
FAKTEN ZU COMIRNATY

Wirkmechanismen und Schadpotential

18. DEZEMBER 2024

Version 1.0
Erstellt von U. Kämmerer

Inhalt

1. Vorbemerkung.....	4
1.1. Einordnung des Produkts Comirnaty als genetischer Impfstoff.....	4
Abbildung 1: Die Impfstoffklassendefinition.....	5
1.2. Inhaltsstoffe von Comirnaty:.....	7
Wirkstoff:.....	7
1.3. Der Herstellungsprozess als Grundlage des möglichen Schadpotentials.....	8
Abbildung 2 zeigt den Vergleich Prozess 1 und 2.....	9
1.3.1. Herstellung der „Mustervorlage (DNA-Matrize)“.....	10
1.3.2. Vervielfältigung der Ausgangs-Matrize,	10
1.3.3. RNA-Synthese	10
Abbildung 3: die RNA Modifikation.....	11
1.3.4. Diverse Reinigungs- und Filtrationsschritte	11
Abbildung 4: Schritte von der RNA-Produktion bis zur Abfüllung.....	11
1.3.5. Zur Herstellung der transfektionsfähigen Lipid-modRNA Nanopartikel	11
Abbildung 5 zur Spezifikation der Lipid Nanopartikel (LNP).	12
1.3.6. Für das Endprodukt	12
1.4. Produktionsschritte mit Gefahrpotential	12
1.4.1. Die DNA-Matrize.....	12
Abbildung 6: die Modifikationen der modRNA	13
1.4.2. Vervielfältigung der DNA Matrize als Ausgangsmaterial für die RNA Produktion	13
Abbildung 7 zeigt die Plasmidkarte	14
Einschub für das Verständnis: Plasmide.....	15
1.4.2.1. Die Besonderheit des für Comirnaty verwendeten Plasmids	16
Abbildung 8 zum SV40 Enhancer-Element.....	16
1.4.2.2. Ist das SV40 Element im Herstellungsplasmid in allen Chargen enthalten und prinzipiell aktiv?.....	17
Abbildung 9 zeigt die wichtigsten nachgereichten Punkte aus dem.....	18
Abbildung 10: Nachweis, dass das verwendete Grund Plasmid mit den SV40 Elementen aus dem Gentherapieprogramm von Pfizer stammt	19
1.4.3. RNA-Produktion und Modifikation der Base Uracil.....	20
Einschub fürs Verständnis: Genetischer Code	21
Das Wobbling (Wackeln), welches vermehrt durch das Ψ ausgelöst wird	22

1.4.4. Aufreinigung der Spike-codierenden RNA und Abtrennung der DNA-Matrize sowie von Plasmid- und Bakterien-DNA Resten und fehlgebildeten RNA Molekülen	22
1.4.4.1 Nicht ausreichend abgetrennte DNA- und Plasmid-Bestandteile	23
Abbildung 11 zeigt den Nachweis der integrierten Plasmid DNA	24
1.4.4.2. Besondere Gefahren des SV40 Enhancerelements.....	25
Einschub zum Verständnis: das 72 bp Enhancerelement von SV40.....	25
1.4.4.3. Weitere Gefahren der DNA-Reste.....	26
Zum Verständnis: Primer	27
1.4.4.4.Unterschiedlich lange RNA-Moleküle und doppelsträngige RNA	27
1.4.5. Verpackung der RNA in Lipid-Nanopartikel.....	28
1.4.5.1. Generelle Probleme von Lipidverpackungen	30
1.4.5.2. Die Größe der Lipidpartikel	31
Abbildung 12: Typische Lipidpartikel aus Comirnaty-Originalflaschen	31
1.4.5.3. Die Einzelkomponenten der Lipidhüllen	31
Abbildung 13 Verschmelzung der Lipidhüllen mit Zellmembranen:	33
1.4.5.4. Lipidmenge und Verteilung im Körper	34
Abbildung 14: Größenverteilung der DNA-Fragmente aus Comirnaty	36
1.4.6. Endreinigung und Abfüllung.....	37
Abbildung 15 Produktionsschritte Comirnaty	38
2. Das SARS-CoV-2 Spike Protein als Impf-Antigen	38
2.1. Aufbau des Spike-Proteins	39
2.1.1. Allgemeine Struktur.....	39
Abbildung 16 Spike Protein und Prolinanker aus Comirnaty	39
2.1.2. Besonderheiten des SARS-CoV-2 Spike Proteins.....	40
2.1.2.1. Ungewöhnliche Strukturelemente:.....	40
Abbildung 17 zeigt die HIV-Rezeptorbindestellen im Spike-Protein	40
2.1.2.2. Die auffällige Furin-Spaltstelle	41
Abbildung 18 zur Furin-Spaltstelle:	41
2.1.2.3. Mögliche neurotoxische Eigenschaften:	41
2.1.2.4. Auch ein „master-pattern“ von Prionen	42
Abbildung 19 zeigt die gefundene Prionensequenz.....	43
2.1.2.5. Rezeptorbindedomänen im Spike-Molekül.....	43
Abbildung 20 zur Funktion der Rezeptorbindedomänen	43
Abbildung 21 der ungewöhnlichen Rezeptorbindestellen,	44
Abbildung 22 zeigt Bindepartner an der Blut-Hirnschranke	45

2.1.2.6. Zusammenfassend zum Aufbau	45
2.2. Besondere Wirkungen des Spike-Proteins im Körper	46
2.2.1. Die S2 Untereinheit löst Zellfusionen aus	46
Abbildung 23 zeigt die Syncytienbildung durch die S2 Untereinheit des Spike Proteins.....	48
2.2.2. Die S1 Untereinheit kann sich im ganzen Körper verteilen und lange persistieren.....	48
Abbildung 24: Spikefärbung an Blutgefäßen.....	49
2.2.2.1. Die S1 Untereinheit löst Entzündungen in Makrophagen aus	49
Abbildung 25: Skizze zum Zusammenhang zwischen Spike und Entzündungen.....	50
2.2.2.2. S1 als Ursache von Gefäßentzündungen und –schäden	51
Abbildung 26: Thromboseinduktion über die S1 Untereinheit	52
2.2.2.3. Zusammenfassung Spike und Thrombosen/Embolien durch Gefäßschäden.....	52
2.2.2.4. S1 Untereinheit ist neuroinflammatorisch und kann im Gehirn ME/CSF auslösen	53
3. Störung des Immunsystems an mehreren zentralen Stellen	54
3.1. Zusammenhang zwischen genetischen Impfungen und Infektionen.....	54
3.1.1. Je mehr genetische Impfungen, desto mehr Covid-19 Erkrankungen.	55
Abbildung 27 zum steigende Risiko einer Covid-19 Erkrankung nach Impfungen.....	55
Abbildung 28 zur Häufung von Covid-19 bei drei genetischen Impfungen.....	56
3.2. Dendritische Zellen nicht Muskelzellen sind Ziel der Transfektion	56
Abbildung 29 zeigt die Zielzelle von Comirnaty:	57
Einschub fürs Verständnis: dendritische Zellen	57
3.2. Spike Expression auf dendritischen Zellen anders als physiologisch	58
Abbildung 30: Theoretische Wirkung von Comirnaty auf dendritische Zellen	59
Abbildung 31 der Wirkung der modRNA auf dendritische Zellen	60
3.3. Antikörperklassenänderung als Zeichen einer Immunproblematik: IgG4	61
Einschub zum Verständnis: Antikörper und Comirnaty	61
Abbildung 32 zeigt den Klassenwechsel der Antikörper	62
Abbildung 33 zur fehlenden Schleimhautimmunität nach Impfung.	63
4. Fazit aus den Punkten 1-3	64
Abbildung 34 fasst die wichtigsten Punkte der Comirnaty-Wirkung aus den Vorbemerkungen zusammen.	64
5. Literaturverzeichnis.....	65

1. Vorbemerkung

1.1. Einordnung des Produkts Comirnaty als genetischer Impfstoff

Das zu beurteilende medizinische Produkt Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer, „Covid-19 Vakzine“, Wirkstoff: Tozinameran, modifizierte mRNA für das Spike-Protein von SARS-CoV-2) ist kein klassischer Impfstoff, wie er vor 2019 definiert wurde, sondern stellt ein neues Wirkprinzip dar, eine „**neuartige mRNA-Technologie**“ (Regelungen zu genbasierten Impfstoffen, Dt. Bundestag: [WD-9-116-20-pdf-data.pdf](#)).

Klassische Impfstoffe beinhalten entweder abgeschwächte oder abgetötete Krankheitserreger oder das Antigen/ mehrere Antigene, also Bestandteile von Krankheitserregern, gegen welche der Körper des Geimpften eine Immunreaktion entwickeln soll. Impfstoffe mit abgetöteten Krankheitserregern oder reinen Antigenen werden als Totimpfstoffe bezeichnet (z.B. Tetanus, Diphtherie, Hepatitis B), solche mit abgeschwächten Krankheitserregern werden als Lebendimpfstoffe bezeichnet (z.B. Masern, Mumps, Röteln). Um die Immunreaktion zu verstärken werden bei klassischen Impfstoffen Adjuvantien zugesetzt, welche das angeborene Immunsystem zu Bildung von Zytokinen anregen und damit die Reaktion auf den Impfstoff verstärken. Bei den modRNA basierten Impfstoffen wie Comirnaty dienen die Bestandteile der Lipidpartikel selber als Adjuvantien.

Comirnaty fällt laut „Impfen-Info.de von der Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung in die neue Klasse der **genbasierten Impfstoffe**. *„Bei diesen Impfstoffen wird nicht der Erreger selbst oder Bestandteile des Erregers verimpft, sondern die genetische Information, also der Bauplan für Bestandteile des Erregers. Dies führt dazu, dass Körperzellen diesen Bauplan „ablesen“ und selbst diese Teile des Krankheitserregers produzieren. Bei dem genetischen Material handelt es sich um den Bauplan für ein oder mehrere Antigene des Erregers. Antigene sind Bestandteile des Erregers, auf die das Immunsystem reagiert und eine Abwehr entwickelt. Zu genbasierten Impfstoffen gehören mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe und DNA-Impfstoffe.“*

Die drei Prinzipien der Impfstoffklassen sind beim Paul-Ehrlich-Institut wie folgt in einer Abbildung definiert: (<https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220221-covid-19-pandemie-impfstoffe-im-fokus.html>) Hier sind die genbasierten Impfstoffe sogar als „**genetische Impfstoffe**“ titulierte. Eine Bezeichnung die im Folgenden für Comirnaty verwendet wird.

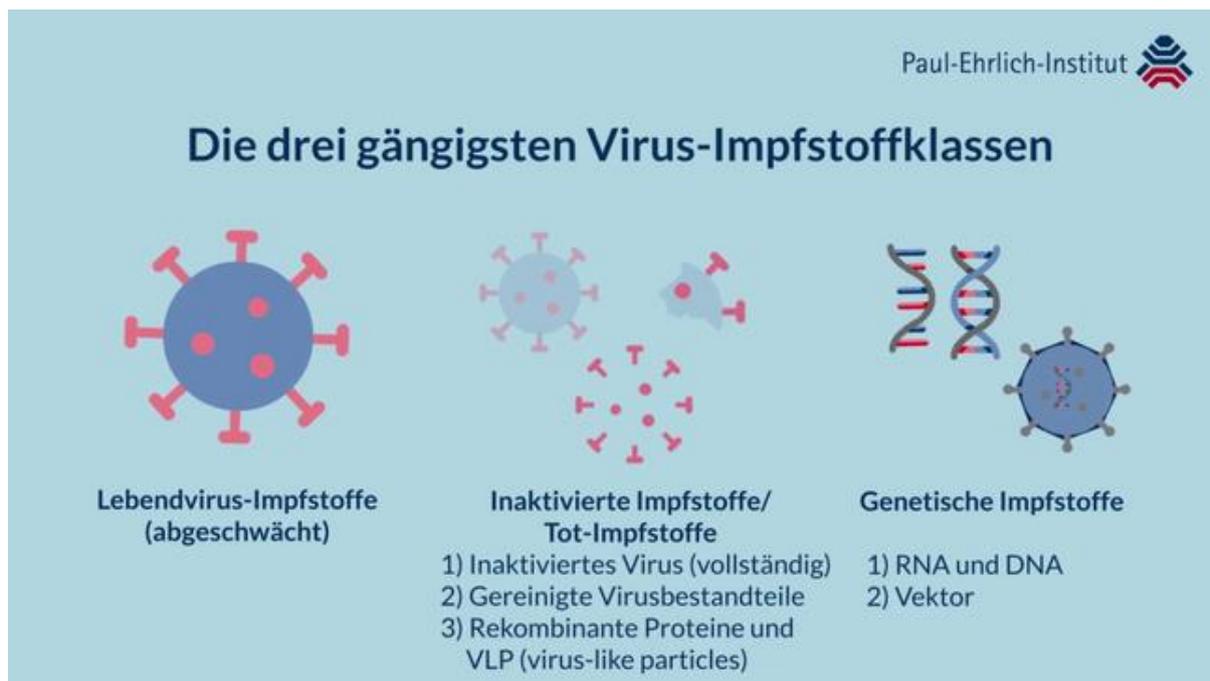


Abbildung 1: Die Impfstoffklassendefinition des Paul-Ehrlich-Instituts (Q: [Meldungen - COVID-19-Pandemie – Impfstoffe im Fokus - Paul-Ehrlich-Institut](#))

Laut wissenschaftlichem Dienst des deutschen Bundestages (Regelungen zu genbasierten Impfstoffen, Dt. Bundestag: [WD-9-116-20-pdf-data.pdf](#)) fällt Comirnaty als genetischer RNA-Impfstoff („neuartige mRNA-Technologie“) nicht unter den Begriff Gentherapie. Dies entspricht der am 20.06.2019 geänderten Definition (Anhang I, Teil IV, Abschnitt 2.1 der Richtlinie 2001/83/EG, zitiert in Regelungen zu genbasierten Impfstoffen, Dt. Bundestag: [WD-9-116-20-pdf-data.pdf](#)) der Gentherapeutika welche vorbeugend genetische Impfstoffe aus der Gruppe der Gentherapeutika ausgeschlossen hat. („Arzneimittel mit mRNA, die Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind, werden hingegen gemäß Anhang I, Teil IV, Abschnitt 2.1 der Richtlinie 2001/83/EG **nicht als Gentherapeutika** und damit nicht als ATMP eingestuft.“). Auch die EMA bestätigt auf eine eigens eingerichteten Informationsseite im Netz, dass „mRNA vaccines“ keine Gentherapeutika sind, sondern als „biotechnology medicinal products“ (biotechnologische Medizinprodukte) klassifiziert werden ([COVID-19 vaccines: key facts | European Medicines Agency \(EMA\) \(europa.eu\)](#))

Technisch gesehen entspricht der Wirkmechanismus von Comirnaty aufgrund der Verpackung der Gen-Information (hier: RNA) in eine Lipidhülle, mit deren Eigenschaften die RNA in die Zelle gebracht wird, am ehesten einer **Transfektion**, denn: „Als **Transfektion** bezeichnet man das Einbringen von fremder DNA oder RNA in eine Zelle. Die Transfektion führt typischerweise zur Stimulation des Proteinsynthese-Apparates der Wirtszelle unter Bildung des Genproduktes.“ ([Transfektion - DocCheck Flexikon](#)).

Comirnaty (wie auch vergleichbare Produkte charakterisiert durch die in Lipidhüllen verpackte Nukleinsäure) sind daher technisch als **effektives Transfektionssystem** zu sehen. Mit diesem wird fremdes Erbgut (hier: RNA welche für das Spike-Protein des SARS-CoV-2 Virus codiert) mit Hilfe sogenannter kationischer Lipide (die überwiegend eingesetzten Lipide der Lipidnanohülle) in potentiell alle Körperzellen eingebracht, um dort die Produktion des Spike-Proteins als virales, körperfremdes

Eiweiß anzuregen. Dieses Spike-Protein soll dann im Folgenden von den transfizierten Zellen an der Zelloberfläche präsentiert werden, um das menschliche Immunsystem zu einer Immunreaktion gegen dieses körperfremde Eiweiß (Antigen) anzuregen.

In Abgrenzung zu der vergleichbaren Gruppe von klassischen Antigen-Impfstoffen, bei denen das Impfantigen eines Krankheitserregers (z.B. das HBsAg von Hepatitis B) in transfizierten Zellkulturen gentechnisch hergestellt (sogenanntes rekombinantes Antigen) und nach Aufreinigung verimpft wird, wird bei genetischen RNA-Impfstoffen wie Comirnaty **die Transfektion und gentechnische Herstellung des rekombinanten Antigens direkt in den Körper der geimpften Person verlagert**. So werden aufwendige und kontaminationsanfällige Zellkulturen eingespart und die geimpfte Person selber in die Antigen-Produktionsstätte verwandelt.

Bei dieser Transfektion durch die Impfung mit Comirnaty handelt es sich im Prinzip um eine klassische gentechnische Anwendung nach Definition des Gentechnikgesetzes ([umwelt-online: Gesetz zur Neuordnung des Gentechnikrechts \(1\)](#) GenTG §3 GenTG, Begriffsbestimmungen – 3a): Verfahren *der Veränderung des genetischen Materials in dem Sinne sind insbesondere: b) „Verfahren, bei denen in einen Organismus direkt Erbgut eingebracht wird, welches außerhalb des Organismus hergestellt wurde und natürlicherweise nicht darin vorkommt, einschließlich Mikroinjektion, Makroinjektion und Mikroverkapselung.“*

Bezogen auf Comirnaty: mittels der Verimpfung der Lipid-verkapselten RNA wird tatsächlich Erbgut in den Organismus (der geimpften Person) direkt eingebracht, denn das Genom (Erbgut) des Corona Virus SARS-CoV-2 besteht aus RNA (anders als z.B. das menschliche Erbgut, welches aus DNA besteht). Die RNA wurde *in vitro* bei Pfizer bzw. BioNTech, also außerhalb des Organismus, hergestellt. Das Gen für das SARS-CoV-2 Spike Protein kommt natürlicherweise nicht in menschlichen Zellen vor und die Lipid-Nanohülle erfüllt den Aspekt der Mikroverkapselung.

Laut altem GenTG würde damit jeder Empfänger von Comirnaty zu einem „Gentechnisch Veränderten Organismus“ (GVO) werden. Dies wurde jedoch bei der Gesetzesänderung vom 21.12.2004 dahingehend geändert, dass genetische Techniken am Menschen nicht mehr zu einem GVO führen, denn in der aktuellen Fassung des GenTG (https://www.umwelt-online.de/regelwerk/cgi-bin/suchausgabe.cgi?pfad=/gefstoff/gen_tech/zz05.htm&such=Umweltaktuellen Fassung) gilt als GVO *„ein Organismus, mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material in einer Weise verändert worden ist, wie sie unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt (...)“*

Dem Vorteil dieser „neuartigen mRNA Technologie“, der deutlich einfacheren, schnelleren und billigeren Produktion des genetischen RNA-Impfstoffs im Vergleich zu den aufwendiger herzustellenden klassischen Impfstoffen, stehen bei der Verimpfung der Substanzen wie Comirnaty eine Reihe von prinzipiellen Nachteilen und Gefahren gegenüber, von denen die wichtigsten im Folgenden vorgestellt werden:

- 1) Die Anzahl und Art der transfizierten und somit gentechnisch in Spike-Produzenten verwandelten Zellen innerhalb des Körpers sind nicht vorherseh- und verifizierbar. *In vitro*, in Zellkultur (z.B. Hefezellen bei der Herstellung des Hepatitis B Antigens) ist dieser Prozess definiert und gut überwachbar, in einem komplexen Organismus wie dem Menschen nicht.

- 2) Die Produktion des gewünschten Antigens aus der transfizierten Erbinformation hängt von vielen Umgebungsbedingungen und dem intrazellulären Milieu der transfizierten Zellen ab. Auch diese ist im komplexen Organ- und Gewebesystem des geimpften Menschen nicht absehbar und entspricht einer „black box“. Folglich sind die Qualität und Quantität des *in vivo* gebildeten Antigens nicht kontrollierbar.
- 3) Aus der Transfektion von Zellkulturen ist bekannt, dass bei dieser Technik viele Zellen aufgrund der Verschmelzung der Lipidpartikel mit der Zellmembran ihre Integrität verlieren und zugrunde gehen. Diese wird durch gleichmäßige und verdünnte Verteilung der Transfektionslösungen über die Kultur minimiert. Bei der Impfung jedoch wird die Transfektionssubstanz konzentriert an einen Ort injiziert, mögliche Zellschäden oder Probleme von hoher „vor-Ort-Konzentration“ sind somit möglich.
- 4) Da es sich um eine neuartige Technik handelt, welche erstmals großflächig im Rahmen der Anti-Covid-Impfkampagne angewendet wurde, ist auch wenig über die Wirkungen der einzelnen Komponenten des sehr aufwendig hergestellten Wirkstoffs sowie der Begleit- und Hilfsstoffe im Körper der „Impflinge“ bekannt.
- 5) Der Herstellungsprozess umfasst sehr viele Prozessschritte mit gentechnischen Methoden. Die chemischen Reaktionen in diesen Methoden mit Enzymen und Bausteinen laufen bereits im Labormaßstab nicht zuverlässig kontrolliert ab, und führen insofern im technischen Großmaßstab fast zwingend zu nicht exakt definierten, nicht hochreinen Endprodukten. Hier sei vor allem der weiter unten ausführlich behandelte Herstellungsprozess „2“ mithilfe von Bakterien und Plasmiden hervorgehoben.

Weitere produktspezifische Wirkungen (u.a. Besonderheiten des Spike-Proteins von SARS-CoV-2) von Comirnaty im Zusammenhang mit möglichen Schäden im Organismus werden detailliert unter den Punkten 2.1-2.2 der Vorbemerkungen und bei den Fragestellungen des Gerichts (Punkte I, iX, X) behandelt.

Trotz dieser gentechnischen Mechanismen wird vereinfachend im weiteren Gutachten weitgehend der eingebürgerte Begriff Impfung hier mit dem Zusatz „genetische“ (genetische Impfung) beibehalten, obwohl es sich korrekterweise bei dieser neuartigen mRNA Technologie um eine Transfektion handelt.

1.2. Inhaltsstoffe von Comirnaty:

Zusammenfassung laut (<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/coronavirus/corona-impfstoffe-herstellung>)

Siehe auch Tabelle 1 unter Punkt 1.4.5.3

Wirkstoff:

Tozinameran = modifizierte mRNA für das Spikeprotein von SARS-CoV-2 (der Name Tozinameran ist vorgeschlagen, aber noch nicht von der WHO autorisiert).

Zur genaueren Beschreibung des Wirkstoffs siehe Assessmentreport der EMA ([Comirnaty, INN-tozinameran, tozinameran/ritozinameran, tozinameran/famtozinameran \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar_public_assessment_report_en.pdf));

Punkt 2.2.2. Active Substance – General Information (Übersetzt):

*„Der Wirkstoff besteht aus einer **einzelsträngigen, 5'-verkappten mRNA, die in eine codonoptimierte Sequenz übersetzt wird, die für das Spike-Antigen von SARS-CoV-2 kodiert**. Der Impfstoff basiert auf dem Spike Glykoprotein (S) von SARS-CoV-2. Die Sequenz wurde in Anlehnung an die Sequenz für das „Schwere akute respiratorische Syndrom Corona Virus 2 Isolat Wuhan-Hu-1“ gewählt. Die Proteinsequenz enthält zwei Prolin-Mutationen, die eine antigenisch optimale Präfusionsbestätigung (P2 S) gewährleistet. Die RNA enthält keine Uridine; **anstelle von Uridin wird das modifizierte N1-Methylpseudouridin in der RNA Synthese verwendet.**“*

Lipide:

- ((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)
- 2-[(Polyethylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)
- 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC = Colfoscerilstearat)
- Cholesterol

Substanzen zur Einstellung des pH-Werts und andere Salze:

- Kaliumchlorid
- Kaliumdihydrogenphosphat
- Natriumchlorid
- Natriummonohydrogenphosphat 2H₂O

Sonstige Inhaltsstoffe:

- Saccharose
- Wasser für Injektionszwecke

1.3. Der Herstellungsprozess als Grundlage des möglichen Schadpotentials

Berücksichtigte Quellen:

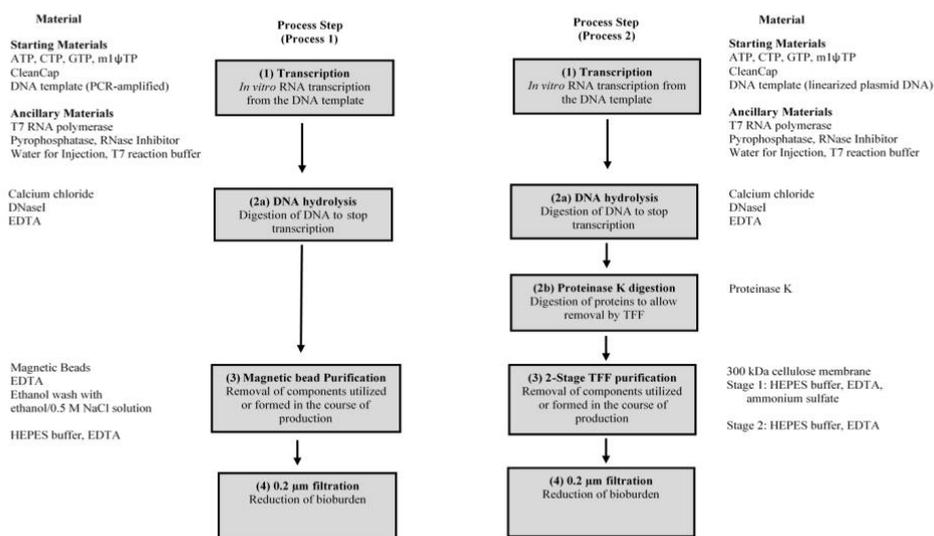
Beschreibung unter dem Punkt 2.2.2. Active Substance im EMA-Assessmentreport (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf) und Punkt 7.1 (Manufacturing Process) im Presubmission Meeting Briefing Dokument im BioNTech-Vortrag Australien ([FOI 2389 document 3-1 \(tga.gov.au\)](https://www.tga.gov.au/foi/2389/document/3-1)) sowie in einer Publikation (Rosa SS 2021).

Der beschriebene Prozess gilt laut des Berichts sowohl für den Herstellungsort Wyeth BioPharma Division, Andover in den Vereinigten Staaten (Pfizer) als auch für die beiden deutschen Produktionsstellen BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, und Rentschler Biopharma SE, Laupheim.

Generell bei der Beurteilung von Comirnaty wichtig ist zu beachten, dass es zwei verschiedene Herstellungsprozesse gab, den sogenannten „Process 1“, bei dem das DNA-Ausgangsmaterial für die RNA-Synthese mithilfe der PCR hergestellt wurde (Abbildung 2, linke Spalte) und „Process 2“, bei dem die DNA-Matrize eine „linearisierte Plasmid DNA“ darstellt (Abbildung 2, rechte Spalte).

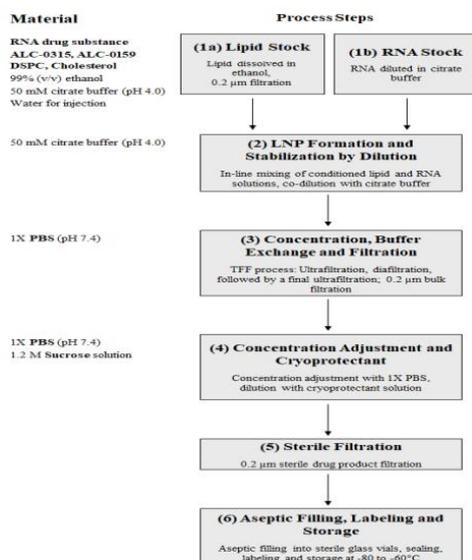
Process 1 gebildete RNA wurde für die präklinischen und klinischen Studien eingesetzt, Process 2 generierte RNA für die weltweite Impfung.

Comparison of Representative Messenger RNA Vaccine Drug Substance Manufacturing Process (Process 1 vs Process 2)



Pfizer Confidential

23



Note: Drug substance and excipients are depicted in bold.

Pfizer Confidential

24

Abbildung 2 zeigt den Vergleich Prozess 1 und 2 bei der Herstellung (Q: FOI 2389 Dokument 3-1) links oben der Process 1 mit der DNA-Matrize aus PCR-Produkten und rechts der Process 2 mit der DNA-Matrize aus einem literarisierten Plasmid.

Der Herstellungsprozess des Wirkstoffs BNT162b2 umfasst nach Herstellerangaben verschiedene Hauptschritte, die zusammengefasst wie folgt beschrieben werden können:

1.3.1. Herstellung der „Mustervorlage (DNA-Matrize)“ als doppelsträngiges DNA-Molekül mit der gewünschten Sequenz. Hier: codierend für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 Wuhan 1 Variante, ergänzt durch den Einbau von zwei Aminosäuren Prolin anstelle der ursprünglichen Aminosäuren Lysin und Valin - letzteres mit der Idee, das Spike zu stabilisieren. Diese DNA-Matrize wird aufgrund der bekannten Sequenzinformation im Computer für den menschlichen Genomapparat und hinsichtlich der gewünschten RNA-Eigenschaften optimiert (bedeutet, von der viralen Codonsignatur auf die in menschlichen Zellen übliche Signatur geändert, siehe auch Punkt 1.4.1. und auch die flankierenden Enden der resultierenden RNA für eine größere Stabilität umgeändert und dann als synthetische DNA hergestellt).

1.3.2. Vervielfältigung der Ausgangs-Matrize, um ausreichend DNA-Moleküle für die RNA Herstellung zur Verfügung zu haben. Hierzu wurden zwei Prozesse verwendet – Für die vorklinische und klinische Testung wurde die DNA-Matrize mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt (**sogenannter Prozess 1, laut EMA: „clinical trial material“**). Für die klinische Anwendung in der Impfkampagne wurde die DNA-Matrize in ein Plasmid (siehe hierzu Erklärung unter Punkt 3.2.2.) einkloniert. Das entsprechende gentechnische Plasmid wurde mittels Transfektion in E. coli Bakterien eingebracht und diese im Fermenter in geeigneten Kulturen vervielfältigt. Nach Reinigung der Plasmide aus den Bakterien wird das gewünschte Genmaterial enzymatisch aus den Plasmiden ausgeschnitten und steht dann als vervielfältigte DNA-Matrize zur RNA-Produktion bereit (**Prozess 2, laut EMA „commercial process“**)

Siehe auch hierzu Abbildung 2 und Faktencheck Pharmaz. Zeit. ([Faktencheck: mRNA-Impfstoffe mit DNA verunreinigt](#))

*„Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Prozessen liegt in der **Herkunft der DNA**: Im Prozess 1 wird diese zellfrei in einem Reagenzglas durch eine Polymerasekettenreaktion (PCR) hergestellt; im Prozess 2 wird sie als Plasmid-DNA aus Bakterien gewonnen.“*

1.3.3. RNA-Synthese. Aus der gereinigten linearen DNA-Matrize wird mithilfe des Enzyms T7 RNA Polymerase über einen in-vitro Transkriptionsschritt (Übersetzen der DNA in RNA) die RNA synthetisiert. Hierbei wird anstelle des Nukleotids Uridin das modifizierte 1N-Methyluridin eingebaut (in den Nukleinsäure-Sequenzen dargestellt mit dem Symbol: Ψ). Das Produkt ist die modifizierte RNA (modRNA), der eigentliche Wirkstoff. Ferner werden auch die Enden dahingehend modifiziert, dass die modRNA insgesamt stabiler und langlebiger wird. Siehe Abbildung 2 mit den entsprechenden Informationen der BioNTech Webpage. (<https://biontech.de/de/how-we-translate/mrna-therapeutics>)

Die leicht modifizierte aktuelle Version der diesbezüglichen Informationen auf der Webpage von BioNTech ist Abbildung 3 mit Kommentaren zu entnehmen.

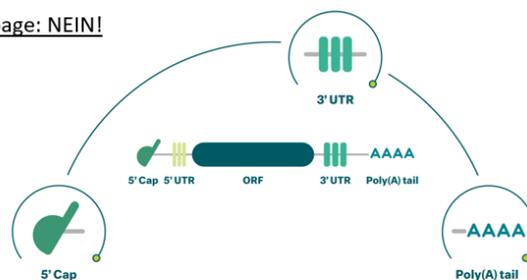
Enthält die "Vaccine" normale mRNA? - Von der Biontech Webpage: NEIN!

Our mRNAs all contain basic structural elements that we believe are critical for successful development:

5' cap: Incorporation of a **unique cap analogue** into the mRNA helps to achieve superior translational performance by **stabilizing** the mRNA molecule and directing the immune response.

3' untranslated region: The composition and structure of the 3' untranslated regions of the mRNA molecule are important determinants of the intracellular stability of mRNA.

Poly(A) tail: We have performed extensive research on the structure of the poly(A) tail and the translational performance of mRNA and **customized our template design accordingly**.



Non-immunogenic vector
Strong antibody responses
Therapeutic protein delivery

We have profound expertise in **incorporating naturally-occurring modified nucleosides** into our therapeutic mRNAs. We have demonstrated that the presence of a variety of **modified nucleosides** in the **manufactured mRNA suppresses its intrinsic immune activation**, while leading to superior protein production for long duration. **Deimmunizing** mRNA by incorporating modified nucleosides helps to avoid production of anti-drug antibodies and broadens the therapeutic application of these types of mRNA drugs.

Abbildung 3: die RNA Modifikation wie sie von BioNTech beworben wird (Q: Modifiziert nach BioNTech Webpage)

1.3.4. Diverse Reinigungs- und Filtrationsschritte sollen die modRNA der korrekten Länge von Beiprodukten wie DNA-Resten, zu kurzen oder zu langen RNA-Fragmenten oder RNA/RNA bzw. RNA/DNA Hybriden abtrennen. Hierzu wird die DNA über Hydrolyse mit Hilfe des Enzyms DNase1 verdaut und die vervielfältigte modRNA bei Prozess 1 mittels magnetischer Beads, bei Prozess 2 durch tangentiale Flussfiltration und Proteinase K Verdauung von DNA-Resten sowie Proteinresten befreit.

