Dr. med. Robert Malone - Wann ist mRNA nicht wirklich mRNA?

- März 31, 2022

Was ist Pseudouridin, warum wird es Ihnen injiziert und warum sollte Sie das kümmern?

„Wenn der Glanz von tausend Sonnen auf einmal aus dem Himmel bräche, wäre das wie der Glanz des Mächtigen.“ Jetzt bin ich der Tod geworden, der Zerstörer von Welten.

J. Robert Oppenheimer, wissenschaftlicher Leiter des Manhattan-Projekts (Zitat aus der Bhagavad Gita)
Im vergangenen Januar beschloss Stew Peters, die These aufzustellen, dass ich persönlich für die Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit den COVID-19-mRNA-Impfstoffen verantwortlich sei, da ich Pionierarbeit bei der Entwicklung der Ideen und der praktischen Umsetzung der Verwendung synthetischer mRNA als vorübergehende „Gentherapie“-Methode geleistet habe, wobei die erste Anwendung für Impfzwecke vorgesehen war. Dies wurde von vielen wütenden Kritikern in den sozialen Medien aufgegriffen, die einen Schuldigen für die Lügen und unerwünschten Ereignisse suchen, die mit diesen mRNA-Impfstoffen in Verbindung gebracht wurden. In Anbetracht dieser Kritiker konzentriert sich dieser Substack-Aufsatz auf einige der Unterschiede zwischen dem, was ursprünglich geplant war, und den aktuellen Molekülen, die in unseren Körper injiziert werden. Im ersten Abschnitt des Aufsatzes wird (für eine allgemeine Leserschaft) zusammengefasst, wie die Idee der Gentherapie entwickelt wurde, und es wird beschrieben, wie und warum dies zur Idee der mRNA als Medikament und als Methode zur Erzeugung einer Impfstoffreaktion führte. Der zweite Abschnitt ist recht technisch und enthält detaillierte Informationen für ein wissenschaftliches Publikum. Die Schlussfolgerung ist für ein allgemeines Publikum geschrieben.

Gentherapie, Transhumanismus und die Ursprünge der mRNA als Medikament oder Impfstoff

Der Kerngedanke der ursprünglichen neun Patente, die auf meine Arbeit zwischen 1987 und 1989 zurückgehen, besteht darin, dass die Idee einer permanenten „Gentherapie“, wie sie ursprünglich von Dr. Richard Roblin und dem akademischen Kinderarzt Dr. Theodore Friedman im Jahr 1972 entwickelt wurde, mehrere Schlüsselprobleme aufweist. Die moderne Verkörperung dieses Konzepts findet sich in den zahlreichen Schriften des WEF und anderer zum „Transhumanismus“ und zur Verwendung der CRISPR/Cas9-Genbearbeitungstechnologie. Um all dies wirklich zu verstehen, ist eine kurze Reise durch die Geschichte und Logik der „Gentherapie“ erforderlich.

Der Artikel des „UC San Diego News Center“ vom Januar 2015 mit dem Titel „Friedman Recognized for Pioneering Gene Therapy Research: School of Medicine professor receives prestigious Japan Prize“ [Friedman für bahnbrechende Gentherapie-Forschung gewürdigt: Professor der Medizinischen Fakultät erhält renommierten Japan-Preis, Anm. d. Übersetzers] fasst die zugrundeliegende Logik der „Gentherapie“, wie sie von Friedman und Roblin erdacht wurde, gut zusammen.

Obwohl als Frage gestellt, waren Friedmann und Roblin der festen Überzeugung, dass die Antwort „Ja“ lautet, und beriefen sich dabei auf neue Denkansätze, neue Studien und wachsende Daten, die nahelegten, dass „gute DNA“ verwendet werden könnte, um defekte DNA bei Menschen mit Erbkrankheiten zu ersetzen.

„Unserer Ansicht nach“, so schrieben sie, „könnte die Gentherapie in Zukunft einige genetisch bedingte Krankheiten des Menschen lindern. Aus diesem Grund sind wir der Meinung, dass die Forschung zur Entwicklung von Gentherapieverfahren fortgesetzt werden sollte“.

Obwohl Friedmann sagte, dass die anfängliche Reaktion auf das Papier „nicht überwältigend“ war, wird es jetzt allgemein als ein wichtiger Meilenstein in den wissenschaftlichen Anfängen der Gentherapieforschung zitiert, obwohl Friedmann sagte, dass es die Asilomar-Konferenz drei Jahre später war (Wissenschaftler setzten

Sicherheitsstandards für rekombinante DNA-Technologie), wo das Interesse wirklich „explodierte“.

