

An den Präsidenten
des Südtiroler Landtages
Bozen

Al presidente
del Consiglio della Provincia autonoma di Bolzano
Bolzano

BESCHLUSSANTRAG

Nr. 202/24

MOZIONE

N. 202/24

Unhaltbare "Impf"-Kampagne mit wirkungslosen und gefährlichen Substanzen

Die Landesregierung, vertreten durch den Gesundheitslandesrat und den Landeshauptmann, hat zusammen mit den Verantwortlichen des Sanitätsbetriebes im Herbst 2024 erneut die „Impf“-Kampagne lanciert und mit Hilfe einer, mit den Geldern der Bürgerinnen und Bürger finanzierten Medienpropaganda, die sogenannten Covid-19-„Impfstoffe“ „vulnerablen“ Bürgerinnen und Bürgern, dem Gesundheitspersonal und sogar schwangeren Frauen empfohlen.

Aus einer vom Gesundheitsministerium finanzierten Studie, die am 14. November 2024 in der Fachzeitschrift *Vaccines* unter dem Titel „*The Immunologic Downsides Associated with the Powerful Translation of Current COVID-19 Vaccine mRNA Can Be Overcome by Mucosal Vaccines*“ veröffentlicht wurde und hier einsehbar ist: <https://www.mdpi.com/2076-393X/12/11/1281>, – für die italienische Übersetzung siehe Anhang 1 – sowie aus dem Redebeitrag des Direktors des Nationalen Zentrums für globale Gesundheit des Obersten italienischen Gesundheitsinstituts (ISS), Dr. Maurizio Federico, anlässlich einer Pressekonferenz am 4. Dezember 2024 im Südtiroler Landtag, (das Video des vollständigen Redebeitrags von Dr. Maurizio Federico anlässlich der Pressekonferenz vom 4. Dezember 2024 im Südtiroler Landtag ist mit deutschen Untertiteln unter folgendem Link veröffentlicht:

<https://odysee.com/@renateholzeisen:e/Dr.MaurizioFederico-LeiterdesNationalenZentrumsfürGlobaleGesundheit-ISS-BeitraginderPressekonferenzvonRADDr.RenateHolzeisenimSüdtirolerLandtag4.12.2024:c>),

Insostenibile campagna "vaccinale" con sostanze inefficaci e pericolose

La Giunta Provinciale, rappresentata dall'Assessore alla Salute e dal Governatore, insieme ai responsabili dell'Azienda Sanitaria in autunno 2024 hanno aperto di nuovo la campagna "vaccinale"-Covid-19, raccomandando con una propaganda mediatica, pagata con i soldi dei cittadini, i cosiddetti "vaccini"-Covid-19 ai cittadini "fragili", ai sanitari e persino alle donne incinte.

Dallo studio finanziato dal Ministero della Salute e pubblicato in data 14 novembre 2024 nella rivista *Vaccines* con il titolo "*The Immunologic Downsides Associated with the Powerful Translation of Current COVID-19 Vaccine mRNA Can Be Overcome by Mucosal Vaccines*", vedi qui: <https://www.mdpi.com/2076-393X/12/11/1281> (in all. 1 la traduzione in lingua italiana), nonché dall'intervento in Conferenza Stampa in data 4 dicembre 2024 in Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano del responsabile Dirigente del Centro Nazionale di Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità, Dott. Maurizio Federico (il video dell'intero intervento in conferenza stampa in Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano in data 4 dicembre 2024 del dott. Federico Maurizio è pubblicato con sottotitoli in lingua tedesca con il seguente link:

<https://odysee.com/@renateholzeisen:e/Dr.MaurizioFederico-LeiterdesNationalenZentrumsfürGlobaleGesundheit-ISS-BeitraginderPressekonferenzvonRADDr.RenateHolzeisenimSüdtirolerLandtag4.12.2024:c>),

sowie aus der Abschrift in italienischer bzw. deutscher Sprache, Anhänge 2.1. und 2.2., und aus den Folien im Anhang 3, die Dr. Federico in seinem Redebeitrag bei der Pressekonferenz im Südtiroler Landtag anführt, geht Folgendes hervor:

- 1) **Die Experten wussten bereits im März 2021, dass die sogenannten Covid-19-„Impfungen“ völlig wirkungslos sind.** Dies gilt übrigens, wie der Experte und Direktor des Nationalen Zentrums für globale Gesundheit des Obersten Gesundheitsinstituts auf der Pressekonferenz erklärt hatte, **auch für die Grippeimpfung!** Dies hat zudem auch **Anthony Fauci** (beratender Virologe der US-Regierung Biden), der gewiss **nicht zu den Verschwörungstheoretikern gezählt werden kann**, in einer **Publikation aus dem Jahr 2023 bestätigt!**

Gerade im Hinblick auf die Verhinderung einer Erkrankung, entfalten die in den Oberarmmuskel injizierten Substanzen keine immunisierende Wirkung in den oberen und unteren Atemwegen.

Dr. Maurizio Federico erklärte zudem in seinem **Redebeitrag, der im Livestream vom Obersten Gesundheitsinstitut (ISS) aus** erfolgte, und zwar in einer im institutionellen Rahmen von der Unterfertigten in ihrer Eigenschaft als Mitglied **des Südtiroler Landtages organisierten Pressekonferenz am 4. Dezember 2024**, Folgendes:

Im Jahr 2023 veröffentlichte Anthony Fauci, der wohl kaum als Verschwörungstheoretiker gilt, in der sehr renommierten Fachzeitschrift Cell Host & Microbe, die zu den besten wissenschaftlichen Fachzeitschriften überhaupt zählt, eine umfangreiche Abhandlung, in der er alle Impfstoffstrategien gegen Atemwegserkrankungen durchleuchtet.

*Darin kommt er zu dem Schluss – hoffentlich können Sie das lesen, denn es ist in ganz kleiner Schriftgröße unten abgedruckt – dass diese Impfstoffe, **die derzeitigen Impfstoffe, sich bisher als weitgehend erfolglos erwiesen haben, was auf die Notwendigkeit neuer Impfstoffansätze hinweist.** Das sagt Anthony Fauci also im Jahr 2020.*

Anfang 2023 veröffentlicht er dann seine Schlussfolgerungen. Dies ist also einer von vielen Aspekten, die sehr vernachlässigt wurden.

e dalla trascrizione rispettivamente in lingua italiana e in lingua tedesca in all.2.1. e 2.2. e in all. 3 le slide che il dott. Federico cita nel suo intervento in conferenza stampa in Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano) risulta che:

- 1) **gli esperti del campo già nel Marzo 2021 sapevano che i cosiddetti “vaccini”-Covid-19 sono del tutto inefficaci.** Fatto che peraltro, come spiegato dall'esperto dirigente dell'ISS sempre in conferenza stampa, **vale anche per la vaccinazione antiinfluenzale!** Fatto che, peraltro, è stato **confermato in una pubblicazione del 2023 anche da Anthony Fauci** (virologo di Stato sotto l'amministrazione USA Biden) **che certamente non può essere considerato un complottista!**

Le sostanze iniettate nel muscolo alto del braccio non producono alcuna efficacia immunizzante - proprio anche per quanto riguarda l'inibizione dello sviluppo della malattia - nel tratto respiratorio alto e basso.

Nel suo **intervento in diretta via collegamento online dall'Istituto Superiore di Sanità nella conferenza stampa** organizzata dalla sottoscritta nella sua qualità di Membro del **Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano**, il Dott. Maurizio Federico in data **4 dicembre 2024 in sede istituzionale**, ha al riguardo ulteriormente fornito le seguenti spiegazioni:

“Nel 2023 Anthony Fauci, quindi non probabilmente un complottista, pubblica su una rivista importantissima, Cell Host & Microbe, che è un top delle riviste scientifiche, una importante review, in cui passa in rassegna tutte le strategie vaccinali contro le malattie respiratorie.

*E conclude in questa maniera, come potete vedere, spero, anche se scritto abbastanza piccolo in basso, **ovverosia che questi vaccini, i correnti vaccini, fino adesso si sono dimostrati largely unsuccessful, cioè largamente deficienti, indicando la necessità di nuovi approcci vaccinali.** Questo lo dice nel 2020.*

All'inizio 2023 lo pubblica Anthony Fauci. Quindi è una cosa tra le tante cose diciamo molto trascurate. Questa è stata una, diciamo una delle pubblicazioni più trascurate nel dibattito su questi vaccini.

Dies war, sagen wir, eine der meistvernachlässigten Veröffentlichungen in der Debatte über diese Impfstoffe.

Aber warum kommt Fauci zu diesem Schluss? In Wahrheit **haben wir Experten bereits im März 2021 vermutet, ja gewusst, dass sich diese Impfstoffe im Bereich der Atemwegs-schleimhäute als absolut unzulänglich erweisen.**

Zudem **ist zu berücksichtigen, dass die Atemwege die Eintrittspforte für das Virus sind und dass diese Impfstoffe hingegen parenteral, intramuskulär in den Deltamuskel verabreicht werden.** Daraufhin veröffentlichte Oliver Schwartz im März 2021 eine Forschungsarbeit, in der er die Neutralisierungsfähigkeit des Serums oder des Nasenabstrichs vergleicht – also **im Bereich der oberen Atemwege** – wie man in der Übersicht rechts sehen kann wird der Farbton proportional zur Wirksamkeit des Impfstoffs dargestellt. Es wurde nachgewiesen, dass **die Neutralisierungsfähigkeit zwei Wochen nach der zweiten mRNA-Impfung im Bereich der Atemwege praktisch gleich Null war.** – dies geht aus der Übersicht rechts, in der die neutralisierenden Antikörper dargestellt werden, deutlich hervor.

Und das war seit März 2021 bekannt. Es wurde zwei Monate später veröffentlicht, so dass wir bereits zu diesem Zeitpunkt sozusagen einen wichtigen Anhaltspunkt hatten, aufbauend von dem aus man weitere Untersuchungen hätte starten können. Aber diese Ergebnisse blieben verborgen, obwohl sie von einem Forscher, von einer Gruppe, erarbeitet worden waren, die, und das versichere ich Ihnen, weil ich sie kenne, wirklich herausragend ist.

Hier **ist ein weiterer sehr wichtiger Beweis dafür, dass diese „Impfstoffe“ das Virus weder in den oberen Atemwegen noch in den unteren Atemwegen, d. h. in der Lunge, zu stoppen vermögen.** Im Jahr 2022, also schon vor geraumer Zeit, wurde in einem Beitrag in der renommierten Fachzeitschrift Science nachgewiesen, dass diese Impfstoffe dazu in der Lage sind, zirkulierende Antikörper zu erzeugen, was bereits bekannt war. Auch hier wurde zwischen der englischen Variante, der Delta-Variante und Omikron unterschieden. Wie dem auch sei, **es wurde nachgewiesen, dass die Menge an neutralisierenden Antikörpern in der Lunge trotz einer sehr starken Antikörperreaktion im Kreislauf sehr gering war,**

Ma perché Fauci arriva a questa conclusione? Ma in verità **già nel Marzo del 2021 noi esperti del campo già sospettavamo, anzi sapevamo, che questi vaccini a livello delle mucose respiratorie si sono dimostrati veramente inadeguati.**

Poi **dovete tenere conto che la porta d'ingresso del virus è il sistema respiratorio e dovete tenere conto che questi vaccini invece sono inoculati per via parenterale, intramuscolo nel deltoide.** Allora l'amico Oliver Schwartz a Marzo del 2021 pubblica questo lavoro in cui va a paragonare la capacità neutralizzante del siero o del NASA swab - significa **a livello delle vie respiratorie superiori** – come vedete dal pannello destro, la tonalità del colore è proporzionale a quanto efficace è il vaccino. È stato dimostrato come si erano dimostrati gli anticorpi in termini di neutralizzazione - come vedete chiaramente sulla destra - **dopo due settimane dalla seconda vaccinazione a mRNA a livello respiratorio la capacità neutralizzante praticamente zero.**

E questo si sapeva dal Marzo 2021, è stato pubblicato due mesi dopo e quindi già in quel periodo avevamo, come dire, una pietra miliare intorno alla quale girare e sviluppare eventuali altre ricerche. Ma questi risultati sono rimasti seppelliti nonostante fossero stati generati da un ricercatore, da un gruppo, veramente, ve lo assicuro, perché li conosco, veramente stellare.

Qui **un'altra evidenza importantissima, ovverosia che non solo questi “vaccini” non sono adeguati a bloccare il virus nelle vie respiratorie superiori, ma hanno problemi anche nelle vie respiratorie, cioè a livello polmonare.** Qui nel 2022, quindi stiamo parlando ormai già un bel po' di tempo fa, su Science, quindi su una rivista importantissima, viene dimostrato che, come si sapeva, questi vaccini hanno una potentissima capacità di generare anticorpi circolatori. Qui ancora si è andato a distinguere tra la variante inglese, la variante Delta e l'Omicron. Comunque sia, **si era dimostrato che a fronte di una grandissima potentissima risposta anticorpale in circolo, a livello polmonare la quantità di anticorpi neutralizzanti era veramente scarsa, e soprattutto riguardo alla variante Omicron, in cui i livelli di anticorpi neutralizzanti scendono sotto la soglia del rilevabile.** Quindi aggiunge, ai risultati di Schwarz dal punto di vista delle immunità a livello respiratorio,

*und zwar insbesondere bei der Omikron-Variante, bei der die Menge an neutralisierenden Antikörpern unter der Nachweisgrenze lag. Dieser Beitrag zeigt also, dass wir es hier neben den Ergebnissen von Schwartz zur Immunisierung im Bereich der Atemwege, auch mit einer unzulänglichen Wirkung im Bereich der Lunge zu tun haben. Betrachten wir nun nicht nur die humorale Immunität, sondern auch die zelluläre Immunität. Hier kann man sehr gut sehen, dass die roten Punkte sozusagen die Werte der zellulären Immunität im Kreislauf wiedergeben. Sie können sehen, wie viele roten Punkte bei den geimpften Personen sichtbar sind, während die blauen Punkte das wiedergeben, was in den Atemwegen festgestellt wurde; und in keinem einzigen Fall wurde etwas gefunden [...] Um es kurz zu machen: **Die Unzulänglichkeit dieser Impfstoffe für die Entwicklung einer angemessenen Immunität wurde bereits im Juli 2022 festgestellt.** Aber auch über diese Arbeit wurde in den Medien oder in der wissenschaftlichen Welt kaum berichtet. **All dies hätte man jedoch leicht vorhersehen können.** Weshalb? Weil man zu ähnlichen Schlussfolgerungen bereits vor der Pandemie im Fall der Grippeimpfstoffe gekommen war. Also könnte man sagen, das Ganze gilt auch für die Grippeimpfung, (die, kurz gesagt, seit langem gängige Praxis ist): **Für eine ausreichende Immunität im Bereich des Viruseintritts, in diesem Fall des Atemsystems, muss der antigene Stimulus, d. h. das Immunogen, im Bereich der Atemwegsschleimhäute wirken; deshalb versuche ich in meiner bescheidenen Arbeit mit Nachdruck darauf hinzuweisen, dass es notwendig ist, bei Atemwegsinfektionen von der intramuskulären Inokulation zur Immunisierung im Bereich der Atemwegsschleimhäute überzugehen.***

- 2) Der Experte, der zugleich Führungskraft im Obersten Gesundheitsinstitut ist, erklärte zudem, dass es sich bei **sogenannten Covid-19-„Impfungen“** in Wirklichkeit nicht um Impfungen, sondern nur um ein so genanntes **Pro-Arzneimittel**, handelt.

Und genau darum geht es in drei beim Europäischen Gerichtshof anhängigen Streitverfahren mit den Aktenzeichen C-586/23 P, C-139/24 P bzw. C-138/24 P.

Alle Erwägungen zum Begriff „Impfung“, auch jene, die der Verfassungsgerichtshof in

***anche un deficit a livello dei polmoni. Se andiamo a vedere poi non solo l'immunità umorale ma quella cellulare. Vedete benissimo che anche in questo caso i pallini rossi, sono diciamo i livelli di immunità cellulare nel circolatorio. Vedete quanto sono elevati nei vari soggetti vaccinati mentre le palline blu, e ciò che hanno visto all'interno delle vie respiratorie, nulla è stato rilevato in nessun caso ...** Quindi, per farla breve, **l'inadeguatezza di questi vaccini nello sviluppare una immunità adeguata era già associata nel luglio del 2022.** Ma pure questo lavoro non ha avuto una grossissima diffusione, dal punto di vista né mediatico e neanche a livello del mondo scientifico. **Ma tutto questo si sarebbe potuto tranquillamente prevedere.** Ma perché? **Perché a conclusioni del genere si era già arrivato prima della pandemia nel caso dei vaccini antinfluenzali. E quindi il discorso si allargherebbe anche al discorso della pratica della vaccinazione antinfluenzale, che insomma ormai è pratica corrente da tanto tempo, oltretutto che per avere una immunità adeguata al livello della porta d'ingresso del virus, in questo caso a livello dell'apparato respiratorio, è necessario che lo stimolo antigenico, cioè l'immunogeno, agisca a livello delle mucose respiratorie e per questo io nel mio piccolo lavoro cerco di sottolineare la necessità di passare, per quanto riguarda le infezioni respiratorie, dal inoculi intramuscolo all'immunizzazione al livello delle mucose respiratorie.**"*

- 2) l'esperto dirigente dell'ISS ha spiegato inoltre, che **i cosiddetti "vaccini"-Covid-19 in realtà non sono vaccini, ma un cosiddetto pro-farmaco.**

Ed esattamente ciò costituisce oggetto di tre contenziosi pendenti in Corte di Giustizia Europea rispettivamente con il numero di procedimento C-586/23 P, C-139/24 P e C-138/24 P.

Tutte le considerazioni basate sul concetto di "vaccino", incluse quelle della Corte Costituzionale nelle sue sentenze riguardanti l'obbligo "vaccinale"-Covid-19, sono,

seinen Urteilen zur Covid-19- „Impfpflicht“ äußert, sind daher fehlerhaft, weil sie fälschlicherweise eine Beschaffenheit der injizierten Substanz voraussetzen, die Letztere allerdings nicht vorweist.

dunque, errate, perché presuppongono erroneamente una natura della sostanza iniettata che questa, invece, non ha.

- 3) **Neben dem Risiko einer Myokarditis mit eventuell tödlichem Ausgang**, wie auch in der Packungsbeilage dieser Substanzen angegeben ist (siehe für Comirnaty von Pfizer/BioNTech aus dem Human Medicinal Register https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240926164132/anx_164132_it.pdf Seite 4)

- 3) **oltre al rischio di indurre una miocardite con possibile esito fatale**, come risulta peraltro anche dal foglietto illustrativo di queste sostanze (qui per Comirnaty di Pfizer/BioNTech da *human medicinal register* https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240926164132/anx_164132_it.pdf a pag. 4

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Myocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

Nach der Impfung wird eine genaue Beobachtung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen nach einer vorhergehenden Dosis von Comirnaty eine Anaphylaxie aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit Comirnaty gibt es ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis. Diese Erkrankungen können innerhalb weniger Tage nach der Impfung auftreten und treten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf. Diese wurden häufiger nach der zweiten Impfdosis und insbesondere bei jüngeren Männern beobachtet. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich die meisten Fälle von allein lösen, doch gab es auch einige Fälle, bei denen ein Aufenthalt auf der Intensivstation erforderlich war oder die sogar zum Tod geführt haben.

können diese die Entwicklung von Krebs und Autoimmunkrankheiten fördern. Und der Experte erklärt im Detail die Prozesse, die dazu führen!

possono indurre lo sviluppo di cancro e malattie autoimmuni. E l'esperto spiega nel dettaglio il rispettivo meccanismo!