Laut BioNTech selbst (Geschäftsbericht 2020, zu finden hier: [Jahresberichte | BioNTech](#)) Seite 45 „...sind etwa 50.000 Schritte von der Herstellung der mRNA bis zum finalen Bulk-Impfstoff erforderlich“

Der Produktionsprozess lässt sich in vier übergeordnete Phasen untergliedern:



Abbildung 4: Schritte von der RNA-Produktion bis zur Abfüllung so wie sie im Geschäftsbericht 2020 von BioNTech dargestellt werden.

1.3.5. Zur Herstellung der transfektionsfähigen Lipid-modRNA Nanopartikel wird die gereinigte modRNA kontrolliert mit dem Lipidgemisch vermengt (Abbildung 3, Punkt 3). Ziel sollen laut Hersteller und Zulassungsdokumenten Partikel mit einem Durchmesser kleiner als 100 nm sein.

BNT-162 LNP

Lipid nanoparticle (LNP) formulation

The BNT162 vaccine candidate RNA is encapsulated into LNPs, which protect the RNA from degradation and enable transfection of the RNA into host cells after IM injection. The same LNP formulation is used for all of the BNT162 vaccine candidates (Figure 1).

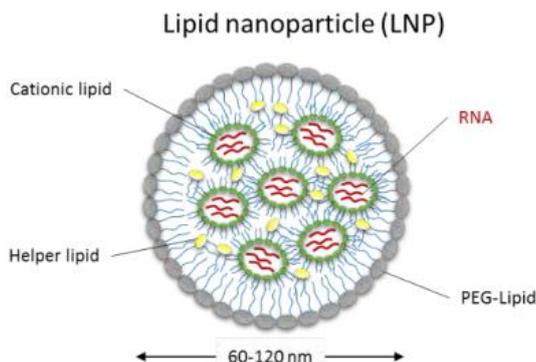


Figure 1: Schematic overview of a LNP

Pfizer Confidential

Abbildung 5 zur Spezifikation der Lipid Nanopartikel (LNP). Zu beachten ist, dass hier eine akzeptable Größe im Rahmen von 60-120 nm angegeben ist. (Q: Q: FOI 2389 Document 3-1, Seite 20)

1.3.6. Für das Endprodukt werden die transfektionsfähigen Lipid-Nanopartikel dann über verschiedene Schritte aufgereinigt und auf die gewünschte Endkonzentration eingestellt, um dann nach Sterilfiltration in die Medikamentenfläschchen abgefüllt zu werden. (Abbildung 2 ab Schritt 3 im Fluss-Schema)

1.4. Produktionsschritte mit Gefahrpotential

1.4.1. Die DNA-Matrize.

Für die Produktion von RNA in großen Mengen wird als Ausgangsmaterial DNA mit der entsprechenden Gensequenz benötigt. Hier wird die Signatur der späteren RNA festgelegt. Der wichtigste Problempunkt bei der Gestaltung der DNA-Vorlage des Gens für das SARS-CoV-2 Spikeprotein ist, dass nicht das Original-Gen aus dem aktiven Virus heraus für den Impfstoff verwendet wurde. Stattdessen wurden im Computer vielfältige Modifikationen an der Natur-Sequenz vorgenommen, um die spätere RNA effektiver, stabiler und langlebiger zu gestalten. Diese Modifikationen umfassten vor allem eine sogenannte Codonoptimierung. Im genetischen Code kodieren oft mehrere verschiedene Basentriplets für die gleiche Aminosäure, die Häufigkeit der Triplets ist von Organismus zu Organismus unterschiedlich. Ferner bedeuten eher seltene Triplets, dass hier der Produktionsprozess des

entstehenden Proteins an den Ribosomen verlangsamt wird (es dauert länger, um die passende Transfer-RNA mit der Aminosäure zu finden, die binden kann). Diese Verzögerung ist wichtig, denn sie gibt dem Molekül Zeit, sich räumlich zu falten - eine entscheidende Voraussetzung für dessen spätere korrekte Funktion. Im Rahmen der von BioNTech angewandten Codonoptimierung wurden die Basentriplets, welche für jeweils eine Aminosäure codieren, so geändert, dass sie möglichst effektiv, also und mit hohem Durchsatz arbeiten – allerdings eben künstlich „getuned“. Dies dient zwar aus Herstellersicht zum einen wegen einer größeren Stabilität und Haltbarkeit der codonoptimierten RNA in den Wirtszellen zu einer verbesserten Ausbeute an Proteinen. Zum anderen wird dadurch die mRNA möglichst nahe an die Codonmuster der beabsichtigten Wirtszellen (Mensch) angepasst und typische „virale“ Codonmuster (der SARS-CoV-2 Original-RNA) ausgeschaltet. Das ist notwendig, da virale Codonmuster aus der Original-Gensequenz die Wirtszelle dazu bringen würden, die RNA mithilfe spezieller Erkennungssensoren (Rezeptoren) als fremd und infektiös zu erkennen und „Alarm“ zu schlagen. Dies würde umgehend eine Immunaktivierung gegen die transfizierten Zellen auslösen, die nicht gewünscht ist (Sahin U 2014). Allerdings wurde bei dieser Codonoptimierung offensichtlich keine Rücksicht auf die wichtige Funktion der Verlangsamung der Proteinsynthese zur korrekten Faltungsmöglichkeit der dreidimensionalen Endstruktur genommen, so dass hier Probleme mit der korrekten räumlichen Struktur und entsprechend Fehlfunktionen zu erwarten sind.

Auch wurde die beabsichtigte RNA Sequenz so in der DNA angelegt, dass besonders effektive Startstellen (am 5' Ende der RNA) für die Proteinproduktion und Endstücke auf beiden Seiten (am 5' und 3' Ende) der RNA für bessere Langlebigkeit (verhindert vor allem den Abbau der RNA in der Zelle) in der DNA-Matrix eingebaut wurden. In der grundlegenden Fachpublikation der Comirnaty-Entwickler Sahin, Kariko und Tureci wurde dieses Prinzip „*structural modifications for tuning mRNA pharmacokinetics*“ bereits 2014 veröffentlicht (Sahin U 2014).

a Structural modifications for tuning mRNA pharmacokinetics

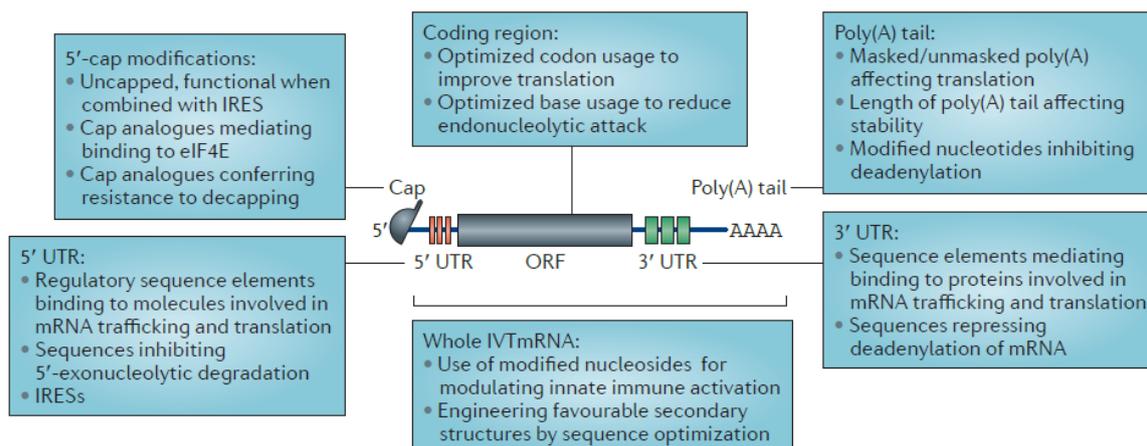


Abbildung 6: die Modifikationen der modRNA werden in einer Publikation von Sahin, Kariko und Türeci in Nature Drug Discovery von 2014 Abbildung 3a dargestellt und beschrieben.

1.4.2. Vervielfältigung der DNA Matrize als Ausgangsmaterial für die RNA Produktion

Karte (Kevin Mc Kernan, Medical Genomics). In der rechten Karte wurden die codierenden Regionen für Kanamycin und das Spike Protein (in der Zulassung gelb) rot dargestellt, und der Ori für E. coli (in der Zulassungskarte blau) in gelb.

Einschub für das Verständnis: Plasmide

Ein Plasmid ist ein kleines, ringförmiges DNA-Molekül, das viele Bakterien zusätzlich zum Hauptchromosom aufweisen. Plasmide können sich innerhalb der Bakterien unabhängig vervielfältigen und zwischen verschiedenen Bakterien ausgetauscht werden. Mit Plasmiden übermitteln Bakterien besondere Zusatz-Eigenschaften wie z.B. Antibiotikaresistenzen auf „Kollegen“, was eine große Problematik in der Therapie von Infekten und beim Entstehen von Multiresistenten Keimen darstellt.

Plasmide sind DAS entscheidende Arbeitsmittel der Molekularbiologie und unverzichtbar für die Manipulation, Erforschung und Produktion von Genen mit gewünschten Eigenschaften. Das molekulare Klonen, eine Technik zur Herstellung vieler identischer Kopien von Genen, ist untrennbar mit dem Einsatz von Plasmiden verbunden. Plasmide dienen als Vehikel zur Vermehrung gewünschter (fremder) Gene in Bakterienzellen. In der gentechnischen Arzneimittelproduktion, wozu auch die Herstellung der RNA-Impfstoffe gehört, werden hierbei Gene, die für ein gewünschtes Eiweiß codieren (z.B. Insulin oder Spike-Protein), mithilfe molekulargenetischer Techniken in ein Plasmid eingesetzt. Damit diese Plasmide mit dem zusätzlichen Gen von den Wirtsbakterien akzeptiert und vervielfältigt werden, müssen diese, auch Expressionsvektoren genannten Plasmide noch einige Zusatzeigenschaften aufweisen, die künstlich ebenfalls eingebaut wurden. Inzwischen kann man sich als gentechnisch arbeitendes Labor (oder Firma) solche Plasmide in allen möglichen Varianten aus Katalogen von spezialisierten Firmen bestellen oder sogar maßgeschneidert anfertigen lassen.

Bakterien, welche die künstlichen Plasmide vermehren sollen, akzeptieren normalerweise keinen zusätzlichen Genballast – einen solchen stellt das künstliche Plasmid jedoch dar. Daher enthalten alle Expressionssysteme ein oder mehrere Gene für Enzyme, welche das Wirtsbakterium gegen Antibiotika resistent machen. In der Bakterienkultur werden die entsprechenden Antibiotika verwendet. Hier können folglich nur diejenigen Bakterien überleben, welche das Plasmid akzeptieren und sich dadurch im antibiotikahaltigen Nährmedium vermehren können.

Je nach geplanter Verwendung des in einem Plasmid integrierten und in den Bakterien vermehrten Gens müssen neben der Antibiotikaresistenz noch zusätzliche Steuerelemente mit in das Plasmid eingebaut (einkloniert) werden.

Soll das Gen „nur“ vermehrt werden, reicht ein einfacher Startpunkt für das DNA-vermehrende Enzym (Polymerase) des Wirtsbakteriums, der sogenannte ori (origin of replication).

Soll das Gen in den Bakterien in eine RNA umgesetzt werden, benötigt die Zellmaschinerie der Bakterien auch noch einen Startpunkt für spezielle DNA-abhängige RNA Polymerasen damit die DNA in eine RNA umgesetzt wird. Diese Startpunkte werden Promotoren genannt. Im Falle des Plasmids für die Herstellung von Comirnaty wird dieser Promotor von der sogenannten T7-Polymerase erkannt und daher auf den Genkarten als T7 Promotor beschrieben. Die T7 Polymerase stammt von einem Bakteriophagen, einem Virus, welches Bakterien befallen kann. Daher ist dieser T7 Promotor in der Natur nur in Bakterien aktiv, welche mit dem entsprechenden T7 Bakteriophagen befallen sind.

Menschliche Zellen haben diese T7 Polymerase nicht. Sie könnten dann aus dem Plasmid keine RNA herstellen, sollte dieses mit nur dem T7 Promotor ausgestattet in den Körper gelangen.

Mithilfe des T7 Promotors und dem reinen T7 Polymerase-Enzym können *in vitro*, also im Labor, dann aus der Plasmid-DNA die RNA-Moleküle hergestellt werden.

1.4.2.1. Die Besonderheit des für Comirnaty verwendeten Plasmids ist jedoch, dass eben nicht nur der (für menschliche Zellen nicht ansteuerbare) T7 Promotor verwendet wird, sondern auch ein Teilelement aus dem Promotor eines Virus, welches Primaten (und damit auch den Menschen) infizieren kann. Es handelt sich bei diesem Promotorbestandteil um den „Enhancer“ aus dem Promotorbereich (Dean DA 1999) des SV40 Virus („Simian Virus 40“). Aus dem Nachweis dieses SV40 Elements ergeben sich mehrere sicherheitsrelevante Probleme, welche detailliert in einer neuen Publikation (Kämmerer U 2024) diskutiert werden. Es sei hier angemerkt, dass das verwendete Enhancer-Element offensichtlich exakt die 72 Basen lange Sequenz aufweist, welche effektiv für den Transport einer anhängenden DNA in den Zellkern menschlicher Zellen sorgen kann (Dean DA 1999) und nicht für die eigentliche Herstellung oder Funktion der RNA-Vakzine notwendig ist. Dieses Element findet klassisch in Plasmiden zur Gentherapie Verwendung. Hier ist das Einbringen des/der therapeutischen Gene in das Genom gewünscht, um bestehende Gendefekte zu reparieren.

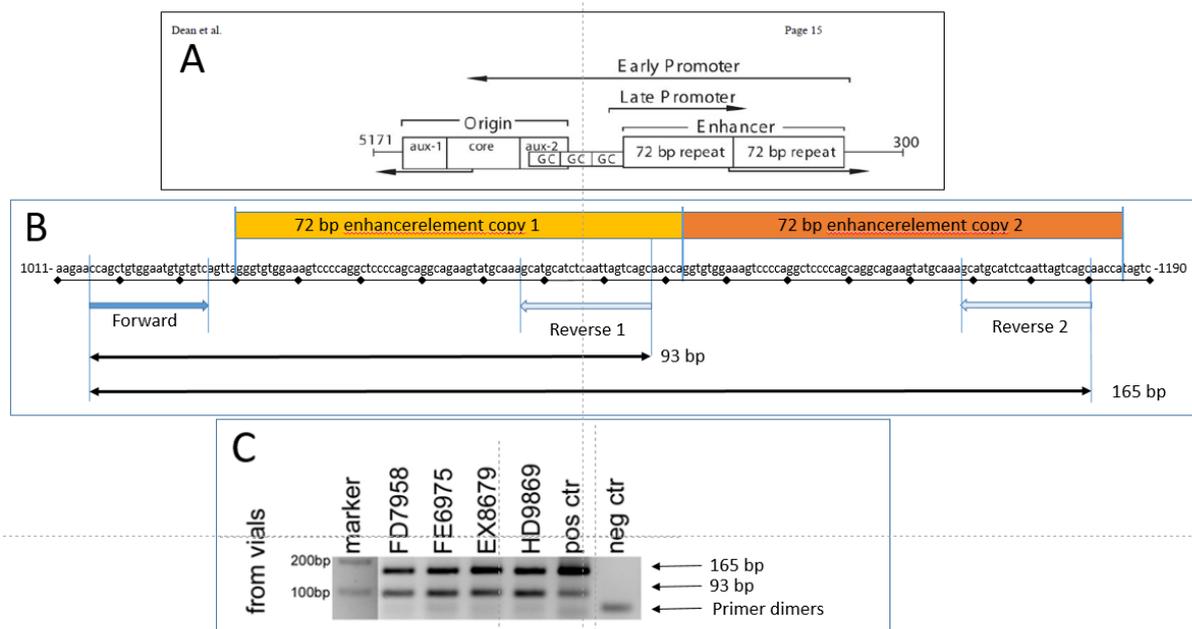


Abbildung 8 zum SV40 Enhancer-Element. A) Das in der Publikation von Dean DA 1999 als kritisch für den Kerntransport der DNA identifizierte SV40 Enhancer-Element (hier als besonders wirksame Duplex-Kassette von zwei 72 bp Elementen) findet sich in der Sequenz des Plasmides zur Comirnaty-Herstellung (Genbank: PP544445; B). C) Durch eine passende PCR (Primerlage in B) konnte die Existenz der kritischen SV40 Enhancer-Doppelkassette in mehreren exemplarischen Chargen von Comirnaty nachgewiesen werden (Aus Kämmerer U, 2024).

Siehe hierzu auch die folgende Aussage von Prof. F. Weber bei einem „[mRNA-Impfstoffe gegen Corona: Was hat DNA damit zu tun? | MDR.DE.](#)“: „Oder, nehmen wir die **Plasmide, die Pfizer/BioNtech verwendet, da ist eine Sequenz enthalten, die heißt SV-40-Enhancer**. Die geht zurück auf das Simian-Virus 40. Das ist ein Polyomavirus, das Affen und Menschen befallen kann. Das Virus hat in seinem Genom die besagte **Enhancer-Sequenz, die dem Virus hilft, sein Genom in den Zellkern zu bringen**. **Auf den Plasmiden für die Impfstoffproduktion wiederum ist dieser Enhancer enthalten**. Es bräuchte ihn nicht unbedingt, aber er wird eben häufig verwendet.“

Was bei „wird eben häufig verwendet“ fehlt, ist die Tatsache, dass die „besagte Enhancer-Sequenz“ tatsächlich häufig verwendet wird – allerdings in Vektoren zur Gentherapie. Hierzu passend findet sich in einer Publikation von Wissenschaftlern der Firma Pfizer mit dem schönen Titel „*The journey of a lifetime — development of Pfizer’s COVID-19 vaccine*“, zu Deutsch: „Die Reise eines Lebens - Entwicklung des Impfstoffs COVID-19 von Pfizer“ (Thorn CR, 2022), um welche Art der Plasmide es sich bei Pfizer/BioNTech handelt: „*One critical starting material for mRNA manufacturing is the DNA template encoding the antigen [15]. At Pfizer, we utilized prior plasmid DNA (pDNA) manufacturing technology expertise from Pfizer’s Gene Therapy Program.*“ (Ein wichtiges Ausgangsmaterial für die mRNA-Herstellung ist die DNA-Vorlage, die das Antigen kodiert [15]. Bei Pfizer nutzten wir die Erfahrung mit der Herstellungstechnologie für **Plasmid-DNA (pDNA) aus dem Gentherapieprogramm von Pfizer**.) Hiermit ist in der Publikation von Pfizer direkt bestätigt, dass für die Herstellung von Comirnaty das Spike-Gen einfach in ein dort vorhandenes Plasmid aus dem Gentherapieprogramm ein kloniert wurde.

1.4.2.2. Ist das SV40 Element im Herstellungsplasmid in allen Chargen enthalten und prinzipiell aktiv?

Es ist davon auszugehen, dass alle Chargen mit dem entsprechend identischen Plasmid als Matrize hergestellt wurden, denn nur dieses eine Plasmid wurde den Zulassungsbehörden als Grundplasmid für Comirnaty in den Dokumenten eingereicht, allerdings ohne in der Ersteinreichung den kritischen SV40 Enhancerbereich zu deklarieren. Hier ist auch die Produktion der „Masterzellbank“ mit diesem Plasmid (pST4-1525) beschrieben:

Preparation of pST4-1525 Master Cell Bank

The plasmid pST4-1525 pre-Master Cell Bank (pre-MCB) was generated by transforming Escherichia coli DH10B competent cells with pST4-1525. A pure culture of transformed cells was produced by growth on selective medium. A single colony isolate was then grown in liquid culture and aliquots were taken and frozen to generate pre-MCB pST4-1525_preMCB_DH10B_20Apr2020.

Vials from pre-MCB pST4-1525_preMCB_DH10B_20Apr2020 were thawed to inoculate shake flasks containing LB Broth, additional yeast extract and kanamycin to a final concentration of 50 µg/mL. The flasks were placed in a shaker incubator (200 rpm) and incubated at 32 ± 2°C, for a maximum of 10 hours. The cultures were stopped once the optical density (OD) at 600 nm (OD600) reached a value of ≥ 2.0. Sterile glycerol was added to the cell culture to a final concentration of 20% (v/v). Aliquots of the formulated cell culture were dispensed into screw-cap cryovials, each containing approximately 1.5 mL of cell suspension. The vials were frozen using a controlled rate freezer and then transferred to storage in the vapor phase of liquid nitrogen freezers.

MCB DW8968 vials are stored at -125°C or colder. Storage is in the vapor phase of liquid nitrogen in validated freezers, with temperature and alarm monitoring. The freezers are in controlled access storage areas at multiple sites as a precaution against loss due to catastrophic events.”

Die Evidenz, dass sich das Plasmid bzw. auch Bestandteile desselben in allen Impffolgen befindet, ist inzwischen dank einer „Nacheinreichung“ von BioNTech an die EMA vom Februar 2024 vorhanden (EMA/CHMP/21199/2024 – Type II variation assessment report, zu Comirnaty, siehe Abbildung 9, Dokument nicht bei der EMA direkt abrufbar, sondern in einer Zivilklage von BioNTech dem Gericht vorgelegt, dokumentiert bei [Pfizer gibt den SV40 Promotor in EMA Dokumenten zu](#)) und wird auch von den Zulassungsbehörden nicht negiert („Evaluation of 236 batches manufactured between 2020 and 2023 at three commercial manufacturing sites (Pfizer Global Supply (PGS) Andover, PGS Grange Castle, and BioNTech Marburg) and encompassing four unique variants (Wildtype/Original and Omicron BA.1, BA.4/BA.5, and XBB.1.5) demonstrates that residual DNA template results are similar across manufacturing sites“ (Übersetzt: Die Auswertung von 236 Chargen, die zwischen 2020 und 2023 an drei kommerziellen Produktionsstandorten (Pfizer Global Supply (PGS) Andover, PGS Grange Castle und BioNTech Marburg) hergestellt wurden und vier einzigartige Varianten (Wildtype/Original und Omicron BA.1, BA.4/BA.5 und XBB.1.5) umfassen, zeigt, dass die Ergebnisse für Rest-DNA-Templates an allen Produktionsstandorten ähnlich sind, sondern nur darauf hingewiesen, dass die offiziellen Grenzwerte nicht überschritten werden.

Als wichtiger Seitenaspekt ist zu beachten, dass diese Nachmeldung auf die Firma BioNTech Manufacturing GmbH läuft und nicht auf die eigentliche Firma, BioNTech SE.

In diesem nachgereichten Report von Anfang 2024 (innerhalb der unter Verschluss stehenden Dokumente der Fa. BioNTech, Vorgelegt vor Gericht in einer Zivilklage, verfügbar über RA Tobias Ulbrich bzw. hier [Pfizer gibt den SV40 Promotor in EMA Dokumenten zu](#) einzusehen) wird auch die Gegenwart von SV40 Elementen nun erwähnt, mit dem Zusatz, diese seien „ungenutzt“.

 <p>EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE MEDICINES HEALTH</p> <p>EMA/CHMP/21199/2024 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</p> <p>Type II variation assessment report</p> <p>Procedure No: EMEA/H/C/005735/II/0202</p> <p>Invented name: COMIRNATY</p> <p>Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)</p> <p>Marketing authorisation holder (MAH): BioNTech Manufacturing GmbH</p> <p>This application is in the area of: Quality</p> <p>eCTD sequences related to the procedure: 0598, 0605, 0613</p>	<p>Type II, B.I.z, To update the information in Module 3.2.S.2.3 to provide additional information for sequence elements in the plasmid DNAs used in the manufacturing process of the active substances Tozinameran, Riltozinameran, Famtozinameran and Raxtozinameran, to present a risk assessment</p> <p>The Applicant has submitted a variation applicable to provide additional information for sequence elements in the plasmid DNAs used in the Comirnaty Original, B.1.1.529, BA.4/BA.5 and XBB.1.5. Circular Plasmid DNA and its derivative - Linear DNA template, used as starting material in BNT162b2 DS manufacture.</p> <p>derived from the backbone of the cloning vector originally used for the generation of plasmid DNA constructs for Comirnaty and include the SV40 sequence elements (SV40 PolyA signal, SV40 Promoter/Enhancer, including SV40 Origin), f1 Origin and TK PolyA terminator. As requested in previous communication with the MAH, data on the origin/source, location and hypothetical function of those elements are now provided in all relevant sections of the dossier.</p> <p>Therefore, it is in general agreed that the presence of residual DNA in Comirnaty, at levels below the approved limits, and the possible presence of the non-utilized SV40-derived sequence elements in the residual DNA do not alter the overall safety profile of the vaccine and does not pose a risk to vaccinees.</p> <p>demonstrates that residual DNA template results are similar across manufacturing sites and comply with</p> <p>The applicant also stated that the feasibility of removal of the non-utilized sequence elements from the plasmid DNA starting material is currently under evaluation. This approach was endorsed by BWP,</p> <p>In conclusion, the Comirnaty variation EMEA/H/C/005735/II/202 is recommended for approval. The benefit-risk balance of Comirnaty, remains positive.</p>
---	---

Abbildung 9 zeigt die wichtigsten nachgereichten Punkte aus dem nachgereichten Assessment Report mit den wichtigsten Passagen, in denen auch auf das Plasmid und die SV40 Steuerelemente

Bezug genommen wird, einschließlich der Entscheidung der EMA, „das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Comirnaty“ sei dennoch positiv und eine Zulassung sei weiterhin empfohlen.

Alle bisher mittels RT-PCR und Sequenzierung von unabhängigen Wissenschaftlern untersuchten Chargen von Pfizer und BioNTech weisen das 72 bp lange Element des SV40 Enhancer/Promotors als Doppelkassette auf.

Die Tatsache allerdings, dass im Rahmen der ursprünglichen Plasmidoffenlegung in den Papieren für die EMA dieses SV40-Promotor/Enhancer Element nicht dargestellt wurde (Abbildung 7 unter Punkt 1.4.2.), obwohl in zwei wissenschaftlichen Publikationen durch Mitarbeiter von Pfizer (Thorn C 2022; Lewis LM 2023) explizit betont wurde, es seien Plasmide aus dem Pfizer Gentherapieprogramm verwendet worden (Siehe Abbildung 10), lässt vermuten, dass diese entscheidenden Sequenzanteile absichtlich unterschlagen wurden. Wie im nachgereichten Report nun zu entnehmen, wurde dieses SV40 Enhancer-Element entgegen der eindeutigen Literaturlage (Punkt 1.4.2. in den Vorbemerkungen) als inaktiv beschrieben. Besonders vor dem Hintergrund, dass das verwendete Grundplasmid von Pfizer aus dessen Gentherapieprogramm stammt, also die SV40 Elemente aktiv von Pfizer im Plasmid verwendet wurden (und werden), um Gene im Rahmen der Gentherapie in das Genom von Patienten zu bringen, wirft die Frage auf, ob entweder diese Plasmide für die Gentherapie dank „inaktiver“ SV40 Elemente ungeeignet sind (was das Gentherapieprogramm von Pfizer in Frage stellen würde) oder aber im Falle der Produktion von Comirnaty eben doch aktive SV40 Elemente enthalten haben, welche prinzipiell – so sie in die Zellen gelangen – dort in ihrer ursprünglichen Funktion als Genshuttle in das Genom dienen können.

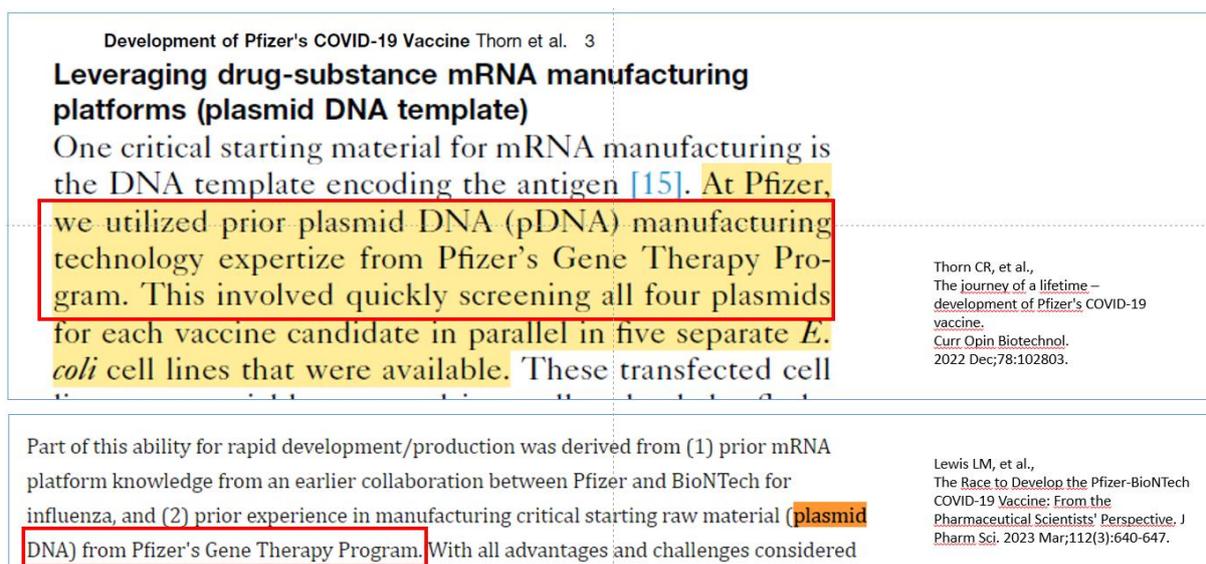


Abbildung 10: Nachweis, dass das verwendete Grund Plasmid mit den SV40 Elementen aus dem Gentherapieprogramm von Pfizer stammt. Alle Autoren der beiden Publikationen sind als Mitarbeiter von Pfizer gelistet.

Eine Anfrage an die Britischen Regulationsbehörde ([FW: FOI 24/212 DNA contamination present in the mRNA COVID vaccines, SV40 promoter sequence etc - MHRA Customer Services - Outlook](#)) ergibt, dass sehr wohl auch verschiedenen Behörden bekannt ist, dass der SV40 Promotor in Comirnaty enthalten ist, aber dieser auch hier als „inaktiv“ abgetan wird.

„The presence of the SV40 promoter enhancer sequence is not the same as the presence of the whole virus itself. The SV40 promoter enhancer sequence was found to be a residual DNA fragment in Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. The fragment is inactive, has no functional role, and was measured to be consistently below the limit required by regulators.“

Schon sehr viel früher findet sich eine Anfrage zu „Frag den Staat“ [Questions regarding the Rapporteur’s Rolling Review assessment report of 19.11.2020 - FragDenStaat](#) an die EMA über die Offenlegung des SV40 Elementes im Plasmid. Hier ist zu erfahren, dass BioNTech das SV40 Element der EMA gegenüber nicht deklariert hat, weil es als „nicht-funktional“ eingeschätzt wurde.

*“While the full DNA sequence of the plasmid starting material was provided in the initial marketing authorisation application for Comirnaty, **the applicant did not specifically highlight the SV40 sequence, as it was considered to be a non-functional part of the plasmid.** They have since clarified this information in response to questions raised by EMA.“*

Dies ist vor dem Hintergrund der in den „Vorbemerkungen“ unter den Punkten 1.4.1. und 1.4.2., der Abbildung 10 und der eindeutig in der Literatur belegten Funktionen dieses Elements als bidirektional wirksamer Promotor und entscheidend für den Kerntransport anhängender Nukleinsäuren sehr erstaunlich und spricht aber dafür, dass es seitens des Herstellers nicht für nötig erachtet wurde, hinsichtlich des SV40-Elements Qualitätskontrollen durchzuführen und seitens der Aufsichtsbehörden nicht entsprechende unabhängige und eigenständige Sequenz- und Literaturanalysen durchzuführen.

Da die EMA weiterhin auch in dieser Anfrage bestätigt, dass die einmal eingereichte Plasmidsequenz nicht geändert werden kann ohne neues Zulassungsverfahren (*As stated above, the full sequence was provided with the application for marketing authorisation. **Companies cannot make changes to their products when placing them on the market without submitting the necessary applications to amend or extend the marketing authorisation.***“) ist davon auszugehen, dass das Original-Plasmid mit der SV-40 Promotor/Enhancersequenz als Ausgangsmaterial für alle auf dem Markt befindlichen Chargen aus Prozess 2 Produktion verwendet wurde und **somit dieses SV-40 Element sowie die weiteren von BioNTech an die EMA nachgemeldeten (siehe Abbildung (9)) Elemente als nicht komplett abgetrennte Überreste in allen Comirnaty-Chargen enthalten sind.**

1.4.3. RNA-Produktion und Modifikation der Base Uracil.

In einem nächsten Schritt kann aus der aufgereinigten DNA *in vitro* die RNA hergestellt werden. Hierzu wird das Gen, welches für die „getunte“ RNA codiert enzymatisch aus den Plasmiden ausgeschnitten, die – so zumindest die Idee – Plasmidreste vollständig abgetrennt, und die reine Wirkstoff-codierende DNA beginnend vom T7 Promotor bis zum Ende des Spike-Gens kann als Matrize für die RNA Produktion verwendet werden. Dies geschieht durch Zugabe des Enzyme T7 Polymerase und der RNA-Bausteine in einem geeigneten Puffersystem.

