



ScienceDirect上提供的目錄列表

食品和化學毒理學

期刊主頁：www.elsevier.com/locate/foodchemtox

SARS-CoV-2 mRNA 疫苗的先天免疫抑制作用： G-四鏈體、外泌體和 MicroRNA

斯蒂芬妮·塞內夫^{a,*}，格雷格·奈^b，安東尼 M. Kyriakopoulos^c，彼得·A·麥卡洛^d

^a 計算機科學與人工智能實驗室，麻省理工學院，劍橋，馬薩諸塞州，美國，02139

^b Immersion Health，波特蘭，俄勒岡州，97214，美國

^c Research and Development, Nasco AD Biotechnology Laboratory, Department of Research and Development, Sachtouri 11, 18536, Piraeus, Greece

^d 真理健康基金會，圖森，亞利桑那州，美國

文章信息

處理編輯：Jose Luis Domingo 博士

關鍵詞：

SARS-CoV-2 mRNA 疫苗

型乾擾素反應

外泌體

G-四鏈體 microRNA

癌症

抽象的

為了應對 Covid-19 的公共衛生危機，mRNA SARS-CoV-2 疫苗上市。在傳染病的背景下使用 mRNA 疫苗沒有先例。疫苗 mRNA 的許多改變隱藏了 mRNA 免受細胞防禦的影響，並促進了更長的生物半衰期和刺突蛋白的高產量。然而，對疫苗的免疫反應與對 SARS-CoV 2 感染的免疫反應非常不同。在本文中，我們提供的證據表明，疫苗接種會嚴重損害 I 型乾擾素信號，從而對人類健康產生多種不利影響。吸收了疫苗納米顆粒的免疫細胞將大量含有刺突蛋白的外泌體以及關鍵的 microRNA 釋放到循環中。這些 microRNA 在遠處的受體細胞中誘導信號傳導反應。我們還確定了蛋白質合成和癌症監測的監管控制中潛在的嚴重干擾。這些干擾可能與神經退行性疾病、心肌炎、免疫性血小板減少症、貝爾氏麻痺、肝病、適應性免疫受損、DNA 損傷反應受損和腫瘤發生有因果關係。我們展示了來自 VAERS 數據庫的證據來支持我們的假設。我們相信，對 mRNA 疫苗的全面風險/收益評估會質疑它們對公共衛生的積極貢獻。

一、簡介

疫苗接種是利用非病原體材料來模擬自然感染的免疫反應的努力，從而在病原體暴露的情況下賦予免疫力。這一目標主要是通過使用整個生物體和減毒病毒疫苗來實現的。使用被稱為“亞單位疫苗”的病毒片段或其蛋白質產物在技術上更具挑戰性 (Bhurani 等人，2018 年)。無論如何，部署任何疫苗接種運動背後的一個隱含假設是，疫苗會產生“良性感染”的影響，激活免疫系統以防止未來暴露，同時避免實際感染對健康的影響。

許多與 COVID-19 相關的文獻表明，對於 mRNA 的疫苗接種的免疫反應與自然感染相似。一項預印本研究發現“與自然感染相比，BNT162b2 疫苗的高免疫原性”。作者在那裡發現

儘管有數量上的差異，但有許多質量上的相似之處 (Psichogiou 等人，2021a)。Jhaveri (2021) 認為 mRNA 疫苗的作用與病毒感染的的作用相同：“蛋白質的產生和呈現方式與自然感染相同。”美國疾病控制和預防中心 (CDC) 基於先前感染與疫苗接種產生的抗體滴度，以及記憶 B 細胞的產生，論證了對疫苗接種的免疫反應類似於對自然免疫反應的反應。感染 (疾病控制和預防中心，2021a)。正是這種對疫苗接種與自然感染的道德免疫反應的相似性，以及證明接種疫苗後感染風險降低的試驗和觀察數據，才是大規模疫苗接種運動的理由。

我們的論文總結了當前有關 mRNA 的文獻及其對人體細胞內分子生物學的影響。我們認識到，在 mRNA 技術的這個新生階段存在廣泛的意見。

鑑於它在許多基礎工作之前的廣泛部署

* 通訊作者。

電子郵件地址：seneff@csail.mit.edu (S. Seneff)，drnigh@immersionhealthpdx.com (G. Nigh)，antkyriak@gmail.com (AM Kyriakopoulos)，Peteramccullough@gmail.com (PA麥卡洛)。

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113008> 2022

年 2 月 9 日收到；2022 年 4 月 3 日收到修訂後的表格；2022 年 4 月 8 日接受 2022 年 4 月 15 日在線提供

0278-6915/© 2022 作者。由 Elsevier Ltd. 出版。這是 CC BY 許可 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) 下的開放獲取文章。

S. Senoff 等人。

我們在這裡討論的機制，我們相信我們的工作對於廣泛理解與正在開展的新興臨床前分子工作相關的當前和未來審查非常重要。

區域。

在本文中，我們探索了科學文獻，這些文獻表明，用 mRNA 疫苗接種會引發一系列生物事件。這些事件不僅不同於感染誘導的事件，而且在幾個方面明顯對短期和長期免疫能力和正常免疫能力產生反作用。細胞功能。這些疫苗國家現在已被證明可以下調與癌症監測、感染控制和細胞穩態相關的關鍵途徑。他們將高度修飾的遺傳物質引入體內。預印本揭示了兩者的特徵之間的顯著差異。

與針對 COVID-19 的 mRNA 疫苗的免疫反應相比，對 SARS-CoV-2 感染的免疫反應 (Ivanova 等人，2021 年) 外周樹突狀細胞的差異基因表達分析顯示，在 COVID-19 患者中，I 型和 II 型乾擾素 (IFN) 均顯著上調，但在疫苗接種者中則不然。他們做出的一個顯著觀察是，COVID-19 患者的循環造血幹細胞和祖細胞 (HSPC) 出現擴增，但接種疫苗後這種擴增明顯消失。在 COVID-19 患者中觀察到的循環漿母細胞顯著擴增在疫苗接種者中也沒有觀察到。所有這些觀察結果都與抗 COVID-19 疫苗積極抑制 I 型 IFN 信號傳導的觀點一致，我們將在下面討論。在本文中，我們將廣泛（但不限於）關注疫苗誘導的 I 型 IFN 抑制及其對相關信號級聯的無數下游影響。

由於長期的臨床前和 I 期安全性試驗與 II 期試驗相結合，因此 II 期和 III 期試驗相結合 (Kwok, 2021)；並且由於即使是那些被提前終止的注射劑和安慰劑組，我們也會關注藥物監測系統並發布安全信號報告。在這樣做的過程中，我們發現該證據並不令人鼓舞。目前使用的對 mRNA 疫苗接種的生物學反應顯然與自然感染不同。在本文中，我們將說明這些差異，並描述我們預期的 mRNA 疫苗接種引發的免疫學和病理學過程。我們將這些潛在的生理效應與已實現和尚未觀察到的病態聯繫起來。我們預計，大規模實施加強疫苗接種將放大所有這些問題。

輝瑞/BioNTech 和 Moderna 生產的 mRNA 疫苗被視為我們努力控制 COVID-19 傳播的一個重要方面。全球各國一直在積極推動大規模的疫苗接種計劃，希望這些努力最終能遏制持續的大流行並恢復正常狀態。政府不願考慮這些注射劑可能會以意想不到的方式造成傷害的可能性，尤其是這種傷害甚至可能超過預防嚴重疾病所帶來的好處。現在很清楚，疫苗誘導的抗體在第二劑疫苗後僅在 3-10 週內就會消失 (Shroti 等人，2021 年)，因此建議人們定期進行加強注射 (疾病控制中心預防，2021b)。也很明顯，快速出現的變體，例如 Delta 和現在的 Omicron 菌株，通過刺突蛋白的突變顯示出對疫苗誘導的抗體的抗性 (Yahi 等人，2021 年)。

此外，很明顯，疫苗並不能預防疾病的傳播，只能聲稱可以減輕症狀的嚴重程度 (Kampf, 2021a)。一項研究比較了 2021 年 9 月上旬美國 68 個國家和 2947 個縣的疫苗接種率與 COVID-19 感染率，發現兩者之間沒有相關性，這表明這些疫苗不能防止疾病傳播 (Subramanian 和 Kumar, 2021)。關於症狀的嚴重程度，甚至這方面也開始受到質疑，正如以色列一家醫院爆發導致 5 名完全接種疫苗的醫院患者死亡所證明的那樣 (Shitrit 等人，2021 年)。同樣，布羅什-尼西莫夫

食品和化學毒理學 164 (2022) 113008

等。(2021)報告稱，在 17 家以色列醫院中，完全接種疫苗的患者中有 34/152 (22%) 死於 COVID-19。

越來越多的證據表明，疫苗對控制疾病傳播幾乎沒有作用，而且它們的有效性會隨著時間的推移而減弱，這使得評估疫苗可能造成傷害的程度變得更加必要。

SARS-CoV-2 修飾的刺突蛋白 mRNA 疫苗接種具有生物學影響是毫無疑問的。在這裡，我們試圖將這些影響與自然感染區分開來，並建立一個機制框架，將這些獨特的生物學影響與現在與疫苗接種相關的病理聯繫起來。我們認識到，在大多數情況下，mRNA 疫苗接種引發的生物學效應與不良結果之間的因果關係尚未確定。

2. 干擾素：關注癌症的概述 監視

干擾素 (IFN) 於 1957 年被發現，其名稱是因為受到滅毒 A 型流感病毒攻擊的細胞會產生一種物質，這種物質可以“干擾”隨後的活病毒感染 (Lindenmann, 1982)。IFN 現在被理解為代表一個非常大的免疫調節蛋白家族，根據每種 IFN 相互作用的受體分為三種類型，分別稱為 I 型、II 型和 III 型。I 型乾擾素包括 IFN- α 和 IFN- β 兩種，其中這一型最為多樣化，進一步分為 17 個亞型。目前僅 IFN- α 就有 13 種亞型，每一種都進一步分為多個類別 (Wang 等人，2017a)。I 型乾擾素在對多種應激源的免疫反應中發揮著強大的作用。

事實上，它們作為多種疾病和病症的治療選擇具有臨床治療價值，包括病毒感染、實體瘤、骨髓增生性疾病、造血腫瘤和多發性硬化症等自身免疫性疾病 (Passequi 和 Ernst, 2009)。

作為一個群體，IFN 發揮著極其複雜和多效性的作用，這些作用通過 IFN 調節因子家族或 IRF 的活動進行協調和調節 (Kaur 和 Fang, 2020 年)。IRF9 最直接或參與抗病毒感染以及抗腫瘤免疫和基因調控 (Alsamman 和 El-Masry, 2018 年；Huang 等人，2019 年；Zitvogel 等人，2015 年)。

與此密切相關的是漿細胞樣樹突狀細胞 (pDC)，這是一種罕見的免疫細胞，在血液中循環，但在病毒感染期間遷移到外周淋巴器官。它們通過急劇上調 I 型乾擾素的產生來應對病毒感染。淋巴結中釋放的 IFN- α 誘導 B 細胞分化為漿成漿細胞。隨後，白細胞介素 6 (IL-6) 誘導漿母細胞進化為分泌抗體的漿細胞 (Jego et al., 2003)。因此，干擾素在控制病毒增殖和誘導抗體產生方面都發揮著關鍵作用。作為抗病毒和抗癌免疫的核心，當受到病毒或細菌感染或遇到腫瘤細胞時，巨噬細胞和淋巴細胞會產生 IFN- α (De Andrea 等，2002)。其作為有效抗病毒療法的作用已在丙型肝炎病毒並發症 (Feng et al., 2012)、鉅細胞病毒感染 (Delannoy et al., 1999)、慢性活動性埃博拉病毒感染 (Sakai et al., 1998) 的治療中得到認可，與鉅細胞病毒感染相關的炎症性腸病 (Ruther et al., 1998) 等。

受損的 I 型 IFN 信號傳導與許多疾病風險有關，尤其是癌症，因為 I 型 IFN 信號傳導通過阻止細胞週期抑制病毒和癌細胞的增殖，部分通過上調 p53、腫瘤抑制基因和各種細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑 (Musella 等人，2017；Matsuoka 等人，1998)。IFN- α 還誘導腫瘤細胞呈遞主要組織相容性 (MHC) I 類抗原，使它們更容易被癌症監測系統識別 (Heise et al., 2016；Sundstedt et al., 2008)。由 IFN- α 表達引發的抗癌作用範圍令人震驚，並且通過直接和間接機制發生。直接影響包括細胞週期停滯、細胞誘導

分化、細胞凋亡的啟動、自然殺傷細胞和 CD8+ T 細胞的激活等 (Schneider et al., 2014)。

間接抗癌作用主要通過 Janus 激酶信號轉導和轉錄激活因子 (JAK/STAT) 通路的基因轉錄激活來實現。細胞表面上的 IFN- α 結合引發 JAK (一種酪氨酸激酶) 磷酸化 STAT1 和 STAT2 (Asmana Ningrum, 2014)。一旦磷酸化, 這些 STAT 與 IRF9 形成複合物。IRF9 是 IRF 家族之一, 在癌基因調控和其他細胞功能中發揮廣泛作用 (Takaoka 等, 2008)。正是這種名為 IFN 刺激的基因因子 3 (ISGF3) 的複合物轉移到細胞核以增強至少 150 個基因的表達 (Schneider 等人, 2014 年)。IRF9 被認為是負責激活 IFN- α 抗增殖作用的 IRF 蛋白家族的主要成員, 這似乎是通過其與腫瘤壞死因子相關的凋亡誘導配體 (TRAIL) 受體 1 的結合來實現的和 2 (TRAIL-R1/2)

(Tsuono 等人, 2009 年)。IRF7 是 IRF 蛋白家族的另一個重要成員, 參與病毒感染反應的早期。它通常以少量表達, 但被 ISGF3 強烈誘導。IRF7 還經歷絲氨酸磷酸化和核轉位以進一步激活免疫反應。IRF7 的半衰期很短, 因此它的基因誘導過程是短暫的, 可能是為了避免 IFN 的過度表達 (Honda 等, 2006)。

一旦 TRAIL 與 IRF9 結合, 它就能夠充當死亡受體 4 (DR4) 或 DR5 的配體, 引發一系列事件, 涉及產生半胱天冬酶 8 和半胱天冬酶 3, 並最終引發細胞凋亡 (Sayers, 2011)。通過抑制 IFN- α 或 IRF9 並導致無法結合 TRAIL-R, 該途徑的失調與幾種血液系統惡性腫瘤有關 (Testa, 2010), 並已被證明會增加動物模型中的轉移潛能。黑色素瘤、結直腸癌和淋巴瘤 (Finnberg 和 El-Deiry, 2008 年)。

IFN- α 啟動和協調廣泛的癌症抑制作用。鄧恩等人。(2005) 表明 IFN- α 在癌症免疫編輯中發揮積極作用, 其作用部位是造血細胞, 這些細胞通過 IFN- α 結合“編程”以進行腫瘤監測。正是通過 I 型 IFN 與 IRF7 和 IRF9 之間極其複雜的相互作用, 特別是進行了大量的抗增殖作用。大量研究表明與多種癌症類型相關的腫瘤生長和/或轉移增加就證明了這一點。

例如, Bidwell 等人。(2012 年) 發現, 在 800 多名乳腺癌患者中, IRF7 調節基因高表達的患者骨轉移顯著減少, 他們建議評估這些 IRF7 相關基因特徵作為預測風險最大的方法。使用 microRNA 靶向 IRF7 表達也被證明可以增強體外乳腺癌細胞的增殖和侵襲 (Li et al., 2015)。趙等人。(2017) 發現 IRF7 在前列腺癌小鼠模型中與骨轉移相關的作用相似。關於 IRF7 表達背後的抗癌機制, Solis 等人。(2006) 發現 IRF7 誘導多個基因的轉錄及其下游蛋白質產物的翻譯, 包括 TRAIL、IL-15、ISG-56 和 CD80, 具有顯著的治療意義。

IRF9 在癌症監測和預防中也發揮著核心作用。Erb 等人。(2013) 證明 IRF9 是 IL-6 增強 IFN- α 對前列腺癌細胞的抗增殖作用的介質。田等人。(2018) 發現 IRF9 是急性髓性白血病細胞增殖和逃避細胞凋亡的關鍵負調節因子。它至少部分是通過主調節蛋白 p53 的乙酰化來實現的。

顯然, IFN- α 和 IRF9 對於全功能 BRCA2 基因的癌症預防特性也是必需的。在第一屆 AACR 基礎癌症研究前沿國際會議上作為摘要提交的一項研究中, Mittal 和 Chaudhuri (2009) 描述了一組實驗, 這些實驗首次表明 BRCA2 表達導致 IFN- α 產生增加並增強了信號

IRF9、STAT1 和 STAT2 複合的轉導途徑。兩年前, 巴克利等人。(2007) 已經確定 BRCA1 與 IFN- γ 組合促進 I 型 IFN 和隨後 IRF7、STAT1 和 STAT2 的產生。因此, 極其重要的癌症調控基因 BRCA1 和 BRCA2 分別依賴 IRF7 和 IRF9 來發揮其保護作用。

拉斯穆森等人。(2021) 審查了令人信服的證據, 即 IRF7 或 IRF9 的缺陷導致嚴重 COVID-19 疾病的風險顯著增加。重要的是, 他們還指出, 有證據表明 I 型 IFN 在針對 COVID-19 疾病的保護性免疫中發揮著極其重要的作用, 這種作用在包括流感在內的大多數其他病毒性疾病中是多種細胞因子所共有的。