- Das Immunogen, beziehungsweise das Spike-Glykoprotein, wird von den Zielzellen in sehr hohen Mengen hergestellt und besteht eine gewisse Zeit lang fort.

- L'immunogeno (cioè la proteina virale Spike) viene sintetizzato dalle cellule bersaglio in quantità molto elevate e persiste nel tempo.

Dr. Maurizio Federico schreibt diesbezüglich: ***Abundanz, Verbreitung, Persistenz, biologische Aktivität und Immunogenstabilität sind wichtige Eigenschaften, die mRNA-basierte COVID-19-Impfstoffe von anderen Impfstoffen unterscheiden. [...] Sowohl die mRNA als auch das Spike-Protein des Impfstoffs bleiben nach der Impfung lange Zeit im Körper.***

Eine Studie, die anhand von Autopsieproben durchgeführt wurde, die den Patienten nach den COVID-19-Impfungen entnommen wurden, ***hat in den rechts- und linksseitigen Achsellymphknoten eine Persistenz der im Impfstoff enthaltenen mRNA von bis zu 30 Tagen nach der Impfung nachgewiesen. Zudem wurde die mRNA des Impfstoffs bis zu 20 Tage nach der Verabreichung auch in beiden Herzkammern vorgefunden. Ihr Vorhandensein wird mit Myokardschädigungen in Verbindung gebracht, die mit einer ungewöhnlich hohen Anzahl von Myokard-Makrophagen verknüpft sind. In einer anderen Studie wurde die mRNA des Impfstoffs anhand von Biopsien der isolateralen axillären Lymphknoten in diesen bis zu 60 Tage nach der Verabreichung der zweiten Impfstoffdosis nachgewiesen. Ein Teil des auf intrazellulärer Ebene produzierten Spike-Proteins verbleibt in seiner trimeren Form auf der Plasmamembran der Zielzellen, während ein bedeutender Teil davon freigesetzt wird und sich somit bewegen kann. Ein bis zwei Tage nach der Impfung wurde im Plasma der Geimpften eine durchschnittliche Menge von 47 pg/ml freies Spike-Protein gemessen, wobei die Spitzenwerte bei 174 pg/ml lagen. Diese Menge an Spike-Protein im Plasma scheint überraschend hoch und ist in etwa vergleichbar mit der Konzentration von inflammatorischen Zytokinen bei Personen mit akuten systemischen Entzündungen. Dies ist aufgrund der hohen Bindungsaffinität des Spike-Proteins zu ACE2, d. h. einem diffusen Zellrezeptor, der an mehreren wichtigen physiologischen Vorgängen beteiligt ist, von besonderer Bedeutung [...]. Der ACE2-Rezeptor wird von einer Vielzahl von Zellen, einschließlich Enterozyten, Herzmuskelzellen, Nierentubuli, duktalem Gefäßen sowie duktalem Zellen, hergestellt. Im Gegensatz dazu ist die ACE2-Expression in den Atemwegsgewebe auf eine kleine Anzahl an spezialisierten Zelltypen beschränkt, nämlich auf die Alveolarzellen vom Typ II und auf die Alveolarmakrophagen.***

Il Dott. Maurizio Federico a tal riguardo scrive: ***“abundanza, diffusione, persistenza, attività biologica e stabilità dell’immunogeno sono punti chiave che distinguono i vaccini COVID-19 basati su mRNA. ... Sia l’mRNA che lo Spike del vaccino persistono nel corpo per lungo tempo dopo la vaccinazione.***

Uno studio condotto su campioni autoptici di pazienti dopo la vaccinazione contro il COVID-19 ha dimostrato la persistenza dell’mRNA del “vaccino” nei linfonodi ascellari bilaterali fino a 30 giorni dopo la vaccinazione. Inoltre, l’mRNA del vaccino è stato trovato anche in entrambi i ventricoli cardiaci fino a 20 giorni dopo le iniezioni, e la sua presenza era correlata a lesioni miocardiche associate a un numero anormalmente elevato di macrofagi miocardici. In un altro studio, l’mRNA del vaccino è stato trovato fino a 60 giorni dopo la seconda dose in biopsie di linfonodi ascellari isolaterali. Parte della Spike espressa a livello intracellulare rimane esposta sulla membrana plasmatica delle cellule bersaglio nella sua forma trimerica, mentre una frazione consistente di essa può essere rilasciata e circolare. Una quantità media di 47 pg/mL di Spike libera è stata misurata nel plasma dei vaccinati 1-2 giorni dopo l’iniezione, con picchi di 174 pg/mL. Questi livelli di Spike nel plasma appaiono sorprendentemente elevati, essendo, ad esempio, paragonabili alle concentrazioni di citochine infiammatorie rilevate nei soggetti con infiammazione sistemica acuta. Questa evidenza è di particolare rilevanza data l’elevata affinità di Spike per ACE-2, cioè un recettore cellulare diffuso coinvolto in diversi processi fisiologici chiave... L’ACE-2 è espresso da un’ampia varietà di cellule, tra cui enterociti, cardiomiociti, tubuli renali, vasi e cellule duttali. Al contrario, l’espressione dell’ACE2 nei tessuti respiratori è limitata a un piccolo numero di tipi di cellule specializzate, ovvero cellule alveolari di tipo II e macrofagi alveolari.”

- Die mRNA-Lipid-Nanopartikel-Formulierung (d. h. die Substanz bzw. der sogenannte „Impfstoff“) können in alle Zellarten gelangen.

Dr. Maurizio Federico schreibt dazu: [...] *Biodistributionsstudien, die von einem der Produzenten von auf mRNA-basierendem COVID-19-Impfstoff durchgeführt wurden, haben ergeben, dass sich intramuskulär eingespritzte LNP möglicherweise in so gut wie allen Geweben verbreiten können.*

Entgegen dieser Tatsache wurde den Bürgern die Lüge erzählt, dass das Spike-Protein nur für einen sehr kurzen Zeitraum in unmittelbarer Nähe der Einstichstelle aktiv ist und nicht im Körper zirkuliert!

- Die sogenannten mRNA-basierten COVID-19-"Impfstoffe" verändern das Immunsystem und fördern das Wachstum von Krebszellen

In seiner Studie erklärt Dr. Maurizio Federico diesbezüglich: ***Die Bindung des Spike-Proteins an ACE2-Rezeptoren löst tiefgreifende Veränderungen in der intrazellulären Signalübertragung aus, indem Faktoren der Transkription aktiviert und verschiedene lösliche Faktoren freigesetzt werden. Insbesondere wurde festgestellt, dass das menschliche vaskuläre Endothel, das mit dem Spike-Protein behandelt wurde, sowohl den TGF β 1 als auch den TGF β 2 freisetzen [...]. Der TGF β kann auch die Mechanismen des Immunmonitorings beeinflussen, die das Wachstum von Krebszellen steuern [...]. Der TGF β ist ein wichtiger Treiber der Epithelial-Mesenchymalen Transition (EMT), welche die Grundlage für die Entwicklung von soliden Tumoren und von Metastasen ist. [...]. Die Ergebnisse dieser Studien werfen die Frage auf, ob das Spike-Protein beim Menschen zur Epithelial-Mesenchymalen Transition (EMT) beitragen kann. Obwohl bisher noch keine klinischen Daten vorliegen, welche solche Verläufe beschreiben, die mit diesen krankheitsbedingten Immunantworten in Zusammenhang stehen, scheinen die möglichen Auswirkungen der COVID-19-„Impfstoffe“ auf die Sicherheit, auch angesichts der Tatsache, dass mRNA-LNP in jeden Zelltyp gelangen kann, offensichtlich. Das unerwünschte Eindringen von mRNA-LNP-Formulierungen in bereits gebildete Tumorzellen kann beispielsweise die von Lai et al. beschriebenen Bedingungen reproduzieren und***

- I complessi mRNA/LNP (cioè la sostanza, il cosiddetto “vaccino”) possono entrare in qualsiasi tipo di cellula.

Il Dott. Maurizio Federico al tal riguardo scrive: *“...studi di biodistribuzione condotti da un produttore di vaccini mRNA COVID-19 hanno evidenziato la potenziale diffusione delle LNP iniettate per via intramuscolare in praticamente tutti i tessuti.*

Invece, contrariamente a questo fatto, ai cittadini veniva raccontata la bugia che la proteina virale Spike fosse attiva per pochissimo tempo a livello locale presso il punto dell'iniezione e che non sarebbe circolata nel corpo!

- I cosiddetti “vaccini”-Covid-19 a mRNA alterano il sistema immunitario e favoriscono la crescita di cellule tumorali

Al riguardo il Dott. Maurizio Federico spiega nel suo studio: ***“Il legame di Spike con ACE-2 produce profonde alterazioni nella segnalazione intracellulare con l'attivazione di fattori di trascrizione e il rilascio di diversi fattori solubili. In particolare, è stato scoperto che le cellule endoteliali vascolari umane trattate con Spike rilasciano sia TGF- β 1 che TGF- β 2 ... Il TGF- β può anche interferire con i meccanismi di sorveglianza immunitaria che controllano la crescita delle cellule tumorali...il TGF- β è un importante motore della transizione epitelio-mesenchimale (EMT) che è la base dello sviluppo sia di tumori solidi che di metastasi. ... i risultati di questi studi sollevano la questione se Spike possa contribuire all'EMT negli esseri umani. Anche se finora non sono disponibili dati clinici che descrivano eventi associati a queste risposte immunitarie patologiche, le potenziali implicazioni in termini di sicurezza dei “vaccini”-COVID-19 sembrano evidenti anche considerando il fatto che gli mRNA/LNP possono entrare in qualsiasi tipo di cellula. Ad esempio, l'ingresso indesiderato di complessi mRNA/LNP in cellule tumorali già formate può riprodurre le condizioni descritte da Lai e coll., rappresentando quindi un pericolo in termini di formazione di metastasi. D'altro canto, gli effetti patogenetici bystander possono essere indotti attraverso la produzione locale di alte concentrazioni di Spike da parte di cellule normali che internalizzano gli mRNA/LNP e situate nelle***

somit das Risiko einer **Metastasierung** bergen. Andererseits können durch die **lokale Produktion von hohen Spike-Konzentrationen durch normale Zellen, die mRNA/LNP internalisieren und sich in der Nähe von Tumorzellen befinden**, pathogenetische Zuschauer-effekte induziert werden, wie von Ciszewske et al. beschrieben. Aus diesen Gründen **erscheint die Erweiterung der Studien auf andere Zellsysteme sowie geeignete in-vivo-Modelle angesichts der Möglichkeit von mRNA-LNP-Formulierungen im Körper nach der Impfung notwendig.**

Aus **den Packungsbeilagen der sogenannten COVID-19-„Impfstoffe“ geht jedoch hervor – was unglaublich und völlig unverantwortlich ist –, dass keine Studien zur Genotoxizität und Karzinogenität dieser Substanzen durchgeführt worden sind!**

Auch aus den aktuellen Fassungen der Anlagen zu den Beschlüssen der Europäischen Kommission über das Inverkehrbringen sogenannter COVID-19-„Impfstoffe“, geht klar hervor, dass keine Studien durchgeführt wurden, um das Risiko für Genotoxizität und Karzinogenität auszuschließen!

Genotoxizität/karzinogenes Potenzial

Es wurden keine Studien zur Genotoxizität oder zum karzinogenen Potenzial durchgeführt. Es wird angenommen, dass die Bestandteile des Impfstoffs (Lipide und mRNA) keinerlei genotoxisches Potenzial aufweisen.

Ähnliches gilt für den sogenannten COVID-19-„Impfstoff“ Spikevax von Moderna, der auf mRNA basiert (siehe unten www.human.medicinal.register).

Das bedeutet, dass sich die Arzneimittelbehörde, statt die erforderlichen Studien durchzuführen, um das sehr ernstzunehmende Risiko der Genotoxizität, der Karzinogenität, aber auch der Mutagenität (der Veränderung des menschlichen Genoms) auszuschließen, auf Vermutungen stützt [...] – denn der Ausdruck „es wird davon ausgegangen, dass“, bedeutet nichts anderes.

In seiner Wortmeldung im Rahmen der Pressekonferenz, die am 4. Dezember 2024 im Südtiroler Landtag stattgefunden hat, hat Dr. Maurizio Federico, welcher aus der Obersten italienischen Gesundheitsbehörde online zugeschaltet war, erklärt:

Ich gehe davon aus, dass die Debatte rund um das Thema Herzmuskelentzündungen allseits bekannt ist, da es dazu inzwischen jede Menge Publikationen gibt, aber ich möchte die Auf-

vicinanze delle cellule tumorali, come descritto da Ciszewske e coll. Per queste ragioni, l'estensione degli studi ad altri sistemi cellulari nonché ad appropriati modelli “in vivo” sembra necessaria considerando la possibilità che i complessi mRNA/LNP circolino nel corpo dopo la vaccinazione.

Invece, **come risulta direttamente dal foglietto illustrativo dei cosiddetti “vaccini”-Covid-19, incredibilmente e in modo del tutto irresponsabile, non sono stati fatti studi sulla genotossicità e cancerogenicità di queste sostanze!**

Anche dall'attuale versione degli allegati alle decisioni della Commissione Europea di autorizzazione dell'immissione sul mercato dei cosiddetti “vaccini”-Covid-19 risulta espressamente che non sono stati fatti studi per poter escludere il rischio della genotossicità e cancerogenicità!:

“Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico”.

Analogo vale per il cosiddetto “vaccino”-Covid-19 a mRNA Spikevax di Moderna (vedi sotto www.human.medicinal.register).

Cioè, anziché farei i dovuti studi per poter escludere il gravissimo rischio della genotossicità, cancerogenicità ma anche muta-genicità (modifica del genoma umano), l'autorità del farmaco si basa su presunzioni ... null'altro significa l'espressione “si ritiene”.

Nel suo intervento in conferenza stampa in Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano il 4 dicembre 2024 in diretto collegamento dall'Istituto Superiore di Sanità, al riguardo, il Dott. Federico ha ulteriormente spiegato quanto segue:

“Do per scontato il discorso sulle miocarditi, perché ormai c'è una quantità di letteratura gigantesca, ma voglio focalizzare l'attenzione su due altri aspetti, ovvero sia: questi vaccini sono stati

merksamkeit kurz auf zwei weitere Aspekte lenken, und zwar darauf, dass **diese Impfstoffe entwickelt wurden, indem die mRNA ein biologisch aktives Protein hergestellt hat. Bedauerlicherweise haben in unserem Körper, in unseren Blutgefäßen, im Endothel und im Epithel viele Zellen die Fähigkeit, das biologisch aktive Spike-Protein zu binden, und diese Bindung hat Auswirkungen.**

Sie bewirkt, dass die Zielzellen eine große Menge an löslichen Faktoren freisetzen. Könnte dies ein Problem sein? Das ist ein Problem, da angesichts der vielen löslichen Faktoren gezeigt wurde, dass die Endothel- und Epithelzellen, die das Spike-Protein binden, ein Zytokin namens TGFβ (Transforming growth factor β) freisetzen.

Diese Information ist in Wirklichkeit jedoch gar nicht so wichtig, um das verstehen zu können, womit sich die Onkologen bereits seit geraumer Zeit befassen, und zwar: Es handelt sich dabei um ein Zytokin, das seit geraumer Zeit untersucht wird, da es die Transformation der Zellen hin zu Tumorzellen fördert. Welche Mechanismen spielen dabei eine Rolle? Zunächst einmal jene, die ich mit der oben eingefügten Zeichnung zusammenzufassen versucht habe. Das Zytokin hemmt die Immunüberwachung, die unser Immunsystem gegen Tumorzellen durchführt.

Wahrscheinlich wissen Sie, dass in unserem Körper täglich Tumorzellen entstehen; diese werden von einem funktionierenden Immunsystem anschließend wieder beseitigt. Eine der Aufgaben des Zytokins ist es folglich, die Zellen zu beseitigen, die Tumorantigene herstellen.

Wenn der TGFβ dann eine gewisse Schwelle überschreitet, wird diese sehr wichtige Funktion gehemmt.

Eine weitere Auswirkung des Zytokins TGFβ ist bedauerlicherweise, dass dieses in der Lage ist, die Epithelzellen zu einem Phänotyp hinzuentwickeln, der eine tumorartige Veränderung aufweist; diese Entwicklung wird als EMT (Epithelial to Mesenchymal Transition) bezeichnet.

Und da muss ich sofort an mögliche Auswirkungen denken, zum Beispiel an Brustkrebs. Wie dem auch sei, es muss festgehalten werden, dass Versuche durchgeführt wurden, die das nachweisen, was ich in dieser Abbildung zusammenzufassen versucht habe.

Hierzu liegen noch keine klinischen Daten vor. Bisher handelt es sich also um eine Hypothese. Doch

disegnati, facendo esprimere al mRNA una proteina biologicamente attiva. Purtroppo nel nostro corpo, nei vasi sanguigni, nell'endotelio e nell'epitelio tante cellule hanno la capacità di legare questa proteina, la Spike biologicamente attiva, e questo legame non è indifferente.

Questo legame provoca nelle cellule target il rilascio di tanti fattori solubili, e questo potrebbe essere un problema? È un problema, perché tra tanti fattori solubili è stato dimostrato che le cellule dell'endotelio e dell'epitelio che legano Spike viene rilasciata una citochina chiamata TGF beta, tumogo facto beta.

Insomma, questo non è importantissimo per capire il concetto che però gli oncologi conoscono benissimo, perché è una citochina che è indagata da tanto tempo, perché ha degli effetti promotori della trasformazione cellulare verso i tumori. Con quali meccanismi? Primo, quello che ho cercato di sintetizzare con il disegno in alto. Inibisce in maniera potente la sorveglianza immunitaria che il nostro sistema immunitario fa contro le cellule tumorali.

Come immagino forse saprete, nel nostro corpo si sviluppano quotidianamente cellule tumorali, e un sistema immunitario funzionante le elimina. Uno dei suoi mestieri è quello di eliminare le cellule che esprimono, come dire, antigeni tumorali.

Bene, questo TGF beta, quando supera una certa soglia, va a inibire questa, che è una funzione importantissima.

Un altro effetto purtroppo di questa citochina TGF beta è, che è in grado di trasformare le cellule epiteliali verso un fenotipo, cioè un comportamento tumorale, si dice MTMT, cioè Epithelial to Mesenchymal Transition.

E va subito il pensiero sui possibili effetti, per esempio, sui tumori al seno. Comunque sia, dobbiamo dire che esistono lavori sperimentali che dimostrano quello che io ho cercato di sintetizzare in questa figura.

Non ci sono ancora dati clinici. Quindi come dire, siamo sulle ipotesi, ma io sono convinto che questa

ich bin davon überzeugt, dass diese Hypothese, auch wenn sie nur annähernd denkbar ist, unbedingt untersucht werden muss. **Hierfür müsste man auf nationaler und europäischer Ebene gezielt Forschungsprojekte zu den Auswirkungen bzw. den möglichen Nebenwirkungen dieser Impfstoffe durchführen.**

Und tatsächlich gibt es **einen Ausbruch an sogenannten „Turbokrebs“-Fällen: Menschen, selbst sehr jungen Menschen werden – nach dem Auftreten der ersten Symptome – bereits sehr fortgeschrittene Krebsstadien diagnostiziert und sie sterben sogar innerhalb weniger Wochen nach der Diagnose!**

Zudem haben Wissenschaftler auf internationaler Ebene, neben der Hemmung des Immunsystems in der Beseitigung von Tumorzellen, die kontinuierlich hergestellt werden, von einem funktionierenden Immunsystem jedoch anschließend wieder beseitigt werden, in den sogenannten mRNA-COVID-19-„Impfstoffen“ **Konzentrationen von DNA-Plasmiden gefunden, die eine zusätzliche sehr ernstzunehmende Gefahr der Entwicklung bösartiger Tumoren bergen.** Aus diesem Grund fordern Wissenschaftler weltweit die sofortige Aussetzung der Impfungen mit den sogenannten mRNA-COVID-19-„Impfstoffen“ Comirnaty von Pfizer/BioNTech und Spikevax von Moderna.

