Machine Translated by Google

vaccines

MDPI

Rezension

Durch wiederholte Impfung induzierte IgG4-Antikörper können auftreten Generieren Sie eine Immuntoleranz gegenüber dem SARS-CoV-2-Spike-Protein

Vladimir N. Uversky [1,*], Elrashdy M. Redwan [2,3], William Makis [4] und Alberto Rubio-Casillas [5,6]

1 Abteilung für Molekulare Medizin und USF Health Byrd Alzheimer's Research Institute, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL 33612, USA Biological Science Department,
2 Faculty of Science, King Abdulaziz University, PO Box 80203, Jeddah 21589, Saudi Arabia Therapeutic und Protective Proteins Laboratory,
3 Protein Research Department, Genetic Engineering and Biotechnology Research Institute, City for Scientific Research and Technology Applications, New Borg EL-Arab, Alexandria 21934, Egypt Cross Cancer Institute, Alberta Health Services, 11560 University Avenue, Edmonton,
4 AB T6G 1Z2, Kanada
5 Autlan Regional Hospital, Gesundheitssekretariat, Autlan 48900, Jalisco, Mexiko; alberto110966@gmail.com
6 Biologielabor, Autlan Regional Preparatory School, Universität Guadalajara, Autlan 48900, Jalisco, Mexiko * Korrespondenz:
vuversky@usf.edu

Zusammenfassung: Weniger als ein Jahr nach dem weltweiten Auftreten des Coronavirus SARS-CoV-2 wurde eine neuartige Impfstoffplattform auf Basis der mRNA-Technologie auf den Markt gebracht. Weltweit wurden rund 13,38 Milliarden COVID-19-Impfstoffdosen verschiedener Plattformen verabreicht. Bisher wurden 72,3 % der Gesamtbevölkerung mindestens einmal mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft. Da die durch diese Impfstoffe gebotene Immunität schnell nachlässt, wurde ihre Fähigkeit, Krankenhausaufenthalte und schwere Erkrankungen bei Personen mit Komorbiditäten zu verhindern, in letzter Zeit in Frage gestellt, und zunehmende Beweise haben gezeigt, dass sie, wie bei vielen anderen Impfstoffen, keine sterilisierende Immunität erzeugen, die es den Menschen ermöglichen würde unter häufigen Reinfektionen leiden. Darüber hinaus haben aktuelle Untersuchungen ungewöhnlich hohe IgG4-Spiegel bei Menschen festgestellt, denen zwei oder mehr Injektionen der mRNA-Impfstoffe verabreicht wurden. Es wurde auch berichtet, dass HIV-, Malaria- und Pertussis-Impfstoffe eine über dem Normalwert liegende IgG4-Synthese induzieren. Insgesamt gibt es drei entscheidende Faktoren, die den Klassenwechsel zu IgG4-Antikörpern bestimmen: zu hohe Antigenkonzentration, wiederholte Impfung und die Art des verwendeten Impfstoffs. Es wurde vermutet, dass ein Anstieg der IgG4-Spiegel eine schützende Rolle spielen könnte, indem er eine Überaktivierung des Immunsystems verhindert, ähnlich wie bei einer erfolgreichen allergenspezifischen Immuntherapie, indem er IgE-induzierte Effekte hemmt.

Neue Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass der berichtete Anstieg der IgG4-Spiegel, der nach wiederholter Impfung mit den mRNA-Impfstoffen festgestellt wurde, möglicherweise kein Schutzmechanismus ist; Vielmehr stellt es einen Immuntoleranzmechanismus gegenüber dem Spike-Protein dar, der eine ungehinderte SARS-CoV2-Infektion und -Replikation durch Unterdrückung natürlicher antiviraler Reaktionen fördern könnte. Eine erhöhte IgG4-Synthese aufgrund wiederholter mRNA-Impfungen mit hohen Antigenkonzentrationen kann auch Autoimmunerkrankungen verursachen und bei anfälligen Personen das Krebswachstum und die Autoimmunmyokarditis fördern.