正如下文將更詳細討論的, SARS-CoV-2 刺突糖蛋白會改變宿主細胞外泌體的產生。用刺突蛋白基因轉染細胞並隨後產生 SARS-CoV-2 刺突蛋白會導致這些細胞產生含有 microRNA 的外泌體, 這些 microRNA 抑制 IRF9 的產生, 同時激活一系列促炎基因轉錄物 (Mishra 和 Banerjee, 2021 年)。由於這些疫苗專門設計用於誘導 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白的大量持續生產, 因此其影響是不祥的。如上所述, 抑制 IRF9 將抑制 TRAIL 及其所有調節和下游細胞凋亡誘導作用。預計通過外泌體 microRNA 抑制 IRF9 會損害 BRCA2 基因活性的癌症保護作用, 如上所述, BRCA2 基因活性取決於該分子的活性。BRCA2 相關癌症包括女性乳腺癌、輸卵管癌和卵巢癌, 男性前列腺癌和乳腺癌, 兒童急性髓性白血病等 (美國國家癌症研究所, 2021 年)。

疫苗接種也被證明可以抑制 IRF7 和 STAT2 (Liu 等人, 2021)。如上所述, 這可以預期會干擾 BRCA1 的癌症保護作用。與 BRCA1 活性受損相關的癌症包括女性乳腺癌、子宮癌和卵巢癌; 男性前列腺癌和乳腺癌; 男性和女性的胰腺癌發病率均略有增加 (癌症風險和 BRCA1 基因, 2021 年)。

BRCA1 表達降低與癌症和神經退化有關。BRCA1 是眾所周知的乳腺癌易感基因。

BRCA1 通過激活 SIRT1 和隨後抑制雄激素受體來抑制乳腺癌細胞增殖 (Zhang et al., 2016)。在 Suberbielle 等人進行的一項研究中。(2015) 在阿爾茨海默病患者的大腦中發現 BRCA1 水平降低。

此外, 敲除小鼠鼠狀回神經元 BRCA1 的實驗表明, DNA 雙鏈斷裂增加, 同時神經元收縮和突觸可塑性、學習和記憶受損。

最近對一名被診斷患有稱為血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤的罕見淋巴瘤的患者進行的詳細分析提供了強有力的證據, 證明在給予 BNT162b2 mRNA 加強注射後, 淋巴瘤病變的意外快速進展 (Goldman 等人, 2021 年)。對疫苗加強劑之前和之後 21 天進行的高代謝病變詳細指標的比較顯示, 疫苗接種後增加了 5 倍, 加強劑後測試顯示, 與左側相比, 右側腋窩的活動水平高 2 倍。疫苗是在右側注射的。在這方面值得指出的是, 淋巴惡性腫瘤與 TRAIL-R1 的抑制有關 (MacFar Lane 等, 2005)。

鑑於最佳功能 BRCA1/2 對癌症預防的普遍公認的重要性, 以及 TRAIL 信號轉導途徑在額外癌症監測中的核心作用, 通過疫苗接種和隨後的 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白產生抑制 IRF7 和 IRF9 是對於 SARS-CoV-2 mRNA 基因疫苗注射人群的長期癌症控制極為關注。

S. Seneff 等人。

食品和化學毒理學 164 (2022) 113008

3. mRNA疫苗設計的考慮

在過去的三十年裡，據說旨在開發有效和安全的核酸治療工具的 mRNA 技術平台已經克服了編碼產物不穩定性、壓倒性的先天免疫原性和遞送方法方面的嚴重障礙 (Pardi 等人, 2018) 將 mRNA 用作基因疫苗接種工具的主要成功案例之一是引入了強大的抗體免疫力 (Van Lint 等人, 2015 年) 此外, 在 Fabry 病等罕見遺傳代謝疾病的情況下, mRNA 恢復或替代各種類型蛋白質的潛力提供了巨大的潛在治療替代方案, 而沒有其他藥物被證明是成功的 (Martini 和 Guey, 2019 年) 然而, 在將 mRNA 用作針對傳染病的基因疫苗的情況下, 初步的安全性調查對於在世界範圍內的普通人群中似乎還為時過早 (Pardi 等人, 2018 年; Douberis 等人, 2021 年)。

儘管其他 SARS-CoV-2 蛋白上存在必要的表位, 其中抗體反應可以提供必要的免疫原性, 這在 SARS-CoV-1 中眾所周知 (Gordon 等人, 2020) 但 SARS 開發人員的主要目標-CoV-2 mRNA 疫苗旨在設計一種疫苗, 該疫苗可以專門針對刺突糖蛋白誘導強烈的抗體反應。這種抗體, 尤其是鼻咽中的 IgA, 應該會導致入侵的病毒在入侵宿主細胞之前被迅速清除, 從而儘早阻止疾病進程。正如 Kaczmarek 等人簡潔地陳述的那樣。(2021): “接種疫苗的基本原理是為每個接種疫苗的人提供針對 SARS-CoV-2 病毒的保護。這種保護是通過刺激免疫系統產生針對病毒的抗體並發育出能夠長期保持記憶和抵抗病毒的能力的淋巴細胞來實現的。”然而, 由於疫苗接種是通過腸外方式進行的, 因此 IgG 是針對 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白而非 IgA 產生的主要抗體類別 (Wisniewski 等人, 2021 年)。

疫苗通常依靠鋁和角鯊烯等佐劑來激發免疫細胞在接種後立即遷移到注射部位。在 mRNA 疫苗開發的歷史上, 最初是希望 mRNA 本身可以作為自己的佐劑。這是因為人類細胞將病毒 RNA 識別為外來物, 這導致 I 型 IFN 上調, 通過 TLR3、TLR7 和 TLR8 等 Toll 樣受體介導 (Kariko 等, 2005)。

然而, 隨著時間的推移, 這種方法出現了明顯的問題, 既因為強烈的反應可能導致流感樣症狀, 又因為 IFN- α 可以啟動級聯反應, 導致 mRNA 在產生足夠的量之前分解大量 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白誘導免疫反應 (de Beuckelaer 等人, 2016 年)。當通過實驗發現編碼刺突蛋白的 mRNA 可以以特定方式進行修飾時, 一個突破出現了, 這基本上可以欺騙人類細胞, 使其將其識別為無害的人類 RNA。Kariko 等人的開創性論文。(2005 年) 通過一系列體外實驗證明, 對 mRNA 進行簡單的修飾, 使所有的 uridines 都被假尿苷取代, 可以顯著降低針對外源 mRNA 的先天免疫激活。安德里斯等人。(2015 年) 後來發現 1-甲基假尿苷替代尿苷比假尿苷更有效, 並且可以從根本上消除 TLR 對 mRNA 的反應, 防止血液來源的樹突狀細胞活化。這種修飾適用於市場上的兩種 mRNA 疫苗 (Park 等人, 2021)。

頗具預見性的是, Forni 和 Mantovani (2021) 的廣泛綜述對 mRNA SARS-CoV-2 基因疫苗對先天免疫的發展提出了嚴重質疑。正如作者所說: “由於開發時間短且所採用技術的新穎性, 這些疫苗的部署將有幾個未解決的問題, 只有隨著時間的推移才能澄清。”

隨後, 作者建議將某些分子如長五聚蛋白 PTX3 作為代表性體液免疫

在 BIOVACSAFE 聯盟協議下評估先天免疫機制的早期激活和潛在的反應原性的標誌物 (Forni 和 Mantovani, 2021; Weiner 等人, 2019) 然而, 據我們所知, 這些安全方案並未包括在 SARS-CoV-2 mRNA 基因疫苗誘導的先天免疫評估中 (Mulligan 等人, 2020 年)。

在這方面, 在 SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA 疫苗的情況下, 與自然 SARS-CoV-2 感染誘導的免疫反應不同, 觀察到強烈的干擾素反應, 接種 BNT162b2 mRNA 疫苗的人產生了強大的適應性免疫僅限於記憶細胞的反應, 即繞過 IFN 介導途徑的免疫反應的替代途徑 (Mulligan 等人, 2020) 此外, 由於 SARS-CoV-2 刺突蛋白隨後發生突變, 與單獨的 SARS-CoV-2 突變體相比, 由 BNT162b2 mRNA 疫苗誘導的中和抗體大量丟失 (Collier 等人, 2021 年)。在這方面, 正如疫苗開發人員承認的那樣: “疫苗 RNA 可以通過摻入 1-甲基偽尿苷來修飾, 它會抑制先天免疫感應並增加體內 mRNA 的翻譯。” (Mulligan 等人, 2020 年; Katalin Kariko 等人, 2008 年) 考慮到 SARS-CoV-2 產生的多種突變, 例如在巴西爆發 (Timmers 等人, 2021 年), 防止 SARS-CoV2 突變體傳播的有效免疫反應必然涉及開發一種強大的 IFN-I 反應作為先天免疫系統的一部分。這種反應還需要功能性 NF- κ B 反應的參與。不幸的是, 刺突糖蛋白過度表達破壞了 NF- κ B 通路的反應, 並且這種分子事件可以通過刺突蛋白編碼 mRNA 來增強 (Kyriakopoulos 和 McCullough, 2021; Jiang 和 Mei, 2021)。

為了成功設計 mRNA 疫苗, 需要將 mRNA 封裝在精心構建的顆粒中, 以保護 RNA 免受 RNA 解聚酶的降解。mRNA 疫苗被配製成含有膽固醇和磷脂的脂質納米顆粒, 修飾的 mRNA 與高度修飾的聚乙二醇 (PEG) 脂質骨架複合, 以促進其從內體早期釋放並進一步保護其免受降解 (Hou 等人, 2021) 宿主細胞現有的生物機制被利用來促進通過內體吸收脂質顆粒從 mRNA 中自然產生蛋白質 (Hou 等人, 2021 年) 還添加了一種合成的陽離子脂質, 因為實驗證明它可以作為一種佐劑, 將免疫細胞吸引到注射部位並促進內體逃逸。德貝克勒等人。(2016) 觀察到 “將 mRNA 濃縮成陽離子脂質複合物可將 mRNA 疫苗誘發 T 細胞反應的效力提高幾個數量級。”另一個重要的修改是他們用脯氨酸的代碼替換了基因組中兩個相鄰氨基酸的代碼, 這導致刺突糖蛋白保持融合前穩定的形式 (Wrap 等人, 2020)。

SARS-CoV-2 刺突糖蛋白 mRNA 進一步 “人源化”, 增加了一個鳥嘌呤甲基化帽、從人類蛋白質複製而來的 3' 和 5' 非翻譯區 (UTR), 最後是一個長 poly(A) 尾進一步穩定 RNA (Kyriakopoulos 和 McCullough, 2021) 特別是, 研究人員巧妙地選擇了取自紅細胞大量產生的珠蛋白的 3' UTR, 因為它在保護 mRNA 免受降解和維持持續的蛋白質生產方面非常有效 (Orlandini von Niessen 等人, 2019) 這是意料之中的, 因為紅細胞沒有細胞核, 因此一旦它們被破壞, 它們就無法替代 mRNA。Moderna 和輝瑞疫苗都採用了來自珠蛋白的 3' UTR, 而輝瑞疫苗也使用了略微修改的珠蛋白 5' UTR (Xia, 2021) 德貝克勒等人。(2016) 恰當地總結了這些修改的後果如下: “在過去的幾年中, IVT [體外轉錄] mRNA 製備方式的技術改進 (5' Cap 修飾、優化的 GC 含量、改進的 poly(A) 尾、穩定 UTR) 已將 IVT mRNA 的穩定性提高到這樣的程度, 現在可以在直接後幾天內實現蛋白質表達

mRNA的體內給藥。”

然而，合成 mRNA 的優化模擬帽形成不可避免地迫使受體細胞進行帽依賴性延長翻譯，而忽略了細胞生理學的穩態需求 (Kyriakopoulos 和 McCullough, 2021)。由 cap 2'-O 甲基轉移酶 (CMTR1) 進行的 cap 2'-O 甲基化作為將 mRNA 標記為“自身”的基序，以防止被 IFN 誘導的 RNA 結合蛋白識別 (Williams 等人, 2020)。因此，疫苗中帶有帽 2'-O 甲基化基序的 mRNA 逃避了病毒入侵的檢測。此外，根據疫苗中 mRNA 的強大加帽和合成甲基化，細胞執行單一和人工翻譯方法的壓倒性推動力從根本上與疾病進展相關，這是由於模式識別受體 (PRR) 的差異而非正常信號傳導所致。

(Leung 和 Amarasinghe, 2016)。

控制 mRNA 翻譯的調控過程極其複雜，並且在 mRNA 疫苗的背景下受到高度干擾 (Kyriakopoulos 和 McCullough, 2021; Leung 和 Amarasinghe, 2016)。

簡而言之，這個想法是讓 mRNA 疫苗通過一種繞過對 RNA 型病毒感染的自然免疫反應的隱形策略來實現預期目標（即，產生修飾的刺突蛋白）。注射的含有 mRNA 的脂質納米顆粒通過內吞作用被帶到細胞內部。mRNA 逃離其脂質載體並遷移到核糖體，在那裡它被大量翻譯成最終的蛋白質產物，遵循優化程序，在較長時間內產生大量特定蛋白質。這些經過修飾的 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白隨後遵循三種主要途徑之一。有些被蛋白水解降解，片段被 MHC I 類分子結合，表面呈遞給細胞毒性 T 細胞。第二種途徑具有相同的刺突糖蛋白片段結合 MHC II 類分子，移動到細胞表面，並激活 T 輔助細胞。最後一條通路是可溶性刺突糖蛋白從外泌體中的細胞中擠出，在那裡它們可以被 B 細胞激活的刺突糖蛋白特异性抗體識別 (Chaudhary 等人, 2021)。

最近的一項早期發布研究發現，COVID 19 疫苗中的 mRNA 在接種疫苗後很長時間內仍存在于次級淋巴組織的生髮中心，並且在疫苗接種後至少 60 天仍會繼續合成刺突糖蛋白。羅爾特根

等人 (2022) 這表明在手臂肌肉中攝取 mRNA 的免疫細胞遷移到淋巴系統到淋巴結，大概是為了將 B 細胞和 T 細胞暴露於有毒抗原。如上所述，mRNA 在淋巴結中的持久性及其持續合成 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白反映了 mRNA 技術中涉及的巧妙工程。

最後，正是通過利用納米脂質和複雜的 mRNA 技術，逃避對外源 RNA 的正常免疫反應，從而產生針對外源 RNA 病毒的強烈抗體反應。

4. GC 富集和疫苗中潛在的 G4 (pG4) 結構 mRNAs

最近，我們團隊的成員調查了由於合成 mRNA 轉錄物的密碼子優化而導致的 SARS-CoV-2 疫苗中 mRNA 二級結構可能發生的改變 (McKernan 等人, 2021)。

該研究表明，與天然 SARS-CoV-2 mRNA (36%) 相比，疫苗中 mRNA 的 GC 含量顯著富集 (BNT162b2 為 53%；Moderna mRNA-1273 為 61%)。mRNA 豐富的 GC 含量是在 SARS-CoV-2 疫苗中使用的 mRNA 開發過程中進行密碼子優化的結果，顯然沒有確定對二級結構的影響，特別是鳥嘌呤四鏈體 (G quadruplex) 的形成 (McKernan 等人, 2021)。

密碼子優化描述了用於生物技術治療的合成、密碼子優化的多肽和蛋白質的生產（例如用於 SARS-CoV-2 疫苗接種的合成 mRNA）。

mRNA 模板內改變的密碼子分配顯著增加了產生的多肽和/或蛋白質的數量 (Mauro 和 Chappell, 2014)。同義密碼子替換也會導致所得蛋白質的多功能調節和結構作用發生變化 (Shabalina 等, 2013)。出於這個原因，由於密碼子優化導致蛋白質產物二級構象的擾動而對其產生的免疫原性、功效和功能產生潛在的破壞性影響，因此人們對密碼子優化提出了警告 (Zhou et al., 2013; Agashe et al., 2013)。值得注意的是，各種人類疾病是同源核苷酸多態性的結果 (McCarthy et al., 2017)。

在一項實驗中，在相同的啟動子和 UTR 序列的背景下配置了熱休克蛋白 70 的富含 GC 和缺乏 GC 的 mRNA 轉錄物版本，發現富含 GC 的基因表達了幾倍到一百多倍。比 GC 較差的同類產品更有效地折疊 (Kudla et al., 2006)。這部分是因為所有優選的哺乳動物密碼子在第三位具有 G 或 C 核苷酸。也有充分的證據表明，3' UTR 中富含 AU 的元素會破壞 mRNA 的穩定性 (Otsuka 等人, 2019)。可能特別令人擔憂的是，疫苗 mRNA 中的 GC 富集含量導致這些結構中潛在的 G-四鏈體 (pG4) 形成的能力增強，這可能導致神經系統疾病的發作 (Wang et al., 2021)。值得注意的是，人類朊病毒蛋白 (PrP) 基因序列包含多個 G4 形成基序，它們的存在可能會形成 PrP 初始轉換為錯誤折疊形式 PrP^{Sc} 的缺失環節 (Olsthoorn, 2014)。PrP 與其自身 mRNA 的結合可能是導致蛋白質錯誤折疊的種子。鑑於 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白具有朊病毒樣特徵，這一觀察結果尤其令人擔憂 (Tetz 和 Tetz, 2022 年)。

一方面，GC 含量在哺乳動物翻譯效率的調節和 mRNA 表達的控制中具有關鍵作用 (Babendure 等, 2006)。特別是在翻譯起始期間，作為順式作用的 mRNA 元件運行的 GC 內容協調 43S 核糖體起始前複合物附著，然後是真核翻譯起始因子 4F (eIF4F) 複合物的組裝。