Die Idee der Gentherapie, die die Öffentlichkeit schnell für sich einnahm, wurde durch ihren ansprechend einfachen Ansatz und das, was Friedmann als „offensichtliche Korrektheit“ bezeichnet hat, angeheizt: Man entschärft ein potenziell pathogenes Virus, um es gutartig zu machen. Füllen Sie diese Viruspartikel mit normaler DNA. Dann werden sie in Patienten injiziert, die abnorme Gene tragen, wo sie ihre therapeutische Ladung in die defekten Zielzellen bringen. Theoretisch ersetzt oder korrigiert die gute DNA die abnorme Funktion der defekten Gene und macht die zuvor beeinträchtigten Zellen wieder ganz, normal und gesund. Ende der Krankheit.

Schöne Theorie, was kann da schon schiefgehen? Der Artikel fährt fort:

„1968 zeigte Friedmann, der an den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland, mit dem verstorbenen Jay Seegmiller (einem Gründungsmitglied der School of Medicine) und anderen zusammenarbeitete, dass sie durch die Zugabe von Fremd-DNA zu kultivierten Zellen von Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom die genetischen Defekte korrigieren konnten, die diese seltene, aber verheerende neurologische Störung verursachten. Das Lesch-Nyhan-Syndrom wurde erstmals 1964 von Dr. med. William Nyhan, einem Professor für Kinderheilkunde an der UC San Diego, und dem Medizinstudenten Michael Lesch beschrieben.

Die Ansätze waren ein überzeugender Beweis für das Konzept, aber die anschließenden Bemühungen, die Arbeit bis zu klinischen Versuchen am Menschen voranzutreiben, kamen zum Stillstand. ‚Wir begannen zu erkennen, dass es sehr kompliziert sein würde, diese Idee in die Praxis umzusetzen‘, sagte Friedmann, der seit 1969 an der medizinischen Fakultät tätig ist.

1990 wurde ein vierjähriges Mädchen mit einer angeborenen Krankheit namens Adenosiddeaminasemangel (ADA), die das Immunsystem und die Fähigkeit zur Bekämpfung von Infektionen stark beeinträchtigt, als erste Patientin mit Gentherapie behandelt. Ihr wurden weiße Blutkörperchen entnommen, das normale ADA-

Gen wurde mit Hilfe eines manipulierten und deaktivierten Virus eingefügt, und die Zellen wurden erneut injiziert. Trotz anfänglicher Erfolgsaussichten wurde das Experiment laut Friedmann schließlich als Fehlschlag gewertet. Der Zustand des Mädchens wurde nicht geheilt, und die Forschung wurde für unzureichend befunden.

Ein vom Direktor der National Institutes of Health, Dr. Harold Varmus, in Auftrag gegebener Bericht kritisierte den gesamten Bereich der Gentherapie und insbesondere die Bemühungen der ADA scharf und warf den Forschern vor, eine ‚falsche und weit verbreitete Wahrnehmung von Erfolg' zu schaffen. Friedmann sagt, er habe den Varmus-Bericht ‚persönlich genommen. Ich fühlte mich schrecklich. Es gab mir fast das Gefühl, dass ich mich selbst und meine Kollegen mehr als zwei Jahrzehnte lang über das Versprechen der Gentherapie getäuscht hatte.' Aber er wusste auch, dass es ‚viel mehr gute Leute gibt, die Gentherapieforschung betreiben, als Schurken', und er setzte seine eigene Forschung fleißig und gewissenhaft fort.

Nichtsdestotrotz nahmen die Medienaufmerksamkeit und der Hype um die Gentherapie weiterhin überhand, teilweise angeheizt durch die überschwänglichen Meinungen einiger Wissenschaftler. 1999 kam es zum Eklat, als ein 18-jähriger Patient namens Jesse Gelsinger, der an einer genetischen Lebererkrankung litt, während einer klinischen Studie an der Universität von Pennsylvania starb. Gelsingers Tod war der erste, der direkt auf die Gentherapie zurückgeführt wurde. Spätere Untersuchungen ergaben zahlreiche Probleme bei der Versuchsplanung."

Die Geschichte des Varmus-Berichts gibt einen frühen Einblick in die Arbeitsweise der NIH und des US-Gesundheitsministeriums. Der Wissenschaftler, der mit der Leitung der Kommission zur Überprüfung der Wissenschaft der „Gentherapie" betraut wurde, war kein Geringerer als mein Mentor Dr. Inder Verma, der lange Zeit einer der führenden Befürworter der Gentherapie war und später gezwungen war, wegen einer jahrzehntelangen Reihe von Verfehlungen, die man vorsichtig als ethische Verfehlungen bezeichnen könnte, vom Salk-Institut zurückzutreten. Aber das war der Wissenschaftler, der vom Chefdirektor des NIH ernannt wurde, um „unabhängig" die wissenschaftliche Strenge und

die Vorzüge des Bereichs zu untersuchen. Eine Hand wäscht die andere.

Was ist an dem ursprünglichen Konzept der „Gentherapie“ verkehrt? Es gibt eine Reihe von Problemen, von denen hier einige genannt werden sollen.