Hier finden Sie eine neue Studie deutscher Wissenschaftler:

<https://publichealthpolicyjournal.com/biontech-rna-based-covid-19-injections-contain-large-amounts-of-residual-dna-including-an-sv40-promoter-enhancer-sequence/>

- **Unspezifische Immunität durch den mRNA-basierten „Impfstoff“ gegen COVID-19: un-spezifische Bindung der Anti-Spike-Antikörper, Induktion von Autoantikörpern, von anti-idiotypischen Antikörpern und Erzeugung von nicht identifizierten Proteinen – Auslösung von Autoimmunerkrankungen**

Dazu erklärt Dr. Maurizio Federico in seiner Studie: ***Das nach der Verabreichung der mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 in großen Mengen hergestellte Spike-Protein wird mit einer außergewöhnlich starken Immunantwort im Kreislaufsystem, die mit der Entstehung weiterer Anti-Spike-Antikörper titer einhergeht, in Verbindung gebracht [...]. Eine derart starke***

*ipotesi, anche solo fosse lontanamente possibile, andrebbe indagata. **Bisognerebbe istituire programmi di ricerca a livello nazionale e europeo mirati proprio sul discorso degli effetti, possibili effetti collaterali di questi vaccini.***

E nella realtà dei fatti c'è **un'esplosione di casi di “tubro-cancer”: persone, anche giovanissime, con diagnosi - non appena si mostrano i primi sintomi – di un cancro in uno stadio già molto avanzato - muoiono persino entro pochissime settimane dopo la diagnosi!**

Peraltro, oltre al meccanismo di inibizione del sistema immunitario nell'eliminazione delle cellule tumorali, che in continuazione vengono prodotti ma poi eliminati in un sistema immunitario funzionante, a livello internazionale scienziati hanno trovato delle **concentrazioni di plasmidi di DNA nei cosiddetti “vaccini”-Covid-19 a mRNA che costituiscono un ulteriore gravissimo rischio in punto sviluppo di tumori maligni.** Per questo motivo, scienziati di tutto il mondo, chiedono l'immediata sospensione dell'inoculo dei cosiddetti “vaccini”-Covid a mRNA Comirnaty di Pfizer/BioNTech e Spikevax di Moderna.

Vedi qui un nuovo studio di scienziati germanici:

<https://publichealthpolicyjournal.com/biontech-rna-based-covid-19-injections-contain-large-amounts-of-residual-dna-including-an-sv40-promoter-enhancer-sequence/>

- **Immunità aspecifica indotta dal “vaccino” mRNA COVID-19: legame non specifico degli anticorpi anti-Spike, induzione di auto-anticorpi, di anticorpi anti-idiotipo e produzione di proteine non identificate – induzione di malattie autoimmuni**

A tal riguardo il Dott. Maurizio Federico spiega nel suo studio: ***“Gli alti livelli di proteina Spike prodotti dopo l'inoculo dei vaccini COVID-19 a mRNA sono associati a una risposta immunitaria circolatoria straordinariamente potente, con la produzione di altri titoli di anticorpi anti-Spike ... una così potente immunogenicità può essere associata a rilevanti effetti indesiderati***

Immunogenität kann mit bedeutenden Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden, die in der Regel bei starken und anhaltenden antigenen Reizen auftreten. Zu den Nebenwirkungen gehört auch die unspezifische Bindung der Anti-Spike-Antikörper, die mit vom Organismus physiologisch exprimierten Molekülen reagieren können, wodurch pathologische Prozesse ausgelöst werden. Zudem ist auf die Entstehung von Autoantikörpern und die Erzeugung von anti-idiotypischen Antikörpern hinzuweisen. Diese Vorgänge wurden mit dem Auftreten von Erkrankungen wie Thrombozytopenie, Myokarditis, verschiedenen Störungen des Menstruationszyklus und dem Wiederauftreten von latenten Infektionen sowie dem Post-Covid-Vac-Syndrom (PCVS) bei Geimpften in Verbindung gebracht [...].

Klinische Studien belegen, dass die Injektion von mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 mit der Erzeugung von Autoantikörpern, also von Nicht-Anti-Spike-Antikörpern verbunden sein kann, die Autoantigene (Proteine, die normalerweise vom menschlichen Körper exprimiert werden) erkennen, was eine mögliche Folge eines allgemeinen Ungleichgewichts des Immunsystems darstellt [...]. Es ist noch nicht klar, ob die „Impfung“ eine bereits bestehende latente Autoimmunität reaktiviert oder zur Bildung neuer Autoantikörper führt [...]. Bei Vorhandensein übermäßiger Mengen an antigenspezifischen Antikörpern, wie im Falle eines mRNA-basierten Impfstoffs gegen COVID-19, kann die daraus resultierende Überproduktion von anti-idiotypischen Antikörpern ähnliche Auswirkungen haben wie jene, die durch die Bindung von Spike an ACE2 hervorgerufen werden [...]. Insbesondere [...] wurden klinische neurologische Komplikationen, darunter Radikulopathie, Myelitis und Guillain-Barré-Syndrom bei Personen mit und ohne SARS-CoV-2-Infektion gemeldet, denen ein mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 injiziert wurde und die Anti-ACE2-Autoantikörper entwickeln. Leider können sowohl die Autoantikörper als auch die anti-idiotypischen Antikörper noch weit über die Dauer der Immunantwort gegen das Spike-Protein hinaus bestehen bleiben.

Die jüngste Entdeckung [...] bisher unbekannter Proteine hat die Komplexität der durch den „Impfstoff“ ausgelösten Immunreaktion nur weiter erhöht. Schätzungen zufolge stellen ca. 8 % der gesamten durch die synthetische mRNA übersetzten Produkte unbekannte Proteine dar, wobei ausschlaggebend ist, dass diese

che in genere emergono in presenza di stimoli antigenici elevati e persistenti. Tra gli effetti indesiderati va considerato il legame aspecifico degli anticorpi anti-Spike che possono reagire con molecole fisiologicamente espresse dall'organismo inducendo processi patologici. Inoltre, va considerato l'emergere di autoanticorpi e la generazione di anticorpi anti-idiotipo. Questi eventi sono stati correlati con la manifestazione nei vaccinati di patologie come trombocitopenia, miocardite, vari disturbi del ciclo mestruale, ricomparsa di infezioni latenti e sindrome post-vaccino COVID (PCVS) ...

Studi clinici hanno fornito prove che l'inoculo di vaccini mRNA COVID-19 può essere associato alla produzione di autoanticorpi, ovvero anticorpi non anti-Spike che riconoscono autoantigeni (proteine normalmente espresse dal corpo umano), come possibile conseguenza di uno squilibrio immunitario generale ... non è ancora chiaro se la “vaccinazione” riattivi un'autoimmunità latente preesistente o induca una generazione “de novo” di autoanticorpi ... in presenza di quantità eccessive di anticorpi antigene-specifici, come nel caso della vaccinazione anti-COVID-19 basata su mRNA, la conseguente iper-produzione di anticorpi anti-idiotipo può portare a effetti che imitano quelli indotti dal legame di Spike con ACE-2 ... In particolare... segnalato complicazioni cliniche neurologiche tra cui radicolite, mielite e sindrome di Guillain-Barré in soggetti infetti e non infetti da SARS-CoV-2 iniettati con vaccini COVID-19 basati su mRNA e che sviluppano autoanticorpi anti-ACE-2. Purtroppo, sia gli autoanticorpi che gli anticorpi anti-idiotipo possono persistere ben oltre la durata della risposta immunitaria anti-Spike.

La recente scoperta ... prodotti proteici ignoti, ha aggiunto un altro livello di complessità in termini di risposta immunitaria indotta dal “vaccino. È stimato che circa l'8% dei prodotti totali dall'mRNA sintetico ... rappresenti proteine sconosciute che, cosa di fondamentale importanza, sono immunogeniche negli esseri umani. Il potenziale autoimmune dei prodotti proteici aberranti generati in questo modo rappresenta un altro punto che deve essere ulteriormente approfondito.”

A tal riguardo il dott. Federico nel suo intervento in conferenza stampa nel Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano del 4 dicembre 2024 in diretto collegamento online dall'Istituto Superiore di Sanità ha ulteriormente spiegato:

im menschlichen Organismus immunogen wirken. Das Autoimmunpotenzial der auf diese Weise erzeugten, von der Norm abweichenden Proteine ist ein weiterer Punkt, der näher untersucht werden muss.

Diesbezüglich führte Dr. Maurizio Federico, der für seinen Beitrag auf der Pressekonferenz im Südtiroler Landtag vom 4. Dezember 2024 direkt aus der italienischen Gesundheitsbehörde ISS zugeschaltet war, weiter aus:

Ich schließe mit einer Folie zu einem weiteren Problem, das von diesen mRNA-Impfstoffen, die Spike-Proteine produzieren, ausgehen kann. Es handelt sich um eine Veröffentlichung vom August 2024, in der ein Verdacht bestätigt wurde, der bereits seit einiger Zeit bestand, und zwar, dass diese wirklich beeindruckende Menge an Spike-Proteinen, die in den Kreislauf gelangt, zu Problemen im Immunsystem führen kann.

Forscher haben im Plasma von Geimpften die Entstehung von Auto-Antikörpern nachgewiesen, also von Antikörpern, welche die Proteine unseres Körpers erkennen. Es konnte festgestellt werden, dass die Auto-Antikörper in der Lage sind, Proteine zu erkennen, die von Zellen des zentralen Nervensystems exprimiert werden. Und auch in diesem Fall erfolgt dies sogar im Ischiasnerv, also im peripheren Nervensystem. Somit haben wir es mit Antikörpern bzw. mit Auto-Antikörpern zu tun, die auf ein Ungleichgewicht im Immunsystem hinweisen, was wiederum zu ernsthaften Erkrankungen führen kann. Diese Erhebungen können natürlich nur als Hinweise betrachtet werden und erlauben noch keine endgültigen Schlussfolgerungen. Sie deuten jedoch darauf hin, dass dieser Bereich untersucht und vertieft werden muss, man muss dazu Grundlagenforschung und translationale Forschung betreiben. Denn diesen Dingen muss man auf den Grund gehen.

Leider besteht in Italien noch kein Bewusstsein dafür, dass dies notwendig ist, und wenn jemand daran arbeitet, so tut er das in Eigeninitiative.

Ich denke, damit kann ich abschließen, in der Hoffnung, Ihnen einen Einblick in die Gründe gewährt zu haben, aus denen man von diesen Impfstoffen abkommen müsste. Dies bedeutet nicht, jemanden zu kriminalisieren, sondern es geht ganz einfach darum, die zahlreichen Studien zu berücksichtigen, die nun an die Öffentlichkeit gelangen, und dementsprechend zu handeln. Man hat nämlich festgestellt, dass die Wirksamkeit nicht so hoch ist, dass dies ein Weiterverwenden dieser Präpa-

“Concludo con questa diapositiva che riguarda un altro problema che possono dare questi vaccini a mRNA che producono Spike. È un lavoro uscito ad agosto del 2024 che sostanzia un sospetto che era avvenuto già da qualche tempo, ovvero sia che questa quantità veramente imponente di Spike che viene messa in circolo può provocare dei problemi a livello immunologico.

Questi ricercatori hanno dimostrato nel plasma di soggetti vaccinati, lo sviluppo di auto-anticorpi, cioè anticorpi che riconoscono proteine del nostro stesso corpo, gli auto-anticorpi hanno dimostrato di riconoscere proteine che vengono espresse dalle cellule del sistema nervoso centrale. E anche in questo caso addirittura nel nervo sciatico, cioè nel periferico. Insomma, anticorpi, auto-anticorpi che sono segnale di un squilibrio immunologico, che può dare patologie importanti. Eppure in questo caso sono dati suggestivi, non conclusivi, ovviamente. Ma che ci indicherebbe una cosa: cioè bisogna studiare, bisogna lavorare, bisogna andare nella ricerca di base, nella ricerca traslazionale. Perché queste cose vanno investigate.

Purtroppo, qui in Italia ancora questo concetto non è passato, e se qualcuno ci lavora, ci lavora per spontanea iniziativa e nulla di più.

Io credo di aver concluso, spero di aver dato un pochino il quadro del fatto di quali sono, quali possono essere le ragioni per cui questi vaccini dovrebbero essere superati. Questo non significa criminalizzare nessuno, significa semplicemente prendere atto di tanti studi che stanno venendo fuori e fare in modo anche perché abbiamo visto che, come dire, l'efficacia non è talmente alta da giustificare un'affezione a questi tipi di preparati, dobbiamo andare avanti, dobbiamo andare verso immunogeni di seconda generazione. Dobbiamo studiare approfonditamente gli effetti collaterali.”

Il dott. Federico conclude il suo studio in questo modo:

“Diverse evidenze sperimentali supportano l'idea che la proteina Spike venga prodotta in abbondanza e persista in circolo e nei linfonodi dopo la vaccinazione mRNA COVID-19. Gli attuali vaccini COVID-19 basati su mRNA riconoscono una serie di limitazioni rilevanti, tra cui ... l'incapacità di montare una risposta immunitaria efficace al punto di ingresso del virus D'altro canto, la potente traduzione di mRNA associata alla sovrapproduzione di Spike può portare a una deregolazione della segnalazione intracellulare ACE-2-dipendente e della produzione di

rate rechtfertigen würde. Man muss einen Schritt weiter gehen, in Richtung der Immunogene der zweiten Generation. **Die Nebenwirkungen müssen genau untersucht werden.**

Dr. Maurizio Federico schließt seine Ausführungen wie folgt ab:

Viele experimentell gewonnene Erkenntnisse weisen darauf hin, dass große Mengen an Spike-Proteinen erzeugt werden und dass diese nach der mRNA-Impfung gegen COVID-19 im Kreislauf und in den Lymphknoten verbleiben. Die derzeit verwendeten mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 weisen eine Reihe an bedeutenden Mängeln auf, darunter [...] die Unfähigkeit, eine wirksame Immunantwort an der Eintrittspforte des Virus zu bieten [...]. Auf der anderen Seite kann die umfangreiche Übertragung der mRNA in Verbindung mit der Überproduktion an Spike-Proteinen zu einer Störung in der ACE2-abhängigen intrazellulären Signalübertragung und in der Bildung von Zytokinen, zur unspezifischen Bindung von Antikörpern gegen physiologische molekulare Ziele, zur Bildung von anti-idiotypischen Antikörpern und Auto-Antikörpern sowie zu Immunantworten gegen unbekannte Proteine führen. Zudem können die nach der Spike-ACE2-Bindung erzeugten Zytokine den Verlauf von noch „schlafenden“ Tumoren, von bereits bestehenden Autoimmunerkrankungen und von chronischen Entzündungen negativ beeinflussen [...].

In seinem Redebeitrag bei der Pressekonferenz im Südtiroler Landtag wies Dr. Maurizio Federico darauf hin, dass diese Substanzen als „überholt“ betrachtet werden müssen und dass dringendst alle möglichen, auch langfristigen, Auswirkungen dieser Präparate untersucht werden müssen!

- 4) Daher kann man sicherlich nicht von wirksamen und sicheren Impfstoffen sprechen!
- 5) Die sogenannten auf mRNA basierenden „Impfstoffe“ gegen Covid-19, die derzeit in Südtirol verwendet werden, nämlich vor allem Comirnaty von Pfizer/BioNTech, aber auch Spikevax von Moderna, sind de facto (hinsichtlich der öffentlich angepriesenen Wirkung) unwirksam und jede weitere Injektion setzt die Bürger einem hohen Gesundheitsrisiko aus. Bisher wurden die Südtiroler Bürger jedoch nicht darüber informiert. Durch die Impfkampagne wird ihnen sogar empfohlen, sich weitere Dosen dieser experimentellen und

citochine, al legame aspecifico di anticorpi contro bersagli molecolari fisiologici, all'emersione di anticorpi anti-idiotipo e auto-anticorpi e a risposte immunitarie contro prodotti proteici sconosciuti. Inoltre, le citochine prodotte dopo il legame Spike/ACE-2 possono influenzare sfavorevolmente il destino di tumori ancora “dormienti”, di patologie autoimmuni preesistenti e infiammazioni croniche...”.

Nel suo intervento in conferenza stampa in Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano ha avvertito che queste sostanze devono essere considerate “superate” e che bisogna con la massima urgenza studiare tutti i possibili effetti che queste sostanze possono avere anche a lungo periodo!

- 4) Dunque, non si può certo parlare di vaccini efficaci e sicuri!
- 5) I cosiddetti “vaccini”-Covid-19 a mRNA attualmente in uso in Alto Adige/Südtirol, e cioè *in primis* il Comirnaty di Pfizer/BioNTech, ma anche lo Spikevax di Moderna, di fatto sono inefficaci (nel senso dell'efficacia propagandata) e ogni ulteriore iniezione espone il cittadino ad un alto rischio di salute. Ad oggi però i cittadini altoatesini non vengono informati al riguardo. Anzi, con la campagna vaccinale viene a loro consigliato di farsi iniettare altre dosi di queste sostanze sperimentali altamente pericolose e completamente inutili

höchst gefährlichen Substanzen injizieren zu lassen, die für den in der Kampagne beworbenen Zweck absolut unnütz sind. Man läuft Gefahr, die natürlichen Immunsysteme der Bürger, insbesondere auch jene der sogenannten „vulnerablen“ Personen, endgültig zu zerstören, wie Dr. Maurizio Federico erklärte.

- 6) Für die Anwendung der sogenannten „Impfstoffe“ gegen Covid-19 **sah die Europäische Kommission in der Zulassungsentscheidung als unabdingbare Voraussetzung eine ärztliche Verschreibung vor.** Siehe dazu beispielsweise für Comirnaty von Pfizer/BioNTech S. 468 des Anhangs II, Punkt B)

https://ec.europa.eu/health/documents/community-regis-ter/2024/20240926164132/anx_164132_de.pdf

⋮

- 7) **Die verpflichtende ärztliche Verschreibung wird jedoch vom Gesundheitsbetrieb und von jenen, welche die sogenannten „Impfstoffe“ gegen Covid-19 zur Anwendung bringen, systematisch missachtet,** was einen groben Verstoß gegen den Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel der Richtlinie 2001/83/EG (in Italien durch Art. 88 des gesetzesvertretenden Dekrets Nr. 219/2006 ratifiziert) sowie gegen die Anwendungsbedingungen dieser Substanzen darstellt, die als unerlässliche Voraussetzung für die rechtmäßige Anwendung dieser Präparate von der Europäischen Kommission in ihren Entscheidungen zum zentralisierten Genehmigungsverfahren für diese Stoffe mit Rechtswirksamkeit in der gesamten Europäischen Union festgelegt wurde.

Aus den genannten Gründen

**verpflichtet
der Südtiroler Landtag
die Landesregierung,**

- 1) **über den Südtiroler Sanitätsbetrieb umgehend eine umfassende Information der Bürger im Bereich der (Un-)Wirksamkeit und (Un-)Sicherheit der sogenannten mRNA-basierten „Impfstoffe“ gegen Covid-19 zu gewährleisten, wobei die Bevölkerung darüber in Kenntnis gesetzt werden muss, dass die vermeintliche Wirksamkeit und Sicherheit der sogenannten mRNA-basierten „Impf-**

allo scopo propagandato. Si rischia di demolire definitivamente il sistema immunitario naturale dei cittadini e ciò, proprio anche nei cosiddetti “fragili”, come spiega il Dott. Federico!