該系統的一個代表性例子是通過其 5' 非翻譯區 (5' UTR) 調節 α 和 β 珠蛋白 mRNA 表達 (Babendure 等, 2006)。

另一方面，pG4 在 RNA 中的存在與癌症生物學有關，是調節 G4 RNA 結合蛋白（如解旋酶）的關鍵決定因素 (Herdy 等人, 2018 年)。通常，RNA 中的 G-四鏈體在 a) 基因表達的調節、b) 核糖核蛋白的定位、c) mRNA 的定位和 d) 原癌基因表達的調節中具有重要作用 (Fay 等人, 2017)。

關於 SARS-CoV-2，相關研究揭示了 SARS-CoV-2 pG4 與人類轉錄組中測序的 SARS-CoV-2 pG4（包括編碼 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白的 RNA）之間的巨大相似之處 (Zhang 等人, 2020 年)。因此，可以推斷，在 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白的編碼序列中攜帶更多 pG4 結構的疫苗中的合成 mRNA 將放大和復合天然 SARS-CoV-2 期間由於富含 G4 的 RNA 引起的潛在轉錄後紊亂感染。此外，細胞核酸結合蛋白 (CNBP) 是與人類感染細胞中的 SARS-CoV-2 RNA 基因組結合的主要細胞蛋白 (Schmidt 等人, 2021 年)，它與由 SARS-CoV-2 RNA 基因組的正義和負義模板鏈形成的 SARS-CoV-2 G4。CNBP 對疫苗 mRNA G4s 的類似調節和促進 G4 平衡向未折疊構象為 miRNA 結合創造了有利條件，這將對 miRNA 依賴性基因表達調節產生直接影響 (Rouleau 等, 2017)。

負義 RNA 是由冠狀病毒（包括 SARS-CoV-2）的非結構蛋白形成的複製酶轉錄酶複合物 (RTC) 產生的中間分子，可提供複製和轉錄效率 (Bezzi 等人, 2021; Sola 等人, 2015)。

然而，這引入了與疫苗接種相關的另一種潛在的嚴重並發症。與其他負向 RNA 病毒（如丙型肝炎）共同感染（Jaubert 等人，2018 年）或在疫苗接種期間同時感染其他冠狀病毒將為 RTC 提供必要的機制，以從合成 mRNA 中復制負義並因此擴增負義模板存在 pG4。這將導致進一步的表觀轉錄組失調（Spiegel 等人，2020）。

綜上所述，疫苗 mRNA 中 GC 含量的富集必然導致疫苗中 pG4 含量的增加。反過來，這將導致 G4-RNA 蛋白結合系統的失調和廣泛的潛在疾病相關細胞病理學，包括先天免疫抑制、神經變性和惡性轉化（Herdy 等人，2018 年）。

關於由於疫苗接種引入的新 G4 結構的出現而導致的翻譯後失調，出現了與 miRNA 調節和 pG4 相關的另一個重要問題。在 miRNA 結構中，鑑定出數百個 pG4 序列（Rouleau et al., 2018）在它們未折疊的構象中，如在 3' 中與它們各自的目標結合時

對於 mRNA 的 5' 序列，miRNA 關閉其各自目標 mRNA 的翻譯。或者，當存在 G4 配體時，會促進其靶 mRNA 的翻譯（Chan 等人，2018）。此外，大量推定的 miRNA 結合位點與 mRNA 的 3' UTR 中的 G4 重疊，因為至少有 521 個特定 miRNA 預計與這些 G4 中的至少一個結合。總體而言，已追蹤到 44,294 個潛在的 G4-miRNA 結合位點在人類中具有假定的重疊 G4（Rouleau 等人，2017）。

如其他地方所述，在疫苗 mRNA 的細胞翻譯過程中，會增加許多 RNA 結合蛋白解旋酶的組裝，例如與 eIF4G 結合的 eIF4A（Kyriakopoulos 和 McCullough，2021）。合成 mRNA 中增加的 pG4 的存在可能會放大 RNA 結合蛋白和 miRNA 的結合。

這種對 G4 結合具有很大親和力的蛋白質成分（解旋酶）的分子擁擠形式（Rouleau 等人，2017）將減少通常可用於 miRNA 調節的與 G4 結合的 RNA 結合蛋白的數量。這種 RNA 結合蛋白的喪失以及通過與 G4 結合進行調節的 miRNA 可用性可以顯著改變細胞中存在的 miRNA 的翻譯調節，從而破壞癌基因表達的基本調節。一個例子是 p53 腫瘤抑制蛋白的 p16 依賴性調節（Rouleau 等人，2017 年；Al-Khalaf 和 Aboussekhra，2018 年）。

這個過程非常複雜，但相當於細胞穩態。所以，再次，它值得總結。如果 pG4s 積累，正如疫苗 mRNA 中 GC 含量增加所預期的那樣，這將產生增加翻譯事件期間可用的潛在 G4 結構的效果，這會影響 miRNA 轉錄後調節。反過來，這將有利於與一系列癌症相關的癌基因的更大表達，或驅動細胞凋亡和細胞死亡（Weldon 等人，2018 年）。本文前面描述的案例研究有力地支持了這樣的假設，即這些注射液會加速濾泡 B 細胞中的淋巴瘤進展（Goldman 等人，2021 年）。

miRNA 結合識別模式與其靶區域不完全互補，因此它們被稱為“主調節器”，因為一個 miRNA 會影響過多的不同靶標（Rouleau 等人，2018 年）。可以預見，疫苗 mRNA 中的大量 pG4 會充當誘餌，分散 miRNA 在調節人類蛋白質表達方面的正常功能。疫苗導致的 G4 靶點增加會降低 miRNA 靶向人類表達的 G4 以調節基因表達的可用性。這可能導致 miRNA 表達的下調，這與心血管病理學（Small 和 Olson，2011）、神經退化（Abe 和 Bonini，2013）的發作和/或癌症進展（Farazi 等，2013）有關。

在表觀轉錄組學機制的大多數方面，miRNA 是

參與翻譯壓制。一個對細胞正常管家至關重要的例子是小鼠雙分鐘 2 同源物（MDM2），它是 p53 的一種物理負調節蛋白。P53 本身被認為是細胞腫瘤抑制基因網絡的主要調節因子。P16 控制許多 miRNA 的表達，並通過 miR-141 和 miR-146b-5p 與 MDM2 mRNA 結合，誘導 MDM2 的負調控，從而使 p53 泛素化並促進 DNA 損傷事件後的細胞存活（Al-Khalaf 和 Aboussekhra，2018 年）。可以預見，控制 MDM2 抑制 p53 的 miRNA 失調會導致一系列癌症的風險增加（Ozaki 和 Nakagawara，2011）。

5. I 型乾擾素和 COVID-19

I 型 IFN 在對抗病毒感染方面發揮著重要作用，多項研究表明，I 型 IFN 信號傳導的缺陷與 COVID-19 的不良結果有關。這些病例通常與 I 型 IFN 的自身抗體有關。如下文所述，I 型 IFN 已在治療重症 COVID-19 方面取得了一些成功，尤其是在疾病過程的早期使用時。如上所述，如果 mRNA 疫苗干擾 I 型 IFN 信號傳導，這可能導致在第一次疫苗接種後的兩週內，在抗體反應開始之前，對 COVID-19 的易感性增加。

感染病毒的細胞通過許多模式識別受體（PRR）檢測病毒複製的存在，這些受體充當感知病毒複製過程中經常形成的異常 RNA 結構的哨兵。這些受體通過寡聚化並隨後誘導 I 型 IFN 做出反應，最終上調大量參與抑制病毒增殖的蛋白質（Janeway 和 Medzhitov，2002）。

法國巴黎的研究人員進行的一項多作者研究涉及一組 50 名疾病嚴重程度不同的 COVID-19 患者，該研究顯示，患有嚴重疾病的患者的特徵是 I 型 IFN 反應高度受損（Hadjadj 等人，2020）。這些患者基本上沒有 IFN-β 和低 IFN-α 產生和活性。這與持續的血液病毒載量和炎症反應加劇有關，其特徵是高水平的腫瘤壞死因子 α（TNF-α）和 IL-6。作者提出 I 型 IFN 治療作為一種潛在的治療選擇。美國幾位研究人員的一篇論文還確定了重症 COVID-19 患者的獨特且不適當的炎症反應，其特徵是 I 型和 III 型 IFN 水平低，同時趨化因子升高和 IL-6 表達升高（Blanco-Melo 等人，2020）。

I 型乾擾素甚至被提議作為嚴重 COVID-19 的治療選擇。在倉鼠模型中，研究人員將倉鼠暴露於 SARS CoV-2 中，並在肺部誘導炎症反應和遠端組織的全身炎症。他們發現，鼻內給藥重組 IFN-α 可降低病毒載量並減輕

症狀（Hoagland 等人，2021 年）。一項針對 446 名 COVID-19 患者的回顧性隊列研究確定，早期給予 IFN-α2b 與降低住院死亡率有關。然而，晚期 IFN 治療會增加死亡率並延遲恢復，這表明早期給予干擾素治療對於獲得良好的反應至關重要（Wang 等人，2020a）。

數量驚人的人具有針對 I 型 IFN 的中和自身抗體，儘管尚不清楚這種現象的潛在病因。一項對超過 600,000 個外周血單個核細胞的縱向分析和來自 54 名 COVID-19 患者和 26 名對照者的轉錄組測序的研究發現，重症患者的骨髓細胞中明顯缺乏 I 型 IFN 刺激的基因反應（van der Wijst 等人，2021）。

在 19% 的重症患者、6% 的重症患者和 0% 的中度患者中發現了針對 I 型 IFN 的中和自身抗體。西班牙馬德里的另一項研究顯示，10% 的重症 COVID-19 患者患有

I 型 IFN 的自身免疫抗體 (Troya 等人, 2021) 一項基於法國的多作者研究發現, 具有針對 I 型乾擾素的中和自身抗體的患者的 COVID-19 死亡率明顯高於沒有中和抗體的患者 (55% 對 23%) (Chauvineau - Grenier 等人, 2022) 最後, Stertz 和 Hale (2021) 指出, 無論是由於自身抗體還是與乾擾素系統基因相關的功能喪失多態性, 干擾素生產缺陷與多達 15% 的危及生命的 COVID-19 病例有關。

6. 疫苗 mRNA 通常會忽略細胞管家的甲基化策略嗎?

mRNA 的甲基化在進化上被設計為控制轉錄物的翻譯, 因此通過甲基化 (寫入器) 去甲基化 (擦除器) 和讀取器蛋白質的複雜級聯來控制基因的表達。腺苷甲基化是最豐富的表觀轉錄組 mRNA 修飾, 它發生在 mRNA 分子的多個位點 (Zaccara 等, 2019) 腺苷 “N6-甲基腺苷 (m6A)” 的關鍵甲基化特別是 mRNA 的 5' UTR 調節正常細胞生理、炎症反應和癌症進展。m6A 在人類疾病中的作用和機制是廣泛的, 它在其他綜合評論中得到了很好的介紹 (Yang 等人, 2020 年; Knuckles 和 Bühler, 2018 年) 其中最重要的是 SARS-CoV-2 分子疫苗接種會誘導細胞應激狀況, 正如疫苗接種後 NF- κ B 信號傳導升高所描述的那樣 (Liu 等人, 2021; Koo 等人, 2010) 。

在可能由病毒感染或癌症等疾病狀態誘導的細胞應激條件下, m6A 介導 mRNA 以不依賴於帽的方式優先進行翻譯 (Meyer 等, 2015) 如前所述, 這與 mRNA SARS-CoV-2 疫苗接種的影響相反, 後者驅動細胞進行帽依賴性翻譯。此外, 在細胞應激的多樣化條件下, 轉錄組範圍內大量添加 m6A 會導致越來越多的 mRNA 擁有富含 m6A 的 5' UTR (Meyer et al., 2015) 。

真核翻譯起始因子 4E (eIF4E) 是最初的 mRNA 帽結合蛋白, 可將核糖體引導至 mRNA 的帽結構, 以啟動翻譯成蛋白質。對疫苗 mRNA 的帽依賴性翻譯的依賴將消耗多餘的 eIF4E 可用性, 以翻譯異常大量的合成 mRNA。但是, 無需將 eIF4E 綁定到 eIF4F 即可發生與上限無關的翻譯。對核糖體的競爭將轉向轉錄本的帽獨立翻譯, 因為除了內部核糖體進入位點 (IRES) 之外, 進行帽獨立翻譯的 mRNA 還配備了特殊的結合基序, 這些基序與積極招募 mRNA 的因子結合到核糖體帽非依賴性翻譯增強子 (CITEs) (Shatsky et al., 2018) 。

此外, 這也意味著 eIF4E 是一種強大的癌基因調節劑和細胞增殖調節劑, 將通過這種競爭在不自然的延長時間內維持其活性, 試圖平衡疫苗中強帽 mRNA 與 IRES 之間的競爭。含有 mRNA (Kyriakopoulos 和 McCullough, 2021; Svitkin 等人, 2005) 這種類型的情況會導致共轉錄 m6A mRNA 修飾的失調, 並與各種癌症的分子進展嚴重相關 (Han 和 Choe, 2020) 並為隨後的病毒感染創造易感條件 (Svitkin 等, 2005) 。

我們接下來考慮 mRNA 疫苗接種衍生的 SARS CoV-2 刺突糖蛋白通過大量 exosome 產生對細胞 IFN 系統的影響。

7. 外泌體和 MicroRNA

細胞間重要的通信網絡包括

細胞外囊泡 (EV) 由一個細胞不斷釋放, 然後被另一個細胞吸收, 該細胞可能位於遠處的器官中。稱為外泌體的小囊泡在內體內部形成, 大小與病毒相似, 通過胞吐作用釋放到細胞外空間, 隨後在全身循環 (Yoshikawa 等人, 2019 年) 外泌體可以傳遞多種生物活性分子, 包括 mRNA、microRNA (miRNA)、蛋白質和脂質 (Ratajczak 和 Ratajczak, 2016 年) 在病毒感染期間, 受感染的細胞會分泌大量外泌體, 這些外泌體充當細胞之間的通信網絡, 以協調對感染的反應 (Chahar 等, 2015) 。

在來自亞利桑那州和康涅狄格州的一組研究人員的共同努力下, 發現接種 mRNA 疫苗的人在接種疫苗後第 14 天獲得了含有 SARS CoV-2 刺突糖蛋白的循環外泌體 (Bansal 等人, 2021) 他們還發現, 在第一次疫苗接種後十四天, 沒有針對刺突糖蛋白的循環外泌體。然而, 在第二次疫苗接種後, 循環中含有刺突糖蛋白的外泌體的數量增加了高達 12 倍。此外, 抗體首次出現在第 14 天, 外泌體在其表面呈現刺突糖蛋白, 作者認為, 促進抗體的產生。當小鼠暴露於來自接種疫苗的人的外泌體時, 它們會產生針對刺突糖蛋白的抗體。有趣的是, 在達到峰值表達後, 循環中含有刺突糖蛋白的外泌體的數量隨著時間的推移而減少, 這與刺突糖蛋白抗體水平的降低同步。

外泌體作為 mRNA 衰變機制的一部分存在, 在應激條件下與應激顆粒 (SG) 和 P 體 (PB) 密切相關 (Decker 和 Parker, 2012; Kothandan 等, 2020) 在疫苗-mRNA 誘導的翻譯條件下, 可稱為“過度依賴帽依賴性翻譯”, 對大型脫帽複合物的促進和組裝存在明顯的抵抗力 (Kyriakopoulos 和 McCullough, 2021) 因此抵抗力對抗生理 mRNA 衰變過程 (Decker 和 Parker, 2012) 這意味著特定合成 mRNA 的命運將被省略 (Borboldis 和 Syntichaki, 2015) 否則這些 mRNA 將由涉及信使核糖核蛋白 (mRNP) 的 mRNA 轉換的常見細胞策略決定。

此外, 在過度依賴 SARS-CoV-2 疫苗中合成 mRNA 的帽依賴性翻譯的條件下 (Kyriakopoulos 和 McCullough, 2021) 許多在其結構中含有大量 IRES 和特定甲基化 (m6A) 的天然 mRNA 將有利於選擇與 mRNA 衰變質量控制機制密切相關的不依賴帽的翻譯 (Han 和 Choe, 2020) 從這個意義上說, 大量的去腺苷酸化 mRNA 產物以及源自 mRNA 代謝 (衰變) 的產物與外泌體貨物直接相關 (Borboldis 和 Syntichaki, 2015) 。

在 T 細胞急性淋巴細胞白血病 (T-ALL) 中描述了依賴於帽依賴性翻譯的一個例子。由於雷帕黴素 C (mTORC)-1 的機制靶點在 T-ALL 中過度發揮作用, 細胞被完全驅動為帽依賴性翻譯 (Girardi 和 De Keersmaecker, 2015) 在 T-ALL 細胞中抑制帽依賴性翻譯期間, 也會迅速恢復為帽非依賴性翻譯 (Girardi 和 De Keersmaecker, 2015) 同樣, 小核糖核酸病毒感染 (Jang et al., 1990) 由於抑制了 eIF4F 複合物的成分和病毒 RNA 中 IRES 的多樣性, 從而促使細胞進行不依賴帽的翻譯。

在人類中, 存在大量大多數無症狀的小核糖核酸病毒感染, 例如 Safford 病毒, 在幼兒和成人中的血清陽性率超過 90% (Zoll 等人, 2009 年) 在任何一種情況下, 無論是由於應激條件 (Rusk, 2008) 或 mRNA 帽驅動樣效應 (De Paolis 等人, 2021) 引起的凋亡事件, miRNA 水平都會增加, 因為增加的外轉錄組

功能和增強的 mRNA 衰變。由於對基因表達的高需求，預計高水平的某些 miRNA 將通過 P 體包含在外泌體中 (Yu et al., 2016)。

此外，在由於 SARS-CoV-2 分子疫苗接種導致 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白大量產生的情況下，當然可以預期很大一部分過量的細胞內刺突糖蛋白也將通過外泌體貨物輸出。魏等人 (2021)。

