in human liver cell line. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(3):1115–1126. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 38. Baumeier C, Aleshcheva G, Harms D, et al. Intramyocardial inflammation after COVID-19 vaccination: an endomyocardial biopsy-proven case series. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6940. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 39. Schwab C, Domke LM, Hartmann L, et al. Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(3):431–440. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 40. Mörz M. A case report: multifocal necrotizing encephalitis and myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccination against COVID-19. *Vaccines (Basel).* 2022;10(10):1651. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 41. Nushida H, Ito A, Kurata H, et al. A case of fatal multi-organ inflammation following COVID-19 vaccination. *Leg Med (Tokyo).* 2023;63:102244. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 42. Prof. Arne Burkhardt. “Current Findings on Vaccination Adverse Reactions.” 2nd Medical Symposium. Sept 18th, 2022; <https://www.bitchute.com/video/vGstfdS0t3rO/>. [Google Scholar]
 43. Yamamoto M, Kase M, Sano H, et al. Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion. *J Cutaneous Imm Allergy.* 2023;6(1):18–23. [Crossref], [Google Scholar]
 44. Reinfeld S, Cáceda R, Gil R, et al. Can new onset psychosis occur after mRNA based COVID-19 vaccine administration? A case report. *Psychiatry Res.* 2021;304:114165. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 45. Singh S, Sanna F, Adhikari R, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy post-mRNA-1273 vaccination. *Cureus.* 2022;14(4):e24528. [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 46. Toljan K, Amin M, Kunchok A, et al. New diagnosis of multiple sclerosis in the setting of mRNA COVID-19 vaccine exposure. *J Neuroimmunol.* 2022;362:577785. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 47. Finsterer J. Neurological side effects of SARS-

- CoV-2 vaccinations. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(1):5–9. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
48. Kyriakopoulos AM, McCullough PA, Nigh G, et al. Potential mechanisms for human genome integration of genetic code from SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Authorea.* September 01, 2022; doi: 10.22541/au.166203678.82079667/v1. [Crossref], [Google Scholar]
49. Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA, et al. Mitogen activated protein kinase (MAPK) activation, p53, and autophagy inhibition characterize the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein induced neurotoxicity. *Cureus.* 2022;14(12):e32361. [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
50. Fierabracci A, Pellegrino M. The double role of p53 in cancer and autoimmunity and its potential as therapeutic target. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):1975. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
51. Sacchi MC, Pelazza C, Bertolotti M, et al. The onset of de novo autoantibodies in healthcare workers after mRNA based anti-SARS-CoV-2 vaccines: a single Centre prospective follow-up study. *Autoimmunity.* 2023;56(1):2229072. [Taylor & Francis Online] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
52. Ogata AF, Cheng C-A, Desjardins M, et al. Circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine antigen detected in the plasma of mRNA-1273 vaccine recipients. *Clinical Infectious Diseases* ciab465. 2022;74(4):715–718. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
53. Cognetti JS, Miller BL. Monitoring serum spike protein with disposable photonic biosensors Following SARS-CoV-2 vaccination. *Sensors (Basel).* 2021;21(17):5857. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
54. Boschi C, Scheim DE, Bancod A, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces hemagglutination: implications for COVID-19 morbidities and therapeutics and for vaccine adverse effects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15480. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
55. Bellavite P. Renin-angiotensin system, SARS-CoV-2 and hypotheses about some adverse effects following vaccination. *EC Pharmacology and Toxicology.* 2021;9(4):1–10. [Google Scholar]
56. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, et al. COVID-19, vaccines and deficiency of ACE2 and other angiotensinases. Closing the loop on the “spike effect.” *Eur J Intern Med.* 2022;103:23–28. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
57. Bellavite P, Ferraresi A, Isidoro C. Immune response and molecular mechanisms of cardiovascular adverse effects of spike proteins from SARS-CoV-2 and mRNA vaccines. *Biomedicines.* 2023;11(2):451. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
58. Perico L, Morigi M, Galbusera M, et al. SARS-CoV-2 spike protein 1 activates microvascular endothelial cells and complement system leading to platelet aggregation. *Front Immunol.* 2022;13:827146. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
59. Ruggeri RM, Giovanella L, Campenni A. SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: real-life experience and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(12):2283–2289. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
60. Vuille-Lessard É, Montani M, Bosch J, et al. Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun.* 2021;123:102710. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]