Schlüsselwörter: IgG4-Antikörper; mRNA-Impfstoffe; Immuntoleranz; Autoimmunität; SARS-CoV-2; COVID 19

check for updates

Zitat: Uversky, VN; Redwan, EM; Makis, W.; Rubio-Casillas, A. IgG4-Antikörper induziert durch Wiederholte Impfung kann zu Nebenwirkungen führen Immuntoleranz gegenüber dem SARS-CoV-2-Spike-Protein. Impfstoffe 2023, 11, 991. https://doi.org/10.3390/Impfstoffe11050991

Wissenschaftliche Herausgeber: Toru Awaya, Yukiko Miura, Yoshinari Enomoto und Taeko Kunimasa

Eingegangen: 2. April 2023
Überarbeitet: 12. Mai 2023
Angenommen: 15. Mai 2023
Veröffentlicht: 17. Mai 2023

Urheberrecht: © 2023 bei den Autoren. Lizenznehmer MDPI, Basel, Schweiz. Bei diesem Artikel handelt es sich um einen Open-Access-Artikel unter den Bedingungen verteilt und Bedingungen der Creative Commons Namensnennungslizenz (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4,0/).

1. Einleitung

In relativ kurzer Zeit nach Beginn der COVID-19-Pandemie wurden zwei mRNA-Impfstoffe, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, New York, NY, USA) und mRNA-1273 (Moderna, Cambridge, MA, USA), als erste zugelassen -jede Notfallgenehmigung.

Bei diesen mRNA-Impfstoffen handelte es sich um einen neuen Impfstofftyp, der aus synthetischen mRNA-Molekülen besteht, die die für den Aufbau des SARS-CoV-2-Spike-Proteins erforderliche kodierende Sequenz enthalten, die in den Lipid-Nanopartikeln (LNPs) eingeschlossen ist, um die Abgabe zu ermöglichen

Machine Translated by Google

mRNA zu Zellen. Das Hauptmerkmal der mRNA-Impfstoffplattform besteht darin, dass die Proteine innerhalb der Wirtszellen synthetisiert werden und so eine natürliche Infektion mit SARS-CoV-2 nachahmen [1].

Zeitgenössische Untersuchungen haben die Schwere der Symptome bei COVID-19-Personen, die mit den Varianten SARS-CoV-2 Alpha, Delta und Omicron infiziert sind, sowie die Wirksamkeit von mRNA-Impfungen im Vergleich zu jeder Variante bei Personen, die ab März in Krankenhäuser in den Vereinigten Staaten eingeliefert wurden, gegenübergestellt 2021 bis Januar 2022. Es wurde festgestellt, dass COVID-19-Impfstoffe recht wirksam (90 %) bei der Vermeidung von Aufnahmen auf der Intensivstation (ICU) sind, die durch Alpha-, Delta- und Omicron-Varianten verursacht werden. Allerdings waren drei Impfstoffinjektionen erforderlich, um Schutz gegen die Omicron-Variante zu bieten, wohingegen zwei Injektionen einen ausreichenden Schutz gegen die Alpha- und Delta-Varianten boten [2]. Bei der Einweisung in Krankenhäuser war die Omicron-Variante mit weniger klinischen Nebenwirkungen verbunden als die Delta-Variante. Trotzdem verursachte die Omicron-Variante immer noch erhebliche klinische Symptome und Mortalität [2–6].