Mishra 和 Banerjea (2021) 研究了外泌體在 SARS-CoV-2 刺突轉染細胞的細胞反應中的作用。他們在摘要中寫道：

“我們提出 SARS-CoV-2 基因產物 Spike 能夠修飾宿主外泌體貨物，這些外泌體貨物被運輸到遠處未感染的組織和器官，並可以在中樞神經系統 (CNS) 內引發災難性的免疫級聯反應。”

他們的實驗涉及在培養物中培養人類 HEK293T 細胞，並將它們暴露於 SARS-CoV-2 刺突基因質粒，從而誘導細胞內刺突糖蛋白的合成。他們通過實驗發現，這些細胞釋放出豐富的外泌體，其中含有刺突糖蛋白以及特定的 microRNA。然後他們收穫外泌體並將它們轉移至人類小膠質細胞（駐留在大腦中的免疫細胞）的細胞培養物中。他們表明，小膠質細胞很容易吸收外泌體，並通過引發急性炎症反應對 microRNA 作出反應。小膠質細胞在人類免疫缺陷病毒 (HIV)、日本腦炎病毒 (JEV) 和登革熱等各種病毒性疾病中引起神經炎症的作用已得到充分證實。他們提出，通過外泌體進行的長距離細胞間通訊可能是在 COVID-19 重症病例中出現神經症狀的機制。

在進一步探索中，作者確定了兩種在外泌體中高濃度存在的 microRNA：miR-148a 和 miR-590。他們提出了一種特定機制，通過抑制兩種控制通路的關鍵蛋白質：泛素特異性蛋白酶 33 (USP33) 和 IRF9，這兩種 microRNA 將特異性地破壞 I 型乾擾素信號傳導。磷酸化的 STAT1 和 STAT2 異二聚體需要 IRF9 才能結合 IFN 刺激反應元件，因此 IRF9 在信號傳導反應中起重要作用。作者通過實驗表明，暴露於從 HEK293 培養物中提取的外泌體的小膠質細胞 USP33 的細胞表達減少了 50%，IRF9 減少了 60%。他們進一步發現 miR-148a 特異性阻斷 USP33，而 miR-590 特異性阻斷 IRF9。USP33 從 IRF9 中去除泛素，從而防止其降解。因此，這兩種 microRNA 共同干擾 IRF9，從而阻斷受體對 I 型乾擾素的反應。

de Gonzalo-Calvo 等人的一項研究。(2021 年) 研究了 COVID-19 患者血液中的 microRNA 譜及其基於疾病嚴重程度的定量差異。發現多種 miRNA 被上調和下調。其中包括 miR-148a-3p，它是 miR-148a 的引導鏈前體。然而，在他們的研究中，miR-148a 本身不在被分類為過量或缺乏的 microRNA 中，miR-590 也不在其中。從這些發現看來，miR148a 和 miR-590 及其炎症效應對於疫苗接種誘導的 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白產生是獨特的。

示踪劑研究表明，在注射到手臂肌肉後，mRNA 疫苗中的 mRNA 會被免疫細胞攜帶到淋巴系統中，並最終以高濃度積聚在脾臟中 (Bahl 等人，2017 年)。其他研究表明，脾臟生髮中心的應激免疫細胞會釋放大量外泌體，這些外泌體沿著迷走神經傳播到腦幹核 (如 Seneff 和 Nigh (2021) 中所述)。迷走神經是第 10 對腦神經，它在喉部附近進入腦幹。喉上神經和喉返神經是迷走神經的分支，支配與吞嚥和說話有關的結構。這些神經的病變

導致吞嚥困難 (吞嚥困難) 說話困難 (發音困難) 和/或呼吸急促 (呼吸困難) 相關的聲帶麻痺 (Gould 等人，2019；Erman 等人，2009)。我們將在下面對 VAERS 數據的審查中回到這些特定的病理。

HEK293 細胞最初來源於幾十年前取自人類胎兒腎臟的培養物，並通過腺病毒 DNA 感染而永生。雖然它們是從腎臟中提取的，但這些細胞通過它們的蛋白質表達譜顯示它們可能是神經元起源的 (Shaw 等，2002)。這表明迷走神經中的神經元對 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白的反應相似。因此，現有證據有力地表明，內源性產生的 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白會產生與自然感染 SARS-CoV-2 不同的 microRNA 譜，而這些差異可能會產生廣泛的有害影響。

我們下面分析的一個中心點是疫苗接種與自然感染對 I 型 IFN 的影響之間的重要區別。

雖然疫苗接種會積極抑制其產生，但自然感染會在疾病週期的早期促進 I 型 IFN 的產生。患有既往疾病的人通常表現出 I 型 IFN 信號受損，這會導致更嚴重、更嚴重甚至致命的 COVID-19。如果隨著時間的推移，隨著抗體水平的下降，疫苗誘導的損傷得以維持，這可能導致疫苗導致的疾病表達比沒有疫苗時更嚴重的情況。

如第 9 節所述，抑制 I 型 IFN 的另一個預期後果是重新激活先前存在的慢性病毒感染。

8. DNA 修復和適應性免疫受損

免疫系統和 DNA 修復系統是高等生物防禦各種威脅所依賴的兩個主要系統，它們具有共同的元素。關鍵 DNA 修復蛋白的功能喪失會導致修復缺陷，從而抑制功能性 B 細胞和 T 細胞的產生，從而導致免疫缺陷。非同源末端連接 (NHEJ) 修復在淋巴細胞特異性 V(D)J 重組中發揮關鍵作用，這對於產生高度多樣化的 B 細胞抗體庫以應對抗原暴露至關重要 (Jiang 和 Mei，2021)。DNA 修復受損也是癌症的直接途徑。

Liu 等人在 2021 年發表的一篇論文通過對從患者之前和之後 28 天採集的外周血單個核細胞 (PBMC) 進行單細胞 mRNA 測序，監測了一組患者中與免疫功能相關的幾個參數首次注射基於病毒弱化版本的 COVID-19 疫苗 (Liu 等人，2021 年)。雖然這些疫苗與 mRNA 疫苗不同，但它們也可以通過將疫苗內容物注射到三角肌中，繞過粘附和血管屏障來發揮作用。

作者發現在許多不同免疫細胞類型中接種疫苗後基因表達的一致變化。生物測定進一步證實了觀察到的 NF- κ B 信號傳導增加和 I 型 IFN 反應減少。與其他研究一致，他們發現 STAT2 和 IRF7 在接種疫苗後 28 天顯著下調，表明 I 型 IFN 反應受損。他們寫道：“總的來說，這些數據表明，在接種疫苗後，至少到第 28 天，除了產生中和抗體外，人們的免疫系統，包括淋巴細胞和單核細胞，可能處於更脆弱的狀態。” (劉等人，2021)。

這些作者還發現了基因表達的令人不安的變化，這意味著修復 DNA 的能力受損。生長細胞中高達 60% 的總轉錄活性涉及核糖體 DNA (rDNA) 的轉錄以產生核糖體 RNA (rRNA)。將核糖體 DNA 轉錄成 RNA 的酶是 RNA 聚合酶 I (Pol I)。

Pol I 還監測 rDNA 完整性並影響細胞存活 (Kakarougkas 等人，2013)。在轉錄過程中，RNA 聚合酶 (RNAP)

S. Seneff 等人。

主動掃描 DNA 以發現大塊病變 (雙鏈斷裂) 並觸發它們的修復。在生長的真核細胞中，大多數轉錄涉及 Pol I 合成核醣體 RNA。因此，Pol I 促進 DNA 損傷後的存活 (Kakaroukas 等, 2013)。Liu 等人鑑定的許多下調基因。(2021) 與細胞週期、端粒維持以及 POL I 的啟動子開放和轉錄有關，表明 DNA 修復過程受損。

被抑制的基因組之一是由於“在著絲粒處沉積了含有核小體的新 CENPA [著絲粒蛋白 A]”新合成的 CENPA 在細胞週期末期/G1 期早期沉積在著絲粒的核小體中。

這表明細胞週期停滯在 G1 期是對滅活 SARS-CoV-2 疫苗反應的一個特徵。多能胚胎幹細胞在 G1 期 (複製開始之前) 的停滯將導致自我更新和多能性維持受損 (Choi 等, 2013)。

與 DNA 修復和適應性免疫至關重要的兩個檢查點蛋白是 BRCA1 和 53BP1，它們促進同源重組 (HR) 和 NHEJ。這兩個主要修復過程 (Zhang 和 Powell, 2005; Panier 和 Boulton, 2014) 在對人體細胞的體外實驗中，SARS-CoV-2 全長刺突糖蛋白被特別證明可以進入細胞核並阻礙這兩種修復蛋白向雙鏈斷裂部位的募集 (Jiang 和 Mei, 2021)。作者總結了他們的發現，“從機制上講，我們發現刺突蛋白位於細胞核中，並通過阻止關鍵的 DNA 修復蛋白 BRCA1 和 53BP1 募集到損傷部位來抑制 DNA 損傷修復。”

mRNA 疫苗干擾 DNA 修復的另一種機制是通過 miR-148。這種 microRNA 已被證明在細胞週期的 G1 期下調 HR (Choi 等人, 2014)。正如本文前面提到的，這是在 Mishra 和 Banerjee (2021 年) 的實驗中，在 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白合成後，人類細胞釋放的外泌體中發現的兩種 microRNA 之一。

9. 水痘帶狀皰疹的再激活

CD8+ T 細胞中的 I 型 IFN 受體信號傳導對於響應病毒感染效應細胞和記憶細胞的產生至關重要 (Kolumam 等, 2005)。CD8+ T 細胞可以阻斷感覺神經元中潛伏皰疹感染的再激活 (Liu 等, 2000)。如果 I 型 IFN 信號傳導受損，就像接種疫苗後發生的那樣，而不是在自然感染 SARS-CoV-2 後發生的情況，CD8+ T 細胞控制皰疹的能力也會受損。這可能是應對疫苗的機制嗎？

帶狀皰疹是一種越來越常見的疾病，由潛伏帶狀皰疹病毒 (HZV) 的再激活引起，這也會導致兒童時期的水痘。在系統評價中，Katsikas Triantafyllidis 等人 (2021) 確定了 91 例帶狀皰疹病例，平均在 mRNA 疫苗接種後 5.8 天發生。雖然承認因果關係尚未得到證實，但“帶狀皰疹可能是醫生和其他醫療保健專業人員可能會在接受 COVID-19 疫苗的患者身上看到的一種疾病” (Katsikas Triantafyllidis 等人, 2021 年)。在 2021 年 9 月 2 日發表的致編輯的一封信中，Fathy 等人 (2022) 報告了 672 例可能與疫苗相關的皮膚反應，包括 40 例帶狀皰疹和/或單純皰疹再活化。這些病例已報告給美國皮膚病學會和國際皮膚病學會聯盟的 COVID-19 皮膚病登記處。該登記處專門用於追蹤疫苗中的皮膚病後遺症。文獻中有許多關於 COVID-19 疫苗接種後帶狀皰疹再活化的病例報告 (Psychogiou 等人, 2021b; Iwanaga 等人, 2021)。拉多等人 (2021) 指出，在 mRNA 疫苗接種後，52 份重新激活的帶狀皰疹感染報告中有 51 份發生。帶狀皰疹本身也通過乾擾 STAT2 磷酸化和通過

食品和化學毒理學 164 (2022) 113008

促進 IRF9 降解 (Verweij 等, 2015)。

另一個病毒重新激活的案例也值得注意。它涉及一名 82 歲的女性，她在 2007 年感染了丙型肝炎病毒 (HCV)。在接種 mRNA Pfizer/BioNTech 疫苗幾天後，HCV 載量急劇增加，並出現黃疸。她在接種疫苗三週後死於肝衰竭 (Lensen 等人, 2021 年)。

10. 免疫性血小板減少症

免疫性血小板減少症是一種自身免疫性疾病，免疫系統會攻擊循環中的血小板。免疫性血小板減少性紫癜 (ITP) 與多種疫苗接種有關，包括麻疹、腮腺炎、風疹 (MMR)、甲型肝炎、水痘、白喉、破傷風、百日咳 (DPT)、口腔小兒麻痺症和流感 (Perricone et al., 2014)。雖然人們普遍意識到基於腺病毒 DNA 的疫苗可導致疫苗誘導的免疫性血小板減少症 (VITT) (Kelton 等人, 2021 年)，但 mRNA 疫苗並非沒有 VITT 風險，因為已發表的病例研究記錄了此類事件包括危及生命和致命的腦靜脈竇血栓形成 (Lee 等人, 2021; Akiyama 等人, 2021; Atoui 等人, 2022; Zakaria 等人, 2021)。該機制被認為涉及與血小板因子 4 (PF4) 結合併形成誘導血小板活化的免疫複合物的 VITT 抗體。隨後的凝血級聯反應導致大腦、肺、肝、脾和其他部位形成瀰漫性微凝塊，與血小板計數急劇下降有關 (Kelton 等人, 2021 年)。對疫苗的反應被描述為與肝素誘導的血小板減少症 (HIT) 非常相似，但肝素給藥明顯不涉及 (Cines 和 Bussel, 2021 年)。

已經表明，mRNA 疫苗主要引發免疫球蛋白 G (IgG) 免疫反應。誘導的 IgA 數量較少 (Wisniewski 等人, 2021 年)，IgM 產生更少 (Danese 等人, 2021 年)。產生的 IgG 抗體量與 COVID-19 重症病例的反應相當。與肝素複合的 IgG 抗體可誘導 HIT。可以假設，與 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白和 PF4 複合的 IgG 是響應 mRNA 疫苗誘導 VITT 的複合物。事實上，實驗表明，刺突蛋白的受體結合域 (RBD) 與 PF4 結合 (Passariello 等人, 2021 年)。

HIT 背後的潛在機制已得到充分研究，包括通過使用人源化小鼠模型。有趣的是，人類血小板而非小鼠血小板表達 FcγRIIA 受體，該受體通過酪氨酸磷酸化級聯反應對 PF4/肝素/IgG 複合物產生反應，從而誘導血小板活化。激活後，血小板釋放顆粒並產生促凝微粒。

它們還吸收鈣，激活蛋白激酶 C，聚集成微血栓，並通過激活鈣蛋白酶啟動細胞死亡級聯反應。

這些活化的血小板將 PF4 釋放到細胞外空間，支持惡性循環，因為這種額外的 PF4 還與肝素和 IgG 抗體結合，進一步促進血小板活化。因此，FcγRIIA 是疾病過程的核心 (Nezvorova 等, 2019)。

對經過工程改造以表達人 FcγRIIA 受體的小鼠的研究表明，這些轉基因小鼠比其野生型小鼠更容易患血小板減少症 (McKenzie 等, 1999)。有人提出，血小板可能通過將抗原捕獲在血栓中和/或將其帶入脾臟以被免疫細胞清除，從而在清除抗體-抗原複合物方面發揮重要作用。在此過程中，血小板顯然被迅速消耗，然後導致血小板計數低 (血小板減少症)。

血小板正常循環的平均壽命只有五到九天，因此它們在骨髓中不斷合成並在脾臟中清除。在通過 Fcγ 受體激活血小板後，抗體結合的血小板遷移到脾臟，在那裡它們通過巨噬細胞的吞噬作用被捕獲和去除 (Crow 和 Lazarus, 2003)。人體總血小板的三分之一存在於脾臟中。由於 mRNA 疫苗通過

S. Seneff 等人。

免疫細胞最初被吸引到手臂肌肉的注射部位，因此脾臟中的樹突狀細胞有巨大的機會釋放含有刺突糖蛋白的外泌體來合成刺突蛋白。可以推測，在脾臟中形成 P4F/10G 刺突糖蛋白的機制的一部分。

我們之前提到，暴露於 SARS CoV-2 刺突糖蛋白的人類細胞釋放的外泌體中高度表達的兩種 microRNA 之一是 miR-148a。實驗表明 miR-148a 可抑制一種蛋白質的表達，該蛋白質在調節血小板上的 FcγRIIA 表達中起核心作用。這種稱為 T 細胞泛素配體 2 (TULA-2) 的蛋白質可特異性抑制血小板 Fcγ 受體的活性。miR-148a 靶向 TULA-2 mRNA 並下調其表達。因此，存在於巨噬細胞釋放的外泌體中的 miR-148a 被疫苗強制合成 SARS CoV-2 刺突糖蛋白，它會增加血小板減少症的風險，以響應由刺突糖蛋白抗原和針對抗病毒抗體產生的 IgG 抗體形成的免疫複合物。刺突糖蛋白。

11. PPAR-α、硫苷脂和肝病

正如我們已經說過的，Mishra 和 Banerjee (2021 年) 的一項實驗表明，SARS-CoV-2 刺突糖蛋白會誘導含有特異性干擾 IRF9 合成的 microRNA 的外泌體的釋放。在本節中，我們將展示抑制 IRF9 的後果之一是減少肝臟中硫苷脂的合成，這是由核受體過氧化物酶體增殖物激活受體α (PPAR-α) 介導的。

硫脂是主要的哺乳動物血清鞘脂，主要由肝臟合成和分泌 (Lu et al., 2019)。它們是體內唯一的磺化鞘脂。硫酸酯是通過一個兩步過程形成的，包括將神經酰胺轉化為半乳糖腦苷脂及其隨後的硫酸化。硫酸酯在血小板、紅細胞和淋巴細胞的表面表達。血清硫苷脂同時發揮抗凝血和抗血小板活化功能。已發現肝臟中合成硫苷脂的酶腦苷脂磺基轉移酶是由小鼠中 PPAR-α 的激活誘導的 (Kimura 等人, 2012 年)。因此，降低 PPAR-α 的表達會導致硫苷脂缺乏。