Normalerweise erkennt eine gesunde Zelle fremde RNA mithilfe spezieller Rezeptoren und stuft diese als Befall mit einem Virus ein. Die Reaktion darauf ist eine Signalkaskade, in deren Folge zum einen über Botenstoffe (Zytokine) umgebende Zellen „gewarnt“ werden, dass ein Virus den Organismus befallen hat, um deren Abwehrbereitschaft zu erhöhen. Oft wird die befallene Zelle darüber hinaus auch in die sogenannte Apoptose gehen, den programmierten Zelltod, mit dem dann die Vermehrung

des eingedrungenen Virus unterbrochen wird. Wie man die intrazellulären Rezeptoren für Fremd-RNA ausschaltet, war die Entdeckung von Kathalin Karikó und Drew Weissman (Karikó K 2005). Hierfür wurden Karikó und Weissman 2023 mit dem Medizin-Nobelpreis geehrt (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/kariko/facts/> Prize motivation: *“for their discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19”*). Dieses Wissen stand bei der Herstellung von Comirnaty direkt zur Verfügung, denn Katalin Karikó war von 2013-2022 als Vizepräsidentin bei der Firma BioNTech angestellt und damit neben den Firmengründern Sahin/Türeci wesentlich für die Entwicklung genetischer RNA-Impfstoffe mitverantwortlich. Wird in der RNA die Base Uracil durch 1N-Methyluridin (Ψ) ersetzt, so wird die synthetische RNA nicht mehr als fremd erkannt, die zelleigenen Rezeptoren (genannt: Toll like receptors – TLRs) werden gezielt ausgeschaltet. Dies hilft, dass die eingeschleuste modifizierte RNA als vermeintliche „eigene“ messenger RNA (mRNA) von der Zelle akzeptiert wird und davon das codierte Protein gebildet wird, ohne eine Abwehrreaktion auszulösen. Der Nachteil ist, dass durch die Stilllegung der TLRs in Immunzellen und besonders in den Dendritischen Zellen (siehe Punkt 3.1: Ziel der modRNA sind dendritische Zellen) eine koordinierte und effektive Immunantwort gegen Krankheitserreger und Tumoren gestört wird. BioNTech selber bezeichnet den Mechanismus als „deimmunisierend“, bzw. „the modified mRNA no longer induced any immune-stimulatory effect“ (Sahin U 2014).

Bedeutet: durch die Modifikation mit Ψ wird zugunsten einer Akzeptanz der eingeschleusten Fremd-RNA eine allgemeine Immunsuppression in Kauf genommen. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit einer der grundlegenden Mechanismen, der zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt, dem häufigen Aufflammen von Erkrankungen, die typisch sind für Immunsuppressionen wie Gürtelrose (Herpes zoster) und zu unerwarteten Reaktivierungen bereits erfolgreich therapierter Tumoren (Spätrezidive, extrem schnelle Rezidive) wie sie bei Personen nach Injektion von genetischen RNA-Impfstoffen wie Comirnaty gehäuft beobachtet werden.

Durch den Einbau der Base Ψ entstehen aber noch weitere, bereits ebenfalls vor Entwicklung von Comirnaty bekannte Probleme der genetischen RNA-Impfstoffe (Xia X 2021). Bei natürlicher, unmodifizierter mRNA ist der genetische Code sehr stabil. So wird sichergestellt, dass die genetisch festgelegte Gensequenz auch in das exakt passende Protein umgesetzt wird. Durch das eingebaute 1N-Methyl-Pseudouridin (Ψ) kann es aber zum sogenannten „Wobbling“ (Wackeln) kommen

Einschub fürs Verständnis: Genetischer Code

Grundlage genetischer Code: Die DNA wird aus vier Bausteinen gebildet, den sogenannten Basen: Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T). Jeweils 3 Basen bilden ein sogenanntes Triplet, welches jeweils für eine spezielle Aminosäure codiert. Manche Aminosäuren sind durch mehrere Triplets definiert, so dass z.B. die Aminosäure Prolin sogar durch vier Triplets (CCA, CCC, CCG und CCT) codiert wird. Die genetische Information der DNA – die Abfolge der vier Basen A, C, G, T in vielen Kombinationen wird letztendlich in diesen Triplets dann in die Aminosäuren, die Bausteine der Eiweiße umgesetzt. Als Zwischenprodukt, quasi der Informationsvermittler von DNA zu Protein, dient die messenger RNA. Die mRNA für ein gewünschtes Protein wird im Zellkern von der DNA abgelesen. Hierbei wird allerdings die Base Thymin durch die RNA-typische Base Uracil ersetzt. Zu den Triplets in der langen Basenkette auf der mRNA werden an den Ribosomen die passenden kleinen sogenannten tRNA-Moleküle ausgesucht. Diese haben die entsprechenden drei Basen des gewünschten Triplets auf einer Seite und auf der anderen Seite jeweils die passende Aminosäure. Die drei Basen der tRNA sind

komplementär zu denen der mRNA. Bedeutet: jede RNA-Base (also A, C, G und U) kann mit einer komplementären Base eine Bindung eingehen. Allerdings, und das ist die Grundlage des genetischen Codes, nur jeweils ein A mit einem U und ein C mit einem G. Lautet also das Triplet auf der mRNA CGU, dann muss die passende tRNA die drei Basen GCA aufweisen, um binden zu können. Diese Passgenauigkeit der komplementären Basenpaare sichert das exakte Übersetzen des genetischen Triplets in eine spezielle Aminosäure und dann aller Triplets eines Gens in das zugehörige gewünschte Protein.

Das Wobbling (Wackeln), welches vermehrt durch das Ψ ausgelöst wird, bedeutet, dass die strikte Regel, dass nur komplementäre Basen miteinander binden nicht mehr eingehalten wird. So kann Ψ neben A auch mit G, C und U binden (U könnte nur mit A binden) und somit passen alle möglichen Triplets von tRNA-Molekülen zu den Triplets auf der mRNA, welche das Ψ enthalten. Laut Patent ([US11878055B1 - Coronavirus vaccine - Google Patents](#)) wurde in Comirnaty von BioNTech jedes Uridin durch Ψ ersetzt „*((ii) a modified uridine in place of each uridine. 2. The composition of claim 1, wherein the modified uridine is N1-methyl-pseudouridine.*“

Hierdurch ist für jedes Codon nicht nur eine Aminosäure möglich, sondern es können falsche, eigentlich nicht im genetischen Code der Matrize vorgesehene Aminosäuren ausgewählt werden – das entstehende Protein entspricht nicht mehr dem gewünschten und dieser Prozess ist auch willkürlich und nicht steuerbar. Zusätzlich enthalten die wichtigen Stopp-Codons auf der mRNA, welche dem Ribosom signalisieren, dass hier das Protein fertig ist und keine weiteren Aminosäuren angehängt werden sollten, auch ein U (UAA, UAG, UGA). Wenn hier anstelle des natürlichen „U“ das Ψ eingebaut ist – wie bei Comirnaty – dann kann das dazu führen, dass aufgrund des Wobble-Effekts anstelle des Signals „Stopp“ einfach eine weitere falsche Aminosäure ausgewählt und die Proteinkette verlängert wird. Zusammengefasst in: Xia X 2021.

Bedeutet: der Einbau von 1N-Methyluridin (Ψ) anstelle des natürlichen Uridin in der modRNA von Comirnaty hat neben dem immunsupprimierenden Effekt auch noch Auswirkungen auf die korrekte Umsetzung des genetischen Codes in das Protein. Aus dem in der modRNA codierten Spike-Protein von SARS-CoV-2 können dank der Base Ψ folglich eine Vielzahl verschiedenster, wild zusammengesetzter Proteine entstehen. Diese können zudem aufgrund der möglicherweise überlesenen Stopp-Signale noch andere Längen haben als das eigentliche Spike-Protein. Dies führt zu unkalkulierbaren neuen Proteinen mit potenziell schädlichen Auswirkungen („*with potential deleterious effects*“ (Xia X 2021).

1.4.4. Aufreinigung der Spike-codierenden RNA und Abtrennung der DNA-Matrize sowie von Plasmid- und Bakterien-DNA Resten und fehlgebildeten RNA Molekülen

Letztendlich sollen alle DNA-Bestandteile, welche in den RNA-Produktionsprozess eingeflossen sind, zuverlässig bis auf einen kleinen Rest von 10 ng/Dosis (laut EMA [COVID-19 vaccines: key facts | European Medicines Agency \(EMA\) \(europa.eu\)](#) und [Drucksache 20/9412 \(bundestag.de\)](#)) von dem Wirkstoff, dem gewünschten RNA-Molekül (hier codierend für das Spike-Gen) abgetrennt werden.

Zitat von der EMA-Webpage: „Unter dem Punkt „Is there DNA in mRNA vaccines?“:

*“The mRNA in Comirnaty and Spikevax is manufactured using **plasmid DNA**.*

Plasmids occur naturally in bacterial cells. They are used as a template to produce the mRNA of the vaccines.

*Once the mRNA is produced, the manufacturing process includes steps to **break down and remove the plasmid DNA** as it is no longer needed.*

*The plasmid DNA is not intended to be part of the final mRNA vaccines. However, very small amounts of DNA fragments may remain. EMA has seen no evidence linking the residual DNA to **side effects**.*

*EMA has set limits for the level of broken-down DNA in mRNA vaccines. The manufacturing process is carefully designed and controlled to ensure **safe and acceptable levels**, and the vaccines' quality is routinely checked.”*

Anmerkung: 10 ng Rest-DNA/Dosis würden immer noch 50 Milliarden DNA-Fragmenten entsprechen, wenn man von einer mittleren Fragment Länge von 200 Basen ausgeht.

Diese DNA in Comirnaty besteht neben Resten der eigentlichen DNA-Matrize auch aus Resten des Plasmids und Genomanteile der Bakterien, in welche die Plasmide vermehrt wurden. Bakterielle Genomanteile kommen regelmäßig ungewollt bei der allgemeinen Extraktion der DNA zur Plasmidgewinnung mit im Nukleinsäureisolat vor. Dieses häufige Phänomen beeinträchtigt die Qualität der Plasmidaufreinigungen selbst im Bereich der Grundlagenforschung, weshalb es auch in Wissenschaftlerkreisen oft in Foren diskutiert wird (z.B. [How to solve genomic DNA contamination in plasmid extraction? | ResearchGate](#)). Laut Herstellerangaben wird die DNA-Verdauung bei Comirnaty mithilfe des Enzyms DNase1 durchgeführt. Der Mitbewerber Moderna hat diesen Prozess patentieren lassen ([US10077439B2 - Removal of DNA fragments in mRNA production process - Google Patents](#)). Dieses Enzym ist aber nur bedingt zuverlässig und baut die DNA nicht vollständig ab, sondern lässt auch größere Fragmente als Überreste im Reaktionsansatz.

Hierzu aus dem o.g. Moderna Patent: „*DNase I is an endonuclease that cleaves DNA by breaking phosphodiester bonds and produces smaller DNA fragments and/or di-, tri- and oligonucleotides [...]* However, it is challenging to quantitatively determine the DNase I digestion efficiency [...]

Dass der Nachweis über einen zuverlässigen DNA-Abbau (in seine einzelnen Basen-Bestandteile) seitens der Produzenten nicht erbracht werden konnte, war bereits im EMA-Assessmentreport zu Comirnaty vom 19. Februar 2021 (EMA/707383/2020 Corr.2*^{1,2}) als nicht sehr zuverlässig bemängelt worden. Seite 17: „*The robustness of the DNase digestion step is not considered comprehensively demonstrated although there is routine control of residual DNA impurities at the active substance level.*“ Dieser Punkt wurde auch in einer Drucksache des deutschen Bundestages erwähnt ([Drucksache 20/9412 \(bundestag.de\)](#))

1.4.4.1 Nicht ausreichend abgetrennte DNA- und Plasmid-Bestandteile in Comirnaty bergen ein hohes Problempotential. An einigen Chargen von Comirnaty konnte inzwischen in wissenschaftlichen Publikationen (König B 2024; Kämmerer U, 2024; Speicher DJ; 2023, Raoult D, 2024) experimentell nachgewiesen werden, dass die DNA Reste auf jeden Fall die von der EMA definierten Obergrenzen deutlich überschreiten. Darüber hinaus lassen sich die kompletten Plasmide

In seinem X Post erklärt Phillip Buckhaults dazu:

“the plasmid DNA that is contained within mRNA vaccines can integrate into the genome of normal cells. i knew this could happen, but some were unconvinced, so we took the time to prove this in the lab. we grow normal human epithelial stem cells in my lab. its part of our normal job (cancer research). they are called organoids. these are not cancer cells, they are just the normal stem cells that make up the human colon. we “vaccinated” some of these normal cells and grew them for a month and saw pieces of the plasmid DNA persisting in the genomic DNA of the “vaccinated” cells. we detected the plasmid DNA with our qPCR protocol that was posted to X several months ago. [...] this does not mean that the integration is happening in real vaccinated humans (those experiments are ongoing) but it does prove that the DNA can get into normal cells just fine, as i told everyone a year ago. “[...]

Übersetzung: „Die in mRNA-Impfstoffen enthaltene Plasmid-DNA kann sich in das Genom normaler Zellen integrieren. Ich wusste, dass dies passieren könnte, aber einige waren nicht überzeugt, also nahmen wir uns die Zeit, dies im Labor zu beweisen. Wir züchten in meinem Labor normale menschliche Epithelstammzellen. Das ist Teil unserer normalen Arbeit (Krebsforschung). Sie werden Organoide genannt. Das sind keine Krebszellen, sondern nur die normalen Stammzellen, aus denen der menschliche Dickdarm besteht. Wir „impften“ einige dieser normalen Zellen und ließen sie einen Monat lang wachsen. Dabei sahen wir, dass Teile der Plasmid-DNA in der genomischen DNA der „geimpften“ Zellen bestehen blieben. Wir entdeckten die Plasmid-DNA mit unserem qPCR-Protokoll, das vor mehreren Monaten auf X gepostet wurde. [...] Das bedeutet nicht, dass die Integration bei echten geimpften Menschen stattfindet (diese Experimente laufen noch), aber es beweist, dass die DNA problemlos in normale Zellen gelangen kann, wie ich allen vor einem Jahr sagte. „[...]

Sollten im Rahmen dieser inzwischen eindeutig nachgewiesenen Integrationsfähigkeit der DNA-Fragmente längere Gensequenzen in Kombination mit Steuerelementen aus den Plasmiden zur Transkription in die Zellen gelangen (z.B. in Assoziation mit dem SV40 Promotor/Enhancer Element), dann ergeben sich zwei weitere Hauptgefahren.

1.4.4.2. Besondere Gefahren des SV40 Enhancerelements: Warum sich dieses SV40 Enhancer-Element, welches schon seit langem in Vektoren für Gentherapien und Plasmidimpfstoff-Versuche verwendet wird, in dem Produktionsplasmid für die Spike-Gencodierende modRNA befindet, wirft sehr große Fragen zur Sicherheit der genetischen modRNA- Impfstoffe auf.

Einschub zum Verständnis: das 72 bp Enhancerelement von SV40

SV40 (Simian virus 40) ist ein onkogenes, also krebsauslösendes Affenvirus aus der Familie der Polyomaviren, welches über sehr spezielle Eigenschaften verfügt. Dieses Virus kann sein DNA-Genom in den Zellkern der infizierten Wirtszelle (Affen und Menschen) transportieren und dort ins Genom der Wirtszellen integrieren. Sein Genom wird von ungewöhnlichen Steuerelementen (Promotoren/Enhancern) reguliert, welche die sehr seltene Ablesung der Doppelstrang-DNA in beide Richtungen (also Strang und Gegenstrang) erlaubt. Dies ist praktisch nur bei diesem SV40 Virus zu beobachten, bei ebenfalls DNA-Viren wie Herpesviren und auch bei Eukaryonten bis hin zum Menschen wird immer nur der codierende Strang, nicht aber der Gegenstrang abgelesen. Diese bidirektionale Funktion erlaubt es dem Virus, auf beiden Strängen seiner DNA, Gene für unterschiedliche Proteine zu codieren, was Platz- und Nukleinsäure-sparend ist. Verantwortlich für

diese besondere Ableseeigenschaft ist eine Region von 72 Basen Länge (72bp Region) aus dem Promotor, der sogenannte Enhancer (Hertz GZ 1988). Genau für diese 72bp Region wurde auch nachgewiesen, dass sie die entscheidende Gensequenz darstellt, welche für den Kerntransport des Virusgenoms in den Zellkern auch von ruhenden (sich nicht teilenden) Zellen mit intakter Kernmembran verantwortlich ist (Graessmann M, 1989; Dean DA 1999; Young JL 2003). Diese Sequenz wird daher auch „nuclear targeting Sequenz (NTS)“ genannt. Die Kerntransporteigenschaft dieser 72bp Region aus dem SV40 Enhancer macht man sich schon sehr lange im Bereich der Vektorgestaltung für die Gentherapie (Dean DA 1999, Curr Eyr res; Dean DA 1999) und auch für Plasmid-Impfstoffe (Li HS, 2007) zunutze. Durch Einbau dieser 72bp NTS wird sichergestellt, dass das Plasmid mit der gewünschten Geninformation in Zellkerne der transfizierten Zellen gelangt, um sich dort ins Genom zu integrieren (Zusammengefasst in Dean DA). Noch effektiver bei Kerntransport und Integration von Plasmiden als die einfache 72bp NTS wirkt eine „Kassette“ von zwei hintereinander geschalteten 72bp SV40 Elementen, welche „nebenbei“ auch noch hypermutagene Eigenschaften aufweisen, also beschleunigte Genveränderungen mit hoher Tumorgefahr auslösen, wie in einem kürzlich veröffentlichten Manuskript nachgewiesen wurde (Senigl F 2024).

Entsprechend ist die im Comirnaty-Plasmid verwendete und über Sequenzierung nachgewiesene (Genbank-Sequenz PP544445) Kassette mit zwei 72bp Nuklear targeting Sequenzen des Enhancers – prinzipiell, wie oben dargelegt, geeignet, um anhängende DNA aus dem Herstellungsplasmid von Comirnaty gezielt in den Zellkern zu transportieren. Dies bedeutet, dass auch DNA-Fragmente, welche für eine Diffusion zu groß sind, in den Zellkern und dort ins Genom, gelangen können. Wenn das SV40 72bp NTS Element erfolgreich ins Genom integriert, kann es über seine Eigenschaft, bidirektionale Ablesungen zu starten (die im menschlichen Genom nicht vorgesehen sind) hier zu komplett ungewollten RNA-Bildungen führen und damit eine, in der Zelle so nicht natürlicherweise vorgesehene, Genexpression auslösen. Auch gibt es zunehmend Sequenzanalysen, welche zeigen, dass beim verwendeten Pfizer/BioNTech- Plasmid nicht nur der eigentliche Strang mit der Gensequenz für die Antibiotikaresistenz und das eigentliche Spike-Protein codierend ist, sondern dass sich auf dem Gegenstrang ebenfalls ein sehr langer Leserahmen für ein unbekanntes Protein befindet, welches aufgrund der speziellen Eigenschaft des eingebauten SV40 Enhancer-Elements bidirektional zu arbeiten potentiell abgelesen werden kann, sollte dieser Bereich unverdaut durch die DNase mit in die Zellen gelangen.

Wichtig im Hinblick auf potentielle onkogene Eigenschaften von Comirnaty ist, dass das mit dem verschleppten Plasmid oder dessen Abbauprodukten in die geimpften Personen gelangende SV40 Enhancer-Element selber als Mutationsverstärker (SMH: somatische Hypermutationen) dienen („*Our results argue that the ability of the SV40 enhancer to target SHM to LT is a potential source of LT truncation events in various cell types that could contribute to carcinogenesis.*“ (Senigl F 2024).

Damit wird die Gefahr von ungünstigen Genexpressionen und sogar Genmutationen in Zellen, welche mit diesem kurzen funktionalen SV40 Element als Beiprodukt in Comirnaty transfiziert werden, deutlich erhöht.

1.4.4.3. Weitere Gefahren der DNA-Reste ergeben sich daraus, dass nach DNase-Verdauung DNA-Fragmente (Oligonukleotide) als Einzelstränge vorliegen können, welche wie Primer in der PCR mit der RNA und auch DNA binden und hier prinzipiell Transkriptions- und Translationsvorgänge behindern bzw. sogar verhindern können.

Zum Verständnis: Primer

Oligonukleotide sind kurze, 20-30 Basen lange einzelsträngige DNA Stückchen, welche passgenau an gegengleiche Abschnitte von Nukleinsäuren binden können. Wenn also DNA z.B. bei der Zellteilung oder auch im Rahmen der RNA-Bildung einzelsträngig vorliegt, können Oligonukleotide binden. Man macht sich diesen Mechanismus bei der PCR zunutze, indem der DNA-Doppelstrang durch Erhitzen in die beiden DNA-Einzelstränge getrennt wird und dann die ausgesuchten speziellen Oligonukleotide als Primer an die nun einzelsträngige DNA binden können. Bei der PCR startet dann an diesen gebundenen Primern die Bildung der neuen Doppelstränge, die Polymerasereaktion. Oligonukleotide können auch an die (einzelsträngige) normale mRNA binden und diese dadurch blockieren. Man macht sich den Mechanismus bei der sogenannten „siRNA“-Technik zunutze, bei der gezielt einzelne Zellfunktionen ausgeschaltet werden. Hierbei wird mit kurzen Oligonukleotiden die mRNA gezielt gebunden und deren Ablesen verhindert. „si“ bedeutet „small interfering“, weil man mit kleinen (small) Oligonukleotiden mit der normalen Genfunktion interferiert. So werden normale Mechanismen auf dem Weg DNA zu RNA zu Protein durch die gebundenen Oligonukleotide gestört. Hierbei kann es zum Abbruch der RNA-Bildung (bei Blockade der DNA) oder Proteinbildung (bei Blockade der mRNA) kommen. Auch können die gebundenen Oligonukleotide prinzipiell als Primer für eine Polymerasefunktion dienen und damit als Startpunkt für Genvervielfältigung wirken, eine Eigenschaft, die man sich in der Polymerase-Kettenreaktion (Bekannt aus den Genomnachweisen von SARS-CoV-2 in Patientenproben) zunutze macht.

1.4.4.4. Unterschiedlich lange RNA-Moleküle und doppelsträngige RNA als produktionsbedingte Beimischung zur korrekten Wirkstoff RNA in Comirnaty wurde von der EMA bemängelt (EMA Assessment-Report, (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

EMA-Assessment-Report S. 18:

*“According to the Applicant, the majority of fragments are expected to be comprised of truncated transcripts including the 5’ region but lacking the 3’ region and poly(A)tail. However, the results **indicating a substantial proportion of shorter/truncated mRNA** with both cap and poly(A)tail are not in agreement with this statement.”*

S. 20:

*„In addition to **double stranded RNA**, there are **truncated RNA**, also referred to as fragmented species. Truncated RNA is reflected in the AS specification in terms of RNA integrity. However, the characterisation of BNT162b2 AS is currently not found to be complete in relation to a specific parameter. This is especially important considering that the current AS and finished product acceptance criteria allow for a proportion of fragmented species.“*

Im EMA-Bericht (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf) wird noch an mehreren Stellen auf die Problematik der nicht einheitlich sauber produzierten RNA hingewiesen. Besonders die Umstellung von Prozess 1 auf den, für die Impfkampagne verwendeten, Prozess 2 scheint vermehrt Mängel bei der Formstabilität

(Integrity) ausgelöst zu haben (Seite 17): „*In comparability studies, a decrease in RNA integrity was observed for the initial Process 2 batches compared to Process 1 batches.*“

Diese Mängel bei der Formstabilität der RNA werden auf verschiedenen Seiten des EMA-Berichts näher spezifiziert als verkürzte Transkripte („Truncated RNA“), bei denen die 3'Region und der Poly-A Schwanz fehlt, die also kein komplettes Protein codieren können. Ferner können anstelle der gewünschten einzelsträngigen mRNA auch doppelsträngige RNA-Moleküle (dsRNA) entstehen. Diese dsRNA-Moleküle können entsprechend der natürlichen Funktion von dsRNA in Zellen her massive Interaktionen mit intrazellulären Regulationsmechanismen auslösen, wie sie sehr ausführlich in einem aktuellen Übersichtsartikel (Chen YG 2022) beschrieben wurden, und die somit u.a. für die Pathogenese von Immunstörungen mitverantwortlich sein können.

“From the available data, mRNA integrity, dsRNA and Poly(A) tail acceptance criteria are considered in relation with batches used in clinical studies and with the demonstrated manufacturing capability and need to be re-assessed and revised as appropriate as further data becomes available” (Seite 21 unter „Spezifikation“ im EMA Assessmentreport (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf))

Wegen der extremen molekularen Ähnlichkeit dieser ungewollten RNA-Produkte mit dem eigentlich gewünschten Wirkstoff, der intakten, einzelsträngigen RNA in vorgesehener Länge, ist davon auszugehen, dass diese Fehlprodukte technisch kaum aus dem Wirkstoffgemisch abzutrennen sind – noch weniger als die nachgewiesene DNA, ein Aspekt den auch die EMA (siehe oben) kritisch bewertet. Und ähnlich wie die nicht zufriedenstellen abgetrennten DNA Bestandteile aus dem Herstellungsprozess, werden auch diese Fehl-RNAs mit in die Lipid-Nanopartikel verpackt und damit auch in die Zellen des Geimpften transfiziert.

Bedeutet: Es befinden sich im eigentlich modRNA Wirkstoffprodukt folglich infolge der offensichtlich technisch zwingend bedingt unzureichenden Aufreinigung des eigentlichen Wirkstoffs ungewollte Beimischungen von verschiedensten RNA- und DNA Bestandteilen, welche aufgrund ihrer starken molekularen Ähnlichkeit mit der eigentlichen modRNA ebenfalls in die Lipidpartikel verpackt werden.

1.4.5. Verpackung der RNA in Lipid-Nanopartikel

Fremde „nackte“, also einzelsträngige RNA, würde von den Sicherheitsmechanismen des Körpers bereits außerhalb der Zellen umgehend als fremd identifiziert und sofort abgebaut werden. Selbst in dem Fall, dass einige Moleküle dem Abbau entkommen, könnten diese nicht durch die Zellmembran in die Zellen gelangen. Daher muss die RNA in ein „Vehikel“ verpackt werden, welches entweder spezifisch (Vektoren) oder unspezifisch (Transfektion mittels Lipidhülle) die RNA außerhalb der Zellen zuverlässig vor Abbau schützt und gleichzeitig diese durch die Zellmembran schleusen kann, ohne hierbei ebenfalls fremderkennende Alarmmechanismen auszulösen. Das Prinzip ist wie das Trojanische Pferd, bei dem im Inneren der tarnenden und schützenden Hülle die eigentliche Fracht (hier die modRNA) unerkannt ins Zellinnere gelangt.

Bei der Bewerbung genetischen RNA-Impfstoffe im Rahmen der Anti-Covid-19 Impfkampagne wurde publikumswirksam betont, diese Substanzen würden explizit im Muskel an der Injektionsstelle

verbleiben und dort dann auch zeitnah abgebaut werden. Diese Funktion wäre selbst bei Auswahl der hierzu passenden LNP-Hüllkomponenten mit Präferenz für Muskelzellen schwierig zu realisieren, da immer von einer Verbreitung via Blut- und Lymphgefäße auszugehen ist, welche die Gewebe des Körpers überall durchziehen. Auch war bereits aus Tierexperimenten in den Zulassungsstudien aus Japan bekannt, dass sich die aktuell in den genetischen RNA-Impfstoffen verwendeten, Lipid-Nanopartikel sehr schnell im gesamten Organismus verteilen und besonders in den Geweben des blutbildenden und immunaktiven Systems (Milz, Lymphknoten und Knochenmark) sowie den Gonaden (Hoden, Ovarien) ansammeln. Die Dokumente sind nur noch über die Waybackmaschine einsehbar. (https://web.archive.org/web/20210611193138/https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_1100_1.pdf)

Dies findet sich auch in einem Patentstreit der Northwestern Universität gegen Moderna, ([Northwestern University v. Moderna, Inc. et al 1:2024cv01151 | US District Court for the District of Delaware | Justia](#)) in dem unter Punkt 113 darauf hingewiesen wird: „*When scientists studied the progress of LNPs following intramuscular administration of mRNA vaccines, they “detect[ed] the systemic trafficking of mRNA LNPs, which are rapidly and strongly expressed in the liver, at the same time as they are expressed in muscle and draining lymph nodes,” which is achieved through “ApoE-mediated targeting”.* Da die Lipid-Nanopartikel von Moderna dem gleichen Prinzip wie denen von Pfizer/BioNTech folgen, darf davon ausgegangen werden, dass die systemische Verteilung der LNPs nach intramuskulärer Injektion in Lymphknoten und Leber, welche im Patentstreit beklagt wird, ebenfalls für Comirnaty zutrifft.

Am Rande sei bemerkt, dass der Patentklage der Vorwurf zu entnehmen ist (Punkt 1) **Moderna hätte die erste klinische Charge seines Covid-19 Impfstoffs bereits mehr als einen Monat vor dem 11. März 2020 fertiggestellt** („*Strikingly, Moderna had already completed the first clinical batch of its COVID-19 vaccine—more than a month before this declaration*“). Dies ist vor dem Hintergrund, dass laut C. Drosten (Corman VM 2020) die erste verfügbare Gensequenz des neuen Virus am 10.01.2020 in den Datenbanken verfügbar war, sehr überraschend. Bedeutet dies doch, dass Moderna innerhalb weniger Tage in der Lage war, seine Version des genetischen RNA Impfstoffes als klinisch anwendbares Produkt erforscht, präklinisch getestet und hergestellt hätte, viele Wochen bevor am 15.05.2020 die „Operation Warp Speed“ zur schnellen unbürokratischen Entwicklung der genetischen RNA Impfstoffe ausgerufen wurde ([Operation Warp Speed - Wikipedia](#)). Laut „Projekt lightspeed“ (<https://www.projektlightspeed.de>) liefen bei BioNTech die präklinischen Studien in den Labors ab Februar 2020 an.

Generell ist festzuhalten, dass **die Zusammensetzung der Lipidhülle aus den einzelnen Komponenten wesentlich das Verhalten im Organismus hinsichtlich der Gewebeverteilung und der Zielzellen bestimmt**. Hinsichtlich von Comirnaty wurden diese Lipidkomponenten laut mehrerer Pressemeldungen der Fa. BioNTech so zusammengesetzt, dass die avisierte Zielzellart, die dendritischen Zellen vor allem in den Lymphknoten tatsächlich bevorzugt von den Lipiden angesteuert wird. Hierzu BioNTech CEO Sahin am 02.09.2020 in der Zeitung „Die Presse“ (<https://www.diepresse.com/5861311/teil-des-covid-19-impfstoffes-konnte-aus-osterreich-kommen>): **„Für den Covid-19-Kandidatimpfstoff haben wir Lipid-Nanopartikel gewählt, die eine Wanderung aus den Muskelzellen in Lymphknoten begünstigt. Dendritische (Antigen-präsentierende; Anm.) Zellen präsentieren dann das entstandene S-Protein dem Immunsystem.“** Und fast wortgleich

am 04.03.2021 im deutschen Ärzteblatt (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/121745/Biontech-Nanopartikel-sind-schwieriger-herzustellen-als-mRNA>) „Der Onkologe und Impfstoffforscher betonte, der eigentliche Wirkstoff des Vakzins, die mRNA, ließe sich „innerhalb von Stunden herstellen“. Die Herausforderung liege vielmehr in der Herstellung der Nanopartikel, die die mRNA umhüllen und an ihren Zielort – vor allem **Dendritische Zellen in Lymphknoten** – transportieren sollen.“

Die sich aus der bewussten Wahl der dendritischen Zellen als Zielort von Comirnaty zwingend ergebenden immunologischen Probleme werden unter Punkt 3.1 vertieft behandelt.

1.4.5.1. Generelle Probleme von Lipidverpackungen werden in einer Übersichtsarbeit zur immunologischen und toxikologischen Einordnung von verschiedensten Lipidmaterialien zur Verpackung von therapeutischen Wirkstoffen (Inglut CT 2020) aufgelistet. Hier werden die Lipidhüllen mit der Nomenklatur „Liposom“, also geschlossene kugelförmige Lipidpartikel, bezeichnet, wohingegen die Lipidpartikel der genetischen RNA-Impfstoffe korrekterweise als Lipid-Nanopartikel (LNP) bezeichnet werden. Vor allem intravenös injizierte Liposomen oder LNPs können direkt nach der Injektion mit Plasmaproteinen interagieren, was zu einer Opsonisierung, also der Bindung der Lipidpartikel an Antikörper und Bestandteile des Komplementsystems (verschiedenen zusammenwirkende Proteine im Blutplasma, welche einen Teil des angeborenen Immunsystems darstellen und eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Infekten spielen) führt. Auf Seite 42 im Assessmentreport der EMA (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf) wird dieser Sachverhalt wie folgt beschrieben: „ALC-0159 is included in the formulation to provide a steric barrier to: 1) facilitate the control of particle size and homogeneity during manufacturing and product storage, and 2) **regulate the association of plasma and proteins with the LNP surface**. The composition of the LNPs may also affect the distribution of injected BNT162b2. In addition, it cannot be excluded **the LNP composition contributes to the overall immunogenicity**.“ Hierdurch findet mit großer Wahrscheinlichkeit eine erste unspezifische Immunaktivierung statt und gesunde Immunzellen, vor allem Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen, die mit den opsonisierten Lipiden in der Zirkulation in Kontakt kommen, können in ihrer normalen Funktion verändert werden. Auch sind durch die Bindung der Bestandteile des Komplement-Systems Störungen der Blutgerinnung (verstärkte Thromboseneigung) zu erwarten. Liposomale Wirkstoffe können generell je nach ihren physiochemischen Eigenschaften wie Größe, Lipidzusammensetzung und Oberflächenladung das Immunsystem stimulieren oder unterdrücken. Aufgrund der Pharmakokinetik von Liposomen – die eben vor allem Lymphorgane ansteuern - können die in den Lipidhüllen verpackten Wirkstoffe (hier die modRNA einschließlich der ungewollten Zusatz-Nukleinsäuren) in Organen des mononuklearen Phagozytensystems (Teil des Immunsystems, in dem alle Zellarten zusammengefasst werden, welche zur Phagozytose, also zur Aufnahme und Speicherung von Stoffen und Partikeln befähigt sind. Klassische Phagozyten sind Makrophagen und Monozyten mit allen Reifungsstadien bis hin zu dendritischen Zellen) eingelagert werden und so die Funktion von Leber und Milz beeinträchtigen. Diese Beschreibung lässt sich 1:1 auf die in den genetischen Impfstoffen verwendeten sehr kleinen Lipid-Nanopartikel (LNP) übertragen, da das Hüllprinzip der Lipidmembran identisch ist und die – im Vergleich zu Liposomen - eher kleineren Lipid-Nanopartikel noch leichter von phagozytierenden Zellen aufgenommen werden können.