Es ist erwähnenswert, dass es widersprüchliche Angaben zum Schutzniveau dieser Impfstoffe gibt. Obwohl das Center for Disease Control (CDC) in den Vereinigten Staaten erklärt hat, dass die Sterblichkeitsraten während der gesamten Pandemie bei Ungeimpften höher waren als bei Geimpften [7], widersprechen die Daten im Vereinigten Königreich den Erkenntnissen des CDC. Konkret hat das Office for National Statistics (ONS) im Vereinigten Königreich berichtet, dass von April bis Mitte November 2021 die Todesfälle bei ungeimpften Personen höher waren als bei geimpften Personen, die eine zweite Impfdosis erhalten hatten.
Von Ende November 2021 bis Dezember 2022 kehrte sich diese Situation jedoch um: Bei Geimpften, die eine dritte Impfdosis erhielten, waren die Todesfälle höher als bei Ungeimpften [8]. Darüber hinaus untersuchte eine aktuelle Arbeit einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen der Verbreitung von COVID-19-Impfungen in Europa im Jahr 2021 und der monatlichen übermäßigen Gesamtmortalität im Jahr 2022; das heißt, die Sterblichkeit war höher als vor der Pandemie. Laut Analysen von 31 Ländern, geschätzt nach Bevölkerungsgröße, stieg die Gesamtmortalität in den ersten 9 Monaten des Jahres 2022 in Ländern mit einer höheren Impfrate im Jahr 2021 stärker an; Ein Anstieg der Impfrate um einen Prozentpunkt im Jahr 2021 war mit einem monatlichen Anstieg der Sterblichkeit um 0,105 % im Jahr 2022 verbunden (95 %-KI: 0,075–0,134). Die Beziehung blieb auch nach Berücksichtigung alternativer Faktoren stark [9].

Obwohl sie signifikante neutralisierende Anti-Spike-IgG- und IgA-Reaktionen auslösen können, schienen alle drei Anti-COVID-19-Impfstoffe: Pfizer, Moderna und Astra Zeneca ChAdOx1 (Cambridge, UK) nur vorübergehend vor einer SARS-CoV-2-Infektion zu schützen und Übertragung [10–13]. Die hohe Rate an Durchbruchinfektionen durch die Omicron-Variante legt nahe, dass der sterilisierende Schutz, den die bestehenden Impfpläne bieten, minimal ist [14]. Es gibt mehrere Umgehungsstrategien, die SARS-CoV-2 nutzt, um der immunologischen Überwachung und dem Angriff zu entgehen, darunter die Beeinträchtigung der Interferonsynthese [15–20], die Störung der Antigenpräsentation [21,22] und die Umgehung humoraler Angriffe durch den Aufbau von Nanoröhren [23,24] und induzierte Lymphopenie durch Synzytienbildung [25–27].

Tödliche COVID-19-Fälle wurden mit höheren Konzentrationen von IgG4-Antikörpern in Verbindung gebracht [28,29], und es wurde auch dokumentiert, dass mRNA-Impfstoffe deren Synthese auslösen [30,31]. Daher ist es wichtig, dieses Thema eingehend zu analysieren. In diesem Artikel liefern wir die wissenschaftliche Begründung, die darauf hindeutet, dass eine wiederholte Impfung mit mRNA-Impfstoffen einen Immuntoleranzmechanismus erzeugen und dadurch die ungehinderte SARS-CoV-2-Replikation begünstigen könnte. Die langfristige Folge dieser Toleranz könnte die Etablierung eines permissiven Zustands des Wirts sein, der zu chronischen Infektionen und anderen unbeabsichtigten Folgen führt, die durch die mRNA-Impfung bei anfälligen Personen hervorgerufen werden.

2. Eigenschaften des ungewöhnlichen IgG4-Antikörpers

Mehrere Immunglobulinklassen und -unterklassen, die das Antikörper-Immunarsenal bilden, einschließlich IgA, IgE, IgM und IgG, werden im Wesentlichen durch die Struktur ihrer konstanten Region der schweren Kette identifiziert. Menschliche Immunglobuline G (IgG) werden basierend auf der Immunogenität ihrer schweren Ketten (IgGl, IgG2, IgG3 und IgG4) in vier Unterkategorien unterteilt [32–34]. Immunglobulin-Unterklassen unterscheiden sich in ihrer grundlegenden physiologischen Regulation,