PPAR-α 配體表現出抗炎和抗纖維化作用，而 PPAR-α 缺乏會導致肝脂肪變性、脂肪性肝炎、脂肪纖維化和肝癌 (Wang 等人, 2020b)。2019 年，日本的一組研究人員對 PPAR-α 基因缺陷的小鼠進行了一項實驗 (Lu 等人, 2019 年)。這些小鼠在餵食高膽固醇飲食時，容易產生過多的甘油三酯積累，並加劇肝臟中的炎症和氧化應激，同時凝血因子水平也會升高。這些小鼠的肝臟和肝臟中的硫苷脂水平也降低了。

血清清者假設膽固醇超載部分通過促進血栓形成、肝臟脂質代謝異常和氧化應激而發揮其毒性作用。他們表明，除了改善肝病的作用外，PPAR-α 還可以通过凝血因子的轉錄調節和硫苷脂合成的上調來減輕這些毒性作用。他們提出，旨在激活 PPAR-α 的貝特類藥物等療法可能會預防高膽固醇飲食引起的心血管疾病。

示踪劑研究表明，來自 mRNA 疫苗的 mRNA

優先遷移到肝臟和脾臟，在那里達到比任何其他器官更高的濃度 (Bahl 等, 2017)。因此，疫苗有可能抑制肝臟中的 IRF9。IRF9 在肝細胞中高度表達，它與 PPAR-α 相互作用，激活 PPAR-α 靶基因。一項針對 IRF9 基因敲除小鼠的研究表明，這些小鼠在暴露於高脂肪飲食時會出現脂肪變性和肝臟胰島素抵抗。相比之下，肥胖小鼠中腺病毒介導的肝臟 IRF9 過表達改善了胰島素敏感性和

食品和化學毒理學 164 (2022) 113008

改善脂肪變性和炎症 (Wang 等人, 2013)。

研究文獻中的多個病例報告描述了 mRNA 疫苗後的肝損傷 (Zin Tun 等人, 2021; Dumortiera, 2022; Mann 等人, 2021)。導致這些結果的一個合理因素是通過下調 IRF9 來抑制 PPAR-α，並隨後減少肝臟中的硫苷脂合成。

12. 格林巴利綜合徵和神經損傷綜合徵

GBS 是一種急性炎症性脫髓鞘性神經病，具有長期發病率和顯著的死亡風險 (Crane 等人, 2000)。該疾病涉及與促炎細胞因子釋放相關的對神經的自身免疫攻擊。

GBS 通常與對硫苷脂和其他抗體的自身抗體有關

鞘脂 (Ilyas 等, 1991)。活化的 T 細胞響應巨噬細胞的抗原呈遞產生細胞因子，這些細胞因子可以通過表位擴散誘導自身抗體的產生 (Van derlugt 和 Miller, 2002)。反過來，這些抗體會誘導補體激活，從而導致脫髓鞘和軸突損傷，從而導致周圍神經元受到嚴重損傷 (Kuwahara 和 Kusunoki, 2018 年)。

SARS-CoV-2 刺突糖蛋白已被證明與硫酸乙酰肝素結合，硫酸乙酰肝素是一種硫酸化氨基糖複合物，類似於硫苷脂中的硫酸化半乳糖 (Kalra 和 Kandimalla, 2021 年)。因此，可以想像，刺突糖蛋白也與硫苷脂結合，這可能引發對刺突糖蛋白-硫苷脂複合物的免疫反應。

如上一節所述，由於 IRF9 的抑制，肝臟中的硫苷脂合成受損將隨著時間的推移導致全身性硫苷脂缺乏。硫苷脂缺乏會對大腦和神經系統產生重大影響。在髓鞘中發現的 20% 的半乳糖腦苷脂是硫苷脂。硫脂是神經系統的主要成分，在外周和中樞神經系統的髓鞘中濃度特別高。硫苷脂的缺乏會導致肌肉無力、震顫和共濟失調 (Honke, 2013)。這是 GBS 的常見症狀。由大腦中的小膠質細胞和星形膠質細胞介導的慢性神經炎症導致大腦中硫苷脂的大量流失，而硫苷脂的缺乏是阿爾茨海默病的一個主要特徵 (Qiu et al., 2021)。從神經酰胺合成硫苷脂的能力有缺陷的小鼠隨著年齡的增長顯示出維持軸突健康的能力受損。隨著時間的推移，它們會在軸突中的 Ranvier 節點處形成多餘的、未緻密的和退化的髓鞘以及惡化的結構，從而導致功能性軸膠質連接的喪失 (Marcus et al., 2006)。

血管緊張素 II (Ang II) 除了對心血管疾病產生深遠影響外，還在導致神經退行性疾病的腦炎中發揮作用 (Lanz et al., 2010)。SARS-CoV-2 刺突糖蛋白含有 SARS-CoV 中沒有的獨特弗林蛋白酶切割位點，它允許細胞外酶弗林蛋白酶分離刺突糖蛋白的 S1 片段並將其釋放到循環中 (Letarov 等, 2021)。S1 已被證明可以穿過小鼠的血腦屏障 (Rhea 等人, 2021 年)。S1 包含與 ACE2 受體結合的受體結合域，使它們失效。當 ACE2 受體信號傳導減少時，Ang II 合成增加。大腦中的神經元擁有 ACE2 受體，這些受體很容易被含有刺突糖蛋白的外泌體或產生刺突糖蛋白的細胞釋放的 S1 破壞，這些細胞吸收了疫苗中的納米顆粒。Ang II 增強小膠質細胞中 TLR4 介導的信號傳導，誘導小膠質細胞活化並增加導致組織損傷的活性氧的產生，在大腦的腦室旁核內 (Rodriguez-Perez 等人, 2015)。

Ang II 水平升高是視神經神經退行性變的一個致病因素，可引起視神經炎，從而導致嚴重的不可逆視力喪失 (Guo 等, 2017)。多個病例報告描述了在 COVID-19 mRNA 疫苗接種後不久出現的視神經病變病例 (Maleki, 2021; Barone 等, 2021)。其他

接種疫苗後不久也會出現使人衰弱的神經系統疾病，懷疑存在因果關係。在歐洲進行的一項追蹤 COVID-19 疫苗接種後神經系統症狀的案例研究確定了 21 例在接種後 11 天內出現的病例。這些病例的診斷多種多樣，包括腦靜脈血栓形成、神經系統脫髓鞘疾病、炎症性周圍神經病、肌炎、肌無力、邊緣性腦炎和鉅細胞動脈炎 (Kaulen 等, 2021)。Khayat-Khoei 等人。(2021)描述了 7 名患者的病例系列，年齡從 24 歲到 64 歲不等，在第一次或第二次 mRNA 疫苗接種後 21 天內出現脫髓鞘疾病。四人 (受控)MS 的既往史，而三人以前健康。

聽力損失和耳鳴也是 COVID 19 的眾所周知的副作用。一項案例研究涉及了 10 名患有聽力損失、前庭功能障礙和耳鳴等聽覺前庭症狀的 COVID-19 患者 (Jeong 等人, 2021 年)。作者證明，人類內耳組織表達 ACE2、弗林蛋白酶和促進病毒進入的跨膜蛋白酶絲氨酸 2 (TMPRSS2)。

他們還表明，SARS-CoV-2 可以感染特定的人類內耳細胞類型。

另一項評估 SARS-CoV-2 病毒感染耳朵的潛力的研究專門檢查了小鼠中耳和內耳中受體 ACE2 以及弗林蛋白酶和 TM-PRSS2 各種類型細胞的表達。他們發現 ACE2 和弗林蛋白酶“廣泛存在於咽鼓管、中耳空間和耳蝸中，這表明這些組織易受 SARS-CoV-2 感染。”

(Uranaka 等人, 2021 年)。耳鳴與高血壓呈正相關，高血壓是由 Ang II 水平升高引起的 (Rodrigues Figueiredo et al., 2016)。

頭痛是對 COVID-19 mRNA 疫苗的一種非常常見的不良反應，特別是對於已經容易患上頭痛的人。在一項基於涉及 171 名參與者的問卷調查的研究中，發現第一次接種疫苗後頭痛的發生率為 20.5%，第二次接種後上升至 45.6% (Sekiguchi 等人, 2021 年)。一項案例研究描述了一名 37 歲的女性在第二次輝瑞/BioNTech mRNA 疫苗接種後遭受了持續 11 天的衰弱性偏頭痛發作 (Consoli 等人, 2021 年)。

類固醇通常用作治療偏頭痛的輔助療法 (Huang et al., 2013)。地塞米松和其他類固醇通過類固醇受體刺激肝臟中的 PPAR- α 受體，從而抵消 IRF9 抑制的影響 (Lemberger 等, 1994)。偏頭痛起源的理論涉及腦幹中感覺輸入處理的改變，主要是三叉神經元 (Dodick 和 Silberstein, 2006 年)。

三叉神經與腦幹中的迷走神經非常接近，因此攜帶尖峰糖蛋白的外泌體可以很容易地沿著迷走神經路徑到達它。磁共振成像顯示，三叉神經的結構變化反映了異常的微結構和脫髓鞘，這是經常偏頭痛患者的一個特徵 (Mungoven 等人, 2020 年)。與 SARS-CoV-2 感染或 mRNA 疫苗接種相關的一個潛在因素是由於 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白抑制 ACE2 受體，腦幹中 Ang II 水平過高。ACE 抑制劑和 Ang II 受體拮抗劑已成為治療偏頭痛的流行藥物 (Tronvik 等, 2003; Nandha 和 Singh, 2012)。

因此，偏頭痛可能是由於棘突糖蛋白對 ACE2 受體的破壞以及通過小膠質細胞炎症反應和硫脂丟失導致覆蓋關鍵面神經的髓鞘破壞所致。該刺突糖蛋白的來源可以是外源性的或內源性的。

13. 貝爾的麻痺

貝爾氏麻痺是一種常見的顫神經病，會導致單側面癱。即使在 III 期臨床試驗中，貝爾的麻痺也很突出，治療組出現了 7 例病例，而安慰劑組只有 1 例 (FDA, 2021a; FDA, 2021b)。一個案例報告在

文獻涉及一名 36 歲的男子，他在接種疫苗後一天左臂出現無力，在接下來的幾天內出現手臂麻木和刺痛以及隨後的貝爾麻痺症狀。貝爾麻痺的一個常見原因是重新激活以膝狀神經節為中心的單純疱疹病毒感染 (Eviston 等人, 2015 年)。反過來，這可能是由 I 型 IFN 信號傳導的中斷引起的。

14. 心肌炎

媒體相當關注 COVID-19 疫苗會導致心肌炎和心包炎這一事實，尤其是 50 歲以下男性的風險增加 (Simone 等人, 2021; Jain 等人, 2021)。SARS-CoV-2 刺突糖蛋白已被證明會傷害支持毛細血管和心肌細胞的心臟週細胞 (Avolio 等人, 2020 年)。心肌炎與血小板活化有關，因此這可能是對疫苗反應的一個因素 (Weikert et al., 2002)。然而，另一個因素可能與巨噬細胞釋放的外泌體有關，這些外泌體吸收了 mRNA 納米顆粒，以及在這些納米顆粒中發現的特定 microRNA。

外泌體。

一項涉及患有嚴重 COVID-19 疾病的患者的研究專門研究了與患有流感的患者和健康對照相比，循環 microRNA 的表達。一種與 COVID 19 相關的持續上調的 microRNA 是 miR-155，作者認為它可能是慢性心肌損傷和炎症的預測因子。相比之下，流感感染與 miR-155 表達增加無關。他們得出結論：“我們的研究發現 COVID-19 患者的心臟相關 miRs [microRNAs] 水平顯著改變，表明 COVID-19 與心血管疾病和相應的生物標誌物密切相關” (Garg 等人, 2021 年)。

一項將 300 名心血管疾病患者與健康對照組進行比較的研究顯示，與對照組相比，患者體內 miR-155 的循環水平顯著增加。此外，動脈收縮程度較高的患者 (根據 Gensini 評分)的水平高於疾病較輕的患者 (Qiu 和 Ma, 2018 年)。

重要的是，外泌體在與心臟病相關的炎症中發揮作用。在心肌梗死期間，miR-155 在心肌巨噬細胞中急劇上調，並釋放到外泌體的細胞外環境中。這些外泌體被遞送至

成纖維細胞，而 miR-155 下調成纖維細胞中的蛋白質，防止炎症並促進成纖維細胞增殖。由此產生的損傷導致心臟破裂 (Wang 等人, 2017b)。

我們已經討論了 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白的 S1 片段如何被弗林蛋白酶切割並釋放到循環中。它通過其受體結合域 (RBD) 與 ACE2 受體結合，從而抑制其功能。由於 ACE2 會降解 Ang II，因此禁用 ACE2 會直接導致 Ang II 過度表達，從而進一步增加患心血管疾病的風險。即使不存在冠狀動脈阻塞，Ang II 誘導的血管收縮也是誘導永久性心肌損傷的獨立機制。由於 Ang II 引起的心臟動脈突然收縮的反復發作最終會導致心力衰竭或猝死 (Gavras 和 Gavras, 2002)。已經描述了 COVID-19 疫苗接種的致命病例 (Choi 等人, 2021 年; Verma 等人, 2021 年)。

在對原始 SARS-CoV 病毒的研究中已經看到了 ACE2 抑制。一項對死於 SARS-CoV 的患者的屍檢研究揭示了 ACE2 抑制在促進心臟損傷中的重要作用。在從死亡患者身上採集的 20 個人體心臟樣本中，有 35% 檢測到了 SARS-CoV 病毒 RNA。在心臟感染 SARS-CoV 的患者中，與心肌損傷相關的巨噬細胞浸潤顯著增加。重要的是，心臟中 SARS-CoV 的存在與 ACE2 蛋白表達的顯著降低有關 (Oudit 等, 2009)。

15. 關於疫苗不良事件報告系統 (VAERS) 的注意事項

美國食品和藥物管理局的疫苗不良事件報告系統 (VAERS) 是一種不完善但有價值的資源，可用於識別疫苗的潛在不良反應。通過 CDC 和 FDA 合作建立的 VAERS 是“一個國家預警系統，用於檢測美國許可疫苗可能存在的安全問題”。根據 CDC 的說法，它“對於檢測可能表明疫苗可能存在安全問題的不尋常或意外的不良事件報告模式特別有用。” (<https://vaers.hhs.gov/about.html>) 甚至 CDC 也承認，向 VAERS 報告的不良事件僅代表“實際不良事件的一小部分” (Vaers Home, 2021 年)。一份被廣泛引用的報告指出，只有不到 1% 的疫苗相關不良事件報告給 VAERS (Lazarus 等, 2010)。但是，該斷言沒有引用，因此該主張的依據尚不清楚。Rose (2021 年) 發表了對 VAERS 數據的更複雜的分析，以提供 31 倍的少報估計 (Rose, 2021 年)。雖然不可能準確地確定漏報，但現有證據表明，漏報非常強烈地表徵了 VAERS 數據。應該從這個角度理解下面提供的信息。

在挖掘 VAERS 以尋找可能表明對 mRNA 疫苗接種有不良反應 (AE) 的“信號”時，我們承認沒有向 VAERS 報告與疫苗接種建立因果關係。也就是說，因果關係的可能性通過我們在本文中描述的因果路徑方式以及注射和報告的 AE 之間的強時間關聯得到加強。近 60% 的 mRNA 注射相關 -AE 發生在注射後 48 小時內 (<https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php?TABLE=ON&GROUP=ONS&EVENTS=ON&VAX=COVID19&VAXTYPES=COVID-19&STATES=NOTFR>)。

應注意關於 VAERS 數據分析的两个重要注意事項。首先是，除了醫療保健專業人員提交報告外，VAERS 也向公眾提交。公眾可能缺乏適當評估症狀以確定其是否值得 VAERS 條目所需的技能。第二個警告是，公眾訪問還允許反疫苗接種活動家向 VAERS 填寫虛假報告以誇大 AE 風險的出現。

先前引用的對死亡的中期分析發現，在所分析的報告中，衛生服務員工是 VAERS 報告者 (Nandha 和 Singh, 2012 年)。這表明大部分 VAERS 報告是由醫療專業人員而不是公眾提交的。這一發現也掩蓋了這樣一種觀點，即反疫苗接種活動家提交了過多關於疫苗傷害的令人震驚的報告。

本節報告的所有數據均通過查詢在線資源 <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> 獲得。在 VAERS 的 31 年曆史中，截至 2022 年 2 月 3 日，共有 10,321 例死亡報告為與任何疫苗相關的“症狀”，其中 8,241 例 (80%) 死亡與 COVID-19 有關疫苗。

重要的是，截至 2021 年 6 月，只有 14% 的 COVID-19 VAERS 報告的死亡病例可能將疫苗接種排除在外 (McLachlan 等人, 2021 年)。這有力地表明，這些前所未有的疫苗表現出不尋常的毒性機制，遠遠超出了更傳統的疫苗所見的毒性機制。

我們決定，描述與 COVID-19 疫苗相關的不良事件的重要性的合理方法是關注 2021 年收到的事件，並比較“症狀”字段中與 COVID-19 疫苗相關的事件的計數同年所有疫苗的同類症狀的總計數。2021 年，VAERS 中總共報告了 737,689 起 COVID-19 疫苗事件，占同年報告的任何疫苗總病例數的 93%，令人震驚。雖然我們認識到某些 COVID-19 疫苗是基於 DNA 載體技術而不是 mRNA 技術，但這一類 (即強生疫苗)