1.4.5.2. Die Größe der Lipidpartikel ist für Comirnaty als „Nanopartikel“ angegeben. Laut Pharmazeutischer Zeitung ([Comirnaty von BioNTech/Pfizer | PZ – Pharmazeutische Zeitung \(pharmazeutische-zeitung.de\)](https://www.pharmazeutische-zeitung.de)) dürften damit die Lipiddurchmesser der Nanopartikel maximal 1 µm umfassen, denn „In der pharmazeutisch-medizinischen Anwendung spricht man allgemein von Nanotechnologie, wenn die Strukturen kleiner als 1 Mikrometer (10^{-6} m) sind.“ In diesem Artikel wird darauf hingewiesen, dass die Lipidnanopartikel der genetischen RNA-Impfstoffe in der Größenordnung von 100 nm (entsprechend 0,1 µm und damit per Definitionem im Bereich „nano“ liegen).

Eigene Lichtmikroskopische Auswertungen (Abbildung 12) von Original-Comirnaty zeigten jedoch, dass die darin enthaltenen Lipidpartikel teilweise erheblich größer waren als die Maximalgröße von 1 µm, die den Begriff „Nano“ erlaubt hätte. Ob die bis zu 25 µm im Durchmesser gefundenen LNPs aus Comirnaty aufgrund von Problemen im Einhalten der geplanten LNP-Größe im Herstellungsprozess oder durch sehr schnelle Verschmelzungsprozesse vieler kleiner LNPs zu größeren Gebilden während des Auftauprozesses entstehen, kann hier nicht beurteilt werden. Auch sind seitens des Herstellers mehrere Tau- und Frier-Zyklen zwischen der LNP-Herstellung (z.B. bei der Fa. Polymun in der Nähe von Wien (<https://www.diepresse.com/5861311/teil-des-covid-19-impfstoffes-konnte-aus-osterreich-kommen>) und der Abfüllung in Puurs (Belgien) mögliche Störfaktoren denkbar, welche die LNPs zu größeren Lipidtropfen verschmelzen lassen können. Fakt ist jedenfalls, dass viele sehr große Lipid-„Tropfen“ in den Injektionslösungen gefunden werden, welche auf ein Stabilitätsproblem der LNP-Gemische hinweisen. Und je größer die injizierten Lipidpartikel, umso größer ist die Gefahr einer Embolisation (Verschluss) von Blutgefäßen, wenn diese Partikel die kleinen Kapillaren verstopfen.

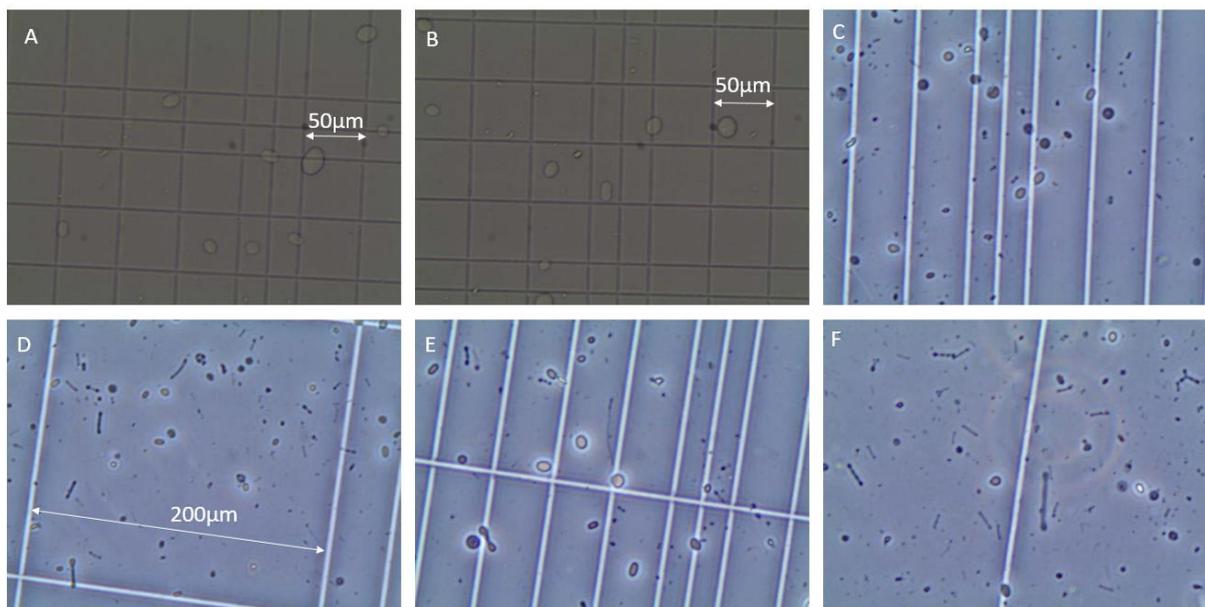


Abbildung 12: Typische Lipidpartikel aus Comirnaty-Originalflaschen in einer geeichten Zählkammer (Neubauer Improved) zeigen große Lipidtropfen von >10 µm Durchmesser, welche die erlaubte Maximalgröße von 100 nm (= 0,1 µm) deutlich übertreffen. (Q: Kämmerer U, eigene Fotos)

1.4.5.3. Die Einzelkomponenten der Lipidhüllen der genetischen RNA-Impfstoffe sind in Tabelle 1 von ([Comirnaty von BioNTech/Pfizer | PZ – Pharmazeutische Zeitung \(pharmazeutische-zeitung.de\)](https://www.pharmazeutische-zeitung.de)) aufgelistet.

Funktion der Hilfsstoffe	Comirnaty®	Covid-19 Vaccine Moderna
Lipidgemisch der LNP	ALC-0315: ((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat)	SM-102: Heptadecan-9-yl 8-((2-hydroxyethyl)(6-oxo-6-(undecyloxy) hexyl) amino) octanoat
Lipidgemisch der LNP	ALC-0159: 2-((Polyethylenglykol)-2000)-N,N-ditetradecylacetamid	PEG2000-DMG: 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglycol-2000
Lipidgemisch der LNP	DSPC (Colfoscerilstearat): 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin	DSPC (Colfoscerilstearat): 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
Lipidgemisch der LNP	Cholesterol	Cholesterol
Isotonisierung	NaCl, KCl	
Pufferkomponente	KH ₂ PO ₄	Tromethamin, Tromethamin HCl
Pufferkomponente	Na ₂ HPO ₄ x 2 H ₂ O	Essigsäure, Natriumacetat
Kryoprotektor	Saccharose	Saccharose
Lösungsmittel	Wasser für Injektionszwecke	Wasser für Injektionszwecke

Tabelle 1: Hilfsstoffzusammensetzung der mRNA-Impfstoffe Comirnaty® und Covid-19 Vaccine Moderna

Zu den Lipiden ist anzumerken, dass Cholesterol und DSPC bereits in pharmazeutischen Produkten vor Impfstoffentwicklung verwendet wurden, die beiden kationischen Lipide ALC-0315 und -0159 wurden jedoch vor Verwendung in den LNPs von Comirnaty ausschließlich im technischen Bereich eingesetzt und hatten auch seitens des Erst-Herstellers (Echelon) keine Zulassung zur Verwendung an Tier oder Mensch (Beipackzettel Lipide [ALC-0315 - Echelon Biosciences](#); [ALC-0159 - Echelon Biosciences](#)). Weitere Hersteller titulieren die Lipide ALC-0159 und ALC-0315 als „Nur für Forschungszwecke“ ([ALC-0315 | Lipid Nanoparticle Component | MedChemExpress](#) Seite 1) und auch die EMA-Zulassungspapiere bemängeln an mehreren Stellen die fehlenden Informationen und Erfahrungen zur Anwendung und Toxikologie der beiden „neuen Hilfsstoffe“ (novel excipients) in den LNPs. („*Complete information is not provided for both the cationic lipid ALC-0315 and the PEGylated lipid ALC-0159*“ Seite 34 im EMA Assessmentreport (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

Bis Herbst 2024 waren diese beiden erstmals für Medikamente im Menschen eingesetzten Lipide nicht in der Standard-Datenbank aller in der EU zugelassenen Chemikalien ([ECHA CHEM](#)) zu finden, weder unter dem Produktnamen noch unter der Summenformel oder CAS-Nummer (siehe [ALC-0315 | Lipid Nanoparticle Component | MedChemExpress](#), Seiten 2+3), so dass hier auch eine Bewertung der Eigenschaften erschwert ist.

Über die Firma Merck gelangt man zu Analysezertifikaten, welche für eine Charge von ALC-0159 von mindestens 98%, was noch bis zu 2% Verunreinigungen dokumentiert und wo für eine Charge von ALC-0315 eine Reinheit von 99,81% angegeben ist (herunterladbar als PDF bei: [ALC-0315 | Lipid Nanoparticle Component | MedChemExpress](#)). In einer aktuellen Publikation wurde mithilfe einer neuen gaschromatographischen Analyseverfahren in ALC-0315 von 9 verschiedenen Herstellern eine

nachweisbare Kontamination mit Nebenprodukten gefunden, welche eine Reinheit von nur 82,3% bis hin zu 98,3% dokumentierte (Abbildung 3 in Birdsall RE 2024). Selbst zwei verschiedene Chargen eines Produzenten weisen eine hohe Variabilität hinsichtlich der Integrität des Lipids auf, so dass hier davon ausgegangen werden muss, dass die in den Lipidnanopartikeln integrierten Lipide nicht wirklich hochrein sind, und damit auch sehr unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Die Abweichungen vom gewünschten Produkt betreffen vor allem die hydrophoben Eigenschaften und damit die mögliche Interaktion mit anderen Fetten bzw. Zellmembranen und Proteinen innerhalb des Körpers. ALC-0315 ist mengenmäßig laut Datenblatt von Merck (ALC-03125 Data sheet, [ALC-0315 | Lipid Nanoparticle Component | MedChemExpress](#)) mit 46% Anteil an der Lipidhülle die häufigste Komponente gefolgt von Cholesterin. (ALC-0315:DSPC:Cholesterin:ALC-0159 = 46,3:9,4:42,7:1,6). Die hier offensichtlichen werdenden Probleme, die Hauptkomponente der LNPs in reproduzierbar hochreiner und gewünschten Molekularstruktur verfügbar einsetzen zu können, lassen sehr viele ungünstige und nicht kalkulierbare Probleme der LNP Eigenschaften erwarten.

Eine ausführliche Bewertung der Lipide ist dem Artikel von Segalla G (2024) zu entnehmen und soll daher hier nicht weiter ausgeführt werden.

Hauptproblem bei der Verwendung der technischen Fremd-Lipide ohne wirkliche Kenntnis der Pharmakokinetik und Toxikologie ist, dass die Lipidhüllen im Rahmen des Transfektionsvorganges zwingend mit der Membran der Zellen verschmelzen und dann in den natürlichen Membranen diese Fremd-Lipidmoleküle eingelagert werden.

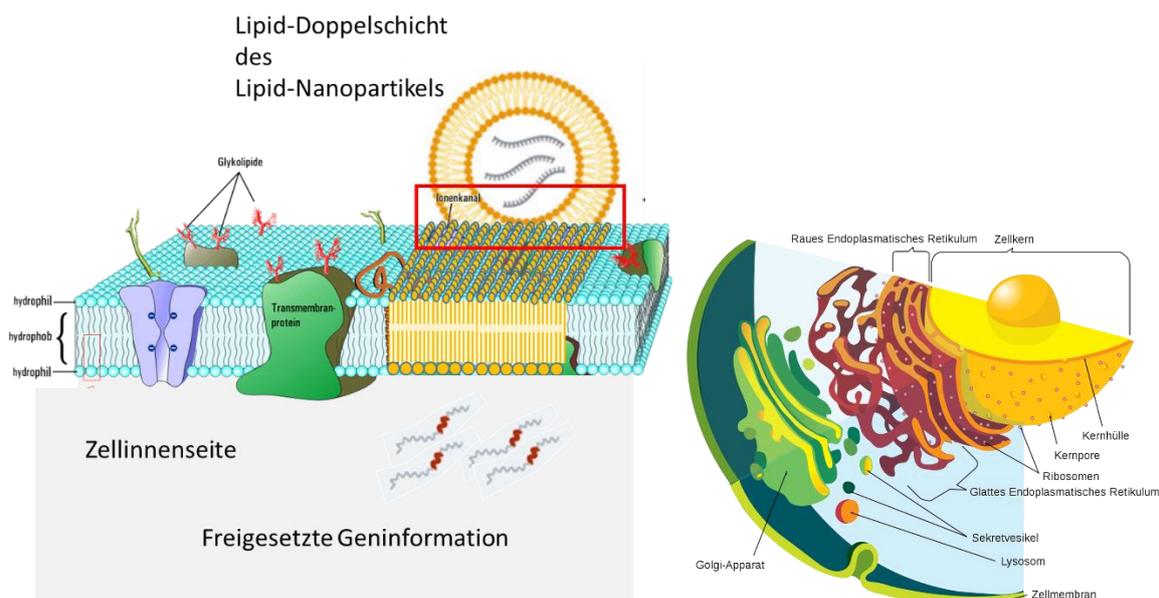


Abbildung 13 Verschmelzung der Lipidhüllen mit Zellmembranen:

Um die modRNA in das Cytoplasma der Zelle zu transportieren, verschmilzt die Lipidhülle mit der Zellmembran. Bei diesem Prozess bauen sich die synthetischen Lipide des LNP in die biologischen Membranen ein, welche nicht nur die Zellen, sondern alle wichtigen Organellen formen.

Hierbei ist zu beachten, dass alle Membranen innerhalb einer Zelle (Zellwand, Kernmembran, alle Organellen) miteinander in Verbindung stehen (rechter Teil der Abbildung, Quelle:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Endomembransystem>) und ineinander übergehen. Somit ist zu erwarten, dass die mittels Transfektion eingebrachten Fremd-Lipide sich in allen Membranstrukturen der Zelle ansammeln – mit unklaren Auswirkungen auf z.B. die an den Membranen stattfindenden lebenswichtigen Elektronengradienten und Transport- und Signalvorgänge. Da ferner auch Membranen innerhalb von Geweben und Organsystemen zwischen Zellen via Endo- und Exosomen ausgetauscht werden, können sich so die Lipide aus den transferierten LNPs auch auf primär nicht betroffene Zellen verteilen. Inwiefern diese Lipidschichten mit den verschiedensten lebenswichtigen Ionenkanälen und transmembranen Rezeptorkomplexen interagieren, ist aufgrund der fehlenden Vorerfahrung mit diesen Molekülen in Zellen oder lebenden Organismen noch nicht abzusehen, mögliche Schadmechanismen sind aber exemplarisch in Abbildung 11 von Segalla G 2024 aufgezeigt. Dass die Lipide prinzipiell von den Entwicklern so ausgesucht wurden, dass sie „(1) für strukturelle Integrität, (2) für die Beladung mit mRNA und die anschließende Freisetzung in der Zelle und (3) für die Stabilisierung im Körper sowie für die Haltbarkeit des Produkts sorgen“ und „die biologisch die Doppelschicht der Zellwand nachahmen und tarnkappenartig sind, so dass sie nicht so schnell aus dem Körper entfernt werden können“ (Ausschnitte aus folgenden Zitaten: „LNPs are made from four lipids that provide (1) structural integrity, (2) drive mRNA loading, then release inside the cell, and (3) stabilization in the body, as well as for the product’s shelf-life“ und „The development of LNPs hails from research into nanoparticles that biologically mimic the bilayer of the cell wall and are stealth-like, avoiding rapid clearance from the body“) wird in der Publikation von Pfizer-Mitarbeitern (Thorn CR 2022) explizit dargestellt.

1.4.5.4. Lipidmenge und Verteilung im Körper

Die Lipid-Nanopartikel (LNP) waren explizit designt, um von der Injektionsstelle im Muskel in die Lymphknoten abzuwandern, um die Zielzellen, die dendritischen Zellen zu transfizieren. Ferner war schon aus präklinischen Daten die sehr schnelle und weite Verbreitung der LNPs in alle Organsysteme bekannt, so dass die öffentlich immer wieder betonte Aussage Comirnaty würde an er Injektionsstelle im Muskel verbleiben definitiv widerlegt ist. Insofern können nachweislich die LNPs mit ihrer Fracht an modRNA prinzipiell alle Zellen im Körper transfizieren – und bei diesem Vorgang verschmilzt zwingend die Lipidschicht mit der Zellmembran. Die LNPs wirken überall im Körper direkt auf Zellen in den Organen ein, in welche sie mittels Blut- und Lymphsystem hingelangen können. Dies sogar im Gehirn, da die LNPs durch die Blut-Hirnschranke wandern können.

Zum Abschätzen der Menge von LNPs welche pro Dosis gespritzt wurden, eine wichtige Kalkulation:

Die Menge an Lipid-Nanopartikeln in einer Dosis Comirnaty (0,3 ml, enthält 30 µg Tozinameran) ist mit $1,32 \times 10^{13}$ (13,2 Billionen) Molekülen RNA alles andere als „gering“. Zum Vergleich, für einen 70 kg schweren Mann wird von ca. 36 Billionen ($= 3,6 \times 10^{13}$) und bei einer 60 kg schweren Frau von ca. 28 Billionen ($2,8 \times 10^{13}$) Zellen ausgegangen, so dass rein rechnerisch pro Körperzelle ca. 4 Moleküle RNA verimpft werden. Verschiedene Modelle gehen von einer mittleren Menge an 10 RNA-Molekülen per Lipid-Nanopartikel aus, dies würde bedeuten, dass 1,3 Billionen LNPs pro Dosis verimpft werden und damit sehr viele Körperzellen transfizieren können.

(Korosec CS 2022): “The standard mRNA dose in BNT162b2 is 30 µg, and together with the known mRNA size of 4.3 kb⁷⁴ and average nucleotide molecular weight of 319 g/mol, there are an estimated 1.32×10^{13} of mRNA in each dose. “

Eine recht aktuelle Studie (Kent SJ 2024) hat die Verteilung der Lipid-Nanopartikel und der modRNA im Blut nach Impfung bei Probanden mit dem genetischen Impfstoff Spikevax von Moderna untersucht, aufgrund des sehr ähnlichen Wirkprinzips kann die Datenlage auf Comirnaty übertragen werden.

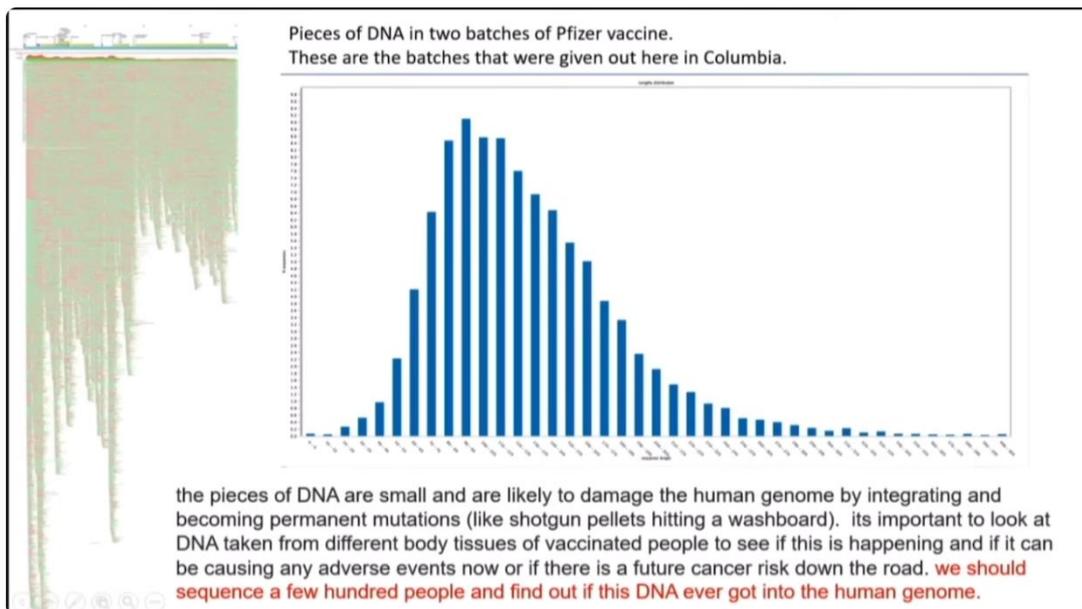
Im Mittel wurden folgende Mengen ermittelt:

4 Stunden nach Injektion in den Muskel fanden sich 6,5-112 mRNA-Kopien/ μ l Blut, was 0,005-0,081 ng/ml entspricht), die RNA Menge im Blut erreichte ihren Höhepunkt 1-2 (Mittelwert 1,3) Tage nach der Impfung (mit Spitzenwerten von bis zu 731 mRNA-Kopien/ μ l, was 0,529 ng/ml entspricht). Hinsichtlich der Lipide wurde hier ein typisches Lipid des Moderna-LNP analysiert und im Blut nach 4 Stunden im Median 3,22 ng/ml gefunden und am Tag 4 nach der Impfung waren die Signale mit bis zu 1,16 ng/ml immer noch deutlich über dem Hintergrund.

Um die tatsächlich in der Zirkulation befindliche Menge an modRNA und Lipiden zu kalkulieren, wird von einer mittleren Blutmenge von 70 ml/kg Körpergewicht ausgegangen. Vereinfachend 5 l pro Durchschnittserwachsenen. Diese 5 l entsprechen $5 \times 10^6 \mu$ l (also 5 Mio μ l). Insofern gelangt pro Impfung im Schnitt nach 4 Stunden schon die respektable Menge von $5 \times (6,5-112) \times 10^6 = 32,5- 560$ Millionen RNA-Moleküle in den Blutkreislauf um dann im Maximum nach 2 Tagen bis zu $5 \times 731 = 3,5 \times 10^9$ RNA-Moleküle im Kreislauf zu erreichen.

Welche Menge an DNA-Restfragmenten sich in den Lipiden verpackt mit im Körper verteilt kann nicht kalkuliert werden, denn wenn man von der Höchstmenge der EMA-Zulassung von 10 ng je Dosis ausgeht, ist damit nicht geklärt, welche Anzahl an Fragmenten sich dahinter verbirgt. Im Schnitt kann für jedes Basenpaar ein spezifisches Molekulargewicht von 0,65 Kilodalton angenommen werden. So wäre das bei Fragmenten von „nur 100 Basen“ im Schnitt ein mittleres Molekulargewicht von 65 kDa anzusetzen, bei Fragmenten von 50 Basen kämen auf die gleiche spezifische Molekülmasse die doppelte Anzahl von Molekülen usw. da keine genauen Daten über die Fragmentgröße und deren Anzahl bekannt ist, handelt es sich hier um keine validierbaren Daten die in eine Kalkulation mit einbezogen werden können.

Es wurden allerdings sehr viele DNA-Fragmente in Comirnaty-Proben nachgewiesen (<https://anandamide.substack.com/p/dna-fragments-detected-in-monovalent>), die eine sehr große Variabilität in der Fragmentlänge aufweisen. Bei der folgenden Graphik sind aus technischen Gründen die Fragmente unter 200 bp Länge nicht erfasst, welche allerdings dank des DNase Verdaus in sehr großer Menge in Comirnaty zu erwarten sind und „wie Schrotkugeln“ in das Genom eindringen und dieses schädigen können (Min 8,55 im Vortrag Impf- und Molekularexperte Phillip Buckhaults vor dem Senat in South Carolina - [USC Professor Dr. Phillip Buckhaults, SC Senate Hearing, September 12, 2023](#)).



USC Professor Dr. Phillip Buckhaults, SC Senate Hearing, September 12, 2023

Abbildung 14: Größenverteilung der DNA-Fragmente aus Comirnaty. Folie aus einer Senatsanhörung von Prof. P. Buckhaults ([USC Professor Dr. Phillip Buckhaults, SC Senate Hearing, September 12, 2023](#))

Hinsichtlich der Lipide wären dann exemplarisch am SM-102 von Moderna die deutliche Menge von $3,2 \text{ ng/ml} \times 5000 \text{ ml} = 16000 \text{ ng} = 16 \text{ mg}$ in der Zirkulation anzutreffen

“Vaccine mRNA was detected in the plasma samples of all 19 bivalent booster vaccine subjects at 4 h postvaccination (range 6.5–112 mRNA copies μL^{-1} , equivalent to 0.005–0.081 ng mL^{-1}), peaked at 1–2 (mean 1.3) days post vaccination (at peak levels of up to 731 mRNA copies μL^{-1} , equivalent to 0.529 ng mL^{-1}), and subsequently displayed log-linear decay kinetics”

(Übersetzt: Impfstoff-mRNA wurde in den Plasmaproben aller 19 Probanden mit bivalentem Auffrischungsimpfstoff 4 Stunden nach der Impfung nachgewiesen (Bereich 6,5-112 mRNA-Kopien μL^{-1} , entspricht 0,005-0,081 ng mL^{-1}), erreichte ihren Höhepunkt 1-2 (Mittelwert 1,3) Tage nach der Impfung (mit Spitzenwerten von bis zu 731 mRNA-Kopien μL^{-1} , entspricht 0,529 ng mL^{-1}) und zeigte anschließend eine log-lineare Zerfallskinetik)

“SM-102 levels peaked at 4 h to 2 days (mean 1.1 day) postvaccination (median 3.22 ng mL^{-1}) and subsequently showed log-linear decay kinetics. The SM-102 signals remained significantly above the background at day 4 postvaccination (up to 1.16 ng mL^{-1}) and approached background levels by day 7 postvaccination (up to 0.12 ng mL^{-1}).”

(Übersetzt: Die SM-102-Konzentrationen erreichten 4 Stunden bis 2 Tage (Mittelwert 1,1 Tage) nach der Impfung ihren Höhepunkt (Median 3,22 ng mL^{-1}) und zeigten anschließend eine log-lineare Abklingkinetik. Die SM-102-Signale blieben am Tag 4 nach der Impfung signifikant über dem Hintergrund (bis zu 1,16 ng mL^{-1}) und näherten sich bis zum Tag 7 nach der Impfung den Hintergrundwerten (bis zu 0,12 ng mL^{-1}).“

Aufgrund der enormen Anzahl der verpackten Nukleinsäuren (modRNA+DNA), der vielen LNPs und der nachgewiesenen raschen Verteilung der Lipid Nano-Partikel und der gemessenen modRNA im Körper kann und muss daher in allen Organen des Körpers davon ausgegangen werden, dass die mit modRNA und Rest-DNA beladenen LNPs in großer Menge gelangen. Hier können eine bemerkbare Anzahl von Zellen transfiziert werden.

1.4.6. Endreinigung und Abfüllung

Die verschiedenen Produktionsschritte bis zum fertigen Produkt, der tiefgefrorenen Ampulle mit den genetischen RNA-Impfdosen sind kurz in einer Abbildung der Wiener Zeitung zusammengefasst. So wird der noch unreine Wirkstoff (die modRNA inklusive der besprochenen Verunreinigungen von BioNTech aus Mainz, Punkt 1 in der Abbildung 12A) an andere Firmen zur Bearbeitung weitergeleitet. Der kritische Schritt 2, die Aufreinigung der gewünschten modRNA erfolgt wohl überwiegend bei Rentschler in Laupheim. Rentschler beschreibt das laut einer Pressemitteilung ([BIOPHARMA CLUSTER: BioRegionUlm: Detail](#)) wie folgt:

„Aufreinigung zu reinem Wirkstoff

Rentschler soll das Ausgangsmaterial weiterverarbeiten (Downstream Processing) übernehmen und Verunreinigungen der zuvor synthetisierten mRNA, die aufgrund des Herstellungsprozesses vorhanden sind, entfernen, um einen hochreinen Wirkstoff (Drug Substance) bereitzustellen.

Diese Aufreinigung sei wichtig, weil damit die Sicherheit und Verträglichkeit des Impfstoffs für die Verwendung beim Menschen gewährleistet wird. Gleichzeitig kann die Ausbeute von mRNA, die sich aus dem ursprünglichen Herstellungsschritt gewinnen lässt, maximiert werden. Rentschler Biopharma wird den hochreinen Wirkstoff am Hauptsitz in Laupheim herstellen. [...].“

Die Verpackung der gereinigten aufkonzentrierten RNA in die Lipid-Nanopartikel (Abbildung 12 B aus [Comirnaty von BioNTech/Pfizer | PZ – Pharmazeutische Zeitung \(pharmazeutische-zeitung.de\)](#) erfolgt dann primär bei der Firma Polymun (bei Klosterneuburg in der Nähe von Wien), wie in einer Pressemeldung beschrieben ([Impfstoff-Hersteller Polymun weitet Produktion aus - Archiv | Wiener Zeitung](#)) : „[...] Polymun Scientific hat sich auf Lipid-Nanopartikel spezialisiert. Diese Mini-Fettkügelchen werden gebraucht, um etwa den mRNA-Wirkstoff von BioNTech/Pfizer zu ummanteln. Sie stabilisieren den Impfstoff und schützen ihn vor dem Verfall.

Polymun arbeitet seit Beginn des Vorjahres mit BioNTech/Pfizer zusammen an der Entwicklung deren Impfstoffs. "Wir bekommen die mRNA von BioNTech, die Lipide von anderen Herstellern, und wir haben das Know-how, sie zu mischen", sagt Katinger. [...]

Inzwischen werden laut offizieller Dokumente ([FOI 3659 document 1 \(tga.gov.au\)](#)) die LNPs auch bei Pfizer in Puurs und Dermapharm in Grünwald hergestellt und von diesen LNP-Produzenten wird dann das RNA-LNP Gemisch zur Endverarbeitung (Sterilfiltration, Einstellung der Endkonzentration und Abfüllung in die Injektionsflaschen nach Puurs (Belgien) in das Pfizer-Werk transportiert. Hierbei werden BioNTech und Pfizer immer gemeinsam erwähnt, so dass die genaue Lieferkette für das in Deutschland verimpfte Comirnaty nicht mit öffentlich zugänglichen Dokumenten nachvollziehbar erschlossen werden kann.

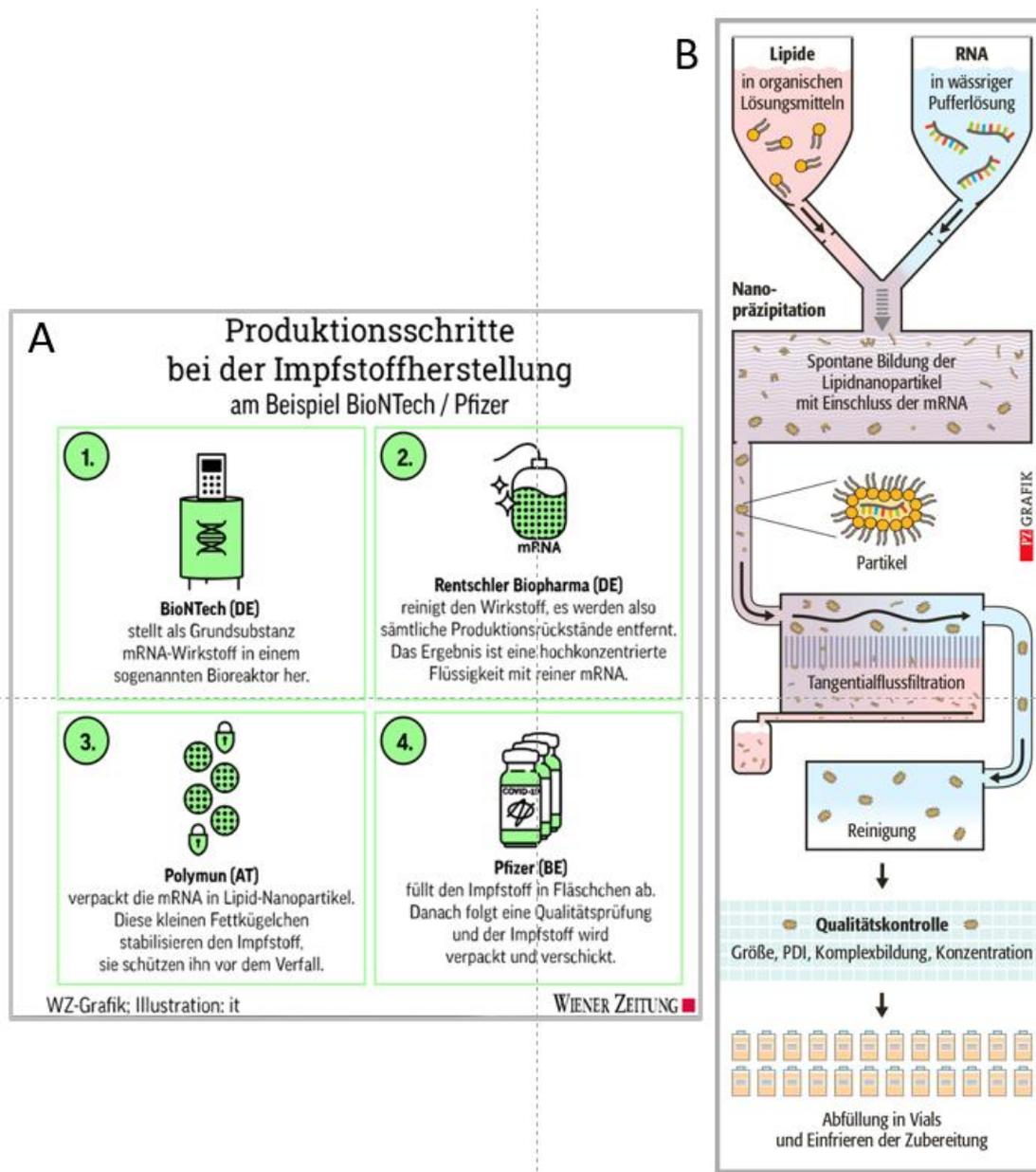


Abbildung 15 Produktionsschritte Comirnaty: In Abbildung A mit Nennung der ursprünglich beteiligten Firmen (Q: Wiener Zeitung) und in B detaillierter (Aus [Comirnaty von BiontechPfizer | PZ – Pharmazeutische Zeitung \(pharmazeutische-zeitung.de\)](#))

2. Das SARS-CoV-2 Spike Protein als Impf-Antigen

Um die Wirkung von Comirnaty zu verstehen, sind neben den Besonderheiten unter Punkt 1 bearbeiteten allgemeinen Aspekte der neuen und erstmal weltweit millionenfach verimpften Wirkstoff-Plattform (genetische modRNA/LNP Impfstoffe) auch die speziellen Eigenschaften des daraus im Körper gebildeten Spike-Proteins von entscheidender Bedeutung.