1. Kann man genetisches Material („Polynukleotide“) effizient in den Kern der meisten Zellen des menschlichen Körpers einbringen, so dass genetische Defekte (oder transhumane genetische Verbesserungen) vorgenommen werden können? Kurz gesagt, nein. Menschliche Zellen (und das Immunsystem) haben viele, viele verschiedene Mechanismen entwickelt, um Veränderungen durch externe Polynukleotide zu widerstehen. Andernfalls würden wir bereits von verschiedenen Formen parasitärer DNA und RNA – viraler und anderer Art – überschwemmt werden. Dies ist nach wie vor ein großes technisches Hindernis, das die „Transhumanisten“ in ihrem enthusiastischen, aber naiven Bestreben, mit der menschlichen Spezies Gott zu spielen, immer wieder übersehen. Was sind Polynukleotide? Im Grunde genommen sind es langkettige Polymere aus vier Nukleotidbasen (ATGC im Fall der DNA, AUGC im Fall der RNA), die alle genetischen Informationen (die wir kennen) über die Zeit hinweg tragen.

2 . Was ist mit dem Immunsystem? Nun, das war einer meiner Durchbrüche in den späten 1980er Jahren. Ursprünglich hatte Ted (Friedman) die einfache Idee, dass, wenn ein Kind einen genetischen Geburtsfehler hat, der dazu führt, dass der Körper ein defektes oder kein kritisches Protein produziert (wie z. B. das Lesch-Nyhan-Syndrom oder der Adenosin-Deaminase-Mangel), dies einfach korrigiert werden könnte, indem das „gute Gen“ zur Ergänzung des Fehlers bereitgestellt wird. Was nicht bedacht wurde, war, dass das Immunsystem dieser Kinder während der Entwicklung „erzogen“ wurde, entweder das „schlechte Protein“ als normal/eigenes zu erkennen oder das fehlende Protein nicht als normal/eigenes zu erkennen. Die Einführung des „Go-Od-Gens“ in den Körper einer Person würde also die Produktion eines im Wesentlichen „fremden Proteins“ bewirken, was zu einem immunologischen Angriff und zur Abtötung der Zellen führt, die nun das „gute Gen“ haben.

3. Was passiert, wenn die Dinge schief laufen und das „gute Gen/Protein“ toxisch ist? Nun, in der aktuellen Impfstoffsituation ist dies im Wesentlichen das „Spike-Protein“-Problem. Ich werde immer wieder gefragt: „Was kann ich tun, um die RNA-Impfstoffe aus meinem Körper zu entfernen“. Soweit ich weiß, gibt es keine Technologie, mit der diese synthetischen „mRNA-ähnlichen“ Moleküle aus dem Körper entfernt werden können. Das Gleiche gilt für eine der vielen „Gentherapie“-Methoden, die derzeit eingesetzt werden. Sie müssen nur hoffen, dass Ihr Immunsystem die Zellen angreift, die die Polynukleotide aufgenommen haben, und das störende große Molekül abbaut („zerkaut“), das Ihre Zellen zur Herstellung des giftigen Proteins veranlasst. Da praktisch alle derzeitigen „Gentherapie“-Methoden ineffizient sind und das genetische Material im Wesentlichen wahllos in eine kleine Untergruppe von Zellen einbringen, gibt es keine praktische Möglichkeit, die verstreuten, relativ seltenen transgenen Zellen chirurgisch zu entfernen. Die Beseitigung genetisch veränderter Zellen durch das zelluläre Immunsystem (T-Zellen) ist derzeit die einzige praktikable Methode zur Entfernung von Zellen, die die fremde genetische Information aufgenommen haben („Transfektion“ im Falle von mRNA oder DNA oder „Transduktion“ im Falle eines viralen Gens).

4. Was passiert, wenn das „gute Gen“ an einer „schlechten Stelle“ in Ihrem Genom landet? Es stellt sich heraus, dass die Struktur unseres Genoms hochentwickelt ist und wir mit unserem derzeitigen Kenntnisstand noch relative Neulinge sind. Und das, obwohl wir das menschliche Genom sequenziert haben. Die Methode der „Insertionsmutagenese“ (Einfügen genetischer Informationen in Form von Virus-DNA oder auf andere Weise) ist seit langem eine der führenden Methoden, um neue Erkenntnisse über die Genetik zu gewinnen – von Fruchtfliegen über Frösche und Fische bis hin zu Mäusen. Wenn neue DNA in Chromosomen eingefügt wird, kann das viele unerwartete Dinge bewirken. So zum Beispiel die Entwicklung von Krebserkrankungen. Aus diesem Grund ist man sehr besorgt über die Möglichkeit, dass die mRNA-ähnlichen Polynukleotide, die in den „RNA-Impfstoffen“ verwendet werden, in den Zellkern gelangen (wo sich die DNA-Chromosomen befinden) und sich nach der reversen Transkription (RNA-> DNA) in ein zelluläres Genom einfügen oder mit diesem rekombinieren können.