- 6) Ai fini dell'applicazione di questi cosiddetti “vaccini”-Covid-19, **la Commissione Europea nella decisione di autorizzazione ha previsto quale condizione inderogabile la prescrizione medica.** Vedi qui, p.e., per Comirnaty di Pfizer/BioNTech l'allegato II, Punto B) pag. 467.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-regis-ter/2024/20240926164132/anx_164132_it.pdf

- 7) **Tale obbligo della prescrizione medica viene però sistematicamente disatteso dall'Azienda Sanitaria e da coloro che applicano i cosiddetti “vaccini”-Covid-19,** e ciò in grave violazione della normativa del farmaco euro-unionale art. 71 Direttiva 2001/83/Ce (così come recepita dall'Italia, art. 88 D.Lgs. 219/2006) e delle condizioni di applicazione di queste sostanze imposte in modo inderogabile, quale condicio sine qua non per un'applicazione legittima di queste sostanze dalla Commissione Europea nelle sue Decisioni di autorizzazione centralizzata di queste sostanze con efficacia per tutta l'Unione Europea.

Tanto premesso,

il Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano obbliga la Giunta della Provincia Autonoma di Bolzano:

- 1) **a voler garantire tramite l'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige subito una informazione completa dei cittadini sul profilo di (in)efficacia e (in-)sicurezza dei cosiddetti “vaccini”-Covid-19 a mRNA, informazione con la quale i cittadini devono essere informati che la presunta efficacia e sicurezza dei cosiddetti “vaccini”-Covid-19 a mRNA non è stata provata, ma che queste sostanze, invece,**

stoffe“ gegen Covid-19 nicht nachgewiesen wurde, sondern dass diese Substanzen mitunter sogar zum Tod führen können (was schon aus dem Beipackzettel hervorgeht) und andere schwere und irreversible Nebenwirkungen verursachen können;

- 2) gemeinsam mit dem Südtiroler Sanitätsbetrieb die derzeit auch für Schwangere, vulnerable Personen und das Gesundheitspersonal geltende Empfehlung der Verabreichung der sogenannten mRNA-basierten „Impfstoffe“ gegen Covid-19 umgehend aufzuheben;
- 3) die Verantwortlichen des Sanitätsbetriebs dazu aufzufordern, die Bedingungen für die Genehmigung der sogenannten mRNA-basierten „Impfstoffe“ gegen Covid-19 einzuhalten und somit jede weitere Verabreichung dieser sogenannten „Impfstoffe“ gegen Covid-19 zu unterlassen, falls keine ärztliche Verschreibung vorliegt und der Bürger nicht umfassend über die (Un-)Wirksamkeit und (Un-)Sicherheit der sogenannten mRNA-basierten „Impfstoffe“ gegen Covid-19 informiert wurde.

gez. Landtagsabgeordnete
Renate Holzeisen

possono comportare anche la morte (come risulta già dal foglietto illustrativo) e altri gravi effetti collaterali irreversibili;

- 2) a voler terminare insieme all’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige con urgenza la raccomandazione attiva – in ogni forma - dell’inoculo dei cosiddetti “vaccini”-Covid-19 a mRNA anche alle donne incinte, alle persone fragili e ai sanitari;
- 3) a voler richiedere ai responsabili dell’Azienda Sanitaria di rispettare le condizioni di autorizzazione dei cosiddetti “vaccini”-Covid-19 e, dunque, di omettere ogni ulteriore inoculazione di questi cosiddetti “vaccini”-Covid-19 in assenza di una prescrizione medica e completa informazione del cittadino sul profilo (in-)efficacia/(in-)sicurezza del cosiddetto “vaccino”-Covid-19 a mRNA.

f.to consigliera provinciale
Renate Holzeisen

Perspective

Gli effetti collaterali associati alla potente attività dei vaccini COVID-19 a mRNA possono essere superati dai vaccini mucosali

Maurizio Federico

National Center for Global Health, Istituto Superiore di Sanità, 00161 Rome, Italy; maurizio.federico@iss.it

Riassunto: L'azione dei vaccini basati su mRNA richiede l'espressione dell'antigene nelle cellule che internalizzano le nanoparticelle lipidiche-mRNA. Quando l'antigene del vaccino non è completamente trattenuto dalle cellule produttrici, la sua diffusione locale e sistemica può avere conseguenze a seconda sia dei livelli di espressione dell'antigene che della sua attività biologica. Una peculiarità dei vaccini COVID-19 basati su mRNA è la quantità straordinariamente elevata dell'antigene Spike espresso dalle cellule bersaglio. Inoltre, lo Spike del vaccino può essere rilasciato e legarsi ai recettori cellulari ACE-2, inducendo così risposte di significato patogenetico, tra cui il rilascio di fattori solubili che, a loro volta, possono deregolare processi immunologici chiave. Le risposte immunitarie circolatorie innescate dalla proteina Spike del vaccino sono molto potenti e possono portare al legame degli anticorpi anti-Spike su bersagli molecolari non specifici, nonché all'emergere sia di autoanticorpi sia che di anticorpi anti-idiotipo. In questo articolo vengono discussi gli svantaggi immunologici dell'elevata efficienza di traduzione dell'mRNA associato ai vaccini anti-COVID-19, insieme alle argomentazioni a sostegno dell'idea che la maggior parte di essi possa essere evitata con l'avvento dei vaccini anti-COVID-19 mucosali di nuova generazione.

Keywords: COVID-19 mRNA vaccines; SARS-CoV-2 Spike; mucosal vaccines; ACE-2; autoimmunity

1. Introduzione

I vaccini COVID-19 basati su mRNA sono stati ampiamente distribuiti sia nella loro versione originale che in quelle aggiornate. La tecnologia a mRNA è anche la base di ulteriori vaccini sperimentali e di immunoterapie antitumorali di ultima generazione. Pertanto, appare necessario identificare, monitorare e analizzare in modo approfondito gli eventi inattesi più rilevanti che questa tecnologia può produrre, anche se raramente, negli esseri umani. Diverse caratteristiche distinguono i vaccini COVID-19 basati su mRNA da quelli "tradizionali" basati su virus attenuati/inattivati, subunità proteiche o proteine ricombinanti, e che sono stati così utili per l'eliminazione/contenimento di diverse malattie infettive. In primo luogo, la formulazione del vaccino comprende nanoparticelle lipidiche (LNP) complessate con molecole di mRNA prodotte tramite il processo della trascrizione "in vitro". In secondo luogo, l'immunogeno non fa parte della formulazione del vaccino, ma si prevede che venga sintetizzato dalle cellule che internalizzano i complessi mRNA/LNP. In proposito, questa evidenza giustifica la definizione più appropriata di profarmaco (inteso come una sostanza farmacologicamente inattiva che viene convertita in un farmaco farmacologicamente attivo una volta somministrato) piuttosto che di vaccino [1]. Terzo, l'immunogeno (cioè la proteina virale Spike) viene sintetizzato dalle cellule bersaglio in quantità molto elevate e persiste nel tempo [2]. Quarto, l'immunogeno riconosce, lega e attiva un recettore cellulare di segnalazione diffuso, cioè l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)-2, ed è stabilizzato nella sua conformazione pre-fusione attraverso due mutazioni consecutive

alla prolina nelle posizioni degli aminoacidi 986 e 987, mutazioni che non hanno un impatto negativo sul legame/attivazione dell'ACE-2. Quindi, abbondanza, diffusione, persistenza, attività biologica e stabilità dell'immunogeno sono punti chiave che distinguono i vaccini COVID-19 basati su mRNA. In questo articolo vengono discusse le conseguenze più rilevanti sia della sovrapproduzione dell'antigene Spike dopo la vaccinazione COVID-19 basata su mRNA, che della potente risposta immunitaria circolatoria evocata. Avere un quadro completo di tutte le possibili criticità sarebbe di grande utilità per lo sviluppo di vaccini più sicuri e mirati contro SARS-CoV-2 e altri agenti infettivi aerogeni. Tra questi, i vaccini mucosali meritano grande considerazione data la loro azione alla porta di ingresso del virus e la mancanza di effetti sistemici indesiderati.

2. Livelli elevati e persistenti di Spike circolante dopo la vaccinazione

I complessi mRNA/LNP possono entrare in qualsiasi tipo di cellula. Seppure l'inoculo nel muscolo deltoide favorisce il loro ingresso nelle cellule muscolari, tuttavia, la moderata infiammazione indotta da alcuni componenti lipidici [3] può attrarre cellule presentanti l'antigene (APC) professionali nel sito di iniezione. Le APC possono ingerire le LNP, subire l'attivazione e migrare verso i linfonodi [4]. Inoltre, quantità non quantificabili di complessi mRNA/LNP iniettati sfuggono all'internalizzazione cellulare nel sito di inoculo, entrando così in circolazione. Consistentemente, studi di biodistribuzione condotti da un produttore di vaccini mRNA COVID-19 hanno evidenziato la potenziale diffusione delle LNP iniettate per via intramuscolare in praticamente tutti i tessuti [5].

Sia l'mRNA che lo Spike del vaccino persistono nel corpo per lungo tempo dopo la vaccinazione. Uno studio condotto su campioni autoptici di pazienti dopo la vaccinazione contro il COVID-19 ha dimostrato la persistenza dell'mRNA del vaccino nei linfonodi ascellari bilaterali fino a 30 giorni dopo la vaccinazione [6]. Inoltre, l'mRNA del vaccino è stato trovato anche in entrambi i ventricoli cardiaci fino a 20 giorni dopo le iniezioni, e la sua presenza era correlata a lesioni miocardiche associate a un numero anormalmente elevato di macrofagi miocardici. In un altro studio, l'mRNA del vaccino è stato trovato fino a 60 giorni dopo la seconda dose in biopsie di linfonodi ascellari isolaterali [2].

Parte della Spike espressa a livello intracellulare rimane esposta sulla membrana plasmatica delle cellule bersaglio nella sua forma trimérica, mentre una frazione consistente di essa può essere rilasciata e circolare. Una quantità media di 47 pg/mL di Spike libera è stata misurata nel plasma dei vaccinati 1-2 giorni dopo l'iniezione, con picchi di 174 pg/mL [2]. Questi livelli di Spike nel plasma appaiono sorprendentemente elevati, essendo, ad esempio, paragonabili alle concentrazioni di citochine infiammatorie rilevate nei soggetti con infiammazione sistemica acuta [7]. Questa evidenza è di particolare rilevanza data l'elevata affinità di Spike per ACE-2, cioè un recettore cellulare diffuso coinvolto in diversi processi fisiologici chiave.

3. ACE-2: funzioni, distribuzione e attivazione cellulare a seguito del legame con Spike

ACE-2 è una proteina transmembranaria di tipo I composta da 805 aminoacidi con una regione N-terminale extracellulare glicosilata contenente il dominio carbossipeptidasi la cui funzione è quella di rimuovere singoli aminoacidi dall'estremità C-terminale dei suoi substrati. ACE-2 è un regolatore chiave del sistema renina-angiotensina-aldosterone che controlla la pressione sanguigna. Catalizza la conversione dell'angiotensina I, un decapeptide, in angiotensina 1-9, che può essere convertita in peptidi di angiotensina vasodilatatori più piccoli (ad esempio, angiotensina 1-7) dall'ACE nei polmoni. ACE-2 lega anche l'angiotensina II, ovvero un octapeptide generato dalla scissione dell'angiotensina I catalizzata dall'ACE, per produrre l'angiotensina vasodilatatrice 1-7.

L'ACE-2 è anche coinvolto nella produzione di bradichinine, ovvero un gruppo di peptidi con potenti effetti vasodilatatori [8].

L'ACE-2 è espresso da un'ampia varietà di cellule, tra cui enterociti, cardiomiociti, tubuli renali, vasi e cellule duttali. Al contrario, l'espressione dell'ACE-2 nei tessuti respiratori è limitata a un piccolo numero di tipi di cellule specializzate, ovvero cellule alveolari di tipo II e macrofagi alveolari [9].

L'interazione tra ACE-2 e angiotensina II induce vari segnali di attivazione che portano al rilascio di diverse citochine, tra cui IL-6, TNF- α e TGF- β [10]. In questo quadro, va segnalato che gli effetti dell'interazione di ACE-2 con Spike ricapitolano quelli descritti per il legame con i suoi ligandi naturali [11]. In particolare, nelle cellule endoteliali vascolari, la Spike naturale genera un blocco delle funzioni mitocondriali [12] stimolando la attivazione cellulare dipendente dall'integrina $\alpha 5\beta 1$ che porta alla traslocazione nucleare di NF- κ B. Questi eventi inducono infine l'espressione di VCAM-1, ICAM-1, di fattori di coagulazione e il rilascio di citochine infiammatorie TNF α , IL-1 β e IL-6 [13]. Meccanismi di attivazione simili sono stati segnalati sia per i macrofagi che per le cellule dendritiche [14,15]. È importante notare che la Spike naturale induce sia nelle cellule epiteliali che in quelle endoteliali il rilascio della citochina multifunzionale TGF- β [16].

4. L'asse SARS-CoV-2 Spike/ACE-2/TGF- β nella sorveglianza immunitaria antitumorale e nella transizione epiteliale-mesenchimale

Il legame di Spike con ACE-2 produce profonde alterazioni nella segnalazione intracellulare con l'attivazione di fattori di trascrizione e il rilascio di diversi fattori solubili. In particolare, è stato scoperto che le cellule endoteliali vascolari umane trattate con Spike rilasciano sia TGF- $\beta 1$ che TGF- $\beta 2$ [17], in linea con precedenti prove "in vivo" che suggeriscono un ruolo chiave di TGF- β nella patogenesi del COVID-19 [18, 19].

TGF- β , con le sue tre isoforme, $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$, è un regolatore chiave della risposta immunitaria adattativa [20], agendo, ad esempio, come inibitore dell'attività di presentazione dell'antigene nelle cellule dendritiche (DC) attraverso la internalizzazione e degradazione delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) [21, 22] (Fig. 1). TGF- β riduce anche l'espressione di IL-12 e di molecole co-stimolatorie come CD40 nei macrofagi e CD80, CD83 e CD86 nelle DC, come parte dei meccanismi regolatori dell'attivazione delle cellule immunitarie mediata da APC [23, 24].

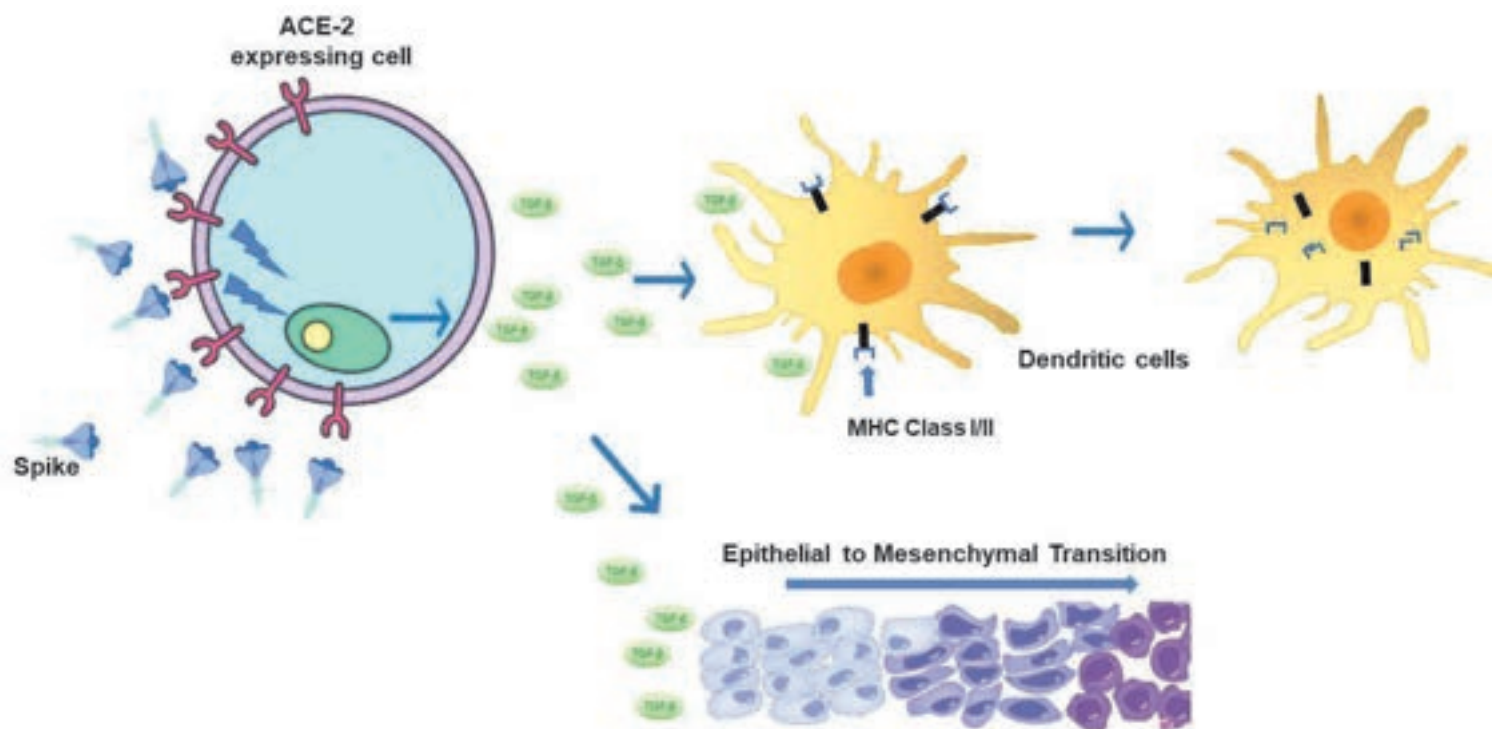


Figura 1. Effetti “bystander” del legame Spike/ACE-2. La proteina Spike di SARS-CoV-2 lega le cellule che esprimono ACE-2, inducendo così la segnalazione intracellulare che porta al rilascio di fattori solubili. Tra questi, è noto che il TGF- β riduce l'attività di presentazione dell'antigene nelle APC tramite la riduzione della MHC di classe I/II. Il TGF- β è anche un importante motore della transizione epitelio-mesenchimale che è alla base dello sviluppo sia di tumori solidi che di metastasi.

Il TGF- β può anche interferire con i meccanismi di sorveglianza immunitaria che controllano la crescita delle cellule tumorali. Ad esempio, il TGF- β può indurre la polarizzazione dei macrofagi da M1 (forma caratterizzata dal rilascio di citochine infiammatorie come IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-12 e IL-18) a macrofagi M2, cellule che secernono citochine antinfiammatorie come IL-1ra e IL-10 e caratterizzate da molteplici proprietà immunosoppressive nel microambiente tumorale [25]. D'altra parte, il TGF- β è un importante motore della transizione epitelio-mesenchimale (EMT) [26] che è la base dello sviluppo sia di tumori solidi che di metastasi. In questo scenario, risultati coerenti dal lavoro sperimentale di due gruppi di ricerca hanno sollevato l'ipotesi che la Spike naturale possa contribuire all'EMT (Fig. 1). In dettaglio, Lai e coll. hanno fornito prove che la attivazione cellulare correlata a TGF- β è parte del meccanismo alla base dell'acquisizione di un fenotipo mesenchimale delle cellule di cancro al seno umano che esprimono Spike. Ancora più importante, hanno dimostrato che il numero di metastasi polmonari nei topi inoculati con cellule di cancro al seno 4T1 che esprimono Spike è aumentato rispetto a quello indotto dalle cellule parentali [27, 28]. Ciszewski e coll. hanno osservato che il trattamento con Spike ricombinante sia di HUVEC che di cellule endoteliali umane HMEC-1 induce il rilascio di TGF- β associato alla trans-differenziazione (EMT) cellulare. Indagandone il meccanismo d'azione, hanno dimostrato il coinvolgimento dell'asse ACE-

2/TGF- β /MRTF (fattore di trascrizione correlato alla miocardina)- β nell'EMT osservato. Infine, il contributo del TGF- β nell'EMT correlato a Spike è stato ulteriormente corroborato dalla dimostrazione che le cellule endoteliali umane trattate con Spike non sono riuscite a transdifferenziarsi, e quindi a divenire tumorali, in presenza di anticorpi anti-TGF- β [17].