2.1. Aufbau des Spike-Proteins

2.1.1. Allgemeine Struktur

Der eigentliche Wirkstoff des genetischen RNA-Impfstoff Comirnaty, die modRNA, codiert für das komplette Spike-Protein des SARS-CoV-2 Virus. Dieses Spike-Protein ist ein großes (1273 Aminosäuren umfassendes) Glykoprotein, also ein komplexes Eiweißmolekül mit vielen Verzuckerungen (glykosiliert). Das in der Original-modRNA von Comirnaty codierte, und daraus im Idealfall entstehende Spike-Protein entspricht hinsichtlich der Aminosäuresequenz der sogenannten Wuhan-Hu 1 Variante, der ersten veröffentlichten Sequenz des in Wuhan erstmals identifizierten Virus. (Hinweis: inzwischen werden angepasste Sequenzen verimpft, welche neben der Original-Sequenz auch Sequenzen der häufigsten Varianten des Virus beinhalten.) Allerdings wurden im Rahmen der Genoptimierung von Comirnaty zwei der Original-Aminosäuren gegen Prolin ausgetauscht (2P). Dieser Austausch soll dazu beitragen, dass die dreidimensionale Struktur des Spike-Proteins in einer Form bleibt, welche das Protein des Virus bei der Neubildung innerhalb der Zellen aufweist (Präfusion, Abbildung 13 A links) und sich nicht bei der Einlagerung in die Zellmembran (Fusion) in eine andere räumliche Struktur ändert (Postfusion, Abbildung 13 A rechts) umbaut. Die beiden Proline sollen diese Präfusionsform stabilisieren (Abbildung 13 B zeigt das Prinzip von Comirnaty), und die Furin-Spaltstelle (2.1.2.2.) deaktivieren, was in der Realität aber nicht zuverlässig funktioniert, so dass das Spike-Protein trotz der Aminosäuremodifikation weiterhin zumindest teilweise in die beiden Untereinheiten S1 und S2 gespalten werden kann (Amant F 2021) .

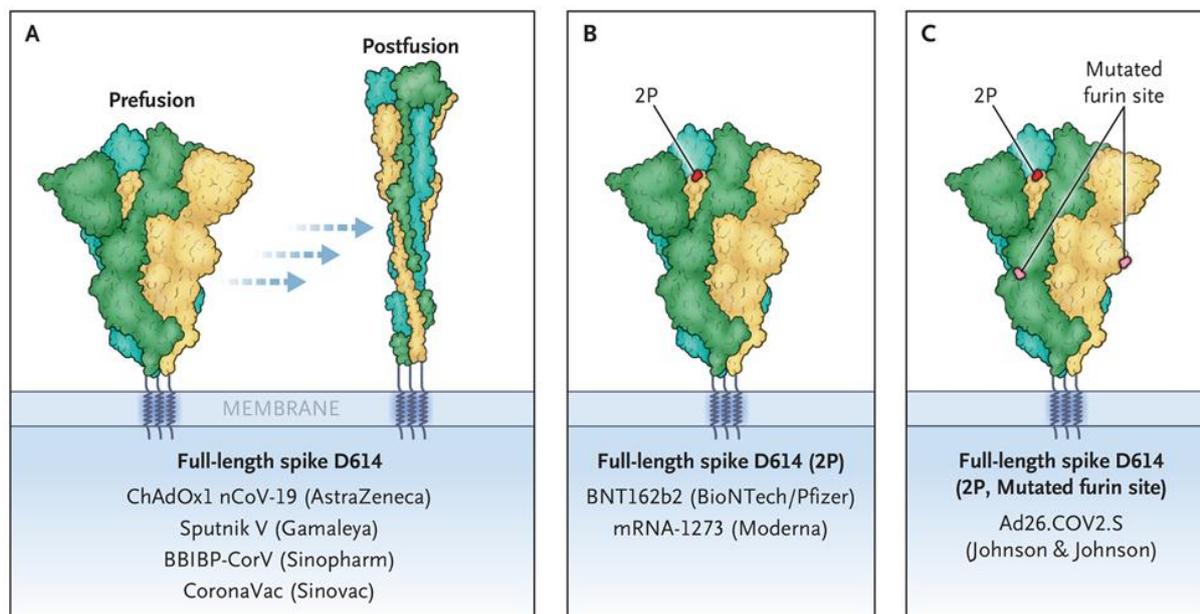


Abbildung 16 Spike Protein und Prolinanker aus Comirnaty. In Abbildung B ist das Spike Protein mit den Prolin-Modifikationen (2P) zu sehen, wodurch es in der sogenannten Präfusionsform (Abbildung A links) stabilisiert bleiben soll, selbst wenn es an der Zellmembran exprimiert wird, was im Falle des natürlichen Spikes die Umwandlung in die Postfusionsform (Abbildung A rechts) zur Folge hätte. Abbildung modifiziert aus (Koenig P-A 2021)

2.1.2. Besonderheiten des SARS-CoV-2 Spike Proteins

2.1.2.1. Ungewöhnliche Strukturelemente: Die prinzipielle 3D-Struktur des Spike Proteins von SARS-CoV-2 (damals noch 2019-nCoV) war schon sehr früh von einer renommierten Indischen Forschergruppe (Pradhan P 2020:) [Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag | bioRxiv](#)) modelliert worden, eine entsprechende Publikation war ab 31.01.2020 auf einem Preprintserver verfügbar (und ist dort noch abrufbar) musste allerdings auf massive Kritik hin zurückgezogen werden. Die Daten wurden jedoch anschließend von weiteren Gruppen bestätigt, unter anderem vom französischen HIV Entdecker Luc Montagnier (Preprint: [HIV MAN-MANIPULATED CORONAVIRUS GENOME EVOLUTION TRENDS – ScienceOpen](#)) und seiner Gruppe. Diese Sequenz- und Aminosäuresequenzanalysen lassen vermuten, dass sich in dem Spike-Protein dieses Coronavirus SARS-CoV-2 wichtige Bereiche des Proteins gp120 des HI-Virus finden, welche an prominenten Stellen passend zur Rezeptorbindung angeordnet sind. In der modellierten Abbildung 3 aus der Publikation von Pradhan (hier Abbildung 14) bilden die drei rot, orange und gelb gefärbten Bereiche eine strukturelle Einheit. Diese drei Bereiche ergeben bei einer Datenbanksuche aller bekannten Proteine eine hohe Übereinstimmung mit Bestandteilen des „Knöpfchens“ von HIV, dem gp120 Protein. „The first 3 inserts (insert 1,2 and 3) aligned to short segments of amino acid residues in HIV-1 gp120.“).

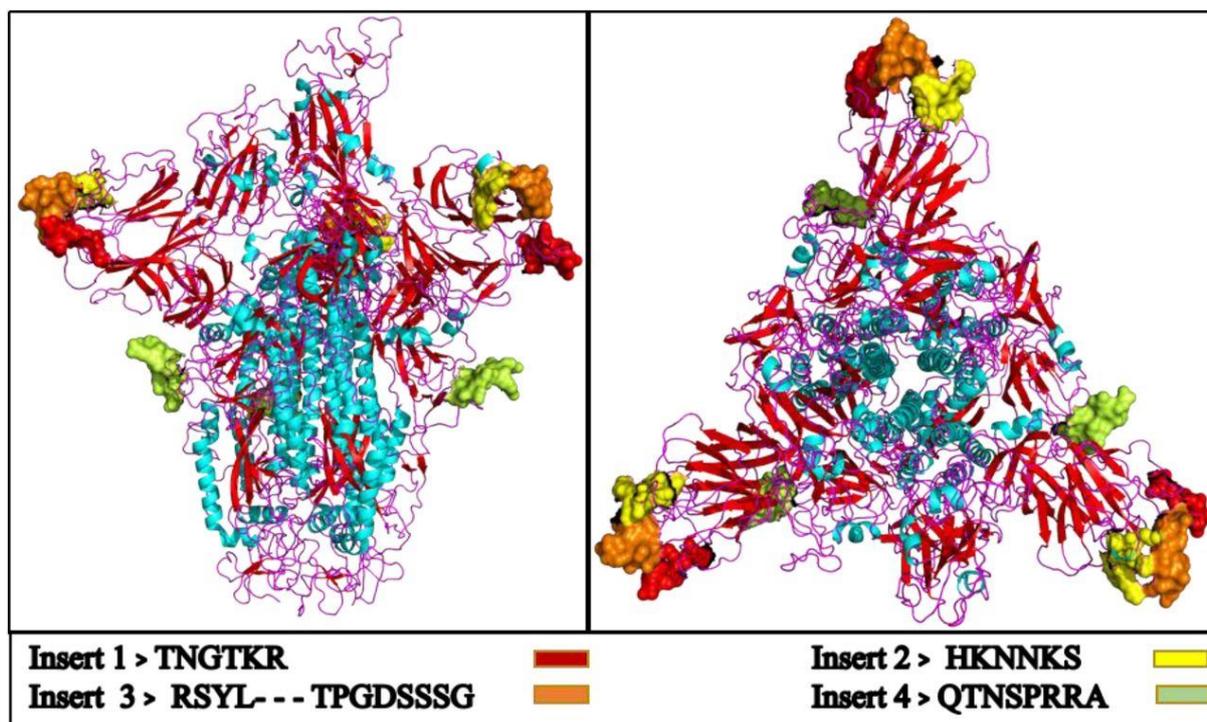


Abbildung 17 zeigt die HIV-Rezeptorbindestellen im Spike-Protein wie sie von Pradhan P schon am 31.01.2020 in einem Preprint beschrieben wurden (Q: Pradhan P Figure 3, [Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag | bioRxiv](#))

Während die Eigenschaften der ersten drei HIV-ähnlichen Bereiche wenig Beachtung bei der Diskussion der Eigenschaften des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 finden, zeigt sich die vielfach bestätigte auffällige Furin-Spaltstelle (in hellgrün). Diese entspricht den Aminosäuren **PRRAR** und wurde ebenfalls bereits in der Publikation von Pradhan P 2020 ([Uncanny similarity of unique inserts in](#)

[the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag | bioRxiv](#)) gefunden. Die anderen drei Bereiche sind jedoch auch spannend, bilden sie doch zusammen in der dreidimensionalen Form des Spike-Proteins die Andockstelle an CD4, mit der prinzipiell auf diese Art dem SARS-CoV-2 Virus der Zugang zu CD4 positiven Immunzellen ermöglicht werden kann. Dennoch wurden diese Bindestellen bisher kaum diskutiert, der Fokus liegt eindeutig auf der sogenannten Furin-Spaltstelle.

2.1.2.2. Die auffällige Furin-Spaltstelle ist eine Art „Spezialmerkmal“ des SARS-CoV-2 Virus, da alle nahe verwandten Viren der Sarbeko-Gruppe diese Spaltstelle nicht aufweisen ([Furin cleavage motif makes SARS-CoV-2 more aggressive, find scientists \(drugtargetreview.com\)](#)). Die Furin-Spaltstelle dient einem proteolytischen (also Proteinspaltendem) Enzym namens Furin dazu, das Spike-Protein in zwei Hauptbestandteile aufzuspalten, die Untereinheiten S2 und S1. Die im Spike des SARS-CoV-2 befindliche Furin-Spaltstelle ist aufgrund ihrer sehr seltenen Aminosäuresequenz mit einem Arginin (R) an der dritten Position extrem effektiv, was dazu führt, dass ein hoher Prozentsatz der Spike-Moleküle mittels zelleigener Enzyme wie Furin in die beiden Untereinheiten S1 und S2 gespalten werden können (Segreto R 2021; Hoffmann M 2020).

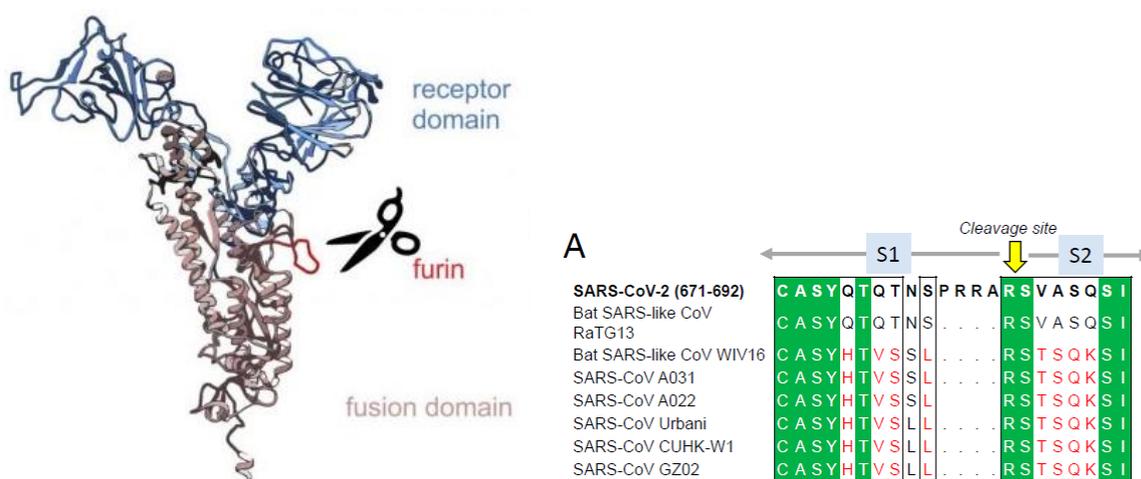


Abbildung 18 zur Furin-Spaltstelle: links die Furin-Spaltstelle dargestellt als rote Schleife durch welche das SARS-CoV-2 Spike-Protein mithilfe des Enzyms Furin (als Schere dargestellt) in die S1 und die S2 Untereinheiten gespalten wird. Abbildung aus: [Furin cleavage motif makes SARS-CoV-2 more aggressive, find scientists \(drugtargetreview.com\)](#). rechts: Sequenzvergleich verschiedener nahe verwandter Coronaviren zeigt die Exklusivität der eingefügten Furin-Spaltstelle (Aminosäuren PRRA) bei SARS-CoV-2. Abbildung aus: Cheng MH 2020.

Durch die Spaltung des Spike-Proteins mit dem ubiquitären zelleigenen Enzym Furin entstehen die S1 Untereinheiten mit den Andockstellen an zelluläre Rezeptoren (Rezeptor Domain), und die „freigeschnittene“ S2 Untereinheit mit der sogenannten „Fusionsdomäne“ welche zur Verschmelzung (Fusion) von Membranen führen kann.

2.1.2.3. Mögliche neurotoxische Eigenschaften: Durch Sequenzvergleiche auf RNA- und Proteinebene wurden weitere ungewöhnliche Eigenschaften im SARS-CoV-2 Spike Protein entdeckt,

welche für die Aggressivität und auch Toxizität des Proteins verantwortlich sein können. Nachzulesen u.a. in Segreto R 2020 und Cheng MH 2020. Viele Eigenschaften sind als sogenanntes „Superantigen“ in direkter Umgebung der Furin-Spaltstelle zu finden, welche neben den unten weiter beschriebenen Details auch ungewöhnlicherweise eine Bindung des Spike-Proteins an Rezeptoren an T- Zellen und CD28 binden und damit eine Überaktivierung von T-Zellen und einen sogenannten Zytokinsturm auslösen kann (Cheng MH 2020). Diese T-Zellaktivierung verbunden mit den im Folgenden beschriebenen neurotoxischen Details kann möglicherweise eine neurotoxische Immunantwort triggern.

Die möglicherweise neurotoxischen Segmente des SARS-CoV-2 Spike Proteins innerhalb der Superantigenregion in der direkten Umgebung der Furinspaltstelle sind im Einzelnen benannt als:

Eine Sequenz mit

1. hoher Ähnlichkeit zum Neurotoxin von Indischer Kobra (*Naja naja*) und Monokelkobra (*Naja kaouthia*),
2. sowie zum Neurotoxin des vielgebänderten Kraits (*Bungarus multicinctus*), einer chinesischen Giftschlange.
3. Ferner ein Protein mit hoher Sequenzähnlichkeit zum G-Protein des Tollwutvirus (Rabies) mit dem dieses Virus in Neuronen gelangt.

Im Bereich dieser Superantigen-Region wurden neben den möglicherweise neurotoxischen Motiven auch zwei Bindestellen identifiziert, die im Einzelnen eine deutliche Ähnlichkeit oder sogar komplette Übereinstimmung mit

1. einer Bindestelle für die Neuropilin-Rezeptoren NRP1 und NRP2 (wichtige Andockstellen für das Virus neben dem eigentlichen Rezeptor ACE2),
2. einer Bindestelle für Heparin mit einer sehr hohen Affinität für Heparan-Sulfat

2.1.2.4. Auch ein „master-pattern“ von Prionen konnte außerhalb der Superantigenregion an der Schnittstelle zwischen der S1 und S2 Region des SARS-CoV-2 Spike Proteins in der Original-Wuhan Version des Spike-Proteins (welches dem Protein entspricht, das durch die genetischen RNA Impfstoffe aber auch durch die Vektor-Impfstoffe codiert wird) identifiziert werden. Laut einer Preprint-Publikation der Gruppe um Luc Montagnier (Perez JC 2022 [HIV MAN-MANIPULATED CORONAVIRUS GENOME EVOLUTION TRENDS – ScienceOpen](#)) weist eine längere Aminosäuresequenz aus der S1 Untereinheit des SARS-CoV-2 Spike Proteins aus der Original-Wuhan 1 Variante extreme Ähnlichkeit mit Prionen auf. Prionen sind im Körper praktisch nicht abbaubare (da fehlgefaltete) Eiweißstrukturen, welche mit schweren bis tödlichen neurologischen Erkrankungen wie Creutzfeldt-Jakob oder BSE (Rinderwahnsinn) in Verbindung gebracht werden. In dem Preprint von Perez JC 2022 wird auf 16 Fälle von akuter und extrem schnell tödlich verlaufender Creutzfeldt-Jakob Erkrankung referenziert welche jeweils nach genetischen Impfungen (RNA oder Vektor) gegen SARS-CoV-2 aufgetreten sind. Durch Sequenzanalysen konnte eine Region von 38 Aminosäuren identifiziert werden, welche die Prioneneigenschaft bedingt und welche in der Wuhan-1 Variante (und damit in allen auf dieser Sequenz basierenden genetischen Impfstoffe) und der Delta-Variante vorkommt und z.B. in der Omicron Variante durch mehrere Mutationen nicht mehr aktiv war. Wie aktiv diese Region tatsächlich im Menschen ist kann bisher noch nicht abschließend beurteilt werden, eine mögliche Gefahrenquelle stellt diese Aminosäuremuster auf jeden Fall dar.

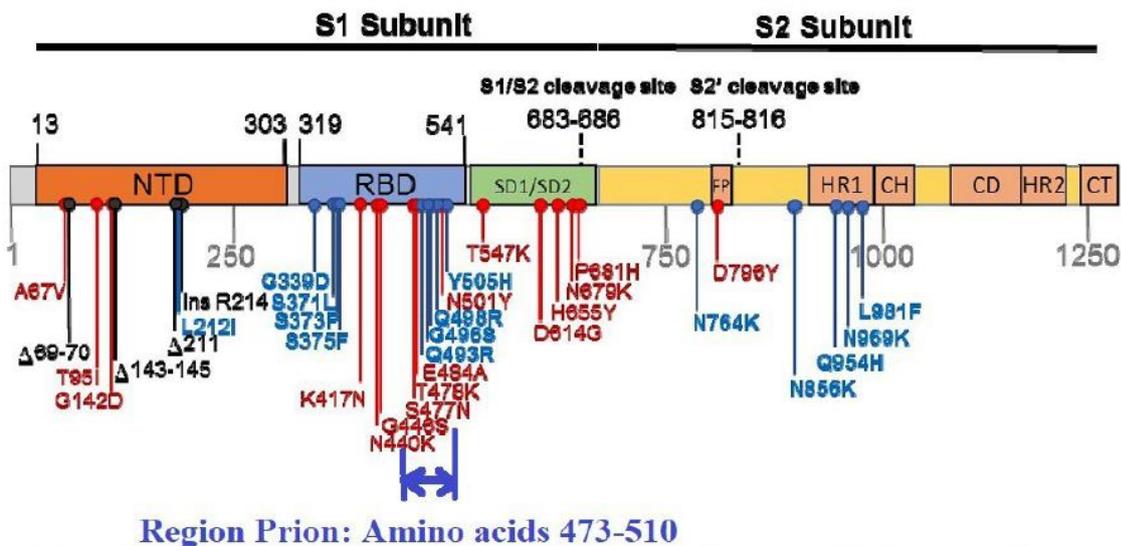


Abbildung 19 zeigt die gefundene Prionensequenz innerhalb des Spike-Proteins innerhalb der blauen Balken (Doppelpfeil) unten: die Region innerhalb der Sequenz des Spike-Proteins in der die Aminosäuresequenz mit dem „Master-Motiv“ von Prionen übereinstimmt. (Q: Abbildung 19 aus Preprint: [HIV MAN-MANIPULATED CORONAVIRUS GENOME EVOLUTION TRENDS – ScienceOpen](#))

2.1.2.5. Rezeptorbindedomänen im Spike-Molekül. Rezeptoren auf Zelloberflächen spielen eine entscheidende Rolle für den Tropismus und die Pathogenität von Viren. Je mehr verschiedene Rezeptoren ein Virus zum Andocken und Eindringen in die Zelle verwenden kann, umso mehr Gewebearten (und Organe) kann das Virus befallen um sich darin zu vermehren. Das Spike-Protein der Corona Viren ist praktisch der Schlüssel, auf dem dann die Bindepartner („Rezeptorbindedomänen“ RBD) zu verschiedenen Rezeptoren auf menschlichen Zellen (dem „Schloss“) codiert sind.

Einschub fürs Verständnis: Vergleichbar wäre das mit einem Sicherheitsschlüssel, auf dem kleine „Knöpfchen“ oder Vertiefungen die Schließfunktion zu verschwinden Schlössern erlauben.

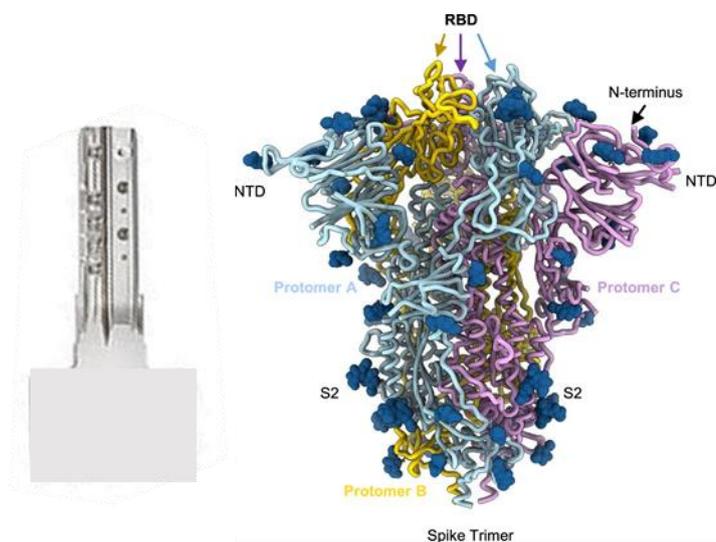


Abbildung 20 zur Funktion der Rezeptorbindedomänen im Vergleich mit einem Sicherheitsschlüssel. Das gesamte Protein (Schlüssel) hat an seiner Oberfläche die Aminosäuremuster (Rezeptorbindedomänen; RBD), mit denen es zu einzelnen Rezeptoren binden kann.

Bei dem Spike-Protein von SARS-CoV-2 wurden neben der vielfach bekannten Haupt-Bindedomäne (Andockstelle) an den ACE2-Rezeptor noch weitere Bindemöglichkeiten gefunden (Gu Y 2021), welche exklusiv nur bei SARS-CoV-2 vorkommen und z.B. nicht bei SARS und MERS (Abbildung 18).

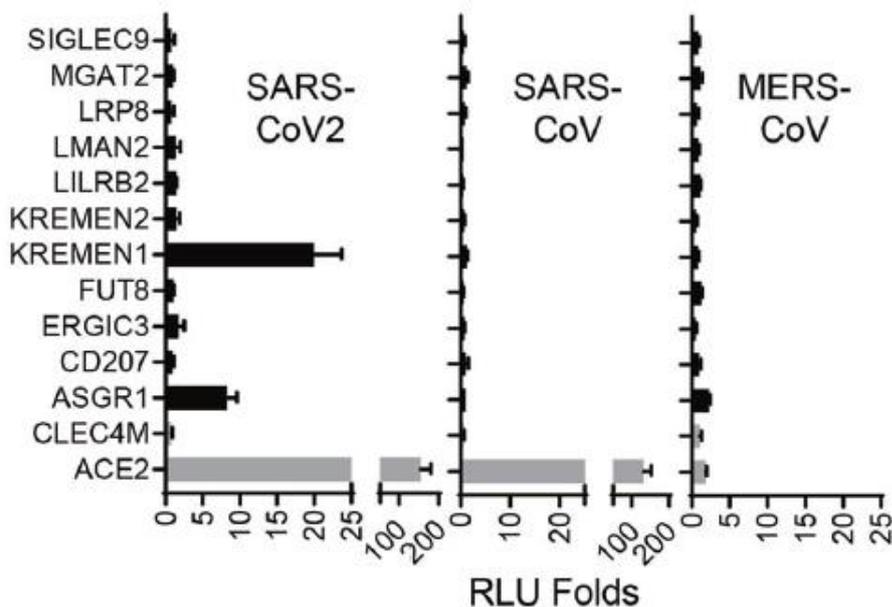


Abbildung 21 der ungewöhnlichen Rezeptorbindestellen, Abbildung 2a aus Gu Y 2021: Mögliche Rezeptoren für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 im Vergleich zu SARS und MERS. Je größer der Balken, desto besser kann das Spike-Protein an diesen Rezeptor binden. Der Hauptrezeptor ist ACE2, aber auch die beiden Rezeptoren KREMEN1 und ASGR1 werden sehr effektiv gebunden.

Hierbei sind vor allem die beiden Rezeptoren KREMEN1 und ASGR1 auffällig effektiv in Bindung zum Spike-Protein. KREMEN1 ist ein Rezeptor, der bei Aktivierung in der Signalkaskade des gesteuerten Zelltods (Apoptose) involviert ist. Dieser Rezeptor wird von einer anderen Virusgruppe, den Enteroviren, als Hauptrezeptor verwendet. KREMEN-1 kommt als normaler Rezeptor in sehr vielen Geweben des Körpers, vor allem auf endokrinen Drüsen und im Darm vor, aber auch auf Muskelzellen, im Gehirn und im Knochenmark.

ASGR1 wird vom Hepatitis C Virus verwendet um in Leberzellen einzudringen und wird praktisch ausschließlich in der Leber gefunden. Durch Nutzung von ASGR1 kann das Spike sehr effektiv an Leberzellen binden.

Durch Nutzung dieser beiden zusätzlichen Rezeptoren kann das SARS-CoV-2 über Spike-Bindung eine deutlich größere Bandbreite an Zellarten befallen, als wenn es wie SARS nur den ACE2 Rezeptor nutzen würde. Der ACE2 Rezeptor findet sich vor allem auf Zellen der Blutgefäße (Endothelien) und auf Epithelien der Atemwege und des Magen-Darmtrakts. ACE2 findet sich allerdings auch in den Nieren und der Bauchspeicheldrüse sowie in Hoden und Ovarien.

Mithilfe der drei Rezeptoren kann das Spike-Protein von SARS-CoV2 praktisch an alle Organe im Körper binden und damit auch dem Virus dort Zutritt verschaffen bzw. als Impf-Spike über die Rezeptoren die Zellen beeinflussen (siehe 2.2. Besondere Wirkung Spike im Körper).

Weitere Bindepartner für das Spike-Protein sind in einer Übersichtsarbeit (Suprewicz L 2023) dargestellt. In diesem Artikel geht es um Schäden am Gehirn (siehe auch Punkt 2.2.2.3.) und der Fokus liegt auf Bindepartnern an der Blut-Hirnschranke und auf Nervenzellen. Auch hier ist zu beachten, dass die Schadmechanismen des Spikes (und der durch Furin-Spaltung abgetrennten S1 Untereinheit) anhand der Virusinfektion mit SARS-coV-2 diskutiert werden. Da die aufgrund der genetischen Impfung im Körper großflächig gebildeten Spike-Proteine sequenzidentisch mit den viralen Spike-Proteinen sind (inklusive der Furin-Spaltstelle, welche trotz der beiden Prolinmutationen im Körper aktiv ist), steht zu erwarten, dass sie dieselben Mechanismen auslösen.

Bedeutet: Das Spike- Protein von SARS-CoV-2 (und identisch das aus den genetischen Impfungen) hat sehr viele zelluläre und extrazelluläre Bindepartner über den ACE2-Rezeptor hinaus. Diese Bindepartner sind vor allem mit Gefäßschäden, einer verstärkten Blutgerinnung (Thrombosebildung), dem Zutritt zum Gehirn über die Blut-Hirnschranke und mit starken Entzündungen (auch im Gehirn) in Verbindung zu bringen.

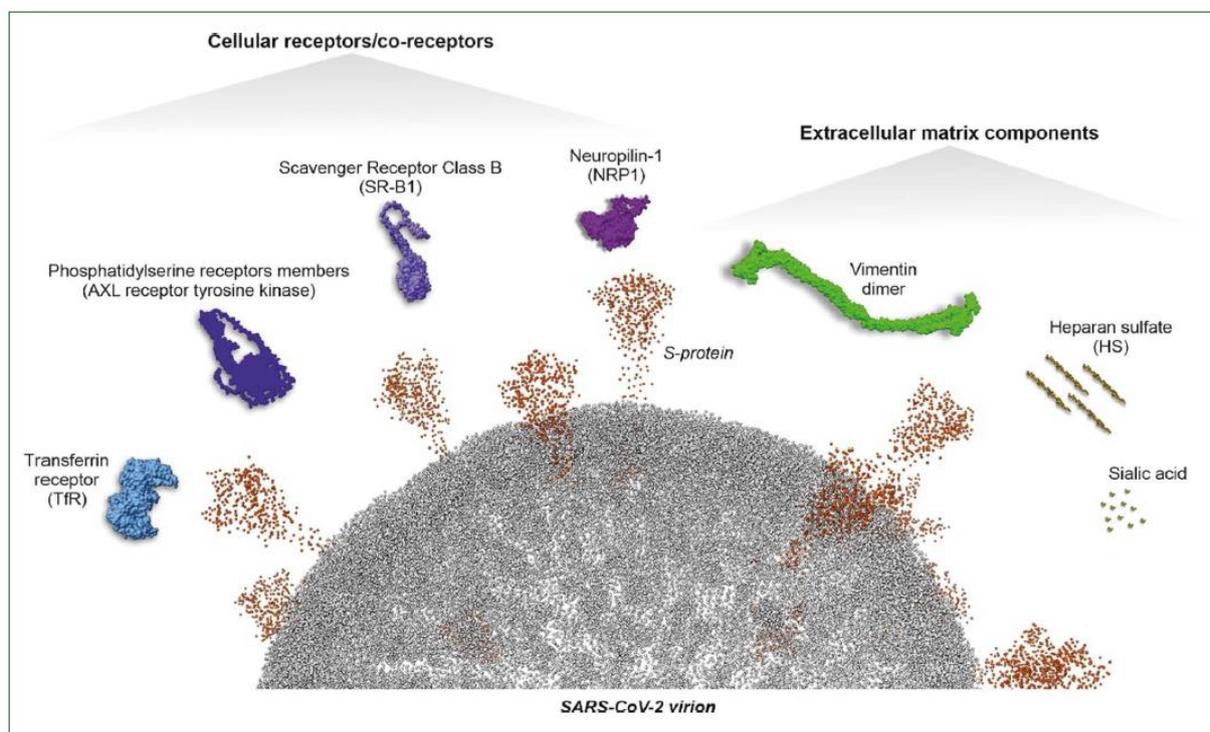


Abbildung 22 zeigt Bindepartner an der Blut-Hirnschranke für das Spike-Protein mit deren Hilfe das Virus (aber auch das Impf-Spike) in das Gehirn gelangen und dort an den Nervenzellen Entzündungen auslösen können. (Q: Abbildung 2 aus Suprewicz L, 2023)

2.1.2.6. Zusammenfassend zum Aufbau des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 (Original Wuhan Variante, entsprechend dem in den genetischen Impfstoffen codierten Spike) ist mit Hinblick auf die Wirkung festzuhalten:

In diesem Molekül findet sich zum einen eine auffälligen Furin-Spaltstelle, welche dazu führt, dass dieses Spike, anders als z.B. von SARS-1 und MERS, durch zelleigene Enzyme in eine lösliche (und damit im Körper verbreitbare) S1 Untereinheit und eine membrangebundene S2 Untereinheit gespalten werden kann. Die S1 Untereinheit ist ein Rezeptormolekül, welches neben dem bekannten ACE2-

Rezeptor eine Vielzahl von verschiedensten Andockstellen auf Zellen nutzen kann und eine Heparin-Bindestelle aufweist, was einen Eingriff in die Blutgerinnung bedingen kann. An mehreren Stellen ist seitens der Aminosäurestruktur und der räumlichen Anordnung der Aminosäuren an der Oberfläche starke Ähnlichkeiten mit neurotoxischen Peptiden (kurze Eiweißstückchen) und einer Prionen-Eigenschaft auf. Die auf der Zelloberfläche nach der Aufspaltung verbleibende S2 Untereinheit hat fusionierende Eigenschaften, kann folglich benachbarte Zellmembranen verschmelzen lassen und damit die individuelle Integrität einzelner Zellen zerstören.