Normalerweise verlangt die FDA bei DNA-basierten Gentherapietechnologien aus diesem Grund Genotoxizitätsstudien, aber die FDA hat die „mRNA-Impfstoff“-Technologie nicht als Gentherapieprodukt behandelt.

Ausgehend von diesen Risikoerwägungen war der ursprüngliche Gedanke bei der Verwendung von mRNA als Arzneimittel (für gentherapeutische oder Impfstoffzwecke), dass mRNA in der Regel recht schnell abgebaut wird, sobald sie hergestellt oder in eine Zelle freigesetzt wurde. Die Stabilität der mRNA wird durch eine Reihe genetischer Elemente, einschließlich der Länge des „Poly-A-Schwanzes“, reguliert, liegt aber in der Regel zwischen ½ und ein paar Stunden. Wenn also natürliche oder synthetische mRNA, die von den üblichen Enzymen abgebaut wird, in den Körper eingebracht wird, sollte sie nur eine sehr kurze Zeit überdauern. Dies war auch die Antwort, die Pfizer, BioNTech und Moderna den Ärzten auf die Frage gaben, wie lange die injizierte mRNA nach der Injektion hält.

Aber jetzt wissen wir, dass die „mRNA“ aus den Impfstoffen von Pfizer/BioNTech und Moderna, die das synthetische Nukleotid Pseudouridin enthält, mindestens 60 Tage nach der Injektion in den Lymphknoten verbleiben kann. Das ist nicht natürlich, und es handelt sich nicht wirklich um mRNA. Diese Moleküle weisen genetische Elemente auf, die denen der natürlichen mRNA ähneln, sind aber deutlich widerstandsfähiger gegen die Enzyme, die normalerweise natürliche mRNA abbauen, und scheinen in der Lage zu sein, über längere Zeiträume hohe Mengen an Proteinen zu produzieren und die normalen immunologischen Mechanismen zur Beseitigung von Zellen zu umgehen, die fremde Proteine produzieren, die normalerweise nicht im Körper vorkommen.

Zu den wichtigsten Ergebnissen dieser bahnbrechenden Arbeit von Katharina Röltgen et al. gehören die folgenden:

ACTUAL BIODISTRIBUTION AND PHARMACOKINETICS

- Prolonged detection of vaccine mRNA in LN GCs and spike antigen in LN GCs and blood following SARS-CoV-2 mRNA vaccination
  - in situ hybridization with control and SARS-CoV-2 vaccine mRNA-specific RNAScope probes in the core needle biopsies of the ipsilateral axillary LNs that were collected 7–60 days after the second dose of mRNA-1273 or BNT162b2 vaccination
  - **detected vaccine mRNA collected in the GCs of LNs on days 7, 16, and 37 post vaccination, with lower but still appreciable specific signal at day 60**
- Immunohistochemical staining for spike antigen in mRNA-vaccinated patient LNs varied between individuals but showed **abundant spike protein in GCs 16 days post-second dose, with spike antigen still present as late as 60 days post-second dose**
  - COVID-19 patient LNs showed lower quantities of spike antigen but a rare GC had positive staining
  - **Spike protein was detected in the plasma of 96% of the vaccinees at days 1–2 (median spike concentration of 47 pg/mL) and in 63% at day 7 (median spike concentration of 1.7 pg/mL) after the prime vaccine dose.**
  - In contrast, spike was only detectable in 5 of 64 infected and COVID-19 positive patients (7.8%) (Ogata Clin Chem. 2020 Dec; 66(12): 1562–1572.)
  - Spike antigen detection after the vaccine boost on day 21 was reduced, with half of the study participants being positive on days 1–2 (median spike concentration of 1.2 pg/mL) and only one individual on day 7 post-boost

Tatsächliche Biodistribution und Pharmakokinetik

Längerer Nachweis von Impfstoff-mRNA in LN-GCs und Spike-Antigen in LN-GCs sowie Blut nach SARS-CoV-2 mRNA-Impfung

In-situ-Hybridisierung mit Kontroll- und SARS-CoV-2-Impfstoff-mRNA-spezifischen RNAScope-Sonden in den Kernnadelbiopsien der ipsilateralen axillären LNs, die 7-60 Tage nach der zweiten Dosis von mRNA-1273 oder BNT162b2-Impfung entnommen wurden

Nachweis von Impfstoff-mRNA in den GCs der LNs an den Tagen 7, 16 und 37 nach der Impfung, mit einem geringeren, aber immer noch beachtlichen spezifischen Signal an Tag 60