I risultati di questi studi sollevano la questione se Spike possa contribuire all'EMT negli esseri umani. Anche se finora non sono disponibili dati clinici che descrivano eventi associati a queste risposte immunitarie patologiche, le potenziali implicazioni in termini di sicurezza dei vaccini COVID-19 sembrano evidenti anche considerando il fatto che gli mRNA/LNP possono entrare in qualsiasi tipo di cellula. Ad esempio, l'ingresso indesiderato di complessi mRNA/LNP in cellule tumorali già formate può riprodurre le condizioni descritte da Lai e coll., rappresentando quindi un pericolo in termini di formazione di metastasi. D'altro canto, gli effetti patogenetici bystander possono essere indotti attraverso la produzione locale di alte concentrazioni di Spike da parte di cellule normali che internalizzano gli mRNA/LNP e situate nelle vicinanze delle cellule tumorali, come descritto da Ciszewski e coll. Per queste ragioni, l'estensione degli studi ad altri sistemi cellulari nonché ad appropriati modelli "in vivo" sembra necessaria considerando la possibilità che i complessi mRNA/LNP circolino nel corpo dopo la vaccinazione.

5. Immunità aspecifica indotta dal vaccino mRNA COVID-19: legame non specifico degli anticorpi anti-Spike, induzione di autoanticorpi, di anticorpi anti-idiotipo e produzione di proteine non identificate

Gli alti livelli di proteina Spike prodotti dopo l'inoculo dei vaccini COVID-19 a mRNA sono associati a una risposta immunitaria circolatoria straordinariamente potente, con la produzione di alti titoli di anticorpi anti-Spike. Da un lato, questo risultato può essere considerato un vantaggio in termini di protezione antivirale; dall'altro, tuttavia, una così potente immunogenicità può essere associata a rilevanti effetti indesiderati che in genere emergono in presenza di stimoli antigenici elevati e persistenti. Tra gli effetti indesiderati va considerato il legame aspecifico degli anticorpi anti-Spike che possono reagire con molecole fisiologicamente espresse dall'organismo inducendo processi patologici. Inoltre, va considerato l'emergere di autoanticorpi e la generazione di anticorpi anti-idiotipo. Questi eventi sono stati correlati con la manifestazione nei vaccinati di patologie come trombocitopenia, miocardite, vari disturbi del ciclo mestruale, ricomparsa di infezioni latenti e sindrome post-vaccino COVID (PCVS).

Gli anticorpi anti-Spike che reagiscono in modo aspecifico legano bersagli eterologhi attraverso il meccanismo del mimetismo molecolare. Gli effetti patogenetici possono essere prodotti quando quantità sufficienti di essi si legano a target molecolari aspecifici che sono parte di processi biologici rilevanti. Attraverso l'analisi computazionale studiata del mimetismo molecolare tra Spike ed epitopi di proteine umane, è stato riportato che Spike condivide motivi lineari immunogenici con, tra gli altri, la trombopoietina (TQP_{LL}) e la tropomiosina alfa-3 (ELDKY) [29]. Questi risultati sembrano rilevanti poiché il primo è un fattore di crescita chiave necessario per la differenziazione megacariocitaria e la produzione piastrinica, e il secondo è un componente strutturale dei cardiomiociti. In un altro studio, è stato riportato che Spike condivide 41 determinanti immunitari con 27 proteine umane specifiche per il sistema riproduttivo femminile relative all'oogenesi, alla ricettività uterina, alla decidualizzazione e alla placentazione [30]. Studi clinici hanno fornito prove che l'inoculo di vaccini mRNA COVID-19 può essere associato alla produzione di autoanticorpi, ovvero anticorpi non anti-Spike che riconoscono autoantigeni (proteine normalmente espresse dal corpo umano), come possibile conseguenza di uno squilibrio

immunitario generale. Ad esempio, Xu e coll. [31] hanno trovato anticorpi neutralizzanti anti-interferone di tipo I nel 10% degli individui sani vaccinati, sebbene gli studi siano stati completati con una dimensione del campione limitata. In un altro studio, è stato riscontrato che il 18% dei pazienti che sviluppano PCVS produce autoanticorpi contro le subunità dei neurofilamenti [32]. Anche se in alcuni casi gli autoanticorpi possono essere non reattivi, non è ancora chiaro se la vaccinazione riattivi un'autoimmunità latente preesistente o induca una generazione "de novo" di autoanticorpi. Il mimetismo molecolare è anche alla base degli effetti degli anticorpi anti-idiotipo (Fig. 2)

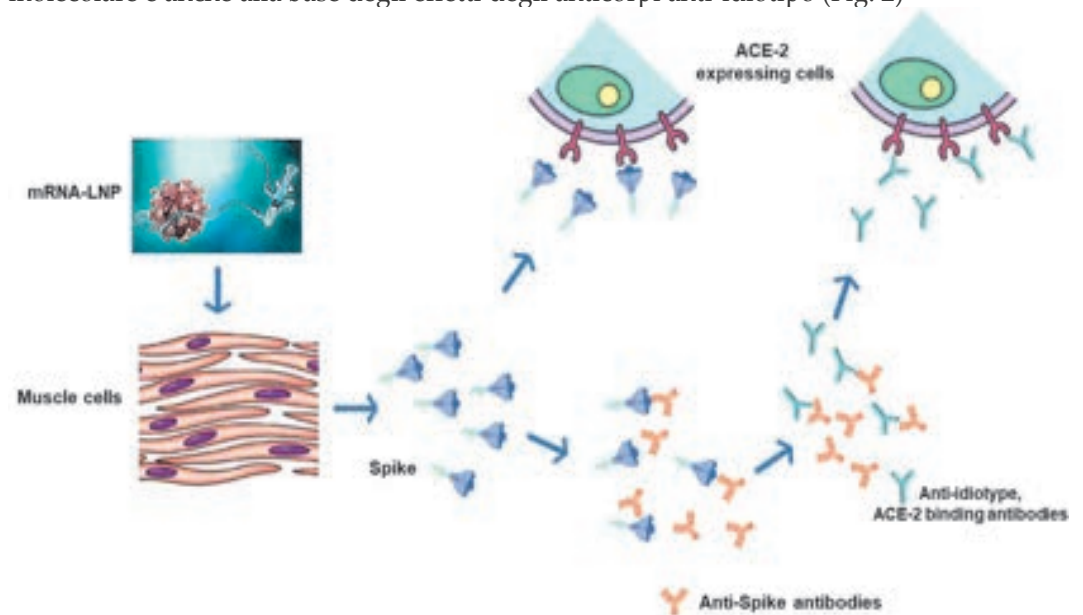


Figura 2. Generazione di anticorpi anti-idiotipo dopo la vaccinazione COVID-19. Il sistema immunitario può generare anticorpi contro le sequenze di anticorpi anti-Spike che riconoscono il dominio Spike che lega il recettore ACE-2 (receptor-binding domain, RBD). Attraverso un meccanismo di mimetismo molecolare, questi anticorpi (anticorpi anti-idiotipo) possono legare ACE-2 proprio come la Spike immunogenico.

Nel caso in cui l'immunogeno sia un antigene che si lega a un partner molecolare, il sistema immunitario può reagire contro le sequenze all'interno degli anticorpi anti-antigene indotti che riconoscono la regione dell'antigene che lega il suo partner, ad esempio, nel caso di Spike, il dominio di legame del recettore (RBD). In generale, in condizioni fisiologiche, questo meccanismo contribuisce al controllo della produzione di anticorpi antigene-specifici. Tuttavia, in presenza di quantità eccessive di anticorpi antigene-specifici, come nel caso della vaccinazione anti-COVID-19 basata su mRNA, la conseguente iper-produzione di anticorpi anti-idiotipo può portare a effetti che imitano quelli indotti dal legame di Spike con ACE-2 [33]. Per esempio, Bellucci e coll. hanno recentemente dimostrato effetti collaterali associati alla produzione di anticorpi anti-idiotipo leganti ACE-2. In particolare, questi ricercatori hanno segnalato complicazioni cliniche neurologiche tra cui radicolite, mielite e sindrome di Guillain-Barré in soggetti infetti e non infetti da SARS-CoV-2 iniettati con vaccini COVID-19 basati su mRNA e che sviluppano autoanticorpi anti-ACE-2 [34]. Purtroppo, sia gli autoanticorpi che gli anticorpi anti-idiotipo possono persistere ben oltre la durata della risposta immunitaria anti-Spike.

La recente scoperta che l'incorporazione di N1-metil-pseudouridina in luogo del residuo di uridina naturale nella struttura portante dell'mRNA associato al vaccino può indurre uno spostamento di lettura ribosomiale +1, producendo così prodotti proteici ignoti, ha aggiunto un altro livello di complessità in termini di risposta immunitaria indotta dal vaccino. È stato stimato che circa l'8% dei prodotti tradotti totali dall'mRNA sintetico che incorpora N1-metil-pseudouridina rappresenti proteine sconosciute che,

cosa di fondamentale importanza, sono immunogeniche negli esseri umani [35]. Il potenziale autoimmune dei prodotti proteici aberranti generati in questo modo rappresenta un altro punto che deve essere ulteriormente approfondito.

6. Vaccini mucosali: un'alternativa potenzialmente priva di effetti collaterali sistemici

Il campo di battaglia dell'infezione da SARS-CoV-2 è il sistema respiratorio, dove il vaccino COVID-19 ideale dovrebbe sviluppare la sua forza immunologica e antivirale più efficace. I dati clinici riportati con gli attuali vaccini COVID-19 basati su mRNA supportano l'idea che la forte risposta immunitaria circolatoria indotta sia associata a un'immunità antivirale troppo limitata nei distretti respiratori [36].

Analogamente a quanto dimostrato con l'infezione naturale [37], i vaccini mucosali hanno la capacità di indurre risposte immunitarie efficaci nel compartimento respiratorio attraverso la produzione sia di IgA dimeriche/secretorie neutralizzanti nel distretto oronasofaringeo [38], sia di linfociti antivirali CD8+ T di memoria nel tratto respiratorio inferiore [39]. In questo modo, i vaccini mucosali possono avere l'incomparabile vantaggio di bloccare la catena di trasmissione del SARS-COV-2 e di altri virus trasmessi per via aerea.

Attualmente, sono stati approvati due vaccini mucosali COVID-19 e altri sono in sperimentazione clinica [40]. Da notare che, in nessun caso, ci si aspetta che questi vaccini inducano risposte immunitarie sistemiche robuste come quelle osservate con gli attuali vaccini COVID-19. Tuttavia, un'immunizzazione sistemica subottimale/debole non dovrebbe essere considerata uno svantaggio funzionalmente rilevante considerando la compartimentazione del sistema immunitario respiratorio [41] che limita l'accesso di anticorpi IgG neutralizzanti e cellule immunitarie antivirali dal distretto circolatorio. Al contrario, può rappresentare un vantaggio in termini di forte riduzione degli effetti sistemici immunologici indotti dai vaccini COVID-19 basati su mRNA inoculati intramuscolarmente.

7. Conclusioni

Diverse evidenze sperimentali supportano l'idea che la proteina Spike venga prodotta in abbondanza e persista in circolo e nei linfonodi dopo la vaccinazione mRNA COVID-19. Gli attuali vaccini COVID-19 basati su mRNA riconoscono una serie di limitazioni rilevanti, tra cui il rapido declino della risposta immunitaria, l'incapacità di montare una risposta immunitaria efficace al punto di ingresso del virus, e la ridotta efficacia delle formulazioni aggiornate a causa del fenomeno del "peccato antigenico originale" [42, 43]. D'altro canto, la potente traduzione di mRNA associata alla sovrapproduzione di Spike può portare a una deregolazione della segnalazione intracellulare ACE-2-dipendente e della produzione di citochine, al legame aspecifico di anticorpi contro bersagli molecolari fisiologici, all'emersione di anticorpi anti-idiotipo e autoanticorpi e a risposte immunitarie contro prodotti proteici sconosciuti. Inoltre, le citochine prodotte dopo il legame Spike/ACE-2 possono influenzare sfavorevolmente il destino di tumori ancora "dormienti", di patologie autoimmuni preesistenti e infiammazioni croniche. Per queste ragioni, l'attuale indicazione dei vaccini mRNA COVID-19 per la popolazione "fragile" dovrebbe essere attentamente rivalutata alla luce della tipologia di ogni specifica fragilità. Nonostante la notevole efficienza della produzione di Spike a seguito della vaccinazione con mRNA/LNP, sorprendentemente sono stati sviluppati tentativi di migliorare le prestazioni di questi vaccini COVID-19 basati su mRNA nella direzione di rafforzare ancora la produzione di Spike attraverso l'inoculo di vettori basati su mRNA autoreplicanti [44]. In particolare, il Ministero della Salute giapponese ha recentemente approvato una sperimentazione clinica per testare la sicurezza e l'efficacia di un vaccino COVID-19 basato su questa tecnologia [45]. Questa scelta sembra essere veramente discutibile date le criticità sopra descritte indotte dalla

produzione eccessiva e dalla persistenza di Spike circolatorio dettate dagli attuali vaccini COVID-19 basati su mRNA. In questo scenario, si prevede che l'aumento delle quantità e della persistenza di Spike circolante esacerberà gli effetti collaterali sia cellulari che immunologici, tuttavia senza agire sul limite funzionale più rilevante di questi vaccini, ovvero la loro incapacità di suscitare un'immunità neutralizzante nelle vie respiratorie a causa della compartimentazione immunitaria del sistema respiratorio. Inoltre, è noto che uno stimolo immunogenico troppo potente e persistente induce tolleranza immunologica, come riportato in un paio di articoli per gli attuali vaccini COVID-19 [46, 47].

Al contrario, una strada più plausibile da percorrere è rappresentata dallo sviluppo di vaccini mucosali [48] data la loro capacità di agire alla porta di ingresso del virus e di evitare la maggior parte degli effetti collaterali sistemici osservati nei vaccini mRNA COVID-19 iniettati per via intramuscolare.

La tecnologia basata su mRNA attualmente attira l'interesse di molti scienziati in tutto il mondo. Nel caso dei vaccini anti-COVID-19, sembra più che ragionevole che una adeguata quantità di indagini debba essere focalizzata sull'identificazione e l'analisi di eventi inattesi, con l'intento di rendere questa strategia profilattica più sicura e commisurata all'uso su un gran numero di persone sane.

Funding: This work was supported by the RiPrEI grant, n. Rip1, from Ministry of Health, Rome, Italy.

Institutional Review Board Statement: not applicable.

Informed Consent Statement: not applicable.

Data Availability Statement: no new data are created.

Acknowledgments: I thank Rosangela Duranti and Federica Magnani for their secretarial assistance.

Conflicts of Interest: The author declares no conflict of interest.

References

1. Cosentino, M.; Marino, F. Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike? *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23* (18), 10881. <https://doi.org/10.3390/ijms231810881>.
2. Röltgen, K.; Nielsen, S. C. A.; Silva, O.; Younes, S. F.; Zaslavsky, M.; Costales, C.; Yang, F.; Wirz, O. F.; Solis, D.; Hoh, R. A.; Wang, A.; Arunachalam, P. S.; Colburg, D.; Zhao, S.; Haraguchi, E.; Lee, A. S.; Shah, M. M.; Manohar, M.; Chang, I.; Gao, F.; Mallajosyula, V.; Li, C.; Liu, J.; Shoura, M. J.; Sindher, S. B.; Parsons, E.; Dashdorj, N. J.; Dashdorj, N. D.; Monroe, R.; Serrano, G. E.; Beach, T. G.; Chinthrajah, R. S.; Charville, G. W.; Wilbur, J. L.; Wohlstadter, J. N.; Davis, M. M.; Pulendran, B.; Troxell, M. L.; Sigal, G. B.; Natkunam, Y.; Pinsky, B. A.; Nadeau, K. C.; Boyd, S. D. Immune Imprinting, Breadth of Variant Recognition, and Germinal Center Response in Human SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *Cell* **2022**, *185* (6), 1025–1040.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018>.
3. Moghimi, S. M.; Simberg, D. Pro-Inflammatory Concerns with Lipid Nanoparticles. *Mol Ther* **2022**, *30* (6), 2109–2110. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.04.011>.
4. Lindsay, K. E.; Bhosle, S. M.; Zurla, C.; Beyersdorf, J.; Rogers, K. A.; Vanover, D.; Xiao, P.; Araínga, M.; Shirreff, L. M.; Pitard, B.; Baumhof, P.; Villinger, F.; Santangelo, P. J. Visualization of Early Events in mRNA Vaccine Delivery in Non-Human Primates via PET-CT and near-Infrared Imaging. *Nat Biomed Eng* **2019**, *3* (5), 371–380. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0378-3>.
5. 2021. EMA. 2020a. Assessment report Comirnaty Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Krauson, A. J.; Casimero, F. V. C.; Siddiquee, Z.; Stone, J. R. Duration of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Persistence and Factors Associated with Cardiac Involvement in Recently Vaccinated Patients. *NPJ Vaccines* **2023**, *8* (1), 141. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00742-7>.
7. Wong, C. K.; Lam, C. W. K.; Wu, A. K. L.; Ip, W. K.; Lee, N. L. S.; Chan, I. H. S.; Lit, L. C. W.; Hui, D. S. C.; Chan, M. H. M.; Chung, S. S. C.; Sung, J. Y. Plasma Inflammatory Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Exp Immunol* **2004**, *136* (1), 95–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x>.