代表不到 9% 的 COVID-19 報告，其反應特徵肯定與 mRNA 疫苗的反應特徵比與所有其他疫苗的反應特徵更相似。

如 Rose (2021) 所示，COVID-19 注射的不良事件報告總數遠大於以往所有年度疫苗不良事件報告的累計總數。流感疫苗是一個很好的比較。鑑於 mRNA 疫苗的方案需要兩劑，並且許多人也說服接受加強注射，很明顯，與其他疫苗相比，施用的 COVID-19 疫苗的絕對數量很大。如果不良反應的可能性與流感相似，我們實際上可以估計 2021 年與 COVID-19 疫苗相關的不良反應百分比

疫苗。CDC 告訴我們，52% 的美國人口在 2021 年接種了流感疫苗。USAFACTS 網站提供了美國人口中接種一劑、兩劑或三劑 COVID-19 疫苗的時間函數 (參見：<https://usafacts.org/visualizations/covid-vaccine-tracker-states/>)。他們報告的 2021 年 12 月 30 日的數字是 73% 的單劑量、62% 的完全接種疫苗和 21% 的加強疫苗。

這相當於接種了 COVID-19 疫苗總數的人口的 156%。這恰好是流感疫苗的三倍。

從 VAERS 可以很容易地獲得與 COVID-19 疫苗相關的不良反應總數、與流感疫苗相關的總數以及與所有疫苗相關的總數，用於 2021 年美國限制的 VAERS 數據。這些來自輸出為：COVID-19：

737,587 流感：9,124 和所有：792,935。首先，我們可以觀察到報告的所有事件中有 93% 與 COVID-19 疫苗有關。如果我們刪除 COVID-19 的計數並用流感計數的三倍替換它們 (因為 COVID-19 疫苗的接種頻率是三倍)，我們發現 COVID-19 應該佔所有事件的 32.6%，可以與實際結果進行比較，即 93%。

我們還可以得出結論，對於 COVID-19 疫苗的出現頻率超過所有其他疫苗的 93% 的任何事件都特別重要，因為這些疫苗的潛在毒性作用特別重要。最後，我們發現，如果 COVID-19 疫苗的不良反應與流感疫苗的不良反應相當，那麼有關 COVID-19 疫苗的報告數量是預期的 27 倍。

表 1

2021 年 VAERS 報告的症狀數量 (僅限於美國人群) 可能由相關主要神經炎引起的各種不良反應，顯示 COVID-19 疫苗和所有疫苗的總計數。

症狀	發炎的神經	新冠肺炎疫苗	全部疫苗	百分比 新冠肺炎
嗅覺喪失	嗅覺神經前庭耳蝸	3,657	3,677	99.5
耳鳴		13,275	13,522	98.2
耳聾	神經耳	2,895	3,033	95.5
貝爾氏麻痺/面癱	錐面神經	5,881	6,129	96.0
眩暈	前庭神經 三叉神經	7,638	7,819	97.7
偏頭痛		8,872	9,059	97.9
發音困難	舌咽部神經	1,692	1,751	96.6
吞嚥困難	幾個下顫神經	4,711	4,835	97.4
噁心	迷走神經	69,121	71,275	97.0
嘔吐	迷走神經	27,885	28,955	96.3
呼吸困難	迷走神經	39,551	40,387	97.9
昏厥	迷走神經	14,701	15,268	96.3
心動過緩	迷走神經	673	699	96.3
全部的	-	200,552	206,409	97.2

15.1. 指示神經損傷和迷走神經受累的 VAERS 數據

表 1 列出了 VAERS 中的一些症狀，這些症狀可能與身體各種主要神經的炎症或損傷有關，尤其是頭部神經。引人注目的是，COVID-19 疫苗在 2021 年與這些使人衰弱的疾病相關的報告中佔 96% 到 98%。有近 100,000 例噁心或嘔吐，這是迷走神經刺激或損傷的常見症狀 (Babic 和 Browning, 2014 年)。與 COVID-19 疫苗相關的 14,701 例單厥病例佔所有單厥病例的 96.3%。這是迷走神經功能障礙的公認特徵 (Fenton 等, 2000)。有 3,657 例嗅覺喪失 (嗅覺喪失)，清楚地表明手臂注射液中的 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白正在到達嗅覺神經。呼吸困難 (呼吸急促) 與肺部迷走神經損傷有關。2021 年有 39,551 例與 COVID-19 疫苗有關的呼吸困難病例。

這些事件總計超過 200,000 個事件，佔 2021 年與任何疫苗相關的所有條目的 97.2%。這也是 2021 年列出的與 COVID-19 疫苗相關的所有事件的 27.2%。

15.2. 心臟和肝臟的 VAERS 數據

在本文中，我們已將心臟和肝臟確定為可能會受到 mRNA 疫苗影響的器官。VAERS 數據庫顯示了兩個器官的強烈信號。表 2 顯示了 2021 年心臟主要疾病的統計數據，包括心肌炎、心臟驟停 (心臟、心肺和竇性停搏)、心律失常 (包括室上性、結節性、竇性、快速性心律失常和室性心律失常)、心肌梗塞 (包括急性和無症狀) 和心力衰竭 (包括急性、慢性和充血性)。

總共有 8,090 起與這些心臟病相關的 COVID-19 事件，佔 2021 年針對這些症狀的所有疫苗的所有事件的近 98%。

在 VAERS 中很難找到與肝損傷相關的所有症狀，但我們選擇了一個具有足夠高計數的數字以引起人們的興趣，並且清楚地代表嚴重的肝臟問題。如表 3 所示，COVID-19 疫苗在這些類別中總共有 731 起事件，佔 2021 年將這些情況與任何疫苗相關聯的所有病例的 97% 以上。

15.3. 與血栓形成相關的 VAERS 數據

VAERS 中有 78 種獨特的症狀，涉及血栓形成，指定不同的動脈和靜脈。表 4 顯示了計數最高的 9 個症狀，總計 7,356 個事件。我們調查了三種主要疾病 (血栓形成、深靜脈血栓形成和肺血栓形成) 的時間間隔，發現它們在發病間隔 (接種疫苗後的時間) 的 15-30 天範圍內都有一個尖峰。這與肺栓塞 (一種危及生命的疾病) 的高峰相吻合，也在 15-30 天的時間間隔內。總體而言，對於這九種血栓形成症狀，從 2021 年開始的隨機抽樣將產生一種 COVID 疫苗，而不是任何其他疫苗 98.7%。

表 2

2021 年 VAERS 報告的各種心臟疾病的症狀數量 (僅限於美國人口)，顯示 COVID-19 疫苗和所有疫苗的總數。

症狀	2019 冠狀病毒疫苗	所有疫苗	COVID-19 百分比
心肌炎	2,322	2,361	98.3
逮捕	1,319	1,371	96.2
心律失常	1,069	1,087	98.3
心肌梗塞	2,224	2,272	97.9
心力衰竭	1,156	1,190	97.1
全部的	8,090	8,281	97.7

表 3

2021 年 VAERS 報告的症狀數量 (僅限於美國人口)，針對肝病的各種指標，顯示了 COVID-19 疫苗和所有疫苗的總計數。

症狀	新冠肺炎疫苗	全部疫苗	新冠病毒百分比 19
肝臟疾病	83	87	95.4
【藥物性】肝損傷	65	65	100
[急性] 肝功能衰竭	86	88	97.7
肝癌[轉移性]	12	12	100
肝硬化	67	69	97.1
肝囊腫	33	34	97.0
肝功能檢查增加	238	245	97.1
肝功能檢查異常	90	94	95.7
肝功能異常 34		34	100
肝臟血管瘤 10		10	100
肝囊腫 7		7	100
肝移植	6	6	100
全部的	731	751	97.3

表 4

2021 年 VAERS 報告的各種特定類型血栓形成的症狀數量，僅限於美國人群，顯示 COVID-19 疫苗和所有疫苗的總計數。肺栓塞是一種高度相關的症狀，也顯示出來。

症狀	新冠肺炎疫苗	全部疫苗	新冠病毒百分比 19
血栓形成	3,899	3,951	98.7
深靜脈血栓形成	2,275	2,297	99.0
肺血栓形成	631	646	97.7
腦血栓形成	211	215	98.1
門靜脈血栓形成	89	90	98.9
淺靜脈血栓形成	81	81	100
外周動脈血栓形成	74	74	100
腸系膜靜脈	55	56	98.2
血栓形成			
靜脈血栓形成	41	41	100
全部的	7,356	7,451	98.7
肺栓塞	3,100	3,137	98.8

時間。肺栓塞是一種可能由進入肺部的血塊引起的危及生命的疾病，其概率略高，為 98.8%，其中 3,100 例為 COVID-19。

15.4. 與神經退行性疾病相關的 VAERS 數據

表 5 列出了與神經相關的幾種情況的結果

退行性疾病。帕金森病可能會導致行動不便，2021 年和 COVID 19 疫苗的上市人數達到驚人的 8,975 例。阿爾茨海默氏症和帕金森氏症是通常的疾病

表 5

2021 年 VAERS 報告的與神經退行性疾病相關的各種疾病的症狀數量 (僅限於美國人口)，顯示 COVID-19 疫苗和所有疫苗的總計數。

症狀	Covid-19 疫苗	所有疫苗	百分比 COVID-19
阿爾茨海默病癱瘓	37	39	94.9
帕金森症狀 83		89	93.3
記憶障礙 1,681		1,720	97.7
嗅覺喪失 3,657		3,677	99.5
流動性下降 8,975		9,743	92.1
認知障礙 779		815	92.1
全部的	15,212	16,083	94.6

需要幾十年的時間來開發，通常人們會認為疫苗與它無關。雖然數字很小，但 VAERS 中的大多數病例都與 COVID-19 疫苗有關。迷走神經上的表中也包括嗅覺障礙，特別有趣，因為它是眾所周知的帕金森病早期徵兆，也是 SARS-CoV-2 感染的一個很好識別的特徵。99.5% 的以嗅覺障礙為症狀的病例與 COVID-19 疫苗有關。總體而言，該表中的症狀在近 95% 的情況下都與 COVID-19 疫苗有關。

15.5 癌症的 VAERS 信號

癌症是一種通常理解為需要數月或更常見的數年才能從細胞中最初的惡性轉化發展為臨床公認病症的疾病。由於 VAERS 報告的不良事件主要發生在接種疫苗後的第一個月甚至最初幾天 (Rose, 2021 年)，因此疫苗接種後癌症進展的加速似乎是一個難以識別的信號。此外，大多數人並不認為癌症是一種可能由疫苗引起的不良事件，因此當疫苗接種後不久發生癌症時，他們沒有提交報告。然而，正如我們在論文中概述的那樣，如果 mRNA 疫苗接種導致癌基因控制、細胞週期調節和細胞凋亡的廣泛失調，那麼 VAERS 報告應該反映癌症報告的增加。相對於其他疫苗，甚至如果數字很小。在體外研究中證明 SARS-CoV-2 刺突蛋白損害 DNA 修復機制的實驗提供了令人信服的證據，證明疫苗可以加速 DNA 突變率，增加癌症風險 (Jiang 和 Mei, 2021)。

為了分析 VAERS 中癌症風險增加的證據，我們專注於兩種不同的方法。其一，由表 6 中的結果表示，是收集包含明確與癌症相關的關鍵字的任何術語的計數，即“癌症”、“淋巴瘤”、“白血症”、“轉移”、“癌”和“腫瘤”。總體而言，我們發現 1,474 個條目將這些術語與 COVID-19 疫苗相關聯，佔當年任何疫苗的任何這些術語的所有條目的 96%。

補充方法是查找涉及特定器官癌症的術語，即乳房、前列腺、膀胱、結腸、腦、肺、胰腺和卵巢，如表 7 所示。儘管所有數字都很小，但迄今為止最高的是乳腺癌 (246 例)，其發病率幾乎是第二常見類型肺癌的四倍。所有胰腺癌、卵巢癌和膀胱癌病例都與 COVID-19 疫苗有關，其他疫苗為零。

我們總共列出了 534 例與 COVID-19 疫苗相關的特定器官癌症病例，佔所有疫苗病例的 97.3%

2021 年。

表 6

2021 年 VAERS 報告的症狀數量，僅限於美國人口，針對各種癌症相關術語，顯示 COVID-19 疫苗和所有疫苗的總計數。

症狀	計數 COVID-19 疫苗	計數所有疫苗	百分 新冠肺炎
癌症	396	403	98.3
淋巴瘤	144	153	94.1
白血症	155	161	96.3
轉移/轉移	175	179	97.8
癌	176	187	94.1
腫瘤	428	452	94.7
全部的	1,474	1,535	96.0

表 7

2021 年 VAERS 報告的特定器官癌症症狀數 (僅限於美國人口)，顯示 COVID-19 疫苗和所有疫苗的總計數。

症狀	計數 COVID-19 疫苗	計數所有疫苗	新冠病毒百分比 19
乳腺癌	246	254	96.8
前列腺癌	50	52	96.2
膀胱癌	30	30	100
結腸癌	40	41	97.6
腦腫瘤	53	55	96.4
肺癌	64	66	97.0
胰	24	24	100
癌症			
卵巢癌	27	27	100
全部的	534	549	97.3

16. 結論

美國和全球的公共衛生機構一直在堅定不移地發出關於 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗的安全性和有效性的信息。正如 Günter Kampf (2021b) 最近寫給《柳葉刀地區健康》的一封信中所顯示的那樣，療效越來越受到質疑。Kampf 提供的數據顯示，接種疫苗的人現在與未接種疫苗的人一樣可能傳播疾病。他總結道：“在決定公共衛生控制措施時，忽視接種疫苗的人群可能是相關的傳播源，這似乎是嚴重疏忽。”此外，評估 mRNA 基因疫苗的中期和長期副作用的 I、II 和 III 期試驗的充分性可能會誤導它們對疫苗接種者先天免疫的抑制作用。

在本文中，我們提請注意這些疫苗的安全性的三個非常重要的方面。首先是廣泛記錄的先天免疫顛覆，主要是通過抑制 IFN- α 及其相關的信號級聯。這種抑制將產生廣泛的後果，其中最重要的是包括潛伏病毒感染的重新激活和有效對抗未來感染的的能力降低。其次是用於預防和檢測細胞內基因驅動的惡性轉化的系統失調，以及由此產生的疫苗接種促進這些轉化的潛力。第三，mRNA 疫苗接種可能會破壞外泌體進行的細胞內通訊，並誘導細胞攝取刺突糖蛋白 mRNA 以產生高水平的刺突糖蛋白攜帶外泌體，從而可能導致嚴重的炎症後果。如果充分發揮這些潛力中的任何一個，對全球數十億人的影響可能是巨大的，並可能加劇我們的醫療保健系統面臨的短期和長期疾病負擔。

鑑於目前對 G4s 在通過應激顆粒調節 mRNA 翻譯和清除中的多種作用的認識迅速擴大，由於密碼子優化導致 GC 含量富集導致 pG4s 的增加具有未知但可能影響深遠的後果。迫切需要對疫苗中這些結構的安全性進行具體分析評估，包括用於鑑定隱蔽表達的質譜和免疫沉澱研究，以評估干擾或乾擾 RNA 和 DNA 結合蛋白的基本活性的可能性。

有必要進行進一步的研究以確定

本文概述的潛在病理後果的程度。

如果不詳細分析潛在附帶損害對人類的影響，將這些疫苗接種視為公共衛生運動的一部分是不切實際的。應優化 VAERS 和其他監測系統，以檢測與我們概述的 mRNA 疫苗接種的健康後果相關的信號。我們相信，哈佛 Pilgrim Health Care, Inc. 研究中描述的升級後的 VAERS 監測系統，但不幸的是沒有得到 CDC 的支持，將是這方面的一個有價值的開端 (Lazarus 等, 2010)。

最終，鑑於大量個體注射了 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗以及我們描述的廣泛的不良後果，數十億人的生命可能處於危險之中。我們呼籲公共衛生機構用證據證明為什麼本文討論的問題與公共衛生無關，或承認它們與公共衛生無關並採取相應行動。此外，我們鼓勵所有個人做出自己的醫療保健決定，並將這些信息作為做出這些決定的因素。