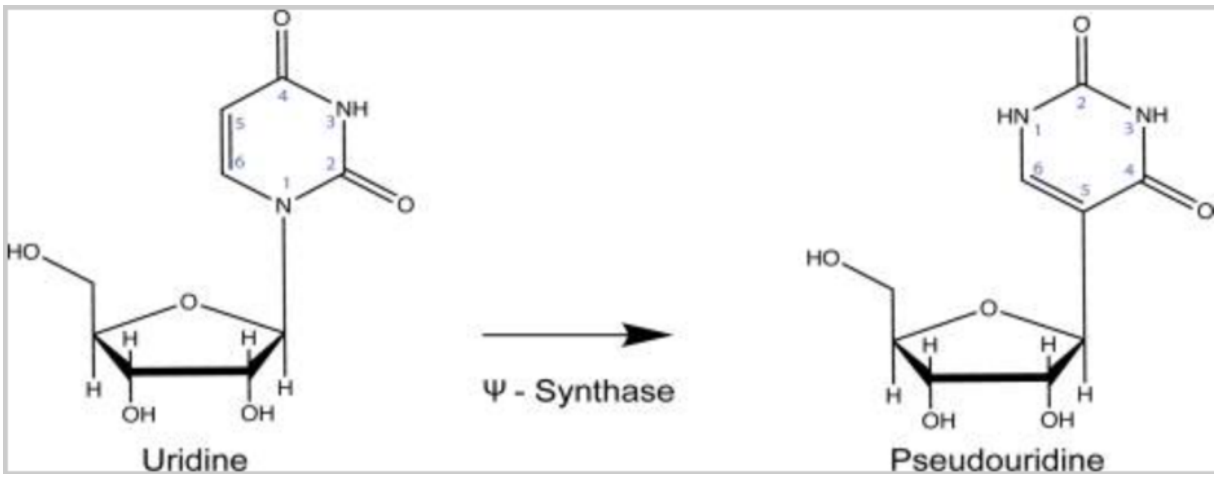
Die immunhistochemische Färbung für Spike-Antigen in mRNA-geimpften Patienten-LNs variierte von Person zu Person, ***zeigte jedoch 16 Tage nach der zweiten Dosis reichlich Spike-Protein in den GCs, wobei Spike-Antigen auch noch 60 Tage nach der zweiten Dosis vorhanden war***

Die LNs von COVID-19-Patienten wiesen geringere Mengen an Spike-Antigen auf, aber ein seltener GC wies eine positive Färbung auf.

Spike-Protein wurde im Plasma von 96 % der Geimpften an den Tagen 1 bis 2 (mediane Spike-Konzentration von 47 pg/ml) und in 63 % am Tag 7 (mediane Spike-Konzentration von 1,7 pg/ml) nach der ersten Impfstoffdosis nachgewiesen

Im Gegensatz dazu war Spike nur bei 5 von 64 infizierten und COVID-19-positiven Patienten (7,8%) nachweisbar (Ogata Clin Chem., Dezember 2020; 66(12): 1562-1572).

Der Nachweis von Spike-Antigen nach der Impfstoffauffrischung an Tag 21 war geringer, wobei die Hälfte der Studienteilnehmer an den Tagen 1-2 positiv war (mediane Spike-Konzentration von 1,2 pg/ml) und nur eine Person am Tag 7 nach der Auffrischung.



Was ist Pseudouridin (Kurzzeichen Ψ)? Pseudouridin ist eine modifizierte Nukleotid-mRNA-Untereinheit, die in natürlichen menschlichen mRNAs weit verbreitet ist, und die biologische Bedeutung und Regulierung des Modifikationsprozesses wird noch ermittelt und verstanden. **Diese Modifikation kommt auf natürliche Weise in den Zellen unseres Körpers vor, und zwar in einer stark regulierten Weise. Dies steht in krassem Gegensatz zum zufälligen Einbau von synthetischem Pseudouridin, wie er bei der Herstellung der „mRNA"-Impfstoffe Moderna und Pfizer/BioNTech (aber nicht CureVac) COVID-19 erfolgt.** Der aktuelle Stand des Verständnisses der Biologie natürlicher Pseudouridin-Modifikationen wird Ende 2020 in dieser ausgezeichneten Übersichtsarbeit zusammengefasst, die in der Zeitschrift „Annual Review of Genetics" von Erin K Borchardt et al. veröffentlicht wurde. Die Open-Source-Version (nicht durch eine Paywall geschützt) finden Sie hier. Bleiben Sie dran, denn wir werden gleich in die Immunologie, Molekular- und Zellbiologie eintauchen.