8. Kuba, K.; Yamaguchi, T.; Penninger, J. M. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in the Pathogenesis of ARDS in COVID-19. *Front Immunol* **2021**, *12*, 732690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.732690>.
9. Hikmet, F.; Méar, L.; Edvinsson, Å.; Micke, P.; Uhlén, M.; Lindskog, C. The Protein Expression Profile of ACE2 in Human Tissues. *Mol Syst Biol* **2020**, *16* (7), e9610. <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>.
10. Santos, R. A. S.; Sampaio, W. O.; Alzamora, A. C.; Motta-Santos, D.; Alenina, N.; Bader, M.; Campagnole-Santos, M. J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* **2018**, *98* (1), 505–553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>.
11. Ni, W.; Yang, X.; Yang, D.; Bao, J.; Li, R.; Xiao, Y.; Hou, C.; Wang, H.; Liu, J.; Yang, D.; Xu, Y.; Cao, Z.; Gao, Z. Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care* **2020**, *24* (1), 422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>.
12. Lei, Y.; Zhang, J.; Schiavon, C. R.; He, M.; Chen, L.; Shen, H.; Zhang, Y.; Yin, Q.; Cho, Y.; Andrade, L.; Shadel, G. S.; Hepokoski, M.; Lei, T.; Wang, H.; Zhang, J.; Yuan, J. X.-J.; Malhotra, A.; Manor, U.; Wang, S.; Yuan, Z.-Y.; Shyy, J. Y.-J. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation Research* **2021**, *128* (9), 1323–1326. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>.
13. Robles, J. P.; Zamora, M.; Adan-Castro, E.; Siqueiros-Marquez, L.; Escalera, G. M. de la; Clapp, C. The Spike Protein of SARS-CoV-2 Induces Endothelial Inflammation through Integrin A5β1 and NF-KB Signaling. *Journal of Biological Chemistry* **2022**, *298* (3). <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101695>.
14. Barhoumi, T.; Alghanem, B.; Shaibah, H.; Mansour, F. A.; Alamri, H. S.; Akiel, M. A.; Alroqi, F.; Boudjelal, M. SARS-CoV-2 Coronavirus Spike Protein-Induced Apoptosis, Inflammatory, and Oxidative Stress Responses in THP-1-Like-Macrophages: Potential Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (Perindopril). *Front Immunol* **2021**, *12*, 728896. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.728896>.
15. Winheim, E.; Rinke, L.; Lutz, K.; Reischer, A.; Leutbecher, A.; Wolfram, L.; Rausch, L.; Kranich, J.; Wratil, P. R.; Huber, J. E.; Baumjohann, D.; Rothenfusser, S.; Schubert, B.; Hilgendorff, A.; Hellmuth, J. C.; Scherer, C.; Muenchhoff, M.; von Bergwelt-Baildon, M.; Stark, K.; Straub, T.; Bocker, T.; Keppler, O. T.; Subklewe, M.; Krug, A. B. Impaired Function and Delayed Regeneration of Dendritic Cells in COVID-19. *PLoS Pathog* **2021**, *17* (10), e1009742. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009742>.
16. Gracie, N. P.; Lai, L. Y. S.; Newsome, T. P. Cellular Signalling by SARS-CoV-2 Spike Protein. *Microbiol. Aust.* **2024**, *45* (1), 13–17. <https://doi.org/10.1071/MA24005>.
17. Ciszewski, W. M.; Woźniak, L. A.; Sobierajska, K. Diverse Roles of SARS-CoV-2 Spike and Nucleocapsid Proteins in EndMT Stimulation through the TGF-β-MRTF Axis Inhibited by Aspirin. *Cell Commun Signal* **2024**, *22* (1), 296. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01665-z>.
18. Biering, S. B.; Gomes de Sousa, F. T.; Tjang, L. V.; Pahmeier, F.; Zhu, C.; Ruan, R.; Blanc, S. F.; Patel, T. S.; Worthington, C. M.; Glasner, D. R.; Castillo-Rojas, B.; Servellita, V.; Lo, N. T. N.; Wong, M. P.; Warnes, C. M.; Sandoval, D. R.; Clausen, T. M.; Santos, Y. A.; Fox, D. M.; Ortega, V.; Näär, A. M.; Baric, R. S.; Stanley, S. A.; Aguilar, H. C.; Esko, J. D.; Chiu, C. Y.; Pak, J. E.; Beatty, P. R.; Harris, E. SARS-CoV-2 Spike Triggers Barrier Dysfunction and Vascular Leak via Integrins and TGF-β Signaling. *Nat Commun* **2022**, *13* (1), 7630. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34910-5>.
19. Carvacho, I.; Piesche, M. RGD-Binding Integrins and TGF-β in SARS-CoV-2 Infections - Novel Targets to Treat COVID-19 Patients? *Clin Transl Immunology* **2021**, *10* (3), e1240. <https://doi.org/10.1002/cti2.1240>.
20. Deng, Z.; Fan, T.; Xiao, C.; Tian, H.; Zheng, Y.; Li, C.; He, J. TGF-β Signaling in Health, Disease, and Therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* **2024**, *9* (1), 61. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>.
21. Battle, E.; Massagué, J. Transforming Growth Factor-β Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity* **2019**, *50* (4), 924–940. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.024>.
22. Nandan, D.; Reiner, N. E. TGF-Beta Attenuates the Class II Transactivator and Reveals an Accessory Pathway of IFN-Gamma Action. *J Immunol* **1997**, *158* (3), 1095–1101.
23. Geissmann, F.; Revy, P.; Regnault, A.; Lepelletier, Y.; Dy, M.; Brousse, N.; Amigorena, S.; Hermine, O.; Durandy, A. TGF-Beta 1 Prevents the Noncognate Maturation of Human Dendritic Langerhans Cells. *J Immunol* **1999**, *162* (8), 4567–4575.
24. Takeuchi, M.; Alard, P.; Streilein, J. W. TGF-Beta Promotes Immune Deviation by Altering Accessory Signals of Antigen-Presenting Cells. *J Immunol* **1998**, *160* (4), 1589–1597.
25. Mantovani, A.; Sozzani, S.; Locati, M.; Allavena, P.; Sica, A. Macrophage Polarization: Tumor-Associated Macrophages as a Paradigm for Polarized M2 Mononuclear Phagocytes. *Trends Immunol* **2002**, *23* (11), 549–555. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(02\)02302-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(02)02302-5).
26. Angioni, R.; Sánchez-Rodríguez, R.; Viola, A.; Molon, B. TGF-β in Cancer: Metabolic Driver of the Tolerogenic Crosstalk in the Tumor Microenvironment. *Cancers* **2021**, *13* (3), 401. <https://doi.org/10.3390/cancers13030401>.
27. Lai, Y.-J.; Chao, C.-H.; Liao, C.-C.; Lee, T.-A.; Hsu, J.-M.; Chou, W.-C.; Wang, J.; Huang, H.-C.; Chang, S.-J.; Lin, Y.-L.; Li, C.-W. Epithelial-Mesenchymal Transition Induced by SARS-CoV-2 Required Transcriptional Upregulation of Snail. *Am J Cancer Res* **2021**, *11* (5), 2278–2290.
28. Huang, H.-C.; Liao, C.-C.; Wang, S.-H.; Lee, I.-J.; Lee, T.-A.; Hsu, J.-M.; Kuo, C.-T.; Wang, J.; Hsieh, W.-C.; Chang, S.-J.; Chen, S.-Y.; Tao, M.-H.; Lin, Y.-L.; Lai, Y.-J.; Li, C.-W. Hyperglycosylated Spike of SARS-CoV-2 Gamma Variant Induces Breast Cancer Metastasis. *Am J Cancer Res* **2021**, *11* (10), 4994–5005.
29. Nunez-Castilla, J.; Stebliankin, V.; Baral, P.; Balbin, C. A.; Sobhan, M.; Cickovski, T.; Mondal, A. M.; Narasimhan, G.; Chapagain, P.; Mathee, K.; Silberg-Liberles, J. Potential Autoimmunity Resulting from Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Spike and Human Proteins. *Viruses* **2022**, *14* (7), 1415. <https://doi.org/10.3390/v14071415>.

30. Dotan, A.; Kanduc, D.; Muller, S.; Makatsariya, A.; Shoenfeld, Y. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and the Female Reproductive System. *Am J Reprod Immunol* **2021**, *86* (6), e13494. <https://doi.org/10.1111/aji.13494>.
31. Xu, W.; Wen, X.; Cong, X.; Jiang, W. COVID-19 mRNA Vaccine, but Not a Viral Vector-Based Vaccine, Promotes Neutralizing Anti-Type I Interferon Autoantibody Production in a Small Group of Healthy Individuals. *J Med Virol* **2023**, *95* (10), e29137. <https://doi.org/10.1002/jmv.29137>.
32. Murphy, W. J.; Longo, D. L. A Possible Role for Anti-Idiotypic Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *N Engl J Med* **2022**, *386* (4), 394–396. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2113694>.
33. Arlt, F. A.; Breuer, A.; Trampenau, E.; Boesl, F.; Kirchner, M.; Mertins, P.; Sánchez-Sendín, E.; Nasouti, M.; Mayrhofer, M.; Blüthner, M.; Endres, M.; Prüss, H.; Franke, C. High Serum Prevalence of Autoreactive IgG Antibodies against Peripheral Nerve Structures in Patients with Neurological Post-COVID-19 Vaccination Syndrome. *Front Immunol* **2024**, *15*, 1404800. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1404800>.
34. Bellucci, M.; Bozzano, F. M.; Castellano, C.; Pesce, G.; Beronio, A.; Farshchi, A. H.; Limongelli, A.; Uccelli, A.; Benedetti, L.; De Maria, A. Post-SARS-CoV-2 Infection and Post-Vaccine-Related Neurological Complications Share Clinical Features and the Same Positivity to Anti-ACE2 Antibodies. *Front Immunol* **2024**, *15*, 1398028. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1398028>.
35. Mulrone, T. E.; Pöyry, T.; Yam-Puc, J. C.; Rust, M.; Harvey, R. F.; Kalmar, L.; Horner, E.; Booth, L.; Ferreira, A. P.; Stoneley, M.; Sawarkar, R.; Mentzer, A. J.; Lilley, K. S.; Smales, C. M.; von der Haar, T.; Turtle, L.; Dunachie, S.; Klenerman, P.; Thaventhiran, J. E. D.; Willis, A. E. N1-Methylpseudouridylation of mRNA Causes +1 Ribosomal Frameshifting. *Nature* **2024**, *625* (7993), 189–194. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06800-3>.
36. Tang, J.; Zeng, C.; Cox, T. M.; Li, C.; Son, Y. M.; Cheon, I. S.; Wu, Y.; Behl, S.; Taylor, J. J.; Chakarabarty, R.; Johnson, A. J.; Shiavo, D. N.; Utz, J. P.; Reisenauer, J. S.; Midthun, D. E.; Mullon, J. J.; Edell, E. S.; Alameh, M. G.; Borish, L.; Teague, W. G.; Kaplan, M. H.; Weissman, D.; Kern, R.; Hu, H.; Vassallo, R.; Liu, S.-L.; Sun, J. Respiratory Mucosal Immunity against SARS-CoV-2 after mRNA Vaccination. *Sci Immunol* **2022**, *7* (76), eadd4853. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add4853>.
37. Mitsi, E.; Diniz, M. O.; Reiné, J.; Collins, A. M.; Robinson, R. E.; Hyder-Wright, A.; Farrar, M.; Liatsikos, K.; Hamilton, J.; Onyema, O.; Urban, B. C.; Solórzano, C.; Belij-Rammerstorfer, S.; Sheehan, E.; Lambe, T.; Draper, S. J.; Weiskopf, D.; Sette, A.; Maini, M. K.; Ferreira, D. M. Respiratory Mucosal Immune Memory to SARS-CoV-2 after Infection and Vaccination. *Nat Commun* **2023**, *14* (1), 6815. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42433-w>.
38. Sun, B.; Wang, Q.; Zheng, P.; Niu, X.; Feng, Y.; Guan, W.; Chen, S.; Li, J.; Cui, T.; Deng, Y.; Cheng, Z. J.; Li, Y.; Zhou, X.; Fang, Y.; Wang, W.; Wang, Z.; Chen, L.; Zhong, N. An Intranasally Administered Adenovirus-Vectored SARS-CoV-2 Vaccine Induces Robust Mucosal Secretory IgA. *JCI Insight* **2024**, *9* (18), e180784. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.180784>.
39. Ma, B.; Tao, M.; Li, Z.; Zheng, Q.; Wu, H.; Chen, P. Mucosal Vaccines for Viral Diseases: Status and Prospects. *Virology* **2024**, *593*, 110026. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2024.110026>.
40. Rathore, A. P. S.; St. John, A. L. Promises and Challenges of Mucosal COVID-19 Vaccines. *Vaccine* **2023**, *41* (27), 4042–4049. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.04.013>.
41. Allie, S. R.; Bradley, J. E.; Mudunuru, U.; Schultz, M. D.; Graf, B. A.; Lund, F. E.; Randall, T. D. The Establishment of Resident Memory B Cells in the Lung Requires Local Antigen Encounter. *Nat Immunol* **2019**, *20* (1), 97–108. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0260-6>.
42. Planas, D.; Bruel, T.; Grzelak, L.; Guivel-Benhassine, F.; Staropoli, I.; Porrot, F.; Planchais, C.; Buchrieser, J.; Rajah, M. M.; Bishop, E.; Albert, M.; Donati, F.; Prot, M.; Behillil, S.; Enouf, V.; Maquart, M.; Smati-Lafarge, M.; Varon, E.; Schortgen, F.; Yahyaoui, L.; Gonzalez, M.; De Sèze, J.; Péré, H.; Veyer, D.; Sève, A.; Simon-Lorière, E.; Fafi-Kremer, S.; Stefic, K.; Mouquet, H.; Hocqueloux, L.; van der Werf, S.; Prazuck, T.; Schwartz, O. Sensitivity of Infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 Variants to Neutralizing Antibodies. *Nat Med* **2021**, *27* (5), 917–924. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5>.
43. Tang, Y.; Boribong, B. P.; Swank, Z. N.; Demokritou, M.; Luban, M. A. F.; Fasano, A.; Du, M.; Wolf, R. L.; Griffiths, J.; Shultz, J.; Borberg, E.; Chalise, S.; Gonzalez, W. I.; Walt, D. R.; Yonker, L. M.; Horwitz, B. H. COVID-19 mRNA Vaccines Induce Robust Levels of IgG but Limited Amounts of IgA within the Oronasopharynx of Young Children. *J Infect Dis* **2024**, *jiae450*. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae450>.
44. Oda, Y.; Kumagai, Y.; Kanai, M.; Iwama, Y.; Okura, I.; Minamida, T.; Yagi, Y.; Kurosawa, T.; Greener, B.; Zhang, Y.; Walson, J. L. Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of a Self-Amplifying RNA COVID-19 Vaccine (ARCT-154) versus BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: A Double-Blind, Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *The Lancet Infectious Diseases* **2024**, *24* (4), 351–360. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00650-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00650-3).
45. Dolgin, E. Self-Copying RNA Vaccine Wins First Full Approval: What's next? *Nature* **2023**, *624* (7991), 236–237. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03859-w>.
46. Uversky, V. N.; Redwan, E. M.; Makis, W.; Rubio-Casillas, A. IgG4 Antibodies Induced by Repeated Vaccination May Generate Immune Tolerance to the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Vaccines* **2023**, *11* (5), 991. <https://doi.org/10.3390/vaccines11050991>.
47. Irrgang, P.; Gerling, J.; Kocher, K.; Lapuente, D.; Steininger, P.; Habenicht, K.; Wytöpil, M.; Beileke, S.; Schäfer, S.; Zhong, J.; Ssebyatika, G.; Krey, T.; Falcone, V.; Schüle, C.; Peter, A. S.; Nganou-Makamdop, K.; Hengel, H.; Held, J.; Bogdan, C.; Überla, K.; Schober, K.; Winkler, T. H.; Tenbusch, M. Class Switch toward Noninflammatory, Spike-Specific IgG4 Antibodies after Repeated SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *Sci Immunol* **2023**, *8* (79), eade2798. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ade2798>.
48. Zhu, F.; Huang, S.; Liu, X.; Chen, Q.; Zhuang, C.; Zhao, H.; Han, J.; Jaen, A. M.; Do, T. H.; Peter, J. G.; Dorado, A. G.; Tirador, L. S.; Zabat, G. M. A.; Villalobos, R. E. M.; Gueco, G. P.; Botha, L. L. G.; Pertuz, S. P. I.; Tan, J.; Zhu, K.; Quan, J.; Lin, H.; Huang, Y.; Jia, J.; Chu, X.; Chen, J.; Chen, Y.; Zhang, T.; Su, Y.; Li, C.; Ye, X.; Wu, T.; Zhang, J.; Xia, N. Safety and Efficacy of the Intranasal

Spray SARS-CoV-2 Vaccine dNS1-RBD: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine* **2023**, *11* (12), 1075–1088. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00349-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00349-1).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

**Estratto trascrizione intervento del Dott. Maurizio Federico in conferenza stampa nel
Consiglio della Provincia Autonoma di Bolzano il 4 dicembre 2024**

... Allora l'occasione di questo invito è stato questa l'uscita della pubblicazione del lavoro in cui io cerco di sottolineare due concetti, ovvero sia il primo è che **questi vaccini a mRNA contro il Covid a questo punto dovrebbero essere in qualche modo superati.**

Superati perché hanno mostrato dei particolari problemi dal punto di vista degli effetti collaterali.

Ovviamente si sono presentati in maniera sporadica, però considerando che praticamente la stragrande maggioranza della popolazione è stata vaccinata, anche lo zero virgola è un valore assoluto, è un numero importante, e **gli effetti collaterali già accaduti e quelli che possono ancora purtroppo accadere devono essere secondo me il focus di un intervento della sanità pubblica.**

....

Cominciamo con un concetto importante. Nel 2023 Anthony Fauci, quindi non probabilmente un complottista, pubblica su una rivista importantissima, *Cell Host & Microbe*, che è un top delle riviste scientifiche, una importante review, in cui passa in rassegna tutte le strategie vaccinali contro le malattie respiratorie.

E conclude in questa maniera, come potete vedere, spero, anche se scritto abbastanza piccolo in basso, ovvero sia che questi vaccini, i correnti vaccini, fino adesso si sono dimostrati *largely unsuccessful*, cioè largamente deficitari, indicando la necessità di nuovi approcci vaccinali. Questo lo dice nel 2020.

All'inizio 2023 lo pubblica Anthony Fauci. Quindi è una cosa tra le tante cose diciamo molto trascurate. Questa è stata una, diciamo una delle pubblicazioni più trascurate nel dibattito su questi vaccini.

Ma perché Fauci arriva a questa conclusione? Ma in verità **già nel Marzo del 2021 noi esperti del campo già sospettavamo, anzi sapevamo, che questi vaccini a livello delle mucose respiratorie si sono dimostrati veramente inadeguati.**

Poi **dovete tenere conto che la porta d'ingresso del virus è il sistema respiratorio e dovete tenere conto che questi vaccini invece sono inoculati per via parentale, intramuscolo nel deltoide.** Allora l'amico Oliver Schwartz a Marzo del 2021 pubblica questo lavoro in cui va a paragonare la capacità neutralizzante del siero o del *NASA swab* - significa **a livello delle vie respiratorie superiori** – come vedete dal pannello destro, la tonalità del colore è proporzionale a quanto efficace è il vaccino. È stato dimostrato come si erano dimostrati gli anticorpi in termini di neutralizzazione - come vedete chiaramente sulla destra - **dopo due settimane dalla seconda vaccinazione a mRNA a livello respiratorio la capacità neutralizzante praticamente zero.**

E questo si sapeva dal Marzo 2021, è stato pubblicato due mesi dopo e quindi già in quel periodo avevamo, come dire, una pietra miliare intorno alla quale girare e sviluppare eventuali altre ricerche. Ma questi risultati sono rimasti seppelliti nonostante fossero stati generati da un ricercatore, da un gruppo, veramente, ve lo assicuro, perché li conosco, veramente stellare.