作者貢獻

SS、GN 和 AK 都對本書的寫作做出了重大貢獻

原稿。PM 參與了編輯修改過程。

資金

在 Qmulus 項目的支持下，這項研究由台灣台北的 Quanta Computers, Inc. 部分資助。

競爭利益聲明

作者聲明，他們不知道可能會影響本文報導的工作的相互競爭的經濟利益或個人關係。

參考

- Abe, M., Bonini, NM, 2013。MicroRNAs 和神經變性：作用和影響。趨勢細胞生物學。23 (1)：30-36。https://doi.org/10.1016/j.tcb.2012.08.013。
- Agashe, D., Martinez-Gomez, NC, Drummond, DA, Marx, CJ, 2013。好的密碼子，壞的轉錄本：由關鍵詞的同義突變引起的基因表達和適應性大幅下降。摩爾·生物學·進化。30, 549-560。https://doi.org/10.1093/molbev/mss273。
- Akiyama, H., Kakiuchi, S., Rikitake, J., Matsuba, H., Sekinada, D., Kozuki, Y., Iwata, N., 2021。與輝瑞-BioNTech 的 BNT162b2 mRNA COVID-19 疫苗相關的免疫性血小板減少症。ID 病例 25 e01245。https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01245。
- Al-Khalaf, HH, Aboussekhra, A., 2018。p16 通過 MDM2 的 miR 依賴性去穩定化控制 p53 蛋白表達。摩爾·癌症水庫。16 (8), 1299-1308。https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0017。
- Alsamman, K., El-Masry, OS, 2018。干擾素調節因子 1 在人類癌症中的失活。生物科學·眾議員 38 (3)，BSR20171672。https://doi.org/10.1042/BSR20171672。
- Andries, O., Mc Cafferty, S., De Smedt, SC, Weiss, R., Sanders, NN, Kitada, T., 2015。通過在哺乳動物細胞系和小鼠中提供增強的蛋白質表達和降低的免疫原性，參入 N1-甲基假尿苷的 mRNA 優於參入假尿苷的 mRNA。J 控制·發布 217：337-344。https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.051。
- Asmana Ningrum, R., 2014。人類干擾素 α -2b：一種用於癌症治療的治療性蛋白質。科學·技術·眾議員，970315。https://doi.org/10.1155/2014/970315。
- Atoui, A., Jarrah, K., Al Mahmasani, L., Bou-Fakhredin, R., Taher, AT, 2022。COVID-19 mRNA 疫苗接種後的深靜脈血栓形成和肺栓塞。安·血紅素。1-3。https://doi.org/10.1007/s00277-021-04743-1 [電子版提前印刷]。
- Avolio, E., Gamez, M., Gupta, K., Foster, R., Berger, I., Caputo, M., Davidson, A., Hill, B., Mededdu, P., 2020 年。SARS-CoV-2 刺突蛋白通過 CD147 受體介導的信號傳導破壞人類心臟週細胞-內皮細胞的協同功能：COVID-19 微血管疾病的潛在非感染機制。BioRxiv 預印本。https://doi.org/10.1101/2020.12.21.423721。12月21日。
- 查看文章 PubMed Google Scholar Babendure, JR, Babendure, JL, Ding, JH, Tsien, RY, 2006。RNA 12 (5)：851-861。https://doi.org/10.1261/rna.2309906。
- Babic, T., Browning, KN, 2014。迷走神經迴路在調節心率和嘔吐中的作用。歐元。J 藥理學。722, 38-47。https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.047。
- Bahl, K., Senn, JJ, Yuzhakov, O., Bulychyev, A., Brito, LA, Hassett, KJ, Laska, ME, Smith, M., Almarsson, O., Thompson, J. 等人，2017。mRNA 疫苗對 COVID-19 疫苗接種的免疫原性的臨床前和臨床證據。ymthe.2017.03.035。
- Bansal, S., Perincheri, S., Fleming, T., Poulson, C., Tiffany, B., Bremner, RM, Mohanakumar, T., 2021。前沿：在開發抗體之前，BNT162b2 (PfizerBio-N-Tech) 疫苗接種可誘導含有 COVID 刺突蛋白的循環外泌體 mRNA 疫苗免疫激活的新機制。J 免疫。207 (10), 2405-2410。https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637。

- Barone, V., Camilli, F., Crisci, M., Scandellari, C., Barboni, P., Lugaesias, A., 2021。SARS-CoV-2 mRNA 疫苗後的炎症性視神經病變：兩個病例的描述。J 神經·科學。429-118186。https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118186。
- Bezzi, G., Piga, EJ, Binolfi, A., Armas, P., 2021。CNBP 在體外結合和展開 G 在 SARS-CoV-2 陽性和陰性基因組中形成四鏈體。科學·J 摩爾。22 (5), 2614。https://doi.org/10.3390/jms22052614。
- Bhurani, V., Mohankrishnan, A., Morrot, A., Dalai, SK, 2018。發展有效疫苗：來自自然感染的線索。科學·教師免疫。37 (5), 249-265。https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1471479。
- Bidwell, BN, Slaney, CY, Withana, NP, Forster, S., Cao, Y., Loi, S., Andrews, D., Mikeska, T., Mangan, NE, Samarajiva, SA, et al., 2012。乳腺癌細胞中 Irf7 通路的沉默通過免疫逃逸促進骨轉移。納特·醫學。18 (8)：1224-1231。https://doi.org/10.1038/nm.2830。
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, BE, Liu, WC, Uhl, S., Hoagland, D., Moller, R., 2020。宿主對 SARS-CoV-2 的不平衡反應推動了 COVID-19 的發展。單元格 181 (5)：1036-1045-9。
- Borbolis, F., Syntichaki, P., 2015。細胞質 mRNA 轉換和老化。機甲·老化開發。152-32-42。https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.09.006。
- Brosch-Nissimov, T., Orenbuch-Harroch, E., Chowers, M., Elbaz, M., Neshler, L., Stein, M., Maor, Y., Cohen, R., Hussein, K., Weinberger, M., et al., 2021。BNT162b2 疫苗突破：以色列 152 名完全接種疫苗的 COVID-19 住院患者的臨床特徵。臨床·微生物·感染。27 (11), 1652-1657。https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036。
- 巴克利·NE·霍西·上午·戈爾斯基·JJ·賽爾·JW·穆里根·JM·哈金·DP·Mullan, PB, 2007。BRCA1 通過涉及 I 型 IFN 的機制調節 IFN- γ 信號傳導。摩爾·癌症水庫。5 (3), 261-270。https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0250。
- 癌症風險和 BRCA1 基因突變。可在：https://www.faceourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/brca1/cancer-risk-獲取。(2021 年 11 月 27 日訪問)。
- 疾病控制和預防中心。2021a。2019 年冠狀病毒病 (COVID 19) [在線] 網址為：https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html#anch_or_1635540449320。(2021 年 11 月 28 日訪問)。
- 疾病控制和預防中心。2021b。COVID-19 助推器射擊 [在線] 可在以下網址獲得：https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html。(2021 年 11 月 28 日訪問)。
- Chahar, HS, Bao, X., Casola, A., 2015。外泌體及其在 RNA 病毒生命週期和發病機制中的作用。病毒 7, 3204-3225。https://doi.org/10.3390/v7062770。
- Chan, KL, Peng, B., Umar, MI, Chan, CY, Sahakyan, AB, Le, MTN, Kwok, CK, 2018。結構分析揭示了 RNA G-四鏈體結構在人類成熟 mRNA 中的形成和作用。化學·交流。54 (77), 10878-10881。https://doi.org/10.1039/c8cc04635b。
- Chaudhary, N., Weissman, D., Whitehead, KA, 2021。傳染病的 mRNA 疫苗：原理、遞送和臨床轉化。納特·藥物發現。20, 817-838。https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5。
- Chauvineau-Grenier·A·Bastard·P·Servajeank·A·Gervais·A·Rosain·J·Jouanguy·E·Cobat·A·Casanova·J·L·Rossi·B·2022。在法國一家醫院 20% 的 COVID-19 死亡病例中和 1 型乾擾素的自身抗體。一月 J. Clin。免疫。27。https://doi.org/10.1007/s10875-021-01203-3 [電子版提前印刷]。
- Choi, HS, Lee, HM, Jang, Y.-J., Kim, C.-H., Ryu, CJ, 2013。異質核糖核蛋白 A2/B1 通過 G1/S 過渡的控制。幹細胞。31, 2647-2658。https://doi.org/10.1002/stem.1366。
- Choi, YE, Pan, Y., Park, E., Konstantinopoulos, P., De, S., D Andrea, A., Chowdhury, D., 2014。MicroRNAs 下調循環細胞 G1 期的同源重組以保持基因組穩定性。Elife 3, e02445。https://doi.org/10.7554/eLife.02445。
- Choi, S., Lee, S., Seo, J.-W., Kim, M.-J., Jeon, YH, Park, JH, Lee, JK, Yeo, NS, 2021。韓國接種 BNT162b2 mRNA COVID-19 後心肌炎引起的猝死：以組織病理學發現為重點的病例報告。J 科爾·醫學·科學。36 (40)：e286。https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e286。
- 電影·DB·布塞爾·JB·2021 年。SARS-CoV-2 疫苗誘導的免疫血栓形成。血小板減少症。N 英格蘭·J 醫學。384-2254-2256。https://doi.org/10.1056/NEJMe2106315。
- Collier DA·De Marco A·Ferreira IATM·Meng B·Datir RP·Walls AC 等人。2021 年。SARS-CoV-2 B.1.1.7 對 mRNA 疫苗引發的抗體的敏感性。自然 593, 136-141。https://doi.org/10.1038/s41586-021-03412-7。
- Consoli, S., Dono, F., Evangelista, G., D Apollito, M., Travaglini, D., Onofri, M., Bonanni, L., 2021 年。偏頭痛狀態：對 Comirnaty 的潛在不良反應 (BNT162b2 BioNtech/Pfizer) COVID-19 疫苗病例報告 [Epub 提前印刷] 神經元·科學。22：1-4。https://doi.org/10.1007/s10072-021-05741-x。十一月
- Cr'ange, A., 2000。干擾素- β 在格林-巴利綜合徵中的作用？生物藥物 14 (1), 1-11。https://doi.org/10.2165/00063030-200014010-00001。
- Crow, AR, Lazarus, AH, 2003。Fc γ 受體在發病機制中的作用和治療特發性血小板減少性紫癜。J 兒科·血紅素·腫瘤。25 (補編 1)：S14S18。https://doi.org/10.1097/00043426-200312001-00004。
- Danese, E., Montagnana, M., Salvagno, GL, Peserico, D., Pighi, L., De Nitto, S., Henry, B. M., Porru, S., Lippi, G., 2021。輝瑞 BNT162b2 mRNA Covid-19 疫苗接種後體液反應的綜合評估：三例系列。臨床·化學·實驗室。和。59 (9), 1585-1591。https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0339。
- De Andrea, M., Ravera, R., Gioia, D., Gariglio, M., Landolfo, S., 2002 年。干擾素系統：概述。歐元。J 兒科·神經元。6：A41-A46。https://doi.org/10.1053/ejpn.2002.0573。

S. Seneff 等人。

食品和化學毒理學 164 (2022) 113008

Nandha, R., Singh, H., 2012. 腎素血管緊張素系統：偏頭痛的新靶點。預防。印度藥理學雜誌。44 (2), 1571-160。https://doi.org/10.4103/0253-7613.93840。

美國國家癌症研究所。2021年。BRCA 基因突變：癌症風險和基因檢測情況說明書 [在線]。可在以下網址獲取：<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/bcrfact-sheet#其他癌症與brca1和brca2中的有變異有關>。(2021年11月27日訪問)。

Nezvorova, TA, Mordakhanova, ER, Daminova, AG, Ponomareva, AA, Andrianova, IA, Minh, GL, Rauova, L., Litvinov, RL, Weisel, JW, 2019. 含有血小板因子 4 的免疫複合物誘導血小板活化：然後是鈣蛋白酶依賴性血小板死亡。細胞死亡。5, 106。https://doi.org/10.1038/s41420-019-0188-0。

Olsthoorn, RC, 2014. 抗病毒 mRNA 中的 G-四鏈體：抗病毒病中的缺失環節？核酸水庫。42, 9327-9333。https://doi.org/10.1093/nar/gku559。

Orlandini von Niessen, AG, Polegano, MA, Rechner, C., Plaschke, A., Kranz, LM, Fesser, S., Diken, M., Lower, M., Vallazza, B., Beissert, T. 等。營養素基於 10 個內分泌腺體和 10 個神經內分泌腺體的 27 (4) 種分泌產物。https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.011。

Otsuka, H., Fukao, A., Funakami, Y., Duncan, KE, Fujiwara, T. 2019 年。新興富含 AU 的元素結合蛋白進行翻譯控制的證據。正面。熱內。10, 332。https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00332.g。

Oudit, GY, Kassiri, Z., Jiang, C., Liu, PP, Poutanen, SM, Penninger, JM, Butany, J., 2009. SARS 冠狀病毒對 SARS 患者心肌 ACE2 表達和炎症的調節。歐元。J 臨床。投資。39 (7), 618625。https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153。

Ozaki, T., Nakagawara, A., 2011. p53 在細胞死亡和人類癌症中的作用。癌症。3 (1), 994-1013。https://doi.org/10.3390/cancers3010994。

Panier, S., Boulton, S.J., 2014. 雙鏈斷裂修復。53BP1 成為焦點。納特。第 15。9 版。https://doi.org/10.1038/nrm3719。

Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., Weissman, D., 2018. mRNA 疫苗。疫苗學的新時代。納特。教師藥物發現。17 (4), 261-279。https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243。

Park, JW, Lagniton, P., Liu, Y., Xu, RH, 2021. COVID-19 的 mRNA 疫苗：什麼、為什麼和如何。詮釋。J 生物學。科學。17 (6), 1446-1460。https://doi.org/10.7150/ijbs.59233, 2021 年。

Passariello, M., Vetrei, C., Amato, F., De Lorenzo, C., 2021. SARS-CoV-2 的種 RBD 與血小板因子 4 的相互作用：血栓形成發病機制的新見解。詮釋。J 摩爾。科學。22, 8562。https://doi.org/10.3390/ijms22168562。

Passegu, E., Ernst, PA, 2009. FN-α 喚醒沉睡的造血幹細胞。夜晚。和。15 (6), 612613。https://doi.org/10.1038/nm0609-612。

Perricone, C., Ceccarelli, F., Neshar, G., Borella, E., Odeh, Q., Conti, F., Shoenfeld, Y., Valesini, G., 2014. 與相關的免疫性血小板減少性紫癜 (ITP) 疫苗接種：對報告病例的審查。免疫。水庫。60, 226-235。https://doi.org/10.1007/s12026-014-8597-x。

Psichogiou, M., Karabinis, A., Poulakou, G., Antoniadou, A., Kotanidou, A., Degiannis, D., Pavlopoulou, ID, Chaidaroglou, A., Roussos, S., Mastrogianni, E. 等人。2021a. BNT162b2 mRNA 疫苗與自然 COVID-19 感染的比較免疫原性。疫苗 (巴塞爾) 9 (9), 1017。https://doi.org/10.3390/vaccines9091017。

Psichogiou, M., Samarkos, M., Mikos, N., Hatzakis, A., 2021b. SARS-CoV-2 疫苗接種後水痘帶狀疱疹病毒的再激活。疫苗。9, 572。https://doi.org/10.3390/vaccines9060572。

Qiu, X.-K., Ma, J., 2018. microRNA-155 水平的變化對應於嚴重程度冠狀動脈心臟疾病。掃描。J 臨床。實驗室。投資。78 (3), 219-223。https://doi.org/10.1080/10703123.2018.1435904。

Qiu, S., Palavicini, JP, Wang, J., Gonzalez, NS, He, S., Dustin, E., Zou, C., Ding, L., Bhattacharjee, A., Van Skike, CE, 等., 2021. 成人中樞神經系統髓鞘脫失症足以導致阿爾茨海默病樣神經炎症和認知障礙。摩爾。神經退。16, 64。https://doi.org/10.1186/s13024-021-00488-7。

Roltgen, K., Nielsen, SCA, Silva, O., Younes, SF, Zaslavsky, M., Costales, C., Yang, F., Wirz, OF, Solis, D., Hoh, RA, 2022. 免疫人類 SARS-CoV-2 感染和疫苗接種中的印記：變異識別的廣度和生髮中心反應。細胞。https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018。1月25日；S0092-8674 (22)00076-9。[電子版提前印刷]。

Rasmussen, SA, Abul-Husn, NS, Casanova, JL, Daly, MJ, Rehm, HL, Murray, MF, 2021. 2021 年遺傳學與 COVID-19 的交叉點。2021 年 Rodney Howell 研討會預覽。熱內。醫學。23 (6), 1001-1003。https://doi.org/10.1038/s41436-021-01113-0。

Ratajczak, MZ, Ratajczak, J., 2016. 細胞外微泡在細胞之間的 RNA 和蛋白質水平轉移。14 年後。臨床。翻譯。醫學。5-7。https://doi.org/10.1186/s40169-016-0087-4。

瑞亞。EM, 洛格斯登。AF, 漢斯。KM, 威廉姆斯。LM, 里德。MJ, 鮑曼。KK, Holden, SJ, Raber, J., Banks, WA, Erickson, MA, 2021. SARS CoV-2 的 S1 蛋白穿過小鼠的血腦屏障。納特。神經科學。24, 368-378。https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8。

Rodrigues Figueiredo, R., Aparecida Azevedo, A., De Oliveira Penido, N., 2016. 耳鳴與動脈高血壓的正相關。正面神經元。7, 171。https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00171。

Rodriguez-Perez, AI, Borrajo, A., Rodriguez-Pallares, J., Guerra, MJ, Labandeira Garcia, JL, 2015. NADPH 氧化酶和 Rho 激酶在血管緊張素 II 誘導的小膠質細胞激活中的相互作用。膠質細胞。63, 466e482。https://doi.org/10.1002/glia.22765。

Rose, J., 2021. 對 VAERS 藥物警戒的批判性評價：是美國疫苗嗎？不良事件報告系統 (VAERS) 有效的藥物警戒系統？科學。出版。衛生波爾。第 3 條。第 100-129 條。

Rouleau, S., Glouzon, JS, Brummell, A., Bisailon, M., Perreault, JP, 2017. 3' UTR G 四鏈體調節 miRNA 結合。RNA。23 (8), 1172-1179。https://doi.org/10.1261/rna.060962.117。

Rouleau, SG, Garant, J.-M., Balduc, F., Bisailon, M., Perreault, J.-P., 2018. G 四鏈體影響 pri-microRNA 加工。RNA 生物學。15 (2), 198-206。https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1405211。

Rusk, N., 2008. 當 microRNA 激活翻譯時。納特。方法。5, 122-123。https://doi.org/10.1038/nmeth0208-122a。

Ruther, U., Nunnensiek, C., Muller, HA, Bader, H., May, U., Jipp, P., 1998. 干擾素 α (IFN α 2a) 治療疱疹病毒相關炎症性腸病 (潰瘍性結腸炎)。和克羅恩病。肝胃腸病學。45 (21), 691-699。https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1999.tb03365.x。

Sakai, Y., Ohga, S., Tonegawa, Y., Takada, H., Nakao, F., Nakayama, H., Aoki, T., Yamamori, S., Hara, T., 1998. 干擾素-α 治療慢性活動性 Epstein Barr 病毒感染。對 T 淋巴組織增生性疾病發展的潛在影響。J 兒科。血紅素。腫瘤。20 (4), 342-346。