Zusammenfassung wie folgt:

„Jüngste Fortschritte in der Pseudouridin-Detektion zeigen eine komplexe Pseudouridin-Landschaft, die Boten-RNA und

verschiedene Klassen von nichtcodierender RNA in menschlichen Zellen umfasst. Die bekannten molekularen Funktionen von Pseudouridin, zu denen die Stabilisierung von RNA-Konformationen und die Destabilisierung von Wechselwirkungen mit verschiedenen RNA-bindenden Proteinen gehören, lassen vermuten, dass RNA-Pseudouridylierung weitreichende Auswirkungen auf den RNA-Stoffwechsel und die Genexpression haben könnte. Hier betonen wir, wie viel noch über die RNA-Ziele menschlicher Pseudouridin-Synthasen, ihre Grundlage für die Erkennung unterschiedlicher RNA-Sequenzen und die für die regulierte RNA-Pseudouridylierung verantwortlichen Mechanismen zu lernen ist. Wir untersuchen auch die Rolle der Pseudouridylierung nichtcodierender RNAs beim Spleißen und bei der Translation und weisen auf die möglichen Auswirkungen der mRNA-Pseudouridylierung auf die Proteinproduktion hin, auch im Zusammenhang mit therapeutischen mRNAs.“

Eine neuere (von Experten begutachtete) Veröffentlichung in der Zeitschrift „Molecular Cell“ hat einige der mit der natürlichen Pseudouridin-Modifikation verbundenen Wirkmechanismen beleuchtet. Es hat den Anschein, dass im natürlichen Kontext verschiedene hochregulierte zelluläre Enzyme (z. B. PUS1, PUS7 und RPUSD4) auf bestimmte mRNAs und bestimmte Stellen innerhalb dieser mRNAs einwirken, während sie in der Zelle gebildet werden, um die normale Uridin-Nukleotid-Untereinheit zur Bildung von Pseudouridin zu verändern. Diese Modifikationen treten an Stellen auf, die mit alternativ gespleißten RNA-Regionen assoziiert sind, sind in der Nähe von Spleißstellen angereichert und überschneiden sich mit Hunderten von Bindungsstellen für RNA-bindende Proteine. Jüngste Daten deuten darauf hin, dass die Pseudouridylierung von prä-mRNA von menschlichen Zellen genutzt wird, um die menschliche Genexpression durch alternative prä-mRNA-Verarbeitung zu regulieren.

In Bezug auf die „mRNA“-Impfstoffe macht der Borchardt-Bericht die folgende überraschende Aussage, die mit der oben zitierten Cell-Veröffentlichung übereinstimmt, die zeigt, dass die synthetische „mRNA“, die für diese Impfstoffe verwendet wird, 60 Tage oder länger im Lymphknotengewebe der Patienten verbleibt.

Eine aufregende Möglichkeit ist, dass die regulierte mRNA-Pseudouridylierung den mRNA-Stoffwechsel als Reaktion auf veränderte zelluläre Bedingungen steuert.

Das ist eine technisch präzise Art zu sagen, dass der Einbau von Pseudouridin ein Faktor ist, der bestimmt, wie lange eine mRNA im Körper verbleibt.

Der Bericht fährt mit der folgenden alarmierenden Aussage fort (vor dem Hintergrund des unregulierten Einbaus von Ψ in die für Impfstoffzwecke verwendeten Moleküle):

Die biologischen Wirkungen von Ψ müssen auf chemische Unterschiede zwischen U und Ψ zurückzuführen sein, die in erster Linie die Konformation des RNA-Rückgrats und die Stabilität der Basenpaare beeinflussen. Da Ψ neben A auch mit G, C und U stabile Paare bilden kann, ist es als „universeller" Basenpaarungspartner vorgeschlagen worden. Trotz intensiver Untersuchungen der strukturellen Auswirkungen von Ψ auf kurze, synthetische RNA-Oligos ist es derzeit unmöglich, das strukturelle Ergebnis der ortsspezifischen RNA-Pseudouridylierung in längeren RNAs vorherzusagen. Die systematische Untersuchung der Auswirkungen des Sequenzkontexts auf die Stabilität von Ψ-haltigen Duplexen ist ein wichtiger Schritt hin zu genauen Vorhersagen. Es wird wichtig sein, die strukturellen Folgen der RNA-Pseudouridylierung in Zellen zu bestimmen, was durch verbesserte Methoden zur Untersuchung der RNA-Struktur in vivo möglich ist.

Außerdem:

Die Wirkung von Ψ auf die Ausbeute an funktionellem Protein hängt stark von den verwendeten spezifischen Codons ab. Die Mechanismen, die dieser Sequenzabhängigkeit zugrunde liegen, sind unbekannt, was verdeutlicht, wie viel noch über die translatorischen Folgen der mRNA-Pseudouridylierung in Zellen zu verstehen ist.