Qui **un'altra evidenza importantissima, ovverosia che non solo questi “vaccini” non sono adeguati a bloccare il virus nelle vie respiratorie superiori, ma hanno problemi anche nelle vie respiratorie, cioè a livello polmonare.** Qui nel 2022, quindi stiamo parlando ormai già un bel po' di tempo fa, su *Science*, quindi su una rivista importantissima, viene dimostrato che, come si sapeva, questi vaccini hanno una **potentissima capacità di generare anticorpi circolatori.** Qui ancora si è andato a distinguere tra la variante inglese, la variante Delta e l'Omicron. Comunque sia, **si era dimostrato che a fronte di una grandissima potentissima risposta anticorpale in circolo a livello polmonare, la quantità di anticorpi neutralizzanti era veramente**

scarsa, e soprattutto riguardo alla variante Omicron, in cui i livelli di anticorpi neutralizzanti scendono sotto la soglia del rilevabile. Quindi aggiunge, ai risultati di Schwarz dal punto di vista delle immunità a livello respiratorio, anche un deficit a livello dei polmoni. Se andiamo a vedere poi non solo l'immunità umorale ma quella cellulare. Vedete benissimo che anche in questo caso i pallini rossi, sono diciamo i livelli di immunità cellulare nel circolatorio. Vedete quanto sono elevati nei vari soggetti vaccinati mentre le palline blu, e ciò che hanno visto all'interno delle vie respiratorie, nulla è stato rilevato in nessun caso, solo in questo caso riguardo a particolari cellule, solo tre casi su 14. Insomma. Quindi, per farla breve, l'inadeguatezza di questi vaccini nello sviluppare una immunità adeguata era già assodata nel luglio del 2022. Ma pure questo lavoro non ha avuto una grossissima diffusione, dal punto di vista né mediatico e neanche a livello del mondo scientifico. **Ma tutto questo si sarebbe potuto tranquillamente prevedere.** Ma perché? **Perché a conclusioni del genere si era già arrivato prima della pandemia nel caso dei vaccini antinfluenzali. E quindi il discorso si allargherebbe anche al discorso della pratica della vaccinazione antinfluenzale, che insomma ormai è pratica corrente da tanto da tanto tempo, ovverosia che per avere una immunità adeguata al livello del porta d'ingresso del virus, in questo caso a livello dell'apparato respiratorio, è necessario che lo stimolo antigenico, cioè l'immunogeno, agisca a livello delle mucose respiratorie** e per questo io nel mio nel mio piccolo lavoro, cerco di sottolineare la necessità di passare, per quanto riguarda le infezioni respiratorie, dal inoculi intramuscolo all'immunizzazione al livello delle mucose respiratorie.

Poi passiamo al secondo intento di questo mio piccolo lavoro, e che è stato quello di sottolineare la **necessità di indagare sugli effetti collaterali di questi vaccini.**

Dò per scontato il discorso sulle miocarditi, perché ormai c'è una quantità di letteratura gigantesca, ma voglio focalizzare l'attenzione su due altri aspetti, ovvero sia: **questi vaccini sono stati disegnati, facendo esprimere al mRNA una proteina**

biologicamente attiva. Purtroppo nel nostro corpo, nei vasi sanguigni, nell'endotelio e nell'epitelio tante cellule hanno la capacità di legare questa proteina, la Spike biologicamente attiva, e questo legame non è indifferente.

Questo legame provoca nelle cellule target il rilascio di tanti fattori solubili, e questo potrebbe essere un problema? È un problema, perché tra tanti fattori solubili è stato dimostrato che le cellule dell'endotelio e dell'epitelio che legano Spike viene rilasciata una citochina chiamata TGF beta, *tumogo facto beta*.

Insomma, questo non è importantissimo per capire il concetto che però gli oncologi conoscono benissimo, perché è una citochina che è indagata da tanto tempo, perché ha degli effetti promotori della trasformazione cellulare verso i tumori. Con quali meccanismi? Primo, quello che ho cercato di sintetizzare con il disegno in alto. Inibisce in maniera potente la sorveglianza immunitaria che il nostro sistema immunitario fa contro le cellule tumorali.

Come immagino forse saprete, nel nostro corpo si sviluppano quotidianamente cellule tumorali, e un sistema immunitario funzionante le elimina. Uno dei suoi mestieri è quello di eliminare le cellule che esprimono, come dire, antigeni tumorali.

Bene, questo TGF beta, quando supera una certa soglia, va a inibire questa, che è una funzione importantissima.

Un altro effetto purtroppo di questa citochina TGF beta è, che è in grado di trasformare le cellule epiteliali verso un fenotipo, cioè un comportamento tumorale, si dice MTMT, cioè *Epithelial to Mesenchymal Transition*.

E va subito il pensiero sui possibili effetti, per esempio, sui tumori al seno. Comunque sia, dobbiamo dire che esistono lavori sperimentali che dimostrano quello che io ho cercato di sintetizzare in questa figura.

Non ci sono ancora dati clinici. Quindi come dire, siamo sulle ipotesi, ma io sono convinto che questa ipotesi, anche solo fosse lontanamente possibile, andrebbe indagata.

Bisognerebbe istituire programmi di ricerca a livello nazionale e europeo mirati proprio sul discorso degli effetti, possibili effetti collaterali di questi vaccini.

Concludo con questa diapositiva che riguarda **un altro problema che possono dare questi vaccini a mRNA che producono Spike**. È un lavoro uscito ad agosto del 2024 che sostanzia **un sospetto che era avvenuto già da qualche tempo, ovvero sia che questa quantità veramente imponente di Spike che viene messa in circolo può provocare dei problemi a livello immunologico.**

Questi ricercatori hanno **dimostrato nel plasma di soggetti vaccinati, lo sviluppo di auto-anticorpi, cioè anticorpi che riconoscono proteine del nostro stesso corpo, gli auto-anticorpi hanno dimostrato di riconoscere proteine che vengono espresse dalle cellule del sistema nervoso centrale**. E anche in questo caso **addirittura nel nervo sciatico, cioè nel periferico**. Insomma, anticorpi, **auto-anticorpi che sono segnale di un squilibrio immunologico, che può dare patologie importanti**. Eppure in questo caso sono dati suggestivi, non conclusivi, ovviamente. Ma che ci indicherebbe una cosa: cioè **bisogna studiare, bisogna lavorare, bisogna andare nella ricerca di base, nella ricerca traslazionale. Perché queste cose vanno investigate.**

Purtroppo, qui in Italia ancora questo concetto non è passato, e se qualcuno ci lavora, ci lavora per spontanea iniziativa e nulla di più.

Io credo di aver concluso, spero di aver dato un pochino il quadro del fatto di quali sono, quali possono essere le **ragioni per cui questi vaccini dovrebbero essere superati**.

Questo non significa criminalizzare nessuno, significa semplicemente prendere atto di tanti studi che stanno venendo fuori e fare in modo anche perché abbiamo visto che, come dire, l'efficacia non è talmente alta da giustificare un'affezione a questi tipi di preparati, dobbiamo

andare avanti, dobbiamo andare verso immunogeni di seconda generazione. **Dobbiamo studiare approfonditamente gli effetti collaterali.**

**Niederschrift der deutschen Untertitel zur Videoaufzeichnung der Zuschaltung von
Dott. Maurizio Federico – Leiter des Nationalen Zentrums für Globale Gesundheit
der Obersten Italienischen Gesundheitsbehörde (Istituto Superiore di Sanità) am 4.
Dezember 2024 in einer PK im Südtiroler Landtag**

Ich darf mich vorstellen: ich bin Maurizio Federico, derzeitiger Leiter des Nationalen Zentrums für globale Gesundheit der Obersten italienischen Gesundheitsbehörde.

Ich muss nachfolgende Pflichterklärungen vorausschicken,

nämlich, dass alles, was ich sage, das Ergebnis meiner persönlichen Überzeugungen ist

und nicht die offizielle Position des Instituts, in dem ich tätig bin.

Ich bin sehr froh, die Gelegenheit zu haben, bestimmte Konzepte darzulegen, die, sagen wir mal, noch nicht ausreichend verbreitet sind.

Natürlich ist alles, was ich sage, nicht als etwas zu interpretieren,

das, wie soll ich sagen, in die politische Arena, in die Gegensätze zwischen Mehrheit und Opposition ihrer Institution hineinspielen soll.

Mein Wunsch ist einfach nur,

einige zusätzliche Einblicke zu geben. Und dann wird jeder seine eigenen Schlussfolgerungen ziehen. Denn es ist eine Sache, wie soll ich sagen,

ein Wissenschaftler zu sein, eine andere Sache ist es, die öffentliche Gesundheit zu verwalten,

was kurz gesagt, nicht überlappende Zuständigkeiten sind. Und natürlich habe ich keinen Interessenkonflikt in dieser Angelegenheit.

Nun, Der Anlass für diese Einladung war also die Veröffentlichung meiner Arbeit,

in der ich versuche, zwei Konzepte zu betonen, nämlich sowohl das erste,

nach welchem diese mRNA Impfstoffe gegen Covid jetzt eigentlich als überholt gelten sollten.

Überholt, weil sie spezielle Probleme hinsichtlich der Nebenwirkungen haben,

die sich zwar sporadisch gezeigt haben, aber wenn man bedenkt, dass

der überwiegende Teil der Bevölkerung geimpft ist, dann ist auch ein Anteil von 0, (Null Komma) in absoluten Zahlen

eine beträchtliche Anzahl und die Nebenwirkungen, die bereits aufgetreten sind und die leider noch auftreten können

müssen meiner Meinung nach, im Mittelpunkt einer öffentlichen Gesundheitsintervention stehen. Und dann habe ich auch versucht,

bei der Überwindung dieser Art von Impfstoffen, alternative Strategien vorzuschlagen. Ich werde versuchen zu erklären, warum,

zum Beispiel die mukosale Anwendung von Immunogenen. Dann muss man auch die Zusammensetzung festlegen,

sie muss nicht unbedingt mit den derzeitigen identisch sein. Ganz und gar nicht, meiner Meinung nach. Und auf jeden Fall, könnte die Anwendung von Impfstoffen über die Schleimhäute

ein Mehrwert, eine wichtige Verbesserung sein. Ich nun beginnen und versuchen, mich

sehr kurz zu fassen, und ich entschuldige mich dafür, sollten einige der Folien vielleicht etwas zu technisch sind.

die ich vielleicht zunächst nicht näher erläutern werde. Wenn es Fragen gibt, bin ich natürlich gerne bereit, sie zu beantworten.

Lassen Sie uns mit einem wichtigen Konzept beginnen. Im Jahr 2023 hat Anthony Fauci, also wohl kein Verschwörungstheoretiker,

in einem sehr wichtigen Journal, *Cell Host & Microbe*, das eine Top-wissenschaftliche Zeitschrift ist, eine

wichtige Übersichtsarbeit, in der er alle Impfstrategien gegen Atemwegserkrankungen überprüft.

Und er kommt zu dem Schluss, wie Sie sehen können, hoffe ich.[...]obwohl ganz klein am Ende geschrieben,

nämlich, dass diese Impfstoffe, die aktuellen Impfstoffe, sich bisher als weitgehend erfolglos erwiesen haben,

d.h. weitestgehend ein Misserfolg waren, und nennt die Notwendigkeit neuer Impfstrategien. Das sagt er 2020. Beginn 2023 veröffentlicht

voll, d.h. weitgehend unzureichend, was auf die Notwendigkeit neuer Impfstoffansätze hinweist. Dies sagt er im Jahr 2020.

Anfang 2023 veröffentlicht Anthony Fauci es. Es ist also eine der vielen Aspekte die, sagen wir mal, sehr, sehr vernachlässigt werden.

Das ist, sagen wir mal, eine der am meisten vernachlässigten Veröffentlichungen in der Debatte über diese Impfstoffe.

Aber warum kommt Fauci zu diesem Schluss? In Wahrheit haben wir Experten auf diesem Gebiet schon im März 2021 gewusst,

dass diese Impfstoffe, sich auf der Ebene der Atemwegsschleimhäute,

absolut als unzureichend erwiesen haben. Dann muss man berücksichtigen, dass

das Einfallstor für das Virus die Atemwege sind, und man muss berücksichtigen, dass diese Impfstoffe

parenteral geimpft werden. Intramuskulär in den Deltamuskel, dann veröffentlicht Freund Oliver Schwartz im März

des Jahres 2021 diese Arbeit, in der er die neutralisierende Wirkung

des Serums oder NASA-swab, bedeutet auf der Ebene der oberen Atemwege, untersucht, und er weist nach, wie Sie auf dem Bild rechts sehen,

die Farbschattierung ist proportional zur Wirksamkeit des Impfstoffs. Es war die Art und Weise, wie die Antikörper

in Bezug auf die Neutralisierung gezeigt wurden

wie Sie rechts deutlich sehen können, ist zwei Wochen nach der zweiten mRNA-Impfung die respiratorische

Neutralisierungswirkung im respiratorischen Trakt praktisch null. Und das ist bekannt seit März 2021

wurde zwei Monate später veröffentlicht und so hatten wir bereits zu diesem Zeitpunkt, wie soll ich sagen, einen Meilenstein

auf dessen Basis man umkehren und weiter forschen hätte können. Aber diese Ergebnisse blieben begraben, obwohl

sie von einem Forscher, von einer Gruppe erarbeitet wurden, das versichere ich Ihnen, weil ich sie kenne, die hervorragend ist.

Hier ist ein weiterer sehr wichtiger Beweis dafür, dass diese

Impfstoffe nicht nur nicht ausreichen, um das Virus in den oberen Atemwegen zu blockieren, sondern sie haben auch Probleme in den

unteren Atemwegen, also in der Lunge. Im Jahr 2022, also mittlerweile

schon vor geraumer Zeit in *Science*, also in einem sehr wichtigen Wissenschaftsjournal, wurde gezeigt, dass

wie bekannt war, diese Impfstoffe eine enorme Fähigkeit haben, zirkulierende Antikörper zu erzeugen.

Hier, unterschieden zwischen der, sagen wir mal, englischen Variante, der

Delta-Variante und der Omikron-Variante. Auf jeden Fall wurde gezeigt, dass angesichts einer sehr starken Produktion von Antikörper,

die in der Lunge zirkulieren, die Menge der neutralisierenden Antikörper sehr, sehr gering war

und insbesondere bei der Omikron-Variante, bei der die Menge der neutralisierenden Antikörper unter

die Schwelle des Nachweisbaren sank. Diese Studie ergänzt also die Ergebnisse von Schwartz

aus der Sicht der respiratorischen Immunantwort auch mit einem Defizit auf der Ebene der

Lunge. Wenn wir dann nicht nur die humorale Immunantwort, sondern auch die zelluläre Immunantwort betrachten, können Sie sehr gut sehen, dass auch in diesem

Fall die roten Punkte, sprich, die Werte der zellulären Immunantwort im Blutkreislauf sind. Sehen Sie, wie hoch sie bei den

verschiedenen geimpften Probanden sind? Die blauen Punkte stellen das dar, was sie in den Atemwegen sahen

nichts wurde in den Atemwegen gefunden, nur in diesem einzigen Fall festgestellt und nur in Bezug auf bestimmte Zellen,

Also, um es kurz zu machen, die Unzulänglichkeit dieser Impfstoffe für die Hervorrufung einer angemessenen Immunantwort

war bereits im Juli 2022 definitiv festgestellt. Aber selbst diese Arbeit fand keine weite Verbreitung

weder in den Medien, noch in der wissenschaftlichen Welt. Aber all dies hätte man leicht

vorhersehen können. Warum? Weil derartige Schlussfolgerungen bereits vor der Pandemie

für die Grippeimpfstoffe gezogen wurden. Und so müsste sich der Diskurs auch auf die Praxis

der Gripeschutzimpfung, die ja schon seit langem gängige Praxis ist, ausweiten

d.h., dass man, um eine ausreichende Immunantwort auf der Ebene der Viruseintrittspforte, in diesem Fall auf der Ebene der Atemwege,

zu erreichen, es notwendig ist, dass der antigene Stimulus, d.h. das Immunogen

auf der Ebene der Atemwegsschleimhäute wirkt, und deshalb versuche ich in meiner kleinen Arbeit zu betonen, dass es notwendig ist

von intramuskulären Injektionen zu Impfungen

auf der Ebene der Atemwegsschleimhäute zu kommen. Dann kommen wir zum zweiten

Anliegen dieser kleinen Arbeit von mir, nämlich des Herausstreichens der Notwendigkeit, die

Nebenwirkungen dieser Impfstoffe zu untersuchen. Und dazu übergehe ich hier den Diskurs über

die Myokarditis, denn es gibt inzwischen eine riesige Menge an Literatur dazu, denn ich möchte mich

auf zwei andere Aspekte konzentrieren. Diese Impfstoffe sind so konzipiert, dass die mRNA ein biologisch aktives

Protein erzeugt. Leider haben in unserem Körper, in den Blutgefäßen, dem Endothel und dem Epithel

viele Zellen die Fähigkeit, dieses Protein, das biologisch aktive Spike, zu binden, und diese Bindung ist nicht ohne Folgen.

Diese Bindung bewirkt, dass in den Zielzellen, die Freisetzung von vielen löslichen Stoffen erfolgt, und dies könnte

ein Problem sein. Es ist ein Problem, weil bei vielen löslichen Stoffen gezeigt wurde, dass die Zellen des Endothels

des Epithels, die das Spike binden, ein Zytokin namens TGF beta freigesetzt wird.

Nun, dies ist nicht so wichtig, um das Konzept zu verstehen, aber die Onkologen wissen genauesten Bescheid,

denn es handelt sich um ein Zytokin, das seit Langem untersucht wird, weil es eine fördernde Wirkung

der Zelltransformation in Tumoren hat. Durch welche Mechanismen? Erstens, was ich versucht habe, zusammenzufassen

mit der kleinen Zeichnung oben: es hemmt sehr stark die Immunüberwachung, die unser Immunsystem gegen Krebszellen vornimmt.

Wie Sie wahrscheinlich wissen, entwickeln sich in unserem Körper täglich

Krebszellen, die von einem funktionierendes Immunsystem eliminiert werden. Eine seiner Aufgaben ist es

Zellen zu eliminieren, die, wie soll man sagen, Tumorantigene exprimieren. Nun, dieses TGF Beta, wenn es einen

bestimmten Schwellenwert überschreitet, hemmt diese wichtige Funktion. Eine weitere Auswirkung

dieses Zytokins TGF Beta ist leider, dass es in der Lage ist, Epithelzellen dazu zu bringen, in einen bestimmten Phänotyp überzugehen,

d.h. ein Tumorverhalten, es heißt ETMT, d.h. *Epithelial to Mesenchymal Transition*. Und

dies wirft sofort Überlegungen über die möglichen Auswirkungen auf, z.B. Brustkrebs. Es muss darauf hingewiesen werden,

dass es experimentelle Arbeiten gibt, die das zeigen, was ich versucht habe, in dieser Abbildung zusammenzufassen.

Es gibt noch keine klinischen Daten. Wir sind also bei der Hypothese, aber ich bin überzeugt, dass dieser

Hypothese, auch wenn nur im Entferntesten wahrscheinlich, unbedingt nachgegangen werden muss. Es sollten

Forschungsprogramme auf nationaler und europäischer Ebene aufgelegt werden, um die möglichen Nebenwirkungen dieser Impfstoffe zu untersuchen.

Ich schließe mit dieser Folie zu einem weiteren Problem, das diese mRNA-Impfstoffe, die das Spike produzieren, verursachen können

Es ist eine Studie, die, wenn ich mich recht erinnere, im August 2024, herauskam

die einen Verdacht untermauert, der schon seit einiger Zeit bestand, nämlich, dass diese

massive Menge an Spike, das in Umlauf gebracht wird, immunologische Probleme verursachen kann,

diese Forscher haben, im Plasma von geimpften Personen die Entwicklung

von Autoantikörpern, also Antikörpern, die körpereigene Proteine erkennen können, gezeigt,

ohne jetzt ins Detail zu gehen, in diesem Fall wurde gezeigt,

dass Proteine erkannt werden, die von den Zellen des zentralen Nervensystems exprimiert werden. Und selbst in diesem Fall sogar

im Ischiasnerv, also in der Peripherie. Kurzum, Autoantikörper, die ein Zeichen für

ein immunologisches Ungleichgewicht sind, und zu ernsthaften Krankheiten führen können. Doch in diesem Fall sind, es versteht sich von selbst, die Daten

suggestiv, nicht beweiskräftig. Aber sie weisen auf jeden Fall darauf hin, dass man der Sache auf den Grund gehen muss,

wir müssen in die Grundlagenforschung, in die translationale Forschung gehen. Denn diese Aspekte müssen untersucht werden

Leider ist hier in Italien ist dieses Konzept noch nicht eingeführt worden, und wenn jemand daran arbeitet, arbeitet er auf eigene Initiative und nichts weiter passiert.