Machine Translated by Google

ihre konstante Region der schweren Kette. Menschliche Immunglobuline G (IgG) werden basierend auf der Immunogenität ihrer schweren Ketten (IgGl, IgG2, IgG3 und IgG4) in vier Unterkategorien unterteilt [32–34]. Immunglobulin-Unterklassen unterscheiden sich in ihrer grundlegenden physiologischen Regulation, ihrer Lokalisierung im gesamten Organismus und ihrer Interaktion mit Rezeptoren auf Effektorzellen des Immunsystems [35]. IgG4, die weniger verbreitete Unterklasse, wird im Serum mit Mittelwerten von 0,35–0,51 mg/ml gefunden [36], während IgG1, der am häufigsten vorkommende Unterklasse, zwischen 5 und 12 mg/ml schwanken [37] und aufgrund seiner ungewöhnlichen biologischen Eigenschaften und seines Mangels an Effektorfunktionen, beispielsweise der Fähigkeit, infizierte Zellen durch die Aktivierung des Komplementsystems oder den Einsatz von Antikörpern zu zerstören, wurden von IgG4 als ungewöhnlich bezeichnet. IgG4 wird aufgrund der Tatsache, dass IgG4 durch das Komplementsystem oder durch die Verwendung von Antikörpern hergestellt wird, als ungewöhnlicher Antikörper-Antikörper bezeichnet, da er nicht der anerkannten Theorie der Antikörperstruktur und -funktion entspricht [38,39].

Der Mechanismus hinter der Reaktion, bei der eine Hälfte eines Anti-Antikörpers durch eine andere ersetzt wird, wird auch als Fab-Arm-Austausch bezeichnet und ist spezifisch für IgG4-Antikörper, wurde in den letzten zwanzig Jahren aufgeklärt [40]. Die schweren Ketten können dissoziieren und dann und wann willkürlich rekombinieren. Aufgrund der erhöhten Neigung der natürlichen IgG4-Verbindungsdisulfidbindungen zur Reduktion, was zu einer heterogenen Gruppe von IgG4-Molekülen führt, wurde in den letzten zwanzig Jahren aufgeklärt [40]. Aufgrund der erhöhten Neigung der natürlichen IgG4-Verbindungen können die schweren Ketten dissoziieren und dann und wann willkürlich rekombinieren. Bindungen zur Reduktion, was zu einer heterogenen Gruppe von IgG4-Molekülen mit zufällig zufälligen Schwerketten- und Leichtkettenpaaren führt (Abbildung 1) [40].