2.2. Besondere Wirkungen des Spike-Proteins im Körper

Aus Wikipedia:

Das Spike-Glykoprotein trägt zur Pathogenese der Covid-19 Krankheit durch verschiedene Mechanismen bei:

- Die Bindung zum ACE2 Rezeptor kann zur Deregulierung der Funktionen dieses Enzyms in mehreren Organen führen, darunter in den Lungen, den Gefäßen, dem Herzen, den Nieren, dem Darm und dem Gehirn. Viele Symptome und Folgen von Covid-19 können durch diese Deregulierung verstanden werden.^[39]
- Unter anderen Mechanismen, die zur Deregulierung der Blutgerinnungsmechanismen in den Gefäßen durch SARS-CoV-2 führen können, steht auch der direkte oder indirekte Einfluss des S1-Bereichs des Spike-Glykoproteins auf Rezeptoren und andere Strukturen der Blutgefäße.^{[40][41]}
- Das Spike-Glykoprotein kann sich auch zu anderen Rezeptoren binden und dadurch zur Deregulierung weiterer Funktionen führen.^[42]

Anmerkung: ACE2 ist ein Enzym, das Angiotensin-Converting Enzyme 2.

2.2.1. Die S2 Untereinheit löst Zellfusionen aus

Durch Abtrennung der S1 Untereinheit des Spike-Proteins an der sehr effektiven Furin-Spaltstelle wird die S2 Untereinheit aktiviert, um Zellmembranen zu verbinden (fusionieren). Über diesen Mechanismus werden im Falle einer Virusinfektion die SARS-CoV-2 Viren in die Zellen aufgenommen und zwischen Zellen weitergegeben. Unabhängig vom Virus kann das Spike alleine eine Verschmelzung von Zellen auslösen, wodurch sich sogenannte Syncytien bilden (Abbildung 20). Syncytien sind mehrere miteinander verschmolzene Zellen ohne Trennwände mit mehreren Zellkernen, welche üblicherweise dadurch dysfunktional werden. Physiologisch kommen Syncytien beim Menschen nur in der Plazenta vor und in der Quergestreiften Skelettmuskulatur, pathologisch bei verschiedenen Virusinfekten und eben bei SARS-CoV-2. Gerade das Spike-Protein von SARS-Cov-2 ist mit seiner S2 Untereinheit extrem „fusiogenic“ („SARS-CoV-2 S protein showed a remarkable fusogenic activity“ (Theuerkauf SA, 2021). Zum Nachweis dieser sehr effektiven fusionierenden Eigenschaft des Spike-Proteins wurden von der Arbeitsgruppe des Paul-Ehrlich-Instituts Zellkulturexperimente durchgeführt, bei denen das Spike-Gen mittels Transfektion eines Spike-codierenden Plasmids in Zellen eingebracht wurde. Ein Vorgehen, welches vergleichbar ist mit dem Grundmechanismus der gentechnischen

Impfstoffe. Die so transfizierten Zellen bildeten daraufhin das Spike-Protein. In den Spike-bildenden Zellkulturen zeigte sich eine extreme Syncytienbildung. Diese passt zu der besonderen Pathologie in SARS-Cov-2 befallenen Lungen, wo ebenfalls Syncytien beobachtet wurden. Diese außergewöhnliche Syncytienbildung ist ein Alleinstellungsmerkmal des SARS-CoV-2 Virus. („*Syncytia formation has recently been described as main and unique lung pathology in patients affected with COVID-19 in an occurrence not seen in other lung infections before.*“ Theuerkauf SA, 2021). Unabhängig vom Virusinfekt reicht das in Zellen produzierte SARS-CoV-2 Spike-Protein alleine aus, um Zellfusionen auszulösen, ein erhebliches Gefahrenpotential der genetischen Impfstoffe. Diese Fusionseigenschaften können laut Publikation aus dem PAI (Theuerkauf SA 2021) nur schwer durch spezifische neutralisierende Antikörper verhindert werden („*This suggests that cell fusion is not only proceeding with minimal amounts of S protein but also difficult to access for neutralizing antibodies.*“). Aufgrund der Befunde in dieser Publikation aus dem PAI ist es sehr wahrscheinlich, dass auch das Spike, welches im Körper aufgrund der genetischen Impfungen gebildet wird, analog zu den Zellkulturen eine erhebliche Syncytienbildungseigenschaft aufweist und diese selbst bei hoher Antikörperbildung gegen das Spike nicht verhindert werden kann.

Anmerkung: diese Publikation stammt aus dem Paul-Ehrlich Institut (PAI) mit dem damaligen Leiter Klaus Cichutek als einem der Autoren, d.h. das PAI wusste schon sehr früh um diese Problematik der Syncytienbildung selbst durch „*low levels of S protein*“.

Sehr gut zusammengefasst ist die Problematik der Syncytienbildung durch das Spike-Protein hier: [Coronavirus lässt unsere Zellen verschmelzen - Spike-Protein von SARS-CoV-2 löst Zellfusionen auch bei nicht-infizierten Zellen aus - scinexx.de](https://www.scinexx.de/Coronavirus-laesst-unsere-Zellen-verschmelzen-Spike-Protein-von-SARS-CoV-2-loest-Zellfusionen-auch-bei-nicht-infizierten-Zellen-aus) .

Dass die Syncytienbildung neben der Störung der Funktion der betroffenen Zellen auch durch Verschmelzung und Abtötung von Lymphozyten mit den Syncytien (Abbildung 20) zu einer Immunschwäche beitragen kann, wurde schon früh in einer Arbeit aus China diskutiert (Zhang Z 2021).

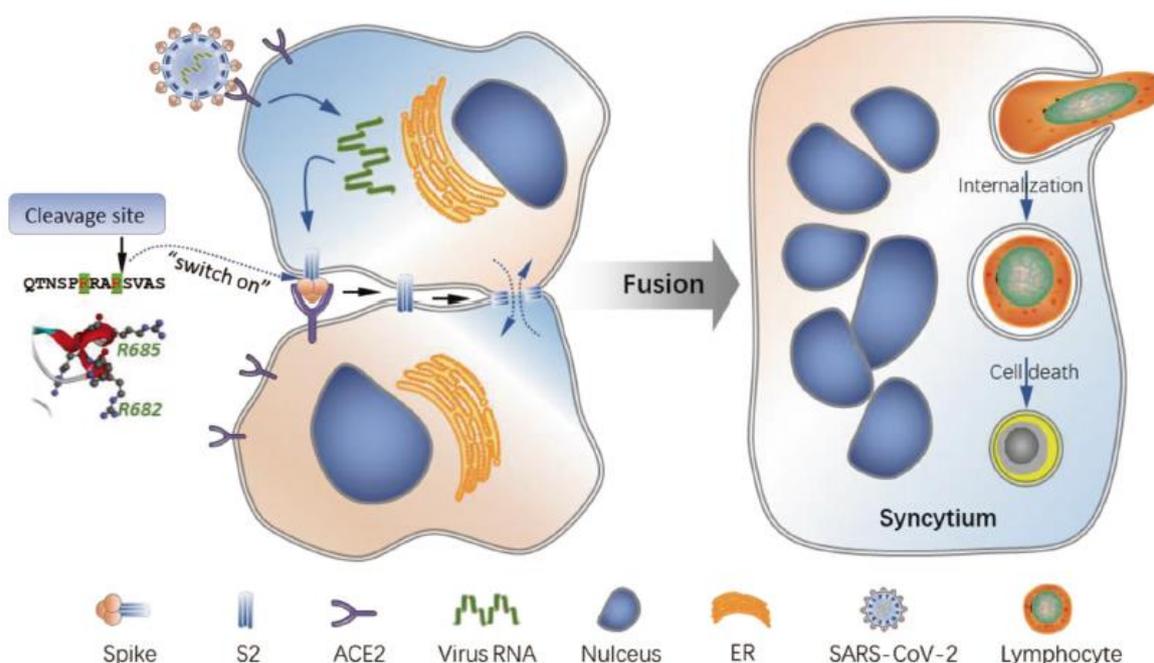


Abbildung 23 zeigt die Syncytienbildung durch die S2 Untereinheit des Spike Proteins (links) und den Mechanismus über den die Syncytien Lymphozyten internalisieren und dann abtöten können (rechts). Hierdurch kann durch das Spike-Protein eine Reduktion von Lymphozyten (Lymphozytopenie) und damit eine allgemeine Immunschwäche forciert werden. (Q: Abbildung 5 aus Zhang Z 2021)

2.2.2. Die S1 Untereinheit kann sich im ganzen Körper verteilen und lange persistieren

Durch die bereits mehrfach beschriebene Furin-Spaltung kann sich die S1 Untereinheit des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 und damit auch das Spike, welches durch die genetischen Impfungen im Körper gebildet werden, von den transfizierten Zellen abgelöst werden und sich im Körper verbreiten. So kann sich die S1 Untereinheit über ihre ACE2-Rezeptorbindestelle vor allem an den Wandzellen der Blutgefäße (Endothelien) in allen Organen einschließlich im Gehirn (S1 ist sogar in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu überwinden) binden. Das S1 des Spikes wird entsprechend bei Organschäden sowohl nach schweren Covid-19 Erkrankungen („LongCovid“) als auch nach genetischen Impfungen („PostVac“) regelmäßig mit verschiedenen Methoden vor allem im Bereich der Kapillaren nachgewiesen (Abbildung 21 B-D). Eigene Färbungen zeigen, dass selbst kleine Blutgefäße in Plazenten von frisch geimpften Schwangeren (2. oder 3. Trimester) in einzelnen Fällen das Spike-Protein deutlich anfärbbar bilden (Siehe Abbildung 21 A). In einer Studie (Publikation in Vorbereitung) fanden sich von 92 untersuchten Plazenten geimpfter Frauen immerhin 28 mit eindeutigen Spike-Nachweis (ohne Nukleocapsid-Nachweis, also Ausschluss einer Infektion mit dem Virus). Dies spricht dafür, dass sich die genetische Impfung oder zumindest das Spike-Protein über die Plazentaschranke auch zum ungeborenen Kind bewegen kann. Aber auch an andere Zellen kann die S1 Untereinheit mithilfe der verschiedenen Rezeptorbindestellen andocken und oft auch in diese aufgenommen werden. So konnte in einer Studie aus den USA (Patterson BK 2022) die S1 Untereinheit in Makrophagen von Patienten bis zu 15 Monate nach einer Virusinfektion nachgewiesen werden, und zwar ohne persistierendes Virus (*„It is important to note that the S1 protein detected in these patients appears to be retained from prior infection or phagocytosis of infected cells undergoing apoptosis and is not the result of persistent viral replication.“*) Dieser erstaunlich lange Zeitraum spricht entweder dafür, dass das Spike-Protein erstaunlich langlebig zu sein scheint, oder dass es im Körper nachgebildet wird. Über den Impfstatus der betreffenden Personen war in der Publikation nichts bekannt.

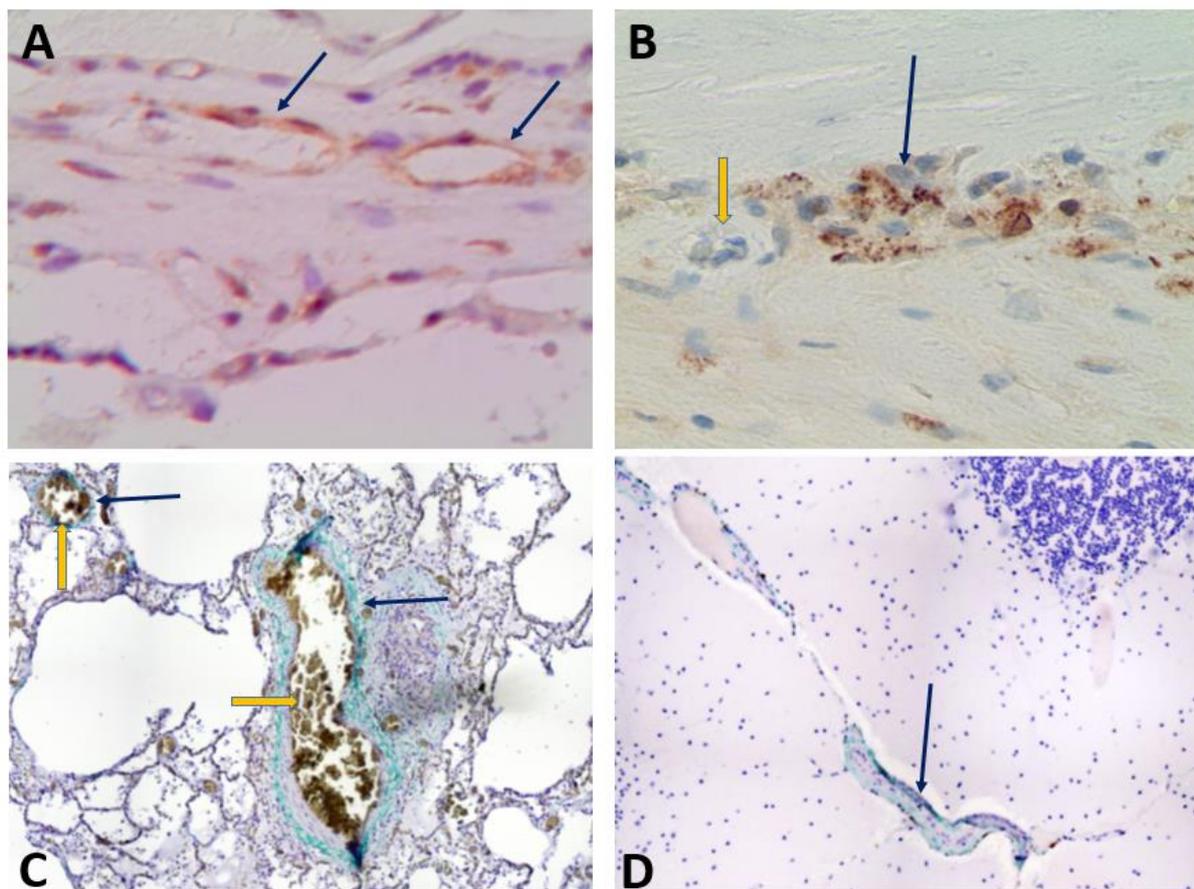


Abbildung 24: Spikefärbung an Blutgefäßen von A) Plazenta einer in der Schwangerschaftswoche 37 mit Comirnaty geimpften (3. Dosis) Frau. Die Färbung wurde nach der Geburt des Kindes in der 40. Schwangerschaftswoche gefärbt. Es zeigt sich eine deutliche Positivität für das Spike-Protein der Gefäßwände (Endothelien, Pfeile, braun gefärbt) in einer reifen Plazentazotte (auf der kindlichen Seite der Plazenta). B) Gefäßwand einer großen Kapillararterie (Herzkranzgefäß) eines akut mit Herzstillstand verstorbenen Patienten. Hier sind die Bereiche um die kleinen Blutgefäße (Vasa vasorum externa), welche die Muskel-Wand der rechten Herzkranzarterie (Arteria coronaria dextra) versorgen eindeutig Spike-positiv. (Positiv sind Endothelzellen und Makrophagen in braun). Der gelbe Pfeil zeigt auf das Lumen eines kleinen Gefäßes mit einem Mikrothrombus. C) Spike-Nachweis (hier grün) in der Adventitia einer kleinen Lungenarterie (Pfeil) mit Resten eines Thrombus (braun im Lumen, gelber Pfeil); D) Spike-Nachweis in der Wand eines Blutgefäßes im Kleinhirn. In allen Fällen war eine Gegenfärbung mit Antikörpern gegen das Nukleokapsid-Protein (als Nachweis einer Virus-Infektion) negativ. Quellen: A) U. Kämmerer, Frauenklinik Würzburg; B) M. Mörz, Institut für Pathologie „Georg Schmorl“ Dresden Friedrichstadt. C+D) V. Schmidt-Krüger, Labor Inmodia GmbH (über MWGFD)

2.2.2.1. Die S1 Untereinheit löst Entzündungen in Makrophagen aus

Anhand von Zellkulturen an Mäuse- und humanen Makrophagen konnte gezeigt werden, dass eine rekombinante (also künstlich hergestellte) S1 Untereinheit des SARS-CoV-2 Spike Proteins dosisabhängig die Makrophagen zur Bildung von typischen entzündungsfördernden Botenstoffen (Zytokine) anregt (Shirato K 2021; Chiok K, 2023). Hierbei scheint ein wesentlicher Einfluss die Interaktion der S1 Untereinheit mit einem speziellen Pro-Inflammatorischen Rezeptor, dem TLR4

verantwortlich zu sein. (Anmerkung: es gibt viele verschiedene TLRs, im Rahmen der Diskussion um die deimmunisierende modRNA – Punkt 1.4.3.- spielt eine hemmende Interaktion mit den TLRs 7 und 8 eine Rolle, dies ist zu unterscheiden von TLR4).

Zum Verständnis: Wegen der prinzipiell identischen Mechanismen der Spike-Bildung in Zellen sowohl nach einem Infekt mit SARS-CoV-2 im Rahmen dessen Vermehrung innerhalb einer infizierten Zelle als auch nach einer Transfektion mit der Geninformation für das Spike-Protein mittels genetischer Impfstoffe, können die Erkenntnisse zur Wirkung des viralen Spikes (Infektion) direkt auf die Wirkungen des Impf-Spikes (Transfektion) übertragen werden.

Wie in der Abbildung 21 (aus Chiok K 2023) skizziert: es macht keinen Unterschied, ob die entzündungsfördernde S1 Untereinheit über das Virus im Rahmen eines Infektes oder als Bestandteil des Impf-Spikes im Körper zirkuliert. Diese praktisch identischen Mechanismen machen es oft schwierig, zwischen Long-Covid und Post-Vac zu differenzieren.

Die Tatsache, dass sich der Virusinfekt (typisches respiratorisches Virus) jedoch meist nur auf oberflächlichen Schleimhautzellen abspielt und daher nur wenig lösliches Spike in die Zirkulation gelangt, so ist bei der genetischen Impfung mit anschließender Transfektion eine enorme Menge an gebildetem Spike nachweisbar und es sind deutlich ausgeprägtere Effekte zu erwarten.

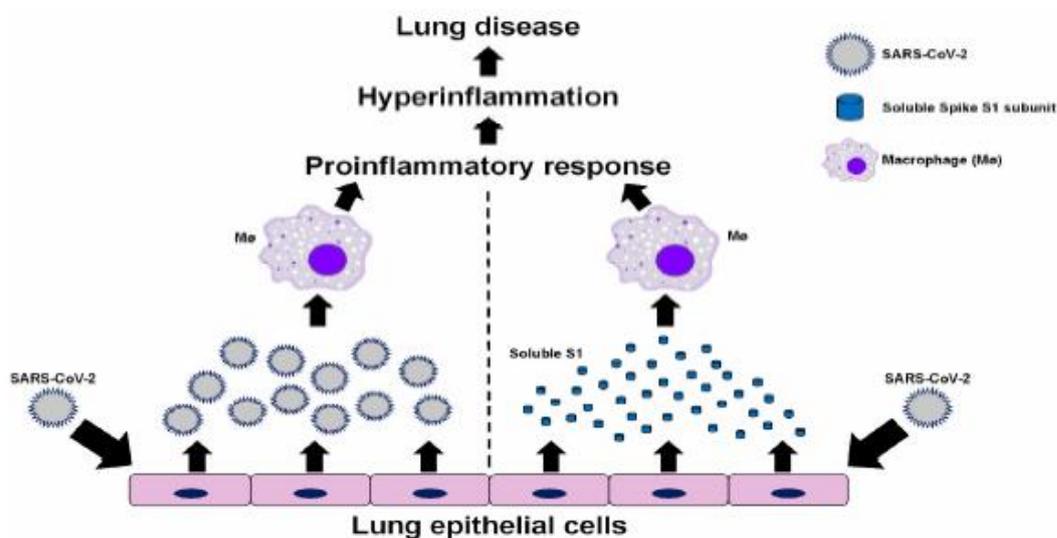


Abbildung 25: Skizze zum Zusammenhang zwischen Spike und Entzündungen zeigt, dass sowohl der Virusinfekt als auch die genetische Impfung über das S1 des Spike-Proteins Makrophagen zu einer Entzündungsreaktion anregen, welche dann zu einer Lungenerkrankung führen kann. (Q: Abbildung 4 aus Chiok K 2023)

Werden Makrophagen durch die S1 Untereinheit entzündungsfördernd aktiviert, kann das an allen Geweben und Organen zu Entzündungen führen, da Makrophagen überall im Körper vorkommen. Die beiden am häufigsten vom der S1 Untereinheit infolge der genetischen Impfung betroffenen Gewebestrukturen mit Auswirkungen auf die häufigen Symptome Vaskulitis/Thrombosen und neurologische Schäden sind im Körper die Zellen der Blutgefäßwände (Endothelien) und die

Nervenzellen (Neuronen). Die Endothelien werden nicht nur direkt durch das Spike betroffen, sondern offensichtlich steigern Makrophagen, welche durch die S1 Untereinheit aktiviert wurden, die Empfindlichkeit der Gefäßwände, auf das Spike-S1 Protein mit einer thrombosefördernden Entzündung zu reagieren („[...] our findings highlight the relevance of innate immune cells in the spike-dependent induction of a pro-coagulative phenotype in the endothelium and provide a pathogenetic model for endothelial dysfunction in COVID-19 based on a crosstalk between immune and endothelial cells, both targets of the spike S1 protein.“ Rotoli BM 2021).

Auch in allen anderen Zelltypen kann das Spike-Protein und vor allem die S1 Untereinheit pro-inflammatorische Schäden auslösen. Hier sollen aber im Folgenden nur die Endothelschäden und die Auswirkung auf das Nervensystem diskutiert werden, da diese im Vordergrund der Spike-induzierten Schäden stehen, welche Patienten unter Post-Vac Problematiken leiden lassen.

2.2.2.2. S1 als Ursache von Gefäßentzündungen und –schäden

Zum Verständnis: Die meisten publizierten Arbeiten zu dem Thema Sars-CoV-2 Spike-Protein und Gefäßschäden werden zur Erklärung für die beobachteten Gefäßschäden und Thrombosen infolge der eigentlichen Virusinfektion diskutiert. Die zugrundeliegenden Experimente wurden jedoch mit rekombinantem (also gentechnisch hergestelltem) Spike-Protein oder seinen Untereinheiten (nicht jedoch mit dem Virus selbst) durchgeführt. Da auch im Menschen nach genetischer Impfung im Körper das rekombinante Spike-Protein entsteht und dessen abgetrennte S1-Untereinheit, können die experimentellen Daten entsprechend auf die Auswirkung des „impf-induzierten“ Spike-Proteins übertragen werden.

In einem Mausmodell wurden Mechanismen untersucht, welche die Gefäßschäden, die auch bei Menschen infolge einer schweren COVID-19 Erkrankung oder auch bei Impfschäden beobachtet werden, erklären können. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass die S1-Untereinheit des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 allein, ohne das infektiöse Virus, in der Lage ist Entzündungsmechanismen auszulösen:

(Nuovo GJ 2020) „In sum, the data presented indicates that the full-length S1 subunit of the spike protein of SARS-CoV-2 alone is capable, without the infectious virus, of inducing systemic microendothelial cell damage in mice with a cognate pattern of complement activation and increased cytokine expression and the concomitant thromboses/hypercoagulable state. This disease pattern strongly parallels the extra-pulmonary manifestations of severe human COVID-19 and suggests that the latter may not represent systemic infectious virus. “

Übersetzt: „Zusammenfassend deuten die vorgelegten Daten darauf hin, dass die S1-Untereinheit des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 allein, ohne das infektiöse Virus, in der Lage ist, bei Mäusen eine systemische Schädigung der Mikroendothelzellen mit einem entsprechenden Muster von Komplementaktivierung und erhöhter Zytokinexpression und den damit einhergehenden Thrombosen/hyperkoagulablen Zuständen hervorzurufen. Dieses Krankheitsbild weist starke Parallelen zu den extra-pulmonalen Manifestationen schwerer menschlicher COVID-19-Erkrankungen auf und deutet darauf hin, dass es sich bei Letzteren möglicherweise nicht um systemische infektiöse Viren handelt.

Die Bindung der S1-Untereinheit an Endothelzellen kann nicht nur über den ACE2-Rezeptor erfolgen, sondern auch über einen weiteren Faktor, das sogenannte P-Selektin. Dieses P-Selektin findet sich auch auf Blutplättchen (Thrombozyten) und in einer Arbeit aus China (Wang C 2024). Damit wird der zugrundeliegende Mechanismus der Thrombozyten-Aktivierung und Gefäßzellenentzündung durch die S1 Untereinheit des SARS-CoV-2 Spike Proteins erklärt (Abbildung 22). Aktivierte Thrombozyten in Kombination mit einer Entzündung (und dadurch Fehlfunktion) der Gefäßwände (Endothelzellen) führen zu Thrombosen. („*Platelet activation and endothelial dysfunction are the critical events in the pathogenesis of vascular thrombosis*“). Durch viele kleine Thrombosen werden die Blutplättchen aufgebraucht und stehen im Rahmen der dadurch ausgelösten Thrombozytopenie nicht mehr zur Blutstillung zur Verfügung. Diese Thrombozytopenie infolge der Thrombosen kann dazu führen, dass an nicht-verschlossenen Gefäßen selbst bei kleineren Verletzungen ausgedehnte Blutungen entstehen (entsprechend der Neigung von Patienten, welche Blutverdünner nehmen, sehr große Blutergüsse zu entwickeln).

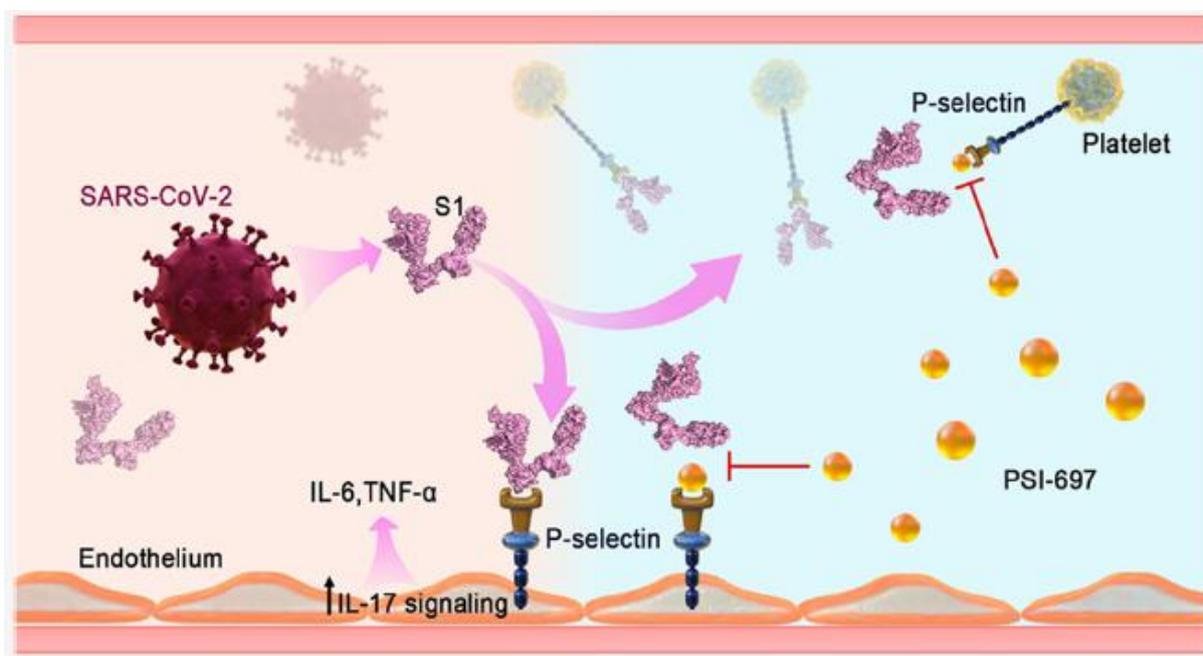


Abbildung 26: Thromboseinduktion über die S1 Untereinheit erfolgt durch Bindung an das P-Selektin. Hier in der Abbildung (Abstract aus Wang C 2024) wird eine Substanz (PSI-697) diskutiert, welche die Bindung von P-Selektin hemmt und damit evtl. als Anti-Thrombosemittel für Spike-induzierte Thrombosen eingesetzt werden könnte.

2.2.2.3. Zusammenfassung Spike und Thrombosen/Embolien durch Gefäßschäden

Dadurch dass das abgespaltene S1 Fragment des gebildeten Spike-Proteins sowohl Thrombozyten aktivieren (verklumpen dadurch schneller), Heparin binden (anti-thrombotische Wirkung wird reduziert) und Gefäßwände entzündlich verändern (an den Entzündungsstellen lagern sich dann Thromben an) kann, trägt es (inzwischen wissenschaftlich anerkannt) wesentlich zur Bildung von Thromben in Kapillaren bei. Dies ist auch mikroskopisch nachweisbar – siehe Fotos in Abbildung 21. Es sei hier auch angemerkt, dass es sich nicht nur um „Ablagerungen“ des Spike-Proteins handelt, denn zusätzlich zu den abgetrennten und im Blutstrom verteilten S1 Protein-Untereinheit verteilen sich auch

die Lipid-Nanopartikel nach der Impfung im ganzen Körper (siehe Punkt 1.4.5.) und können somit überall Zellen transfizieren. Hierbei werden vor allem die ersten Zellen betroffen, auf die diese LNPs treffen, und das sind die Endothelien der Gefäßwände. Infolge der Transfektion der Endothelzellen wird das Spike-Protein auch „vor Ort“, also direkt in den Kapillaren gebildet. Diese lokale Spike-Bildung bedeutet, dass hier durch die Furin-Spaltung (siehe Punkte 2.1.1.; 2.1.2.2.; 2.2.1) die S2 Untereinheit in den Wänden der Endothelzellen zur Syncytienbildung beitragen kann. Ferner können die Endothelien, wie alle Zellarten, welche das Spike auf ihrer Oberfläche exprimieren, von zytotoxischen T-Zellen angegriffen und abgetötet werden (Abbildung 27). Hierdurch entstehen Schadstellen in den Blutgefäßen, welche wiederum die Thrombosebildung fördern. Alles zusammen bedingt eine extrem hohe Gefahr von Thromben, wie sie sowohl bei schweren Covid-19 Erkrankungen und besonders aber infolge genetischer Impfungen gesehen und in den Beipackzetteln inzwischen auch als Nebenwirkungen ausgewiesen werden.

2.2.2.4. S1 Untereinheit ist neuroinflammatorisch und kann im Gehirn ME/CSF auslösen

Da die S1-Untereinheit in der Lage ist, die Blut-Hirnschranke zu überwinden (Frank MG 2021+2024) kann sie auch direkt an die Nervenzellen gelangen und nicht „nur“ die Endothelien der Kapillaren im Gehirn beeinflussen (siehe Abbildung 20D). Inzwischen konnte in Experimenten nachgewiesen werden, dass die S1 Untereinheit (unabhängig vom Virus) extrem entzündungsauslösend ist und damit systemische Entzündungen (Enzephalitis) im Gehirn auslösen kann, wie in einer Publikation aus Dresden beschreiben (Mörz M, 2022). Dadurch kann es prinzipiell u.a. zum Krankheitsbild der ME/CSF kommen, eine häufige Diagnose im Rahmen der Long-Covid und/oder Post-Vac Schädigung.

Diskutiert werden diese Mechanismen in drei aktuellen Arbeiten. Hierbei konzentriert sich die Übersichtsarbeit von Suprewicz L 2023 auf die Mechanismen, mit welchen das Spike-Protein bzw. die S1 Untereinheit desselben die Blut-Hirnschranke binden und überwinden kann, und somit im Falle der Virusinfektion diesem Virus (ungewöhnlich für Coronaviren) den Zugang zum Gehirn ermöglicht und dort über massive Entzündungsreaktionen und Gefäßschäden maßgeblich zu Symptomen wie „*fatigue, dizziness, headache, sleep disorders, malaise, disturbances of memory and mood*“, (Übersetzt: Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Unwohlsein, Gedächtnis- und Stimmungsstörungen) führt, welche häufig von Long-Covid und PostVac Patienten beschrieben werden, und auch bei ME/CSF anderer Ursachen so zu beobachten sind. Aber darüber hinaus kann die Expression von Spike im Gehirn auch zu ernsteren Komplikationen wie Schlaganfällen und Enzephalopathien beitragen („*Damage to the brain vessels mediated by the coronavirus spike protein (S-protein) and overactive immune responses have been identified as leading causes of this condition*“ Übersetzt: Die Schädigung der Hirngefäße durch das Spike-Protein (S-Protein) des Coronavirus und eine überschießende Immunreaktion wurden als Hauptursachen für diese Erkrankung ermittelt). Eine weitere Übersichtsarbeit (Klein RS 2022) bestätigt diese Mechanismen und stellt hierbei ebenfalls die Rolle des Spike-Proteins mit seinen Entzündungs- und Thrombose-fördernden Eigenschaften als zentrales Element von neurologischen Schäden in den Vordergrund, wohingegen echte Virusinfekte im Gehirn als selten beschreiben werden. („*While the development of neurologic diseases during acute COVID-19 is rarely associated with evidence of viral neuroinvasion, new evidence suggests SARS-CoV-2 Spike (S) protein exhibits direct inflammatory and pro-coagulation effects. This, in conjunction with immune dysregulation resulting in cytokine release syndrome (CRS) may result in acute cerebrovascular*

or neuroinflammatory diseases.“ (Übersetzt: Während die Entwicklung neurologischer Erkrankungen bei akutem COVID-19 nur selten mit Hinweisen auf eine virale Neuroinvasion einhergeht, deuten neue Erkenntnisse darauf hin, dass das SARS-CoV-2 Spike (S)-Protein direkte entzündliche und gerinnungsfördernde Wirkungen aufweist. Dies kann in Verbindung mit einer Dysregulation des Immunsystems, die zu einem Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) führt, zu akuten zerebrovaskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen führen.