Ich denke, ich habe einen Eindruck der Tatsache vermittelt,

was die Gründe sein könnten, warum diese Impfstoffe überholt sind. Das bedeutet nicht, dass man jemanden kriminalisiert,

es bedeutet einfach, die vielen Studien, die ständig herauskommen, zur Kenntnis zu nehmen, um sicherzustellen,

weil wir gesehen haben, dass die Wirksamkeit nicht dermaßen ist, eine Präferenz für diese Substanzen zu rechtfertigen

dass wir vorwärts gehen, wir müssen uns auf die zweite Generation von Immunogenen zubewegen, wir müssen die Nebenwirkungen eingehend studieren.

Perspective

The Immunologic Downsides Associated with the Powerful Translation of Current COVID-19 Vaccine mRNA Can Be Overcome by Mucosal Vaccines

Mauricio Fedencio

Special Issue

Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines and COVID-19 Vaccination Strategies

Edited by
Dr. Pedro Plans-Rubió



Perspective

Rethinking next-generation vaccines for coronaviruses, influenzaviruses, and other respiratory viruses

David M. Morens,¹ Jeffery K. Taubenberger,^{2,1} and Anthony S. Fauci¹

¹Office of the Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

²Viral Pathogenesis and Evolution Section, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

*Correspondence: taubenbergerj@niaid.nih.gov

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.11.016>

Table 1. Epidemiologic and immunologic parameters of selected human respiratory viruses and vaccines used to control them

Virus	Incubation period ^a	Marked viremia	Infects sites long-term protective immunity	Re-infections are rare	Vaccines elicit long-term protective immunity	Vaccine type
Measles (or rubella)	~ 10 days	yes	yes	yes	yes	replicating
Mumps	~ 16 days	yes	yes	yes	yes	replicating
Rubella	~ 16 days	yes	yes	yes	yes	replicating
Sinclair ^b	~ 12 days	yes	yes	yes	yes	replicating
SIV ^c	~ 14 days	yes	yes	yes	yes	replicating
Endemic coronaviruses	~ 5 days	no	no	no	no	none
Influenza virus	~ 2 days	no	no	no	no	replicating, other
Parainfluenzaviruses	~ 4 days	no	no	no	no	none
RSV	~ 5 days	no	no	no	no	none
SARS-CoV-2	~ 4 days	no ^d	no	no	no	non-replicating

respiratory, lower respiratory tract, and systemic vaccination^{19,21,196,197}; or optimized combinations of these. Attempting to control mucosal respiratory viruses with systemically administered non-replicating vaccines has thus far been largely unsuccessful, indicating that new approaches are needed. For example,

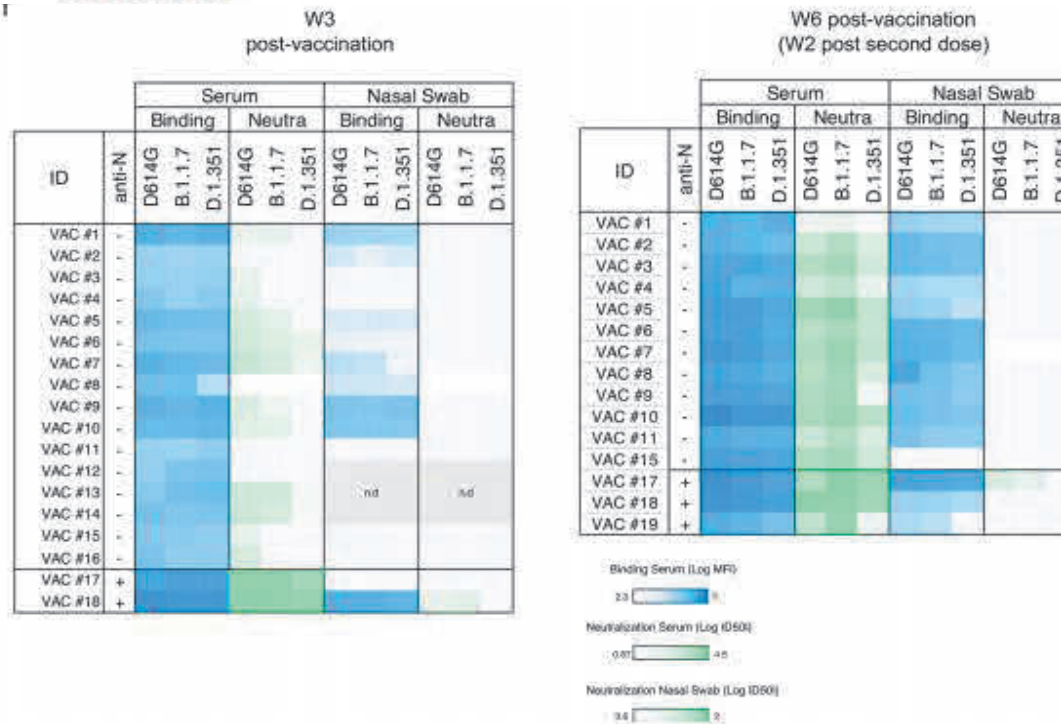
respiratory disease often reflects host genetic susceptibility factors.^{192,1,195,197}

PUBLIC HEALTH CONSIDERATIONS RELATING TO NEXT-GENERATION RESPIRATORY VACCINES MUST

Lack of neutralizing immunity in nasal swabs from COVID-19 mRNA vaccinees

Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies

Delphine Planas^{1,2,3,22}, Timothée Bruel^{1,2,3,22}, Ludvine Grzelak^{1,2,3,4}, Florence Guivel-Benhassine^{1,2,3}, Isabelle Staropoli^{1,2,3}, Françoise Porrot^{1,2,3}, Cyril Planchais⁵, Julian Buchrieser^{1,2,3}, Maaran Michael Rajah^{1,2,3,4}, Elodie Bishop^{1,2,3,4}, Mélanie Albert^{6,7}, Flora Donati^{6,7}, Matthieu Prot⁸, Sylvie Behillil^{6,7}, Vincent Enouf^{6,7}, Marianne Maquart⁹, Mounira Smati-Lafarge¹⁰, Emmanuelle Varon¹⁰, Frédérique Schortgen¹¹, Layla Yahyaoui¹², Maria Gonzalez¹³, Jérôme De Sèze^{14,15}, Hélène Péré¹⁶, David Veyer^{16,17}, Aymeric Sève¹⁸, Etienne Simon-Lorière⁹, Samira Fafi-Kremer^{19,20}, Karl Stefic^{9,20}, Hugo Mouquet⁵, Laurent Hocqueloux¹⁹, Sylvie van der Werf^{6,12,21}, Thierry Prazuck^{18,21} and Olivier Schwartz^{1,2,3,23,22}



Either low or absent anti-Spike immunity in lungs of vaccinees

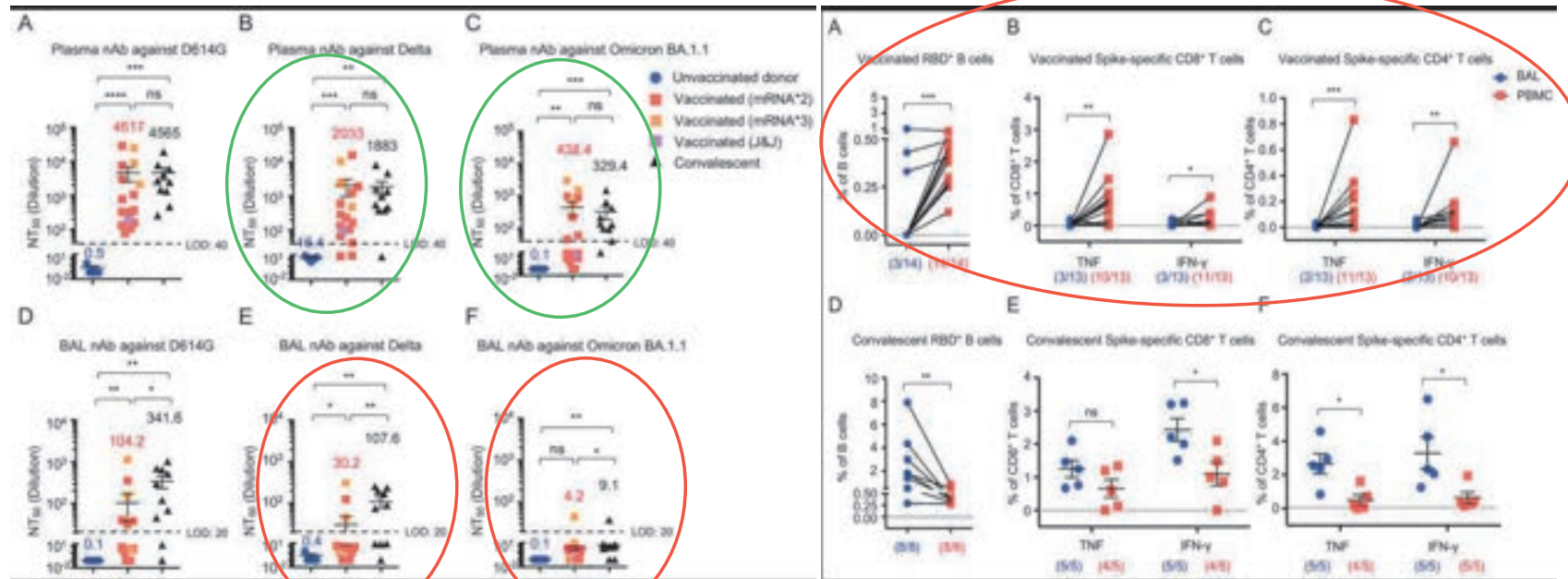
July 19, 2022

Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 following mRNA vaccination

JING LIANG · SUZUKI SANO · THOMAS S. DE CHATELAIN · YANRUI WANG · WENJUN ZHANG · YUE HU · SHENYI PENG · JIETI LI · TAYLOR L. LI

12,124 · 116 authors · [Author Info & Statistics](#)

SCIENCE IMMUNOLOGY · 19 July 2022 · First Release · DOI:10.1126/sciimmunol.abd1652



Vaccines designed to elicit respiratory immunity must deliver antigen to the lungs

nature
immunology

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41590-018-0260-6>

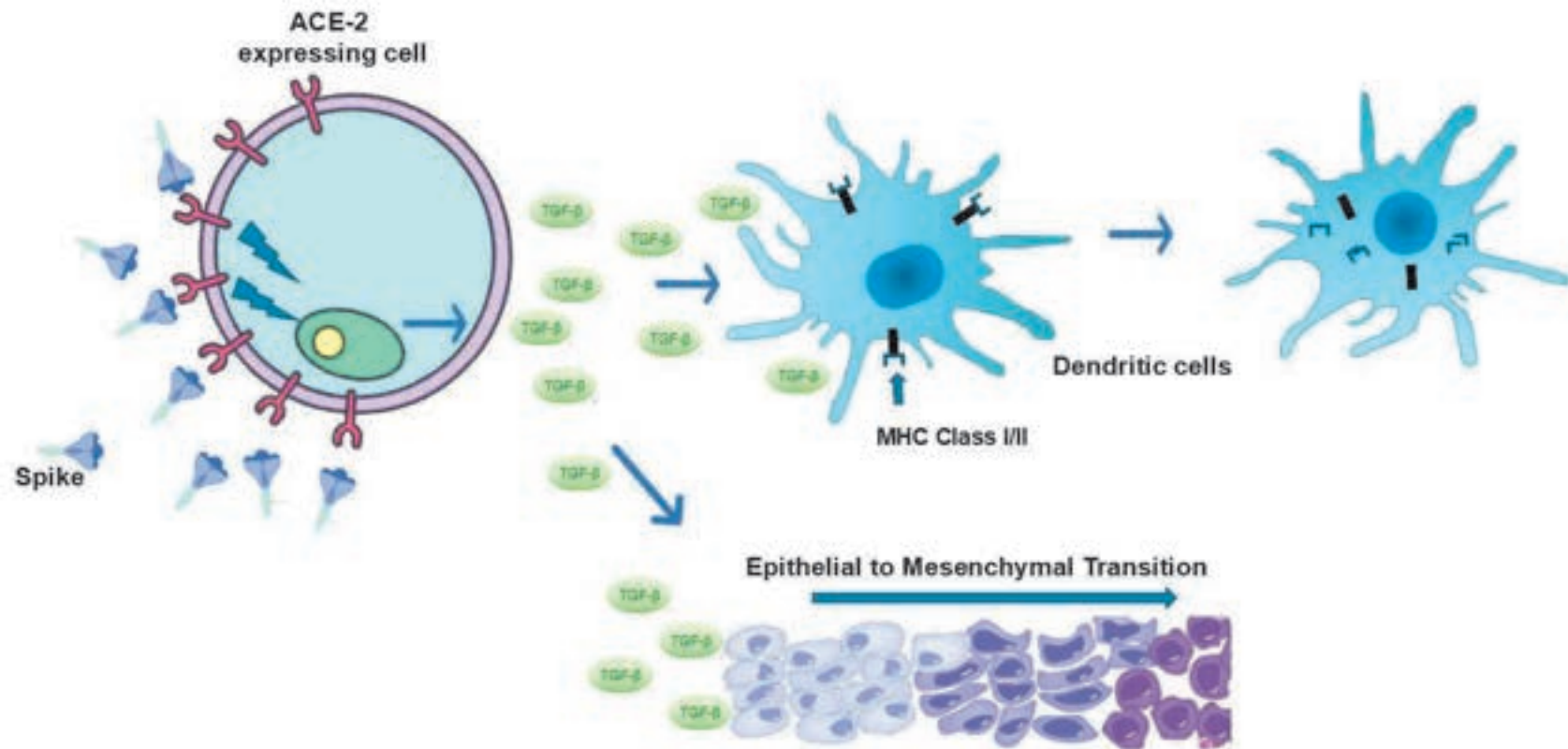
The establishment of resident memory B cells in the lung requires local antigen encounter

S. Rameeza Allie¹, John E. Bradley¹, Uma Mudunuru¹, Michael D. Schultz², Beth A. Graf², Frances E. Lund² and Troy D. Randall^{1*}

Memory B cells are found in lymphoid and non-lymphoid tissues, suggesting that some may be tissue-resident cells. Here we show that pulmonary influenza infection elicited lung-resident memory B cells (BRM cells) that were phenotypically and functionally distinct from their systemic counterparts. BRM cells were established in the lung early after infection, in part because their placement required local antigen encounter. Lung BRM cells, but not systemic memory B cells, contributed to early plasmablast responses following challenge infection. Following secondary infection, antigen-specific BRM cells differentiated in situ, whereas antigen-non-specific BRM cells were maintained as memory cells. These data demonstrate that BRM cells are an important component of immunity to respiratory viruses such as influenza virus and suggest that vaccines designed to elicit BRM cells must deliver antigen to the lungs.

- *The development of lung immune memory is largely not influenced by events occurring in both peripheral circulation and lymphoid organs;*
- *Lymphocytes in lungs are maintained independently of the pool of circulating lymphocytes, and their continuous loss through intraepithelial migration towards airways is constantly replenished by homeostatic proliferation*

Bystander effects of the Spike/ACE-2 binding



COVID-19 vaccine-induced autoimmunity: auto-antibodies

frontiers | Frontiers in Immunology

TYPE Original Research
PUBLISHED 02 August 2024
DOI 10.3389/fimm.2024.1434920

OPEN ACCESS

EDITED BY
Anastasia Constantinou-Nikolaou,
Bulgarian Academy of Sciences (BAS),
Bulgaria

REVIEWED BY
Naveen Kumar Reddy,
Rajiv Gandhi Institute of Technology,
India
Nikolaus G. Papanicolaou,
Stanford University, United States

*CORRESPONDENCE
Christiana Franke
✉ christiana.franke@uni-wuerzburg.de

*SPECIALty ADVICE
These authors have contributed equally to this work

RECEIVED 01 March 2024
ACCEPTED 11 July 2024
PUBLISHED 02 August 2024

High serum prevalence of autoreactive IgG antibodies against peripheral nerve structures in patients with neurological post-COVID-19 vaccination syndrome

Frederike A. Art^{1,2*}, Ameli Breuer^{3*}, Elli Trampenau^{1,2}, Fabian Boed⁴, Marieluzer Kirchner⁴, Philipp Mertins⁵, Elisa Sánchez-Sendin^{1,2}, Mahoor Nasouli^{1,2}, Marie Mayrhofer⁴, Martin Blüthner⁶, Matthias Endres^{1,2,3,4,7}, Harald Pries^{1,2,3,4} and Christiana Franke^{1,2*}

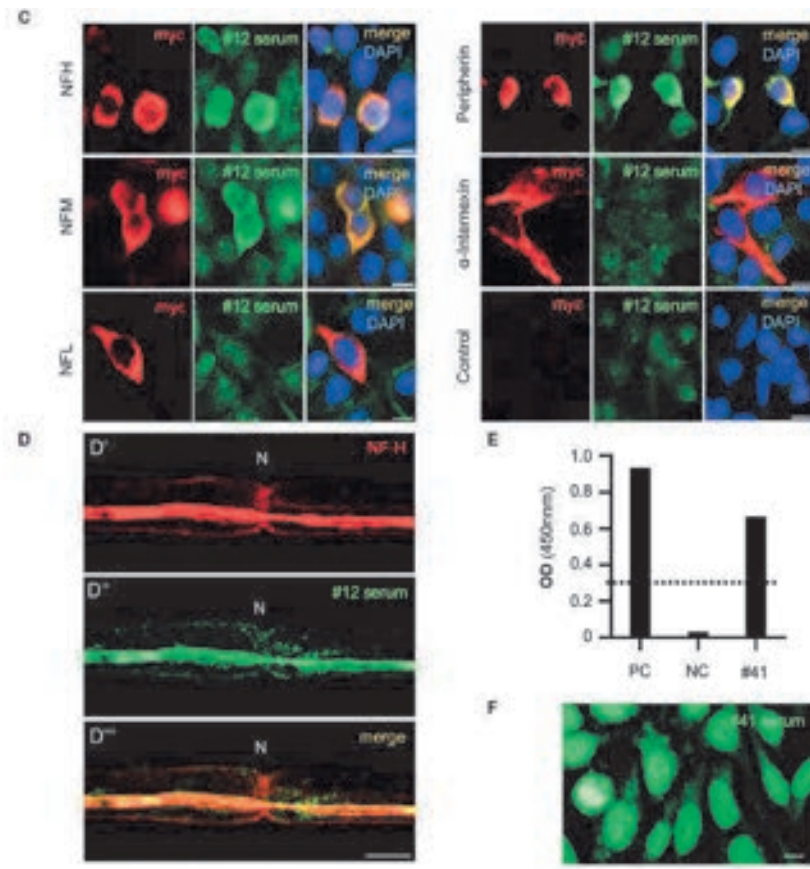


FIGURE 2 Antibody target identification and confirmation in PCVS sera. Volcano plot representing significantly enriched proteins (labeled in red) in patient #12 IgG IP (A) and patient #41 IgG IP (B) compared to a negative control; in A–B, the x-axis displays the log₂-transformed fold change, and the y-axis represents the -log₁₀-transformed p value. (C) Cell-based assays with patient #12 serum testing IgG reactivity against neurofilament subunits and control HEK293 cells. (D) Costaining of sciatic nerve teased fibers with a commercial NF-H antibody (D) and patient #12 serum (D') showing clear signal overlap (D'). (E) ELISA analysis of DFS-70 and patient #41 serum. PC: positive control serum. NC: negative control serum. The standard reference serum OD was 0.278 (dotted line). OD: optical density. (F) Hep2 staining of patient #41 serum resembling the speckled nuclear staining typical of DFS-70 IgGs.



National Center for the Global Health

Un grazie e un saluto a tutti