Sayers, TJ, 2011. 針對癌症治療的外在細胞凋亡信號通路。癌症免疫學。免疫療法。60 (8), 1173-1180。https://doi.org/10.1007/s00262-011-1008-4。

Schmidt, N., Lareau, CA, Keshishian, H., Ganskikh, S., Schneider, C., Hennig, T., Melanson, R., Werner, S., Wei, Y., Zimmer, M. 等人。2021 年。感染人類細胞中的 SARS-CoV-2 RNA 蛋白相互作用組。納特。微生物。6 (3), 339-353。https://doi.org/10.1038/s41564-020-00846-z。

Schneider, WM, Chevillotte, MD, Rice, CM, 2014. 干擾素刺激基因：宿主防禦的複雜網絡。安妮。教師免疫。32, 513-545。

Sekiguchi, K., Watanabe, N., Miyazaki, N., Ishizuchi, K., Iba, C., Tagashira, Y., Uno, S., Shibata, M., Hasegawa, N., Takemura, R. 等人。2021 年。有頭痛史的患者接種 COVID-19 疫苗後頭痛的發生率：一項橫斷面研究。頭痛。3331024211038654。https://doi.org/10.1177/03331024211038654 [電子版提前印刷]。

Senoff, S., Nigh, G., 2021. 比疾病更糟？審查針對 COVID-19 的 mRNA 疫苗的一些可能的意外後果。IJVTPR。2 (1), 38-79。

Shabalina, SA, Spiridonov, NA, Kashina, A., 2013. 寂靜之聲：同義詞核苷酸是生物調控和複雜性的關鍵。核酸水庫。41 (4), 2073-2094。https://doi.org/10.1093/nar/gks1205。

Shatsky, IN, Terenin, IM, Smirnova, W, Andreev, DE, 2018. 與上限無關翻譯：名字裡有什麼？趨勢生化。科學。43 (11), 882-895。https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.04.011。

Shaw, G., Morse, S., Ararat, M., Graham, FL, 2002. 人類腺病毒的人類神經元細胞和 HEK 293 細胞的起源。法西布。J。16 (8), 869-871。https://doi.org/10.1096/fj.01-0995fj。

Shitrit, P., Zuckerman, NS, Mor, O., Gottesman, B.-S., Chowers, M., 2021. SARS-CoV-2 Delta 變體在高度接種疫苗的人群中引起的醫院內暴發。以色列。7 月 2021 年。歐洲監視。26 (39), 2100822。https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100822。

Shrotri, M., Navaratnam, AM, Nguyen, V., Byrne, T., Geismar, C., Fragaszy, E., Beale, S., Fong, WLE, Patel, P., Kovar, J. 等., 2021. 第二劑 BNT162b2 或 ChAdOx1 後尖峰抗體減弱。柳葉刀。398 (10298), 385-387。

Simone, A., Herald, J., Chen, A., 2021. 18 歲或以上成人接種 COVID-19 mRNA 疫苗後的急性心肌梗死。JAMA 實習生。醫學。181 (12), 1668-1670。https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5511。

Small, EM, Olson, EN, 2011. microRNA 在心血管生物學中的普遍作用。自然。469 (7330), 336-342。https://doi.org/10.1038/nature09783。

Sola, I., Almazan, F., Zúñiga, S., Enjuanes, L., 2015. 冠狀病毒中的連續和不連續 RNA 合成。教師藥物。2 (1), 265-288。https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055218。

Solis, M., Goubau, D., Romieu-Mourez, R., Genin, P., Civas, A., Hiscott, J., 2006. IRF-3 和 IRF-7 在 IFN-α 基因調控中的不同功能和控制原代巨噬細胞的抗腫瘤活性。生化。藥效學。72 (11), 1469-1476。https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.06.002。

Spiegel, J., Adhikari, S., Balasubramanian, S., 2020. DNA G-四鏈體的結構和功能。趨勢。化學。2 (2), 123-136。https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.07.002。

Stertz, S., Hale, BG, 2021. 干擾素系統缺陷加劇了嚴重的大流行性病病毒感染。趨勢微生物。29 (11), 973-982。https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.001。

Suberbielle E., Djukic B., Evans M., Kim D.H., Taneja P., Wang X., Finucane M., Knox, J., Ho, K., Devidze, N., et al., 2015. DNA 修復因子 BRCA1 耗竭發生在阿爾茨海默病的大腦中並損害小鼠的認知功能。納特。交流。6, 8897。https://doi.org/10.1038/ncomms9897。

薩布拉馬尼亞。SV ; Kumar, A. COVID-19 的增加與在美國 68 個國家和 2947 個縣進行疫苗接種。歐元。J。流行病學。2021 年。1-4。doi: 10.1007/s10654-021-00808-7。

Sundstedt, A., Celander, M., Hedlund, G., 2008. 結合腫瘤靶向具有乾擾素-α 的超抗原產生協同抗腫瘤作用。詮釋。免疫藥學。8 (3), 442-452。https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.11.006, 2008 年。

Svitkin, UV, Herdy, B., Costa-Mattioli, M., Gingras, A.-C., Raught, B., Sonenberg, N., 2005. 真核翻譯起始因子 4E 可用性控制帽依賴性和內部核糖體進入位點介導的翻譯。摩爾。細胞生物學。25 (23), 10556-10565。https://doi.org/10.1126/MCB.25.23.10556-10565.2005。

S. Senoff 等人。

食品和化學毒理學 164 (2022) 113008

- Takaoka, A., Tamura, T., Taniguchi, T., 2008. 轉錄因子的干擾素調節因子家族和腫瘤發生的調節。癌症科學。99 (3), 467–478. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00720>
- Testa, U., 2010. 血液系統惡性腫瘤中的 TRAIL/TRAIL-R。J. 細胞生化。110 (1), 21–34. <https://doi.org/10.1002/jcb.22549>
- Tetz, G., Tetz, V., 2022. SARS-CoV-2 刺突蛋白中的抗病毒樣結構域在其變體中有所不同，並且能夠改變 ACE2 的親和力。微生物學。10, 280. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020280>
- Tian, W.-L., Guo, R., Wang, F., Jiang, Z.-X., Tang, P., Huang, Y.-M., Sun, L., 2018. IRF9-SIRT1-P53 軸參與人類急性髓細胞白血病的生長。經驗。細胞水庫。365 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.02.036>
- Timmers, LFSM, Peixoto, JV, Ducati, RG, Bachega, JFR, de Mattos Pereira, L., 卡塞雷斯 RA, Majolo F, da Silva GL, Anton DB, Dellagostin OA, Henriques J. AP, Xavier, LL, Goettel, MI, Laufer, S., 2021. 巴西的 SARS-CoV-2 突變：從基因組學到推定的臨床狀況。科學。眾議員 11, 11998. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91585-6>
- Tronvik, E., Stovner, LJ, Helde, G., Sand, T., Bovim, G., 2003. 用血管緊張素 II 受體阻滯劑預防性治療偏頭痛：一項隨機對照試驗。美國醫學雜誌 289 (1), 65–69. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.65>
- Troya, J., Bastard, P., Planas-Serra, L., Ryan, P., Ruiz, M., de Carranza, M., Torres, J., Martnez, A., Abel, L., Casanova, J.-L., Pujol, A., 2021. 在西班牙馬德里住院的超過 10% 的重 COVID-19 肺炎患者中和 I 型抗體自身抗體。J. 臨床。免疫。41, 914922. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01036-0>
- Tsuno, T., Mejido, J., Zhao, T., Morrow, A., Zoon, KC, 2009. IRF9 是引致 IFN- α 抗增殖活性的關鍵因素。J. 免疫療法。32 (8), 803. <https://doi.org/10.1097/CJ.0b013e3181ad4092>
- Uranaka, T., Kashio, A., Ueha, R., Sato, T., Bing, H., Ying, G., Kinoshita, M., Kondo, K., Yamasoba, T., 2021. ACE2 的表達、TMPRSS2 和小鼠耳組織中的弗林蛋白酶，以及對 SARS-CoV-2 感染的影響。喉鏡 131 (6) E2013–E2017. <https://doi.org/10.1002/lary.29324>
- 韋爾斯之。瓦爾斯。nd) 檢索於 2021 年 12 月 5 日。來自。 <https://vaers.hhs.gov/dat/a/dataguide.html>
- van der Wijst, MGP, Vazquez, SE, Hartoularos, GC, Bastard, P., Grant, T., Bueno, R., Lee, DS, Greenland, JR, Sun, Y., Perez, R., et al., 2021. 乾擾素自身抗體與 COVID-19 患者的全身免疫改變有關。科學。翻譯。醫學。13 (612) eab2624. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb2624>
- Van Lint, S., Renmans, D., Broos, K., Dewitte, H., Lentacker, I., Heirman, C., Breckpot, K., Thielemans, K., 2015. 基於 mRNA 的癌症的複興治療。專家牧師。疫苗 14 (2), 235–251. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.957685>
- Vanderlugt, CL, Miller, SD, 2002. 免疫介導疾病中的表位擴散：對免疫治療的影響。納特。牧師。免疫。2, 85–95. <https://doi.org/10.1038/nri724>
- Verma, AK, Lavine, KJ, Lin, C.-Y., 2021. covid-19 mRNA 後的心肌炎。接種疫苗。新英格蘭醫學雜誌 385, 1332–1334. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2109975>
- Verweij, MC, Wellish, M., Whitmer, T., Malouli, D., Lapel, M., Jonjić, S., Haas, JG, DeFilippis, VR, Mahalingam, R., Fröh, K., 2015. 水痘病毒通過多種機制抑制干擾素刺激的 JAK-STAT 信號傳導。公共科學圖書館病原體。11 (5), e1004901. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004901>
- Wang, X.-A., Zhang, R., Jiang, D., Deng, W., Zhang, S., Deng, S., Zhong, J., Wang, T., Zhu, L.-H., Yang, L., et al., 2013. 干擾素調節因子 9 保護雄性小鼠免受肝臟胰島素抵抗和脂肪變性。肝病學 58 (2), 603–616. <https://doi.org/10.1002/hep.26368>
- Wang, H., Hu, H., Zhang, K., 2017a. 干擾素概述：特徵、信號和抗癌作用。拱。生物技術。生物醫學。1, 1–16.
- Wang, C., Zhang, C., Liu, L., A. X., Chen, B., Li, Y., Du, J., 2017b. 巨噬細胞衍生的含有 mir-155 的外泌體在心臟損傷期間抑制成纖維細胞增殖並促進成纖維細胞炎症。摩爾。那裡。25 (1), 192–204. <https://doi.org/10.1016/j.yymthe.2016.09.001>
- Wang, N., Zhan, Y., Zhu, L., Hou, Z., Liu, F., Song, P., Qiu, F., Wang, X., Zou, X., Wan, D., 等人。2020a. 回顧性多中心隊列研究表明：早期干擾素治療與 COVID-19 患者的良好臨床反應相關。細胞宿主微生物 28 (3), 455–464. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005> e2.
- 王, Y., 中島, T., 岡薩雷斯, F.J., 田中, N., 2020b. PPARs 作為代謝肝臟中的調節劑：來自肝臟特異性 PPAR-null 小鼠的經驗。J. 摩爾。科學。2061 年 2 月 21 日。 <https://doi.org/10.3390/ijms21062061>
- Wang, E., Thombre, R., Shah, Y., Latanich, R., Wang, J., 2021. G-四鏈體作為神經退行性疾病的致病驅動因素。核酸水庫。49 (9), 4816–4830. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab164>
- Wei, H., Chen, Q., Lin, L., Sha, C., Li, T., Liu, Y., Yin, X., Xu, Y., Chen, L., Gao, W., Li, Y., Zhu, X., 2021. 外泌體生產和貨物分揀的調控。J. 生物學。科學。17 (1), 163–177. <https://doi.org/10.7150/ijbs.53671>
- Weikert, U., Kühl, U., Schultheiss, H.-P., Rauch, U., 2002. 心肌梗塞患者的心肌板活化增加：心肌炎症和血小板反應性。血小板 13 (8), 487–491. <https://doi.org/10.1080/0953710021000057857>
- Weiner, J., Lewis, D., Maertzdorf, J., Mollenkopf, H., Bodinham, C., Pizzoferro, K., Linley, C., Greenwood, A., Mantovani, A., Bottazzi, B., Denoel, P., Leroux-Roels, G., Kester, K., Jonsdottir, I., van den Berg, RA, Kaufmann, S., Del Giudice, G., 2019. 許可抗病毒疫苗反應原性潛在生物標誌物的表徵：由 BIOVACSAFE 聯盟進行的隨機對照臨床試驗。科學。眾議員 9 (1) 20362. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56994-8>
- Weldon, C., Dacanay, JG, Gokhale, V., Boddupally, PVL, Behm-Ansmant, I., Burley, G. A., Branlant, C., Hurlley, LM, Dominguez, C., Eperon, IC, 2018. 特定的 G 四鏈體配體調節 Bcl-X 的可變剪接。核酸水庫。46 (2), 886–896. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1122>
- Williams, GD, Gokhale, NS, Snider, DL, Horner, SM, 2020. mRNA 帽 2'-O 甲基轉移酶 CMTR1 調節某些干擾素刺激基因的表達。mSphere 5 (3). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00202-20.e00202-e00220>
- Wisniewski, AV, Campillo Luna, J., Redlich, CA, 2021. 人類 IgG 和 IgA 對 COVID-19 mRNA 疫苗的反應。公共科學圖書館—號 16 (6), e0249499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249499>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, KS, Goldsmith, JA, Hsieh, CL, Abiona, O., Graham, B. S., McLellan, JS, 2020. 融合前構象中 2019-nCoV 尖峰的冷凍電鏡結構。科學 367 (6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Xia, X., 2021 年。輝瑞/BioNTech 和 Moderna mRNA 疫苗的詳細剖析和批判性評估。疫苗 9, 734. <https://doi.org/10.3390/vacinations9070734>
- Yahi, N., Chahinian, H., Fantini, J., 2021. 感染增強抗 SARS-CoV-2 抗體可識別原始的武漢/D614G 菌株和 Delta 變體。大規模接種疫苗的潛在風險？J. 感染。83 (5), 607–635. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.010>
- Yang, C., Hu, Y., Zhou, B., Bao, Y., Li, Z., Gong, C., Yang, H., Wang, S., Xiao, Y., 2020. m6A 修飾在生理和疾病中的作用。細胞死亡 Dis。11, 960. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03143-z>
- Yoshikawa, FS, Teixeira, FM, Sato, MN, Oliveira, LM, 2019. 病毒感染中通過細胞外囊泡傳遞 microRNA：新聞可以打包嗎？單元格 8 (6), 611. <https://doi.org/10.3390/cells8060611>
- Yu, X., Odenthal, M., Fries, JWU, 2016. 作為 miRNA 載體的外泌體：形成功能。未來。詮釋。J. 摩爾。科學。2028 年 1 月 17 日。 <https://doi.org/10.3390/ijms17122028>
- Zaccara, S., Ries, RJ, Jaffrey, SR, 2019. 讀、寫和擦除 mRNA 甲基化。納特。修訂版 20. 608–624. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0168-5>
- Zakaria, Z., Sapiai, NA, Izaini Ghani, AR, 2021. 首劑 mRNA SARS-CoV-2 疫苗接種後 2 週出現腦靜脈竇血栓形成。Acta Neurochir。163 (8), 2359–2362. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04860-w>
- Zhang, J., Powell, SN, 2005. BRCA1 腫瘤抑制因子在 DNA 雙鏈斷裂修復中的作用。摩爾。癌症水庫。3 (10), 531–539. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-05-0192>
- Zhang, W., Luo, J., Yang, F., Wang, Y., Yin, Y., Strom, A., Gustafsson, J.Å., Guan, X., 2016. BRCA1 抑制 AR 介導的增殖通過激活 SIRT1 來抑制乳腺癌細胞。科學。眾議員 6. 22034. <https://doi.org/10.1038/srep22034>
- Zhang, R., Xiao, K., Gu, Y., Liu, H., Sun, X., 2020. 潛在 G-四鏈體的全基因組鑑定和 SARS-CoV-2 的 G-四鏈體結合域分析。正面。熱內。11. 587829. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.587829>
- Zhao, Y., Chen, W., Zhu, W., Meng, H., Chen, J., Zhang, J., 2017. Overexpression of 干擾素調節因子 7 (IRF7) 可減少小鼠前列腺癌細胞的骨轉移。腫瘤。水庫。25 (4), 511. <https://doi.org/10.3727/096504016X14756226781802>
- Zhou, M., Guo, J., Cha, J., Chae, M., Chen, S., Barral, JM, Sachs, MS, Liu, Y., 2013. 非最佳密碼子使用會影響時鐘蛋白 FRQ 的表達、結構和功能。自然 495 (7439), 111–115. <https://doi.org/10.1038/nature11833>
- Zin Tun, GS, Gleeson, D., Al-Joudeh, A., Dube, A., 2021. 使用 Moderna 疫苗的免疫介導肝炎不再是巧合。而是得到證實。J. 肝素。 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.031> 10 月 5 日 [Epub 提前印刷]。
- Zitvogel, L., Galluzzi, L., Kepp, O., Smyth, MJ, Kroemer, G., 2015. 型抗體在抗癌免疫中的作用。納特。牧師。免疫。15 (7), 405–414. <https://doi.org/10.1038/nri3845>
- Zoll, J., Erkens Hulshof, S., Lanke, K., Verduyn Lunel, F., Melchers, WJ, Schoondermark-van de Ven, E., Roivainen, M., Galama, JM, van Kuppeveld, FJ, 2009. Saffold 病毒是一種人類泰勒氏病樣心臟病毒，它無處不在，並在生命早期引起感染。公共科學圖書館病原體。5 (5), e1000416. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000416>