Eine frühere Übersichtsarbeit (Theoharides TC 2022) äußert den Verdacht, dass die typischen Symptome von Long Covid (damals gab es noch kein Post-Vac) an eine „antigen persistence“ also der langanhaltenden Gegenwart des Spike-Antigens gekoppelt sind. Die Summe der dadurch ausgelösten Neuro-Entzündung, der beschädigten Blutgefäße und Hirnzellen beschreibt der Autor als „Autoimmunität des Gehirns und schließt den Artikel mit der Aufforderung, die mit Spikes verbundenen schädlichen Auswirkungen insbesondere auf das Gehirn und ihren möglichen Beitrag zur Entwicklung von Langzeit-COVID zu begrenzen oder zu verhindern.

3. Störung des Immunsystems an mehreren zentralen Stellen

3.1. Zusammenhang zwischen genetischen Impfungen und Infektionen

Zunehmend häufen sich die Beobachtungen, dass Menschen nach genetischer Impfung eine erhöhte Anfälligkeit für typische Erkrankungen haben, welche als Zeichen einer allgemeinen Immunsuppression gewertet werden können. Dazu zählt eine Reaktivierung von Herpesviren, besonders des Varizella-Zoster Virus (Windpockenvirus), was sich in Form der Gürtelrose bemerkbar macht. Aber auch eine vermehrte Anfälligkeit für langanhaltende virale und bakterielle Infekte oder sogar Einzeller wie Mycoplasmen. Derzeit ist eine ungewöhnliche Häufung von Lungenentzündungen durch Mycoplasmen zu beobachten, was für eine schlechte Immunlage der Betroffenen spricht, denn nur dann kann sich dieser intrazelluläre Parasit in der Bevölkerung gut ausbreiten.

In einem Brief an den Editor der Zeitung „Virology Journal“ (Yamamoto K 2022) fasst der Autor die bereits 2022 bekannten Aspekte einer möglichen Immunsuppression durch genetische RNA-Impfstoffe wie Comirnaty wie folgt (mit Zitierung der Literatur, hier in der Übersetzung weggelassen – siehe Original) zusammen:

*„Einige Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen COVID-19-Vakzinen und der Reaktivierung der Gürtelrose verursachenden Virus hin. Dieser Zustand wird manchmal als Vakzine-erworbenes Immunschwächesyndrom bezeichnet [....] **Die Abnahme der Immunität wird durch mehrere Faktoren verursacht.** Erstens wird N1-Methylpseudouridin als Ersatz für Uracil im genetischen Code verwendet. Das veränderte Protein kann die Aktivierung von regulatorischen T-Zellen auslösen, was zu einer verminderten zellulären Immunität führt. Dabei zerfallen die Spike-Proteine nicht sofort nach der Verabreichung von mRNA-Impfstoffen. Die auf Exosomen vorhandenen Spike-Proteine zirkulieren mehr als 4 Monate lang im Körper. Darüber hinaus haben In-vivo-Studien gezeigt, dass sich Lipid-Nanopartikel (LNP) in der Leber, der Milz, den Nebennieren und den Eierstöcken anreichern. LNP-verkapselte mRNA ist stark entzündlich. Neu gebildete Antikörper des Spike-Proteins schädigen die Zellen und Gewebe, die für die Produktion von Spike-Proteinen vorgesehen sind, und vaskuläre Endothelzellen werden durch Spike-Proteine im Blutstrom geschädigt; dies kann die Organe des*

Immunsystems wie die Nebenniere schädigen. Außerdem kann es zu einer antikörperabhängigen Verstärkung kommen, bei der infektionsverstärkende Antikörper die Wirkung neutralisierender Antikörper bei der Verhinderung von Infektionen abschwächen“

3.1.1. Je mehr genetische Impfungen, desto mehr Covid-19 Erkrankungen. In einer großen Studie an über 50.000 Angestellten der Cleveland-Klinik (Shrestha NK 2023) wurde der Zusammenhang zwischen genetischen Impfungen (87% Comirnaty von Pfizer, 13% Spikevax von Moderna) gegen Covid-19 und dem Erkrankungsrisiko untersucht. Das ernüchternde Fazit lautete, dass die Gefahr an Covid-19 zu erkranken, mit der Anzahl der Impfungen stieg („*The risk of COVID-19 also increased with time since the most recent prior COVID-19 episode and with the number of vaccine doses previously received.*“) Sehr gut ist der Zusammenhang in der Abbildung 2 der Arbeit zu sehen, in der eindeutig das kumulative Risiko an Covid-19 zu erkranken mit jeder Impfdosis steigt. Am stärksten ist der Anstieg zwischen den nicht gegen SARS-coV-2 geimpften Mitarbeitern und denen mit einer Impfung, so dass bereits ab der ersten Spritze von einer gesteigerten (genau anders als mit einer Impfung zu erwartenden) Anfälligkeit für die Krankheit, gegen welche die Impfung eigentlich schützen sollte.

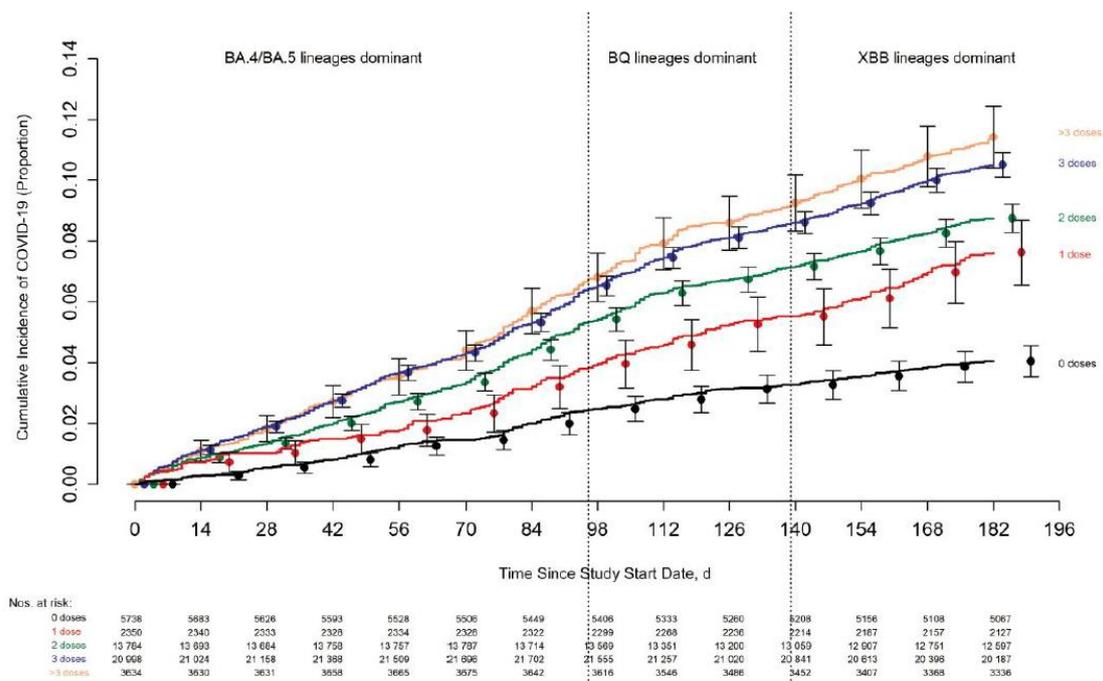


Figure 2. Cumulative incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for study participants stratified by the number of COVID-19 vaccine doses previously received. Day 0 was 12 September 2022, the date the bivalent vaccine was first offered to employees. Point estimates and 95% confidence intervals are jittered along the x-axis to improve visibility.

Abbildung 27 zum steigende Risiko einer Covid-19 Erkrankung nach Impfungen. Daten aus der großen Studie der Cleveland-Klinik zeigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen den genetischen Impfungen und der kumulativen Anfälligkeit an Covid-29 zu erkranken. Je mehr Impfungen, umso größer ist die Gefahr, an Covid-19 zu erkranken (Q: Shrestha NK 2023, Abbildung 2).

Diese Daten aus den USA mit Comirnaty von Pfizer passen zur Beobachtung der steigenden „Impfdurchbrüche“ auch mit dem in Deutschland verfügbaren (identischen) Comirnaty von BioNTech und sprechen für eine negative Auswirkung auf die Immunlage durch die genetischen RNA-Impfungen.

Im „Supplemental material“ einer Studie aus Holland (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933021924000278?via%3Dihub#s0115>) wird sehr gut der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfungen (in Holland überwiegend Comirnaty) mit der Rate der folgenden SARS-CoV-2 Infektionen illustriert:

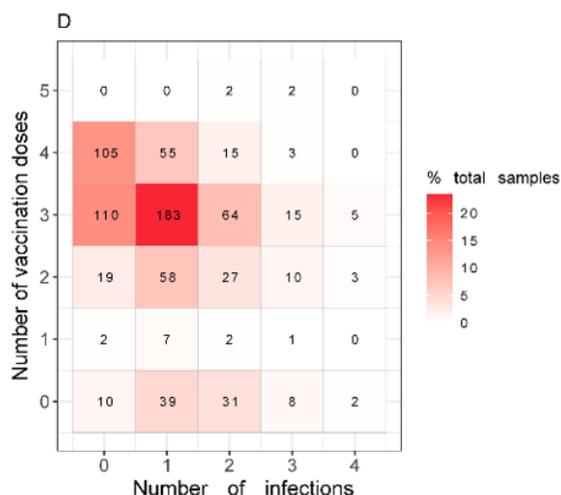


Abbildung 28 zur Häufung von Covid-19 bei drei genetischen Impfungen (Q:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933021924000278?via%3Dihub#s0115>)

Einige wichtige Grundlagen zum Verständnis der immunsupprimierenden Wirkung sollen im Folgenden dargestellt werden. Der Punkt der immunsuppressiven Wirkung durch die modRNA mit der Base Ψ wurde bereits unter Punkt 1.4.3. abgehandelt.

3.2. Dendritische Zellen nicht Muskelzellen sind Ziel der Transfektion

Die erklärten Zielzellen von Comirnaty sind laut Firma BioNTech und vieler Publikationen von U. Sahin die sogenannten **dendritischen Zellen** (Abbildung 26). So ist in einer Presseerklärung von BioNTech zum Nobelpreis von Kathalin Kariko ([Statement zur Auszeichnung von Katalin Karikó und Drew Weissman mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2023 | BioNTech](#)) zu lesen: „Das Forscherpaar Sahin-Türeci entwickelte Strategien zur gezielten Aufnahme der mRNA in **dendritische Zellen**, was die Potenz der mRNA um das 1.000-fache steigerte“ und in einem Interview mit dem Ärzteblatt (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/121745/Biontech-Nanopartikel-sind-schwieriger-herzustellen-als-mRNA>) wird U. Sahin zitiert: „Die Herausforderung liege vielmehr in der Herstellung der Nanopartikel, die die mRNA umhüllten und an ihren Zielort – vor allem **Dendritische Zellen** in Lymphknoten – transportieren sollen.“ ([BioNTech: Nanopartikel sind schwieriger herzustellen als mRNA](#))

Diese eindeutige Präferenz der dendritischen Zellen von Comirnaty laut BioNTech steht entgegen der (u.a. auch vom Direktor des PAI, Klaus Chichutek) öffentlichen Aussage, wonach der genetische Impfstoff fast komplett im Muskel nahe der Injektionsstelle verbleiben würde. „Außerdem, erläutert Chichutek weiter, verbleibe der Großteil der mRNA nach der Impfung im Muskel. Zwar können kleinste

Mengen auch ins Blut oder die Organe gelangen, seien dort aber unbedenklich“ (Faktencheck MDR Wissen vom 15.06.2021 [Keine Organschäden durch Spike-Protein nach mRNA-Impfung | MDR.DE](#)). „*Natürlich bleibt der Impfstoff nicht zu 100 Prozent im Oberarmmuskel, sondern verteilt sich auch etwas im Körper.*“ Aber was sich davon im Körper verteilt, seien irrelevant kleine Mengen, sagt Watzl., (Faktencheck Korrektiv mit Carsten Watzel: [Keine Belege, dass bei mRNA-Impfung produziertes Spike-Protein „toxisch“ wirkt](#))

Auf der Webpage von BioNTech (Abbildung 29) wird das Wirkprinzip von Comirnaty auf menschliche Zellen anhand einer transfizierten „APC“ (Antigenpräsentierende Zelle, zu dieser Gruppe gehören die dendritischen Zellen) dargestellt. Muskelzellen kommen übrigens in keiner der Graphiken zur Wirkweise von Comirnaty vor, immer sind die typischen seesternähnlichen Dendritischen Zellen abgebildet, was dem Ziel, vom Muskel ausgehend die dendritischen Zellen zu transferieren tatsächlich entspricht.

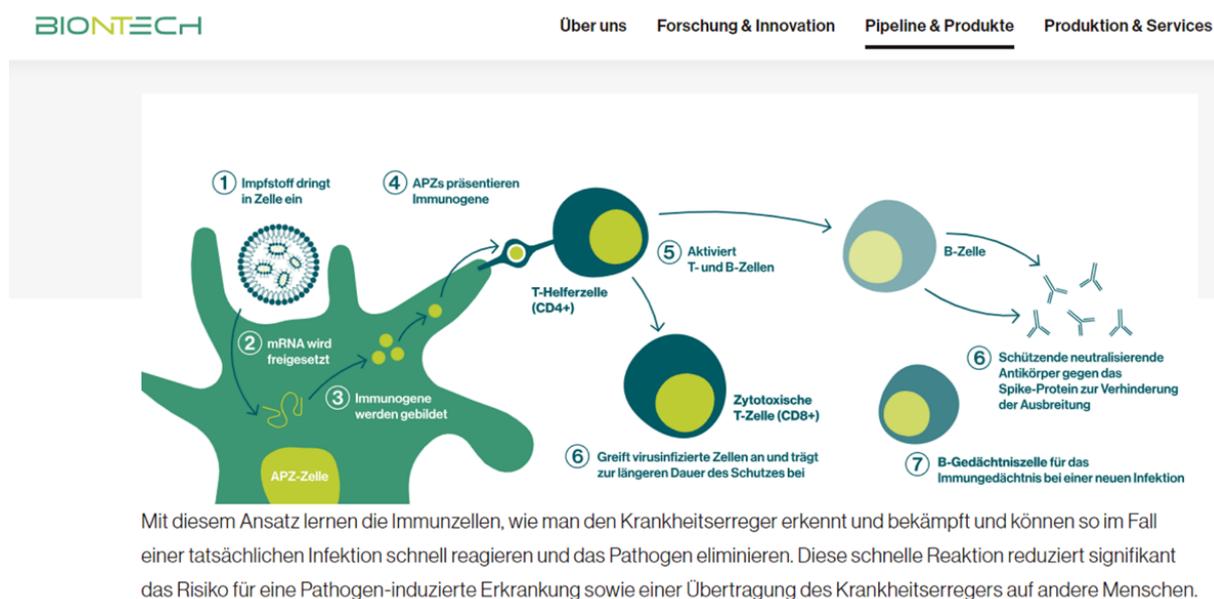


Abbildung 29 zeigt die Zielzelle von Comirnaty: Dendritische Zelle (Hier: APC für antigenpräsentierende Zelle (Q: Webpage von BioNTech))

Einschub fürs Verständnis: dendritische Zellen

Dendritische Zellen (DC) werden so genannt, da sie sehr viele Ausläufer (Dendriten) besitzen, welche deutlich im Mikroskop erkennbar von ihrer Oberfläche abstehen. DC werden oft als „Schlüsselzellen der Immunität“ bezeichnet, denn sie orchestrieren über vielfältige Mechanismen die Immunantworten. Eine wesentliche Eigenschaft von DC ist die Fähigkeit, Antigene gezielt an andere Immunzellen zu präsentieren, daher werden sie, wie auch Makrophagen, zu den Antigenpräsentierenden Zellen, den APC, gezählt, deren wichtigster Vertreter sie sind. Bei der Antigenpräsentation können die DC über zusätzliche Cofaktoren steuern, ob das präsentierte Antigen eher vom Immunsystem toleriert oder als gefährlich erkannt und bekämpft werden soll. Die normale Funktion der dendritischen Zellen ist in einem komplexen Wechselspiel mit der Umgebung gesteuert. So befinden sich unreife dendritische Zellen in einer Funktion als Wächterzellen überall im Körper.

Sobald sie dort ein fremdes Antigen bemerken (z.B. Bestandteile eines Virus) nehmen sie diese in sich auf. Mit dem aufgenommenen Fremdantigen wandern die DC in Richtung der nächst gelegenen Lymphknoten. Während der Wanderung reifen sie aus und zerlegen im Inneren das Antigen in kleine Bestandteile, die Peptide (Eiweißbruchstücke). Diese Peptide werden an spezielle Rezeptoren die MHC-Moleküle gebunden und an die Oberfläche der DC transportiert. In den Lymphknoten angekommen werden diese MHC-Moleküle mit den gebundenen Peptiden den dort vorhandenen inaktiven T-Zellen präsentiert. (Man kann sich das vorstellen wie in US-Krimis, wo eine Reihe von möglichen Tätern einem Zeugen präsentiert wird). Wenn sich eine T-Zelle findet, die dieses Peptid erkennt, dann kann sie, sofern es sich um ein körperfremdes Antigen handelt, von der präsentierenden DC aktiviert werden und beginnt sich zu teilen. Bei Infekten merkt man das dann oft an anschwellenden Lymphknoten. Diese so aktivierten T-Zellen schwärmen nun vom Lymphnoten in den Körper aus und suchen die Peptide (und damit zugehörige Antigene). Wenn diese T-Zellen dann auf Zellen treffen, die auf ihrer Oberfläche dieses Antigen aufweisen, weil sie z.B. mit einem Virus infiziert sind, dann werden die Zellen angegriffen und abgetötet. Körpereigene Antigene oder z.B. Bestandteile der Nahrung lernen T-Zellen unter Anleitung von DCs als „eigen“ und tabu kennen. Die hierzu passenden T-Zellen werden tolerant und unterdrücken eine Abstoßungsreaktion. Bei Autoimmunproblemen wurden durch einen Fehler der DC die falschen T-Zellen aktiviert und anstelle von Toleranz zu Angriff („zytotoxische“)-T Zellen, die nun körpereigene Strukturen angreifen können. Insofern spielen dendritische Zellen eine entscheidende Schlüsselrolle für die Koordinierung des Immunsystems und das korrekte Aktivieren oder Deaktivieren von insbesondere zytotoxischen T Zellen, DC als Zielzellen für eine Transfektion mit Fremdgenen kann daher zu massiven Störungen der DC Funktion und damit im fein abgestimmten Immunnetzwerk führen.

3.2. Spike Expression auf dendritischen Zellen anders als physiologisch

Bei der sehr vereinfachenden Darstellung der Wirkung von Comirnaty auf dendritische Zellen wie in Abbildung 29 seitens BioNTech oder Abbildung 30 (Deutsche Apothekerzeitung) skizziert wird allerdings angenommen, die APC würden das Impf-Antigen so auf ihrer Oberfläche präsentieren, dass es über normale Präsentationsmechanismen von APC (Anmerkung: bedeutet nur kleine Bruchstückchen (Peptide) des Spike-Proteins an spezielle Rezeptoren, die MHC Moleküle) gekoppelt zur Aktivierung von T-Zellen dient. In einer großen Übersichtsarbeit (Pardi N 2018) unter Leitung von D. Weißman, welcher mit Frau Kariko zusammen für die modRNA-Impfstoffentwicklung den Nobelpreis erhalten hat, wird jedoch die korrektere Wirkung der transfizierten modRNA auf die Spike-bildung und –Präsentation in dendritischen Zellen dargestellt (Figure 1). Da mittels der Lipid-Nanopartikel das komplette Gen in Form der modRNA für das Spike-Protein in die Zellen eingebracht wird, wird auch prinzipiell dieses komplette Spike in den Zellen gebildet und nicht gleich wieder in Peptide zerlegt. Gerade die Modifikationen der RNA mit dem Einbau von Ψ dienen ja dazu, dass diese Zellen immunologisch lahmgelegt werden (siehe Punkt 1.4.3) und das zu bildende Spike Protein als eigen erkennen und eben nicht abbauen. Dies führt dazu, dass die dendritischen Zellen das komplette Spike-Protein (hier in der Abbildung „native AG-expression“) auf ihrer Oberfläche einbauen und nur teilweise den T-Zellen korrekt als Peptide präsentieren. Sollten von einigen DC tatsächlich erfolgreich die Peptide der Spike-Proteine zur Aktivität von zytotoxischen T-Zellen präsentiert worden sein, besteht nun die immense Gefahr, dass sich diese aktivierten T-Zellen gegen ihre eigenen dendritischen

Zellen wenden, wenn diese eben durch den Einbau des Spike Proteins in ihre Oberfläche als vermeintlich virusinfiziert identifiziert und folgerichtig zerstört werden.

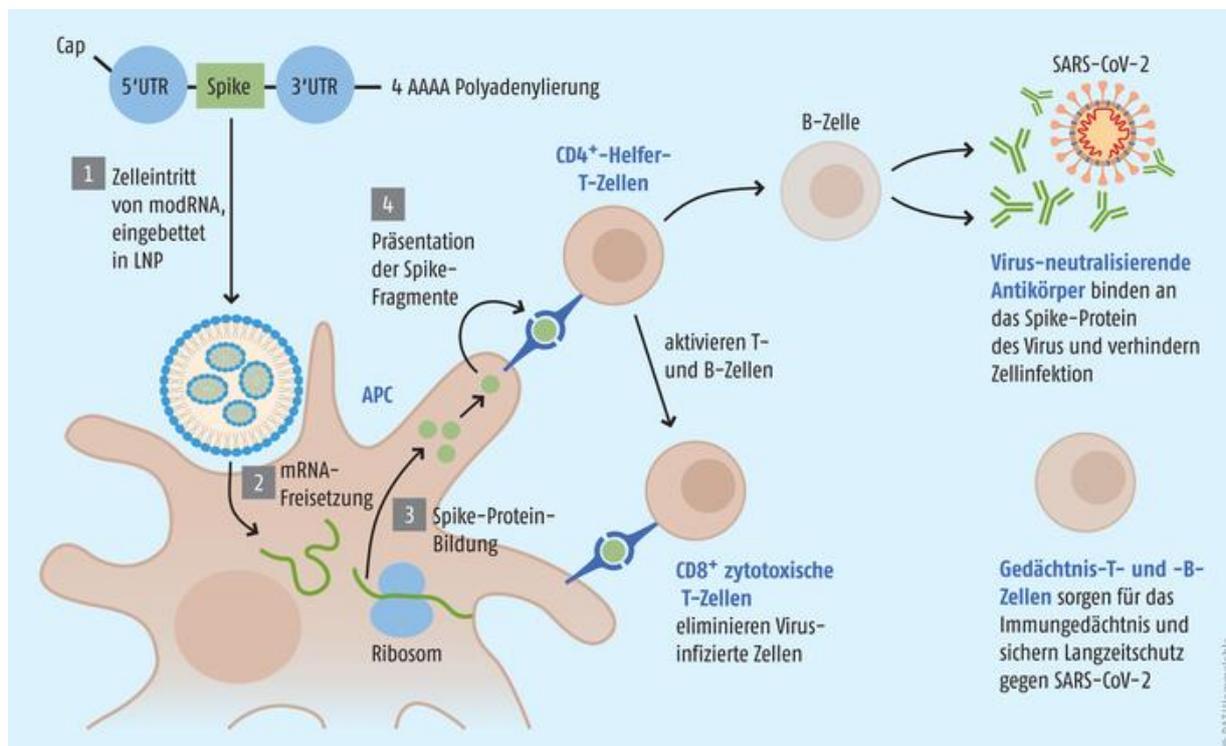


Abbildung 30: Theoretische Wirkung von Comirnaty auf dendritische Zellen. Im Unterschied zur vereinfachten Skizze von der Webpage der Fa. BioNTech (Abbildung 26) wird hier ein wichtiger Aspekt gezeigt: Die durch die Spike-Bildung aktivierten T-Zellen erkennen Zellen, welche das Spike-Protein auf ihrer Oberfläche exprimieren als „Virusinfiziert“ (Mitte unten der Graphik) und „eliminieren (also zerstören) diese. Das ist ein wichtiger Mechanismus, der im Falle einer echten Infektion infizierte Zellen zeitnah zerstören und so die Virusvermehrung stoppen kann. Bei wiederholten genetischen Impfungen jedoch werden die Zellen, die dank der genetischen Information nun das Spike-Protein bilden und auf ihrer Oberfläche dem Immunsystem zeigen, ebenfalls als vermeintlich infiziert angesehen und „eliminiert“ (Klassische Autoimmunität). Und da die dendritischen Zellen die Hauptziele der LNPs sind, besteht die erhebliche Gefahr, dass dann diese Schlüsselzellen der Immunität von den eignen Zytotoxischen T-Zellen angegriffen und abgetötet werden. (Q: Deutsche Apothekerzeitung <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-50-2020/was-ueber-den-biontech-impfstoff-bekannt-ist>)

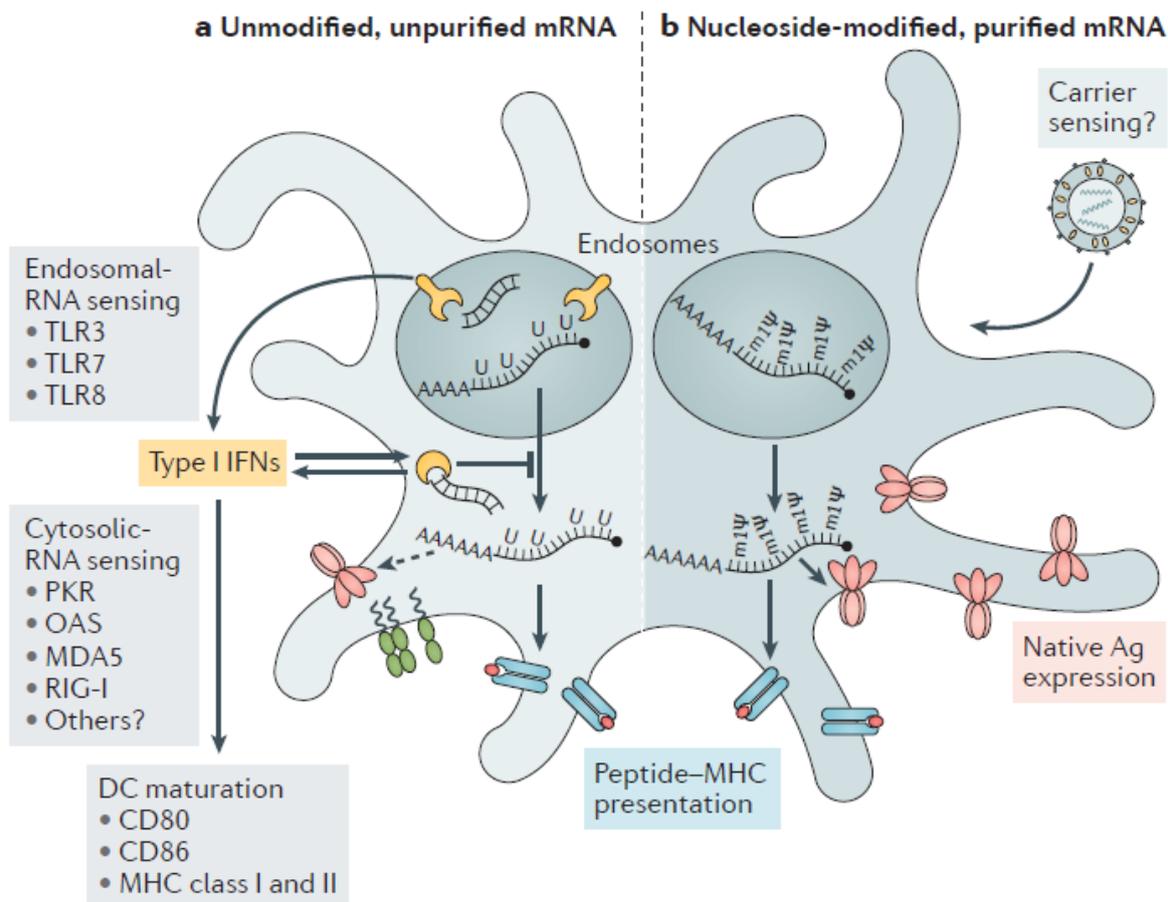


Figure 1 | **Innate immune sensing of mRNA vaccines.** Innate immune sensing of two types of mRNA vaccine by a dendritic cell (DC), with RNA sensors shown in yellow, antigen in red, DC maturation factors in green, and peptide–major histocompatibility complex (MHC) complexes in light blue and red; an example lipid nanoparticle carrier is shown at the top right. A non-exhaustive list of the major known RNA sensors that

Abbildung 31 der Wirkung der modRNA auf dendritische Zellen: aus der Arbeitsgruppe von D. Weissman (Pardi N 2018). Auf der rechten Seite (b) zeigt sich der Mechanismus, wenn die mittels Ψ modifizierte RNA in DC transfiziert wird. Die normalen Mechanismen der Aktivierung, Ausreifung und Cofaktorbildung durch die DC (links im Teil a) werden unterdrückt, die wichtige Steuerzentralzelle der Immunität wird in eine passive reine Antigenproduktionsstätte verwandelt, welche auch noch das volle (native) Antigen auf seiner Oberfläche präsentiert und sich damit selber zur Zielzelle spezifischer Zytotoxischer T-Zellen macht. Dieser Punkt, das Eliminieren der Zelle ist in Ergänzung zur ursprünglichen Abbildung von BioNTech (Abbildung 26 oben) von der Deutschen Apothekerzeitung (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-50-2020/was-ueber-den-biontech-impfstoff-bekannt-ist>) eingezeichnet worden, nämlich dass die präsentierende Zelle auch als vermeintlich virusinfizierte Zelle von den aktivierten zytotoxischen T-Zellen eliminiert werden kann (unten Mitte in Abbildung 27).

3.3. Antikörperklassenänderung als Zeichen einer Immunproblematik: IgG4

Interessanterweise scheint die genetische Impfung mit Comirnaty einen starken Effekt nicht nur auf die zelluläre Immunantwort auszuüben, sondern auch auf die Antikörperantwort. In einer Studie der Uni Erlangen (Irrgang P 2022) konnte gezeigt werden, dass in gesunden Beschäftigten des Gesundheitswesens mehrere Wochen bis Monate nach der zweiten Dosis Comirnaty ein sogenannter Klassenwechsel der gebildeten Antikörper von den gewünschten, immunabwehrassoziierten Klassen IgG1 und 3 zu einem immer höheren Anteil von (im Falle einer Impfung) nicht gewünschten Klasse IgG4 Immunglobulinen erfolgte („*In summary, our study demonstrates an mRNA vaccine-induced antiviral IgG4 antibody response appearing late after secondary immunization.*“). Eine IgG4-Antikörperklasse ist mit einer reduzierten Entzündungs- und Abwehrreaktion verbunden. („*Importantly, this class switch was associated with a reduced capacity of the spike-specific antibodies to mediate antibody-dependent cellular phagocytosis and complement deposition*“).

Einschub zum Verständnis: Antikörper und Comirnaty

Es gibt verschiedene Antikörperarten, welche von jeweils spezialisierten B-Zellen gebildet werden. Bei respiratorischen Infekten wie mit SARS-CoV-2 spielen vor allem zwei Antikörpergruppen eine Rolle: die sogenannten IgA (Immunglobulin A) Antikörper, welche auf den Zellen der Schleimhaut sitzen und schon bei „Erstkontakt“ mit dem Virus aktiv werden können. Vorausgesetzt, sie binden die Bestandteile des Virus. Dies entweder, weil man schon einmal einen Infekt mit diesem Virus durchgemacht hat (z.B. schützt der Infekt mit der Variante „Alpha“ vor „Omicron“), oder mit einem nahe verwandtem Virus – wie z.B. mit normalen Erkältungs-Coronaviren. Der Großteil respiratorischer Infekte (also alle „Erkältungs- und Grippeviren, dazu gehören auch die Coronaviren) wird bereits auf der Schleimhaut verhindert, wenn genügend neutralisierende IgA Antikörper (und entsprechende Immunzellen) vorhanden sind. (Anmerkung: Da die genetische Impfung in den Muskel gespritzt wird und nicht wie die Viren direkt auf die Schleimhaut der Atemwege einwirkt, wird bei der Impfung kein IgA auf den Schleimhautzellen gebildet.) Sollte es das Virus dennoch schaffen, in Schleimhautzellen einzudringen und sich zu vermehren und sogar in den Blutkreislauf gelangen, dann greifen neben der auch hier wichtigen zellulären Immunantwort, die sogenannten IgG Antikörper. Innerhalb der Gruppe der sogenannten IgG-Antikörper, welche überwiegend löslich im Blut die Immunantwort repräsentieren, gibt es 4 Hauptklassen: IgG2 und IgG3 sind für eine aktive, bekämpfende Immunantwort charakteristisch, IgG2 und IgG4 für eine tolerogene Immunantwort bzw. eine reduzierende Immunität. IgG4 Antikörper bilden sich vor allem, wenn ein Antigen permanent (wie zelleigene Strukturen) oder sehr häufig (wie aus der üblichen Nahrung) mit dem Immunsystem in Kontakt kommt, um Autoimmunitäten oder Allergien zu verhindern. Die Entstehung von Klasse IgG4 Antikörpern ist entsprechend bei Anti-Allergietherapien das gewünschte Ziel. Denn hier soll durch gezielte wiederholte Impfungen mit dem Allergie-Antigen, z.B. Pollen einer Pflanze („Hyposensibilisierung“) eine Toleranz gegen das Allergen ausgelöst werden, damit keine überschießende entzündliche Immunantwort mehr stattfindet. („*High levels of antigen-specific IgG4 have been reported to correlate with successful allergen-specific immunotherapy by blocking IgE-mediated effect*“) Die IgG4-basierte Immunerkennung geht folglich mit einer Toleranz einher, was bei der Therapie von Allergien gewünscht ist, bei einer Impfung gegen einen potentiell gefährlichen Erreger wie SARS-CoV-2 aber kontraproduktiv ist und vermutlich die Anfälligkeit für den Erreger (und

nahe Verwandte, wie z.B. SARS-CoV-2 und beta-Coronaviren), gegen den die IgG4 Antwort ausgelöst wurde, erhöht. („*Since Fc-mediated effector function could be critical for viral clearance, an increase in IgG4 subclasses might result in longer viral persistence in case of infection.*“). Auch Parasiten wie Würmer oder auch manche Tumoren können sich aktiv einer Immunabwehr entziehen, indem sie die Bildung von IgG4 Antikörpern fördern um im Wirt persistieren und wachsen zu können, ohne seine Immunabwehr auszulösen. Dies und weitere Funktionen der IgG4 Antikörper sind in einer Übersichtsarbeit (Rispen T 2023) zusammengefasst wie folgt: „*IgG4 is largely unable to activate antibody-dependent immune effector responses [...] These properties of IgG4 have a blocking effect, either on the immune response or on the target protein of IgG4.*“ Dies unterstreicht die ungünstige Auswirkung einer IgG4 basierten Immunität hinsichtlich einer effektiven Bekämpfung eines Erregers wie des SARS-CoV-2 Virus, also ein extrem kontraproduktiver Effekt von Comirnaty auf die gewünschte Immunantwort auf einen Infekt mit SARS-CoV-2: das Virus wird zwar erkannt, das Immunsystem bekämpft es aber nicht, sondern mangels Immunaktivierung kann sich das Virus besonders lange halten und im Körper vermehren. Zusammengefasst sind die Eigenschaften der IgG4 Antikörper in der Abbildung 32.