In Bezug auf die Immunsuppression, die nach mehrfachen mRNA-Impfstoffauffrischungen beobachtet wird (die zunehmend als

erworbenes Immunschwächesyndrom oder AIDS-Krankheit bezeichnet wird), lehren Borchardt et al Folgendes:

„Angeborene Immunität

Zellen sind mit Sensoren des angeborenen Immunsystems ausgestattet, darunter verschiedene Toll-like-Rezeptoren (TLRs), das Retinsäure-induzierbare Protein (RIG-I) und die Proteinkinase R (PKR), die fremde Nukleinsäure erkennen. Man geht davon aus, dass RNA-Modifikationen einen Mechanismus zur Unterscheidung von „eigener" RNA von fremder RNA darstellen, und in der Tat ***ermöglicht der Einbau von RNA-Modifikationen, einschließlich Pseudouridin, in fremde RNA, der Erkennung durch das angeborene Immunsystem zu entgehen.*** *Dies macht die RNA-Modifikation zu einem mächtigen Werkzeug im Bereich der RNA-Therapeutika, wo RNAs in Zellen gelangen müssen, ohne eine Immunreaktion auszulösen, und lange genug stabil bleiben müssen, um therapeutische Ziele zu erreichen. Darüber hinaus* ***könnte das Vorhandensein modifizierter Nukleoside in viraler genomischer RNA zur Umgehung des Immunsystems während der Infektion beitragen.***

TLRs Toll-Like Receptors (TLRs) *sind membranassoziierte Proteine, die verschiedene pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPS) erkennen und anschließend die Produktion proinflammatorischer Zytokine anregen. Die RNA-erkennenden TLRs, TLR3, TLR7 und TLR8 befinden sich in endosomalen Membranen. TLR3 erkennt dsRNA, während TLR7 und TLR8 ssRNA erkennen. Nach der Erkennung des Ziels aktivieren die TLRs eine Signalkaskade, die zur Expression von proinflammatorischen Zytokinen und Interferon führt.* ***In vitro transkribierte RNA wirkt immunstimulierend, wenn sie in HEK293-Zellen transfiziert wird, die für die Expression eines der TLRs ausgelegt sind, und die Aufnahme von Ψ in die RNA unterdrückt diese Reaktion (am stärksten ausgeprägt für TLR7 und TLR8).***

RIG-I Retinoic Acid Inducible Protein (RIG-I) *ist ein zytosolischer Sensor des angeborenen Immunsystems, der für die Erkennung kurzer Abschnitte von dsRNA oder ssRNA mit einer 5'-Triphosphat- oder 5'-Disphosphatgruppe (ein gemeinsames Merkmal verschiedener RNA-Viren) verantwortlich ist. Die Aktivierung von RIG-I hebt seine Selbsthemmung auf und setzt seine CARD-Domänen frei, um mit MAVS zu interagieren und eine Signalkaskade in Gang zu setzen, die*

schließlich zur Expression von Immunfaktoren führt. ***Der Einbau von Ψ in eine 5'-Triphosphat-gekappte RNA hebt die Aktivierung von RIG-I auf, was einen weiteren Mechanismus für die Pseudouridin-vermittelte Unterdrückung der angeborenen Immunaktivierung darstellt.*** *Darüber hinaus ist die polyU/UC-Region des HCV-Genoms ebenfalls ein potenter Aktivator von RIG-I, und der vollständige Ersatz von U durch Ψ in dieser RNA hebt die nachgeschaltete IFN-beta-Induktion vollständig auf, obwohl RIG-I immer noch an die modifizierte RNA bindet, wenn auch mit geringerer Affinität. Durbin et al. legen biochemische Beweise dafür vor, dass RIG-I, das an pseudouridylierte polyU/UC-RNA gebunden ist, nicht die Konformationsänderungen durchläuft, die zur Aktivierung der nachgeschalteten Signalübertragung erforderlich sind.*

Die PKR RNA-abhängige Proteinkinase (PKR) *ist ein im Zytosol ansässiger Sensor des angeborenen Immunsystems. Bei Erkennung einer fremden RNA unterdrückt PKR die Translation durch Phosphorylierung des Translationsinitiationsfaktors eIF-2alpha. Die Moleküle, die PKR aktivieren, sind vielfältig, umfassen jedoch intra- oder intermolekular gebildete dsRNA und 5'-Triphosphatgruppen. Der Einbau von Ψ in verschiedene PKR-Substrate verringert die PKR-Aktivierung und die nachgeschaltete Translationsunterdrückung im Vergleich zu unmodifizierten RNAs. Zum Beispiel aktiviert eine kurze 47-nt-sRNA PKR stark, wenn sie mit U, aber nicht mit Ψ synthetisiert wird (~30-fache Reduzierung mit Ψ). Ψ verringerte die PKR-Aktivität auch geringfügig, wenn diese kurze RNA an eine komplementäre unmodifizierte RNA 170 gebunden wurde. Ebenso wirkten in vitro transkribierte, unmodifizierte tRNA als viel stärkerer Aktivator von PKR als mit Pseudouridin transkribierte tRNAs. Es sei darauf hingewiesen, dass unklar ist, ob eine vollständig pseudouridylierte tRNA eine kanonische Faltung annimmt und welche Auswirkungen dies auf die PKR-Erkennung dieses Substrats haben könnte.* ***Schließlich führte die Transfektion einer unmodifizierten mRNA zu einer stärkeren Verringerung der gesamten zellulären Proteinsynthese in der Zellkultur im Vergleich zu derselben vollständig pseudouridylierten mRNA.*** *In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis reduzierte die vollständig pseudouridylierte mRNA die PKR-Aktivierung und die anschließende Phosphorylierung von eIF-2alpha."*