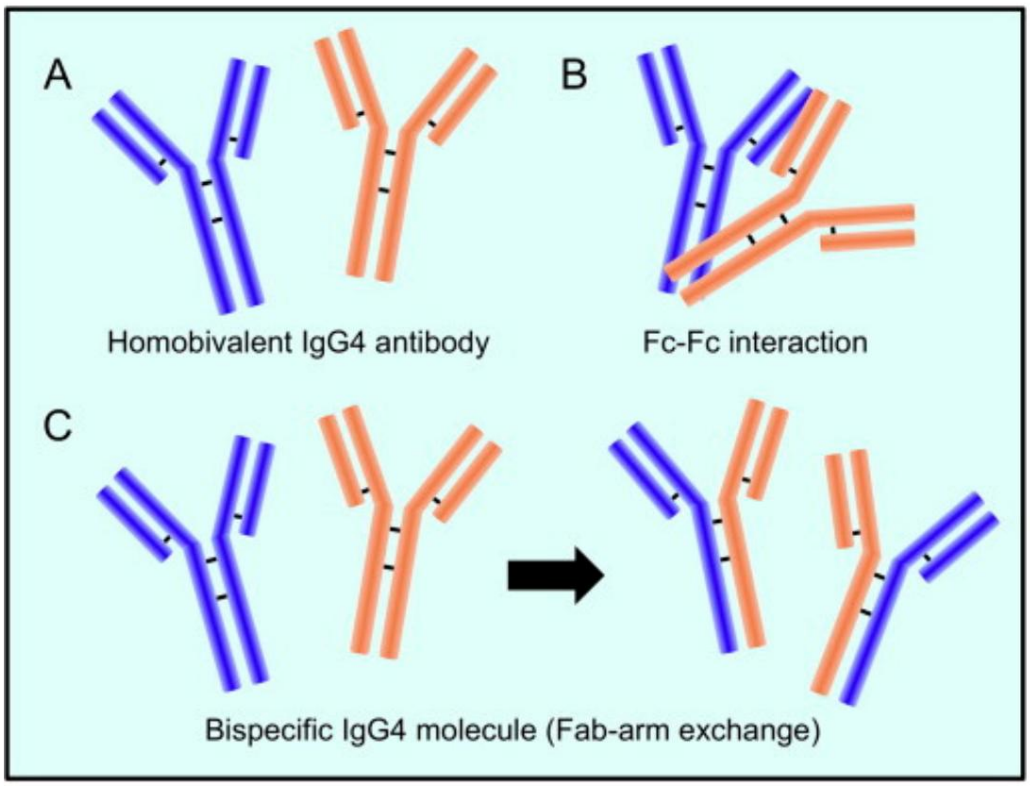

Abbildung 1. Der IgG4-Antikörper hat eine charakteristische Struktur. (A). Zwei schwere Ketten und zwei leichte Ketten ergeben den IgG4-Antikörper zu erhöhen. (B). Das Fc-Fragment eines IgG4-Moleküls kann mit dem Fc-Fragment eines IgG4-Antikörpers reagieren. (B). Das Fc-Fragment eines IgG4-Moleküls kann mit dem Fc-Fragment von reagieren ein anderer. (C). Wenn Halbmoleküle ausgetauscht werden (ein sogenannter Fab-Arm-Austausch), verbindet IgG4 ein anderes. (C). Beim Austausch von Halbmolekülen (sogenannter Fab-Arm-Austausch) verbindet sich IgG4 zwei unterschiedliche Spezifitäten in ein einzigartiges Molekül (bispezifischer Antikörper). Wiedergabe aus [41]. Dabei handelt es sich um zwei unterschiedliche Spezifitäten in einem einzigartigen Molekül (bispezifischer Antikörper). Wiedergabe aus [41]. Das ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons CC-BY-Lizenz verbreitet wird, welcher ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons CC-BY-Lizenz verbreitet wird, der erlaubt die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium, sofern das Originalwerk die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium erlaubt, vorausgesetzt, das Originalwerk wird richtig zitiert.

Die Mehrheit der IgG4-Moleküle wird aufgrund des halben Antikörperaustauschs zwei unterschiedliche Fab-Arme haben, was sie „bispezifisch" und operativ univalent für einen bestimmten Antikörperaustausch macht sie sind „bispezifisch" und operativ univalent für eine bestimmte Person

Lar-Antigen. Infolgedessen zirkulieren IgG4-Antikörper weit entfernt von den anderen IgG-Unterklassen als Antigen. Dadurch sind die im Umlauf befindlichen IgG4-Antikörper weit entfernt von den anderen IgG-Unterklassen sind nicht in der Lage, mit Antigenen immunologische Komplexe zu bilden. IgG4-Antikörper sind nicht in der Lage, immunologische Komplexe mit Antigenen zu bilden. IgG4-Antikörper haben eine begrenzte Wirkung theoretisches Potenzial für immunologische Aktivierung aufgrund ihrer schwachen Affinität zu C1q und theoretisches Potenzial für immunologische Aktivierung aufgrund ihrer schwachen Affinität zu C1q

Fc-Rezeptoren. Die Produktion von Immunkomplexen stimuliert das Komplementsystem

und die Wirkung von Immuneffektorzellen. Darüber hinaus können IgG4-Antikörper möglicherweise dazu in der Lage sein

Blockieren Sie die entzündlichen Wirkungen von IgG1- oder IgE-Antikörpern, indem Sie deren Bindung aufheben

mit vergleichbaren Besonderheiten. Die entzündungshemmende Eigenschaft könnte Aufschluss darüber geben

Machine Translated by Google

Eine weitere wichtige