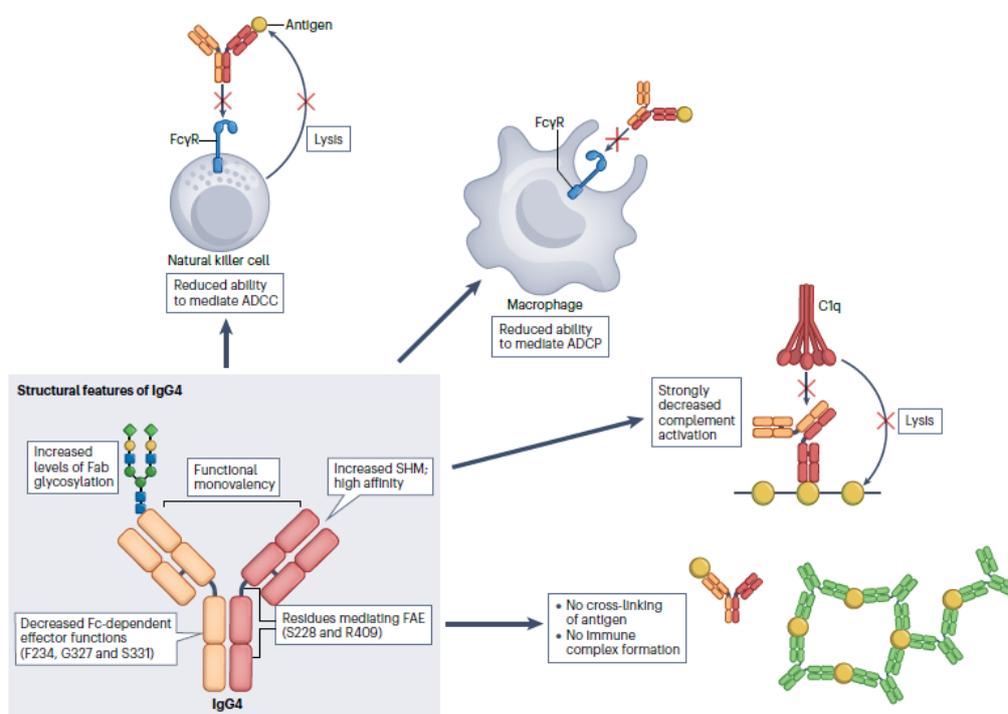


Fig. 2 | Structural and functional characteristics of IgG4. IgG4 has several unique structural features compared with other IgG subclasses, including specific biases in the IgG4 response repertoire (high affinity and increased levels of Fab (fragment antigen binding) glycosylation), functional monovalency (owing to Fab-arm exchange (FAE)) and a reduced ability to induce effector functions mediated by interactions in the Fc (fragment crystallizable) region. Important residues mediating Fab-arm exchange of IgG4 are serine at position 228 (S228) and arginine at position 409 (R409); C1q and Fc receptor binding are particularly reduced by phenylalanine at position 234 (F234), glycine at

position 327 (G327) and serine at position 331 (S331) of IgG4, although residues at other positions may also contribute to the altered binding patterns of IgG4. The functional consequences of these structural features include reduced ability to mediate the Fc-dependent effector functions of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP), a poor ability to activate complement through the Fc domain and interference with immune complex formation through the inability to cross-link antigen. SHM, somatic hypermutation.

Abbildung 32 zeigt den Klassenwechsel der Antikörper: Dieser Klassenwechsel hin zu Anti-Spike IgG4 wurde durch das „Boostern“ mit der dritten genetischen Impfung oder aber auch durch einen Infekt mit SARS-CoV-2 nach erfolgter 3facher Comirnaty-Impfung nochmals deutlich verstärkt, so dass in manchen Probanden nach längerer Zeit überwiegend Antikörper der Klasse IgG4 gegen das Spike-Protein gefunden wurden. Diese IgG4 Dominanz ging mit einer entsprechenden Population an B-Zellen einher welche im Laufe des Untersuchungszeitraums zunehmend in Richtung der tolerogenen IgG4 produzierenden B-Zellen ausreifen. (... *that the switch to IgG4 is a consequence of ongoing GC*

maturation and that it takes several months until IgG4-switched memory B cells appear.”) (Q: Abbildung 2 aus Rispens T 2023).

In einer Studie aus Hamburg (Kobbe R 2024) konnte bei 5-11 Jahre alten Kindern ein Jahr nach der Impfung mit Comirnaty das Entstehen einer „*ungewöhnlichen*“ IgG4-Immunantwort gegen die S1 Untereinheit des Impf-Spike Proteins nachgewiesen werden. Die Autoren erklären, dass die Auswirkung dieser Antikörperbildung auf die langfristige Immunlage der Kinder unklar sei („*remains unclear how the specific subclass kinetics with delayed IgG2 and IgG4 induction by mRNA vaccination, here first described in children, affects long-term immunity.*“). Auch haben die Autoren offensichtlich Sicherheitsbedenken hinsichtlich der genetischen RNA-LNP-Impfungen die diesen unerwarteten IgG4 Klassenwechsel auslösen können, denn sie betonen, dass es wichtig ist, die zugrundeliegenden Mechanismen zu klären, um das Risiko künftiger Impfungen mit Substanzen wie Comirnaty abschätzen zu können. („*Understanding the role and interplay of these regulatory factors will be crucial to design safe and effective vaccines for all age groups in the future*“)

Neben diesem Klassenwechsel der IgG-Antikörpertypen zu den nicht-protektiven IgG4 Anti-Spike Antikörpern verursachen die genetischen Impfungen mit Comirnaty noch einen weiteren ungünstigen Effekt auf Antikörper: in einer spannenden wissenschaftlichen Publikation (Sheikh-Mohamed S 2022) konnte nachgewiesen werden, dass auch die Schleimhaut-Antikörper der Gruppe IgA negativ beeinflusst werden. Hier erfolgt kein Klassenwechsel wie bei IgG, sondern die Antikörperbildung wird nach Comirnaty-Impfungen massiv reduziert.

Im sogenannten graphischen Abstract ist der Befund aufgezeigt.

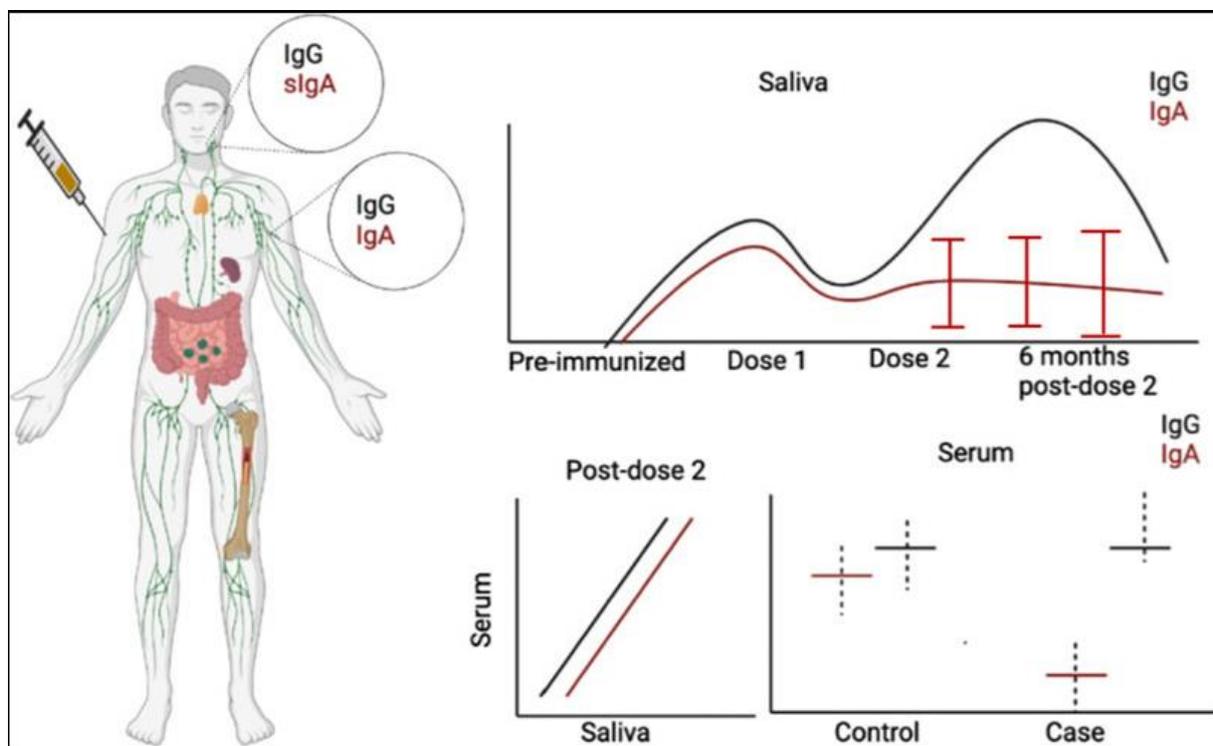


Abbildung 33 zur fehlenden Schleimhautimmunität nach Impfung. Nach der zweiten Dosis Comirnaty steigen zwar die IgG-Antikörper im Blut an (hier allerdings ohne die Klasse zu spezifizieren), was allerdings auffällt, ist der deutliche Abfall der IgA-Antikörper, welche schon auf der Schleimhaut den Krankheitserreger abfangen sollen und die durch die Gabe von modRNA Impfungen

(Comirnaty oder Spikevax) sogar unter die Werte der ungeimpften Kontrollgruppe nach einmaliger Infektion (Genesene) fallen (Q: Sheikh-Mohamed S 2022)

In einer niederländischen Studie (Verheul MK 2024), bei der 98% der Probanden ab 18 Jahren geimpft (1-4 x) waren, konnte bestätigt werden, dass eine protektive Schleimhautimmunität mit einer Infektion, nicht aber mit einer Impfung erreicht werden konnte. („However, the commonly used SARS-CoV-2 vaccines in the population are administered intramuscularly and likely induce a reduced mucosal response compared with intranasal immunization or natural infection“).

4. Fazit aus den Punkten 1-3

Das „Idealschema“ der Impfwirkung von Comirnaty, wie es in der Skizze aus der Deutschen Apothekerzeitung (Abbildung 34) und in Verbeke R 2021 gezeigt wird, entspricht insofern nicht der Realität, dass die verschiedensten Immunkomponenten durch die Bestandteile und Wirkmechanismen dieser genetischen modRNA-LNP-Impfung massiv gestört werden.

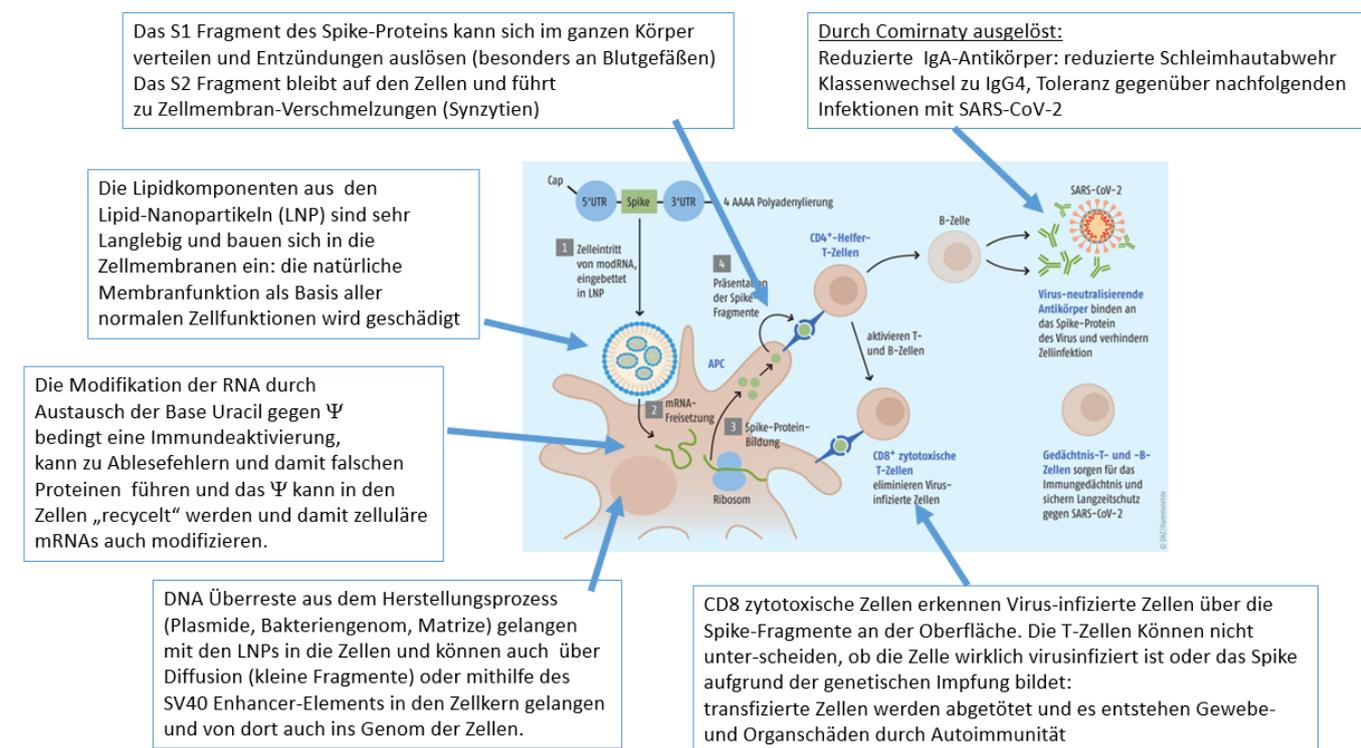


Abbildung 34 fasst die wichtigsten Punkte der Comirnaty-Wirkung aus den Vorbemerkungen zusammen.

5. Literaturverzeichnis

- Aida V**, Pliastas VC, Neasham PJ, North JF, McWhorter KL, Glover SR, Kyriakis CS. Novel Vaccine Technologies in Veterinary Medicine: A Herald to Human Medicine Vaccines. *Front Vet Sci*. 2021 Apr 15;8:654289. doi: 10.3389/fvets.2021.654289. PMID: 33937377; PMCID: PMC8083957.
- Amanat F**, Strohmeier S, Rathnasinghe R, Schotsaert M, Coughlan L, García-Sastre A, Krammer F. 2021. Introduction of two prolines and removal of the polybasic cleavage site lead to higher efficacy of a recombinant spike-based SARS-CoV-2 vaccine in the mouse model. *mBio* 12:e02648-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02648-20>.
- Birdsall RE**, Han D, DeLaney K, Kowalczyk A, Cojocar R, Lauber M, Huray JL. Monitoring stability indicating impurities and aldehyde content in lipid nanoparticle raw material and formulated drugs. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2024 Feb 15;1234:124005. doi: 10.1016/j.jchromb.2024.124005. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38246008.
- Chen YG**, Hur S. Cellular origins of dsRNA, their recognition and consequences. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Apr;23(4):286-301. doi: 10.1038/s41580-021-00430-1. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34815573; PMCID: PMC8969093.
- Cheng MH**, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, Binder M, Arditi M, Bahar I. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 13;117(41):25254-25262. doi: 10.1073/pnas.2010722117. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989130; PMCID: PMC7568239.
- Chiok K**, Hutchison K, Miller LG, Bose S, Miura TA. Proinflammatory Responses in SARS-CoV-2 and Soluble Spike Glycoprotein S1 Subunit Activated Human Macrophages. *Viruses*. 2023 Mar 15;15(3):754. doi: 10.3390/v15030754. PMID: 36992463; PMCID: PMC10052676.
- Corman VM**, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045. Erratum in: *Euro Surveill*. 2020 Apr;25(14). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.14.20200409c. Erratum in: *Euro Surveill*. 2020 Jul;25(30). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.30.2007303. Erratum in: *Euro Surveill*. 2021 Feb;26(5). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.210204e. PMID: 31992387; PMCID: PMC6988269.
- Dean DA**, Strong DD, Zimmer WE. Nuclear entry of nonviral vectors. *Gene Ther*. 2005 Jun;12(11):881-90. doi: 10.1038/sj.gt.3302534. PMID: 15908994; PMCID: PMC4403635.

Dean DA, Dean BS, Muller S, Smith LC. Sequence requirements for plasmid nuclear import. *Exp Cell Res*. 1999 Dec 15;253(2):713-22. doi: 10.1006/excr.1999.4716. PMID: 10585295; PMCID: PMC4152905.

Dean DA, Byrd JN Jr, Dean BS. Nuclear targeting of plasmid DNA in human corneal cells. *Curr Eye Res*. 1999 Jul;19(1):66-75. doi: 10.1076/ceyr.19.1.66.5344. PMID: 10415459.

Dell'Aversana Orabona G, Abbate V, De Fazio GR, Calvanese C, Vaira L, Bonavolontà P, Romano A, Improta G, Piombino P, Califano L. Effects of serial swabs on the nasopharyngeal mucosa: our experience in SARS-CoV2 screening. *J Infect Dev Ctries*. 2024 Jul 29;18(7):987-992. doi: 10.3855/jidc.17957. PMID: 39078778.

Frank MG, Ball JB, Hopkins S, Kelley T, Kuzma AJ, Thompson RS, Fleshner M, Maier SF. SARS-CoV-2 S1 subunit produces a protracted priming of the neuroinflammatory, physiological, and behavioral responses to a remote immune challenge: A role for corticosteroids. *Brain Behav Immun*. 2024 Oct;121:87-103. doi: 10.1016/j.bbi.2024.07.034. Epub 2024 Jul 21. PMID: 39043345.

Frank MG, Nguyen KH, Ball JB, Hopkins S, Kelley T, Baratta MV, Fleshner M, Maier SF. SARS-CoV-2 spike S1 subunit induces neuroinflammatory, microglial and behavioral sickness responses: Evidence of PAMP-like properties. *Brain Behav Immun*. 2022 Feb;100:267-277. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.007. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34915155; PMCID: PMC8667429.

Graessmann M, Menne J, Liebler M, Graeber I, Graessmann A. Helper activity for gene expression, a novel function of the SV40 enhancer. *Nucleic Acids Res*. 1989 Aug 25;17(16):6603-12. doi: 10.1093/nar/17.16.6603. PMID: 2550897; PMCID: PMC318353..

Gu Y, Cao J, Zhang X, Gao H, Wang Y, Wang J, He J, Jiang X, Zhang J, Shen G, Yang J, Zheng X, Hu G, Zhu Y, Du S, Zhu Y, Zhang R, Xu J, Lan F, Qu D, Xu G, Zhao Y, Gao D, Xie Y, Luo M, Lu Z. Receptome profiling identifies KREMEN1 and ASGR1 as alternative functional receptors of SARS-CoV-2. *Cell Res*. 2022 Jan;32(1):24-37. doi: 10.1038/s41422-021-00595-6. Epub 2021 Nov 26. Erratum in: *Cell Res*. 2022 Jun;32(6):600. doi: 10.1038/s41422-022-00654-6. PMID: 34837059; PMCID: PMC8617373.

Guimaraes LC, Costa PAC, Scalzo Júnior SRA, Ferreira HAS, Braga ACS, de Oliveira LC, Figueiredo MM, Shepherd S, Hamilton A, Queiroz-Junior CM, da Silva WN, da Silva NJA, Rodrigues Alves MT, Santos AK, de Faria KKS, Marim FM, Fukumasu H, Birbrair A, Teixeira-Carvalho A, de Aguiar RS, Mitchell MJ, Teixeira MM, Vasconcelos Costa V, Frezard F, Guimaraes PPG. Nanoparticle-based DNA vaccine protects against SARS-CoV-2 variants in female preclinical models. *Nat Commun*. 2024 Jan 18;15(1):590. doi: 10.1038/s41467-024-44830-1. PMID: 38238326; PMCID: PMC10796936.

Hertz GZ, Mertz JE. The enhancer elements and GGGCGG boxes of SV40 provide similar functions in bidirectionally promoting transcription. *Virology*. 1988 Apr;163(2):579-90. doi: 10.1016/0042-6822(88)90299-1. PMID: 2833024.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*. 2020 May 21;78(4):779-784.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.022. Epub 2020 May 1. PMID: 32362314; PMCID: PMC7194065.

Inglut CT, Sorrin AJ, Kuruppu T, Vig S, Cicalo J, Ahmad H, Huang HC. Immunological and Toxicological Considerations for the Design of Liposomes. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Jan 22;10(2):190. doi: 10.3390/nano10020190. PMID: 31978968; PMCID: PMC7074910.

Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, Wytopyl M, Beileke S, Schäfer S, Zhong J, Ssebyatika G, Krey T, Falcone V, Schülein C, Peter AS, Nganou-Makamdop K, Hengel H, Held J, Bogdan C, Überla K, Schober K, Winkler TH, Tenbusch M. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol*. 2023 Jan 27;8(79):eade2798. doi: 10.1126/sciimmunol.ade2798. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36548397; PMCID: PMC9847566.

Kämmerer U, Schulz V, Steger K. BioNTech RNA-Based COVID-19 Injections Contain Large Amounts Of Residual DNA Including A SV40 Promoter/Enhancer Sequence. *Science, Public Health Policy and the Law*. 2024 Dec 02; v5.2019-2024

Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005 Aug;23(2):165-75. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008. PMID: 16111635.

Kent SJ, Li S, Amarasena TH, Reynaldi A, Lee WS, Leeming MG, O'Connor DH, Nguyen J, Kent HE, Caruso F, Juno JA, Wheatley AK, Davenport MP, Ju Y. Blood Distribution of SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle mRNA Vaccine in Humans. *ACS Nano*. 2024 Oct 1;18(39):27077-27089. doi: 10.1021/acsnano.4c11652. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39298422; PMCID: PMC11447892.

Klein RS. Mechanisms of coronavirus infectious disease 2019-related neurologic diseases. *Curr Opin Neurol*. 2022 Jun 1;35(3):392-398. doi: 10.1097/WCO.0000000000001049. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35283461; PMCID: PMC9186403.

Kobbe R, Rau C, Schulze-Sturm U, Stahl F, Fonseca-Brito L, Diemert A, Lütgehetmann M, Addo MM, Arck P, Weskamm LM. Delayed Induction of Noninflammatory SARS-CoV-2 Spike-Specific IgG4 Antibodies Detected 1 Year After BNT162b2 Vaccination in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jul 30;43(12):1200-3. doi: 10.1097/INF.0000000000004488. Epub ahead of print. PMID: 39078156; PMCID: PMC11542969.

König B, Kirchner JO. Methodological Considerations Regarding the Quantification of DNA Impurities in the COVID-19 mRNA Vaccine Comirnaty®. *Methods Protoc*. 2024 May 8;7(3):41. doi: 10.3390/mps7030041. PMID: 38804335; PMCID: PMC11130870.

Koenig PA, Schmidt FI. Spike D614G - A Candidate Vaccine Antigen Against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2349-2351. doi: 10.1056/NEJMcibr2106054. PMID: 34133867.

Korosec CS, Farhang-Sardroodi S, Dick DW, Gholami S, Ghaemi MS, Moyles IR, Craig M, Ooi HK, Heffernan JM. Long-term durability of immune responses to the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines based on dosage, age and sex. *Sci Rep*. 2022 Dec 8;12(1):21232. doi: 10.1038/s41598-022-25134-0. PMID: 36481777; PMCID: PMC9732004.

Lewis LM, Badkar AV, Cirelli D, Combs R, Lerch TF. The Race to Develop the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine: From the Pharmaceutical Scientists' Perspective. *J Pharm Sci*. 2023 Mar;112(3):640-647. doi: 10.1016/j.xphs.2022.09.014. Epub 2022 Sep 18. PMID: 36130677; PMCID: PMC9482796.

Li HS, Liu Y, Li DF, Zhang RR, Tang HL, Zhang YW, Huang W, Liu Y, Peng H, Xu JQ, Hong KX, Shao YM. Enhancement of DNA vaccine-induced immune responses by a 72-bp element from SV40 enhancer. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Mar 20;120(6):496-502. PMID: 17439744.

Mörz M. A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022 Oct 1;10(10):1651. doi: 10.3390/vaccines10101651. PMID: 36298516; PMCID: PMC9611676.

Norman M, Magnus MC, Söderling J, Juliusson PB, Navér L, Örtqvist AK, Håberg S, Stephansson O. Neonatal Outcomes After COVID-19 Vaccination in Pregnancy. *JAMA*. 2024 Feb 6;331(5):396-407. doi: 10.1001/jama.2023.26945. PMID: 38319332; PMCID: PMC10848052.

Nuovo GJ, Magro C, Shaffer T, Awad H, Suster D, Mikhail S, He B, Michaille JJ, Liechty B, Tili E. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. *Ann Diagn Pathol*. 2021 Apr;51:151682. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33360731; PMCID: PMC7758180.

Oldfield PR, Gutchi LM, McCullough PA, Speicher DJ. Pfizer/BioNTech's COVID-19 modRNA Vaccines: Dangerous genetic mechanism of action released before sufficient preclinical testing. *J. American Physicians and Surgeons* 2024 Winter 29(4):118-126

Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29326426; PMCID: PMC5906799.

Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H, Hall E, Herrera M, Parikh P, Guevara-Coto J, Triche TJ, Scott P, Hekmati S, Maglinte D, Chang X, Mora-Rodríguez RA, Mora J. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol*. 2022 Jan 10;12:746021. doi: 10.3389/fimmu.2021.746021. PMID: 35082777; PMCID: PMC8784688.

Rispens T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2023 Nov;23(11):763-778. doi: 10.1038/s41577-023-00871-z. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37095254; PMCID: PMC10123589.

Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine*. 2021 Apr 15;39(16):2190-2200. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.038. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33771389; PMCID: PMC7987532.

Rotoli BM, Barilli A, Visigalli R, Ferrari F, Dall'Asta V. Endothelial Cell Activation by SARS-CoV-2 Spike S1 Protein: A Crosstalk between Endothelium and Innate Immune Cells. *Biomedicines*. 2021 Sep 14;9(9):1220. doi: 10.3390/biomedicines9091220. PMID: 34572407; PMCID: PMC8470710.

Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Oct;13(10):759-80. doi: 10.1038/nrd4278. Epub 2014 Sep 19. PMID: 25233993.

Segalla G Chemical-physical criticality and toxicological potential of lipid nanomaterials contained in a COVID-19 mRNA vaccine. (2023). *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* , 3(1), 787-817. <https://doi.org/10.56098/ijvtpr.v3i1.68>

Segreto R, Deigin Y, McCairn K, Sousa A, Sirotkin D, Sirotkin K, Couey JJ, Jones A, Zhang D. Should we discount the laboratory origin of COVID-19? *Environ Chem Lett*. 2021;19(4):2743-2757. doi: 10.1007/s10311-021-01211-0. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33786037; PMCID: PMC7993900.

Šenigl F, Soikkeli A, Prost S, Schatz DG, Slavková M, Hejnar J, Alinikula J. The SV40 virus enhancer functions as a somatic hypermutation-targeting element with potential tumorigenic activity. *Tumour Virus Res*. 2024 Oct 25;18:200293. doi: 10.1016/j.tvr.2024.200293. Epub ahead of print. PMID: 39490533; PMCID: PMC11564006.

Sheikh-Mohamed S, Isho B, Chao GYC, Zuo M, Cohen C, Lustig Y, Nahass GR, Salomon-Shulman RE, Blacker G, Fazel-Zarandi M, Rathod B, Colwill K, Jamal A, Li Z, de Launay KQ, Takaoka A, Garnham-Takaoka J, Patel A, Fahim C, Paterson A, Li AX, Haq N, Barati S, Gilbert L, Green K, Mozafarihashjin M, Samaan P, Budylowski P, Siqueira WL, Mubareka S, Ostrowski M, Rini JM, Rojas OL, Weissman IL, Tal MC, McGeer A, Regev-Yochay G, Straus S, Gingras AC, Gommerman JL. Systemic and mucosal IgA responses are variably induced in response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination and are associated with protection against subsequent infection. *Mucosal Immunol*. 2022 May;15(5):799-808. doi: 10.1038/s41385-022-00511-0. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35468942; PMCID: PMC9037584.

Shirato K, Kizaki T. SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit induces pro-inflammatory responses via toll-like receptor 4 signaling in murine and human macrophages. *Heliyon*. 2021 Feb 2;7(2):e06187. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06187. PMID: 33644468; PMCID: PMC7887388.

Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Simon JF, Hagen A, Gordon SM. Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 Bivalent Vaccine. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Apr 19;10(6):ofad209. doi: 10.1093/ofid/ofad209. PMID: 37274183; PMCID: PMC10234376.

Speicher DJ, Preprint ([OSF Preprints | DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada: Exploratory dose response relationship with serious adverse events.](#))

Suprewicz Ł, Fiedoruk K, Czarnowska A, Sadowski M, Strzelecka A, Galie PA, Janmey PA, Kułakowska A, Bucki R. Blood-brain barrier function in response to SARS-CoV-2 and its spike protein. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(1):14-25. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0014. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36810757.

Theoharides TC. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome? *Mol Neurobiol.* 2022 Mar;59(3):1850-1861. doi: 10.1007/s12035-021-02696-0. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35028901; PMCID: PMC8757925.

Theuerkauf SA, Michels A, Riechert V, Maier TJ, Flory E, Cichutek K, Buchholz CJ. Quantitative assays reveal cell fusion at minimal levels of SARS-CoV-2 spike protein and fusion from without. *iScience.* 2021 Mar 19;24(3):102170. doi: 10.1016/j.isci.2021.102170. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33585805; PMCID: PMC7871100.

Thorn CR, Sharma D, Combs R, Bhujbal S, Romine J, Zheng X, Sunasara K, Badkar A. The journey of a lifetime - development of Pfizer's COVID-19 vaccine. *Curr Opin Biotechnol.* 2022 Dec;78:102803. doi: 10.1016/j.copbio.2022.102803. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36162187; PMCID: PMC9433349.

Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *J Control Release.* 2021 May 10;333:511-520. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.03.043. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798667; PMCID: PMC8008785.

Verheul MK, Kaczorowska J, Hofstee MI, Schepp RM, Smits GP, Wessels Beljaars D, Kuijper M, Schuin W, Middelhof I, Wong D, van Hagen CCE, Vos ERA, Nicolaie MA, de Melker HE, van Binnendijk RS, van der Klis FRM, den Hartog G. Protective mucosal SARS-CoV-2 antibodies in the majority of the general population in the Netherlands. *Mucosal Immunol.* 2024 Aug;17(4):554-564. doi: 10.1016/j.mucimm.2024.03.008. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38553008.

Wang C, Wang S, Ma X, Yao X, Zhan K, Wang Z, He D, Zuo W, Han S, Zhao G, Cao B, Zhao J, Bian X, Wang J. P-selectin Facilitates SARS-CoV-2 Spike 1 Subunit Attachment to Vesicular Endothelium and Platelets. *ACS Infect Dis.* 2024 Aug 9;10(8):2656-2667. doi: 10.1021/acsinfecdis.3c00728. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38912949.

Yamamoto K. Adverse effects of COVID-19 vaccines and measures to prevent them. *Virology.* 2022 Jun 5;19(1):100. doi: 10.1186/s12985-022-01831-0. PMID: 35659687; PMCID: PMC9167431.

Young JL, Benoit JN, Dean DA. Effect of a DNA nuclear targeting sequence on gene transfer and expression of plasmids in the intact vasculature. *Gene Ther.* 2003 Aug;10(17):1465-70. doi: 10.1038/sj.gt.3302021. PMID: 12900761; PMCID: PMC4150867.

Xia X. Detailed Dissection and Critical Evaluation of the Pfizer/BioNTech and Moderna mRNA Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jul 3;9(7):734. doi: 10.3390/vaccines9070734. PMID: 34358150; PMCID: PMC8310186.

Zhang Z, Zheng Y, Niu Z, Zhang B, Wang C, Yao X, Peng H, Franca DN, Wang Y, Zhu Y, Su Y, Tang M, Jiang X, Ren H, He M, Wang Y, Gao L, Zhao P, Shi H, Chen Z, Wang X, Piacentini M, Bian X, Melino G, Liu L, Huang H, Sun Q. SARS-CoV-2 spike protein dictates syncytium-mediated lymphocyte elimination. *Cell Death Differ*. 2021 Sep;28(9):2765-2777. doi: 10.1038/s41418-021-00782-3. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33879858; PMCID: PMC8056997.