Hinsichtlich der Folgen für die Verwendung von mRNA als Arzneimittel zu therapeutischen oder Impfstoffzwecken kommen Borchardt et al. zu dem Schluss, dass

Pseudouridin wirkt sich wahrscheinlich auf mehrere Aspekte der mRNA-Funktion aus, darunter eine verringerte Immunstimulation durch mehrere Mechanismen, eine verlängerte Halbwertszeit der pseudouridinhaltigen RNA sowie potenziell schädliche Auswirkungen von Ψ auf die Übersetzungstreue und -effizienz.

Schlussfolgerung

Auf der Grundlage dieser Informationen scheint mir, dass der umfangreiche zufällige Einbau von Pseudouridin in die synthetischen mRNA-ähnlichen Moleküle, die für die SARS-CoV-2-Impfstoffe von Pfizer/BioNTech und Moderna verwendet wurden, sehr wohl für einen Großteil oder die Gesamtheit der beobachteten Immunsuppression, DNA-Virus-Reaktivierung und bemerkenswerten Persistenz der synthetischen „mRNA"-Moleküle verantwortlich sein könnte, die von Katharina Röltgen et al. **in Lymphknotenbiopsiegeweben beobachtet wurden.** Viele dieser unerwünschten Wirkungen wurden von Kariko, Weissman et al. in ihrer 2008 veröffentlichten Arbeit „Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability" [Einbau von Pseudouridin in mRNA ergibt einen überlegenen nicht-immunogenen Vektor mit erhöhter Translationskapazität und biologischer Stabilität] beschrieben **und hätten von Fachleuten der Aufsichtsbehörden und der Toxikologie vorhergesehen werden können, wenn sie sich die Mühe gemacht hätten, diese Ergebnisse zu berücksichtigen, bevor sie die Genehmigung für den Notfalleinsatz und den weit verbreiteten (weltweiten) Einsatz einer wirklich unausgereiften und bisher nicht getesteten Technologie erlaubten.** Daher können sich weder die FDA, die NIH, die CDC, noch BioNTech (die Dr. Kariko als Vizepräsidenten beschäftigen) oder Moderna auf wahre Unwissenheit berufen. In meinen Augen ist das, was wir gesehen haben, eher als „vorsätzliche Ignoranz" zu bezeichnen.

Auf der Grundlage dieser Daten bin ich der Meinung, **dass die zufällige und unkontrollierte Einfügung von Pseudouridin in die**

hergestellten „mRNA“-ähnlichen Moleküle, die so vielen von uns verabreicht werden, zu einer Population von Polymeren führt, die zwar der natürlichen mRNA ähneln, aber eine Vielzahl von Eigenschaften aufweisen, die sie in einer Vielzahl von Aspekten unterscheiden, die klinisch relevant sind. Diese Eigenschaften und Aktivitäten können für viele der ungewöhnlichen Wirkungen, der ungewöhnlichen Stabilität und der auffälligen unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dieser neuen Klasse von Impfstoffen verantwortlich sein. **Diese Moleküle sind keine natürliche mRNA, und sie verhalten sich nicht wie natürliche mRNA.**

Die Frage, die mich an dieser Stelle am meisten beunruhigt und verblüfft, ist, warum die biologischen Folgen dieser Veränderungen und die damit verbundenen klinischen Nebenwirkungen nicht gründlich untersucht wurden, bevor zufällige pseudouridin-inkorporierte „mRNA“-ähnliche Moleküle in großem Umfang an eine globale Bevölkerung verabreicht wurden. Die Biologie, und insbesondere die Molekularbiologie, ist hochkomplex und steht in einem engen Zusammenhang. Wenn man an einer bestimmten Stelle etwas verändert, ist es sehr schwer vorherzusagen, was an einer anderen passieren könnte. Deshalb muss man streng kontrollierte nicht-klinische und klinische Forschung betreiben. Wieder einmal scheint es mir, dass die Hybris der „Elite“ hochrangiger Wissenschaftler, Ärzte und staatlicher „Public Health“-Bürokraten den gesunden Menschenverstand übertrumpft hat, dass etablierte Regulierungsnormen missachtet wurden und dass die Patienten infolgedessen unnötig gelitten haben.