- [Google Scholar]
61. Elrashdy F, Tambuwala MM, Hassan SS, et al. Autoimmunity roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102941. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 62. Kwon H, Kim T. Autoimmune encephalitis following ChAdOx1-S SARS-CoV-2 vaccination. *Neurol Sci.* 2022;43(3):1487–1489. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 63. Bril F, Al Diffalha S, Dean M, et al. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: causality or casualty? *J Hepatol.* 2021;75(4):996–997. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 64. Portuguese AJ, Sunga C, Kruse-Jarres R, et al. Autoimmune- and complement-mediated hematologic condition recrudescence following SARS-CoV-2 vaccination. *Blood Adv.* 2021;5(13):2794–2798. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 65. Kaulen LD, Doubrovinskaia S, Mooshage C, et al. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur J Neurol.* 2022;29(2):555–563. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 66. Chamling B, Vehof V, Drakos S, et al. Occurrence of acute infarct-like myocarditis following COVID-19 vaccination: just an accidental co-incidence or rather vaccination-associated autoimmune myocarditis? *Clin Res Cardiol.* 2021;110(11):1850–1854. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 67. Ghielmetti M, Schaufelberger HD, Mieli-Vergani G, et al. Acute autoimmune-like hepatitis with atypical anti-mitochondrial antibody after mRNA COVID-19 vaccination: a novel clinical entity? *J Autoimmun.* 2021;123:102706. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 68. Garrido I, Lopes S, Simões MS, et al. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccine - more than a coincidence. *J Autoimmun.* 2021;125:102741. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 69. Clayton-Chubb D, Schneider D, Freeman E, et al. Autoimmune hepatitis developing after the ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) vaccine. *J Hepatol.* 2021;75(5):1249–1250. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 70. Gadi SRV, Brunker PAR, Al-Samkari H, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia following receipt of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Transfusion.* 2021;61(11):3267–3271. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 71. Fatima Z, Reece BRA, Moore JS, et al. Autoimmune hemolytic anemia after mRNA COVID vaccine. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022;10:23247096211073258. [Crossref] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 72. Watad A, De Marco G, Mahajna H, et al. Immune-mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/DNA SARS-CoV-2 vaccination. *Vaccines (Basel).* 2021;9(5):435. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 73. Minocha PK, Better D, Singh RK, et al. Recurrence of acute myocarditis temporally associated with receipt of the mRNA coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine in a male adolescent. *J Pediatr.* 2021;238:321–323. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®], [Google Scholar]
 74. Mahroum N, Lavine N, Ohayon A, et al. COVID-19 vaccination and the rate of immune and autoimmune adverse events following immunization: insights from a narrative literature review. *Front Immunol.* 2022;13:872683. [Crossref] [PubMed] [Web of Science ®],

- [Google Scholar]
75. Garg RK, Paliwal VK. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurol Sci.* 2022;43(1):3–40. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
76. Chen Y, Xu Z, Wang P, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022;165(4):386–401. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
77. BNT162b2 Module 2.4. Nonclinical Overview. https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M2_24_nonclinical-overview.pdf. [Google Scholar]
78. 2022. June 23, 2022 ACIP Meeting – Votes. <https://www.youtube.com/watch?v=iZTuP806RTU>. [Google Scholar]
79. Salerno M, Sessa F, Piscopo A, et al. No autopsies on COVID-19 deaths: a missed opportunity and the lockdown of science. *J Clin Med.* 2020;9(5):1472. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
80. Mansanguan S, Charunwatthana P, Piyaphanee W, et al. Cardiovascular manifestation of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(8):196. [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]
81. Myocardial Inflammation/Myocarditis After COVID-19 mRNA Booster Vaccination. presentation at ESC Congress 2022. <https://esc365.escardio.org/presentation/255414>. [Google Scholar]
82. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2021052478. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
83. Wise J. Covid-19: should we be worried about reports of myocarditis and pericarditis after mRNA vaccines? *BMJ.* 2021;373:n1635. [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]
84. Choi S, Lee S, Seo J-W, et al. Myocarditis-induced sudden death after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in Korea: Case report focusing on histopathological findings. *J Korean Med Sci.* 2021;36(40):e286. [Crossref] [PubMed] [Web of Science®], [Google Scholar]
85. Gill JR, Tashjian R, Duncanson E. Autopsy histopathologic cardiac findings in 2 adolescents following the second COVID-19 vaccine dose. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146(8):925–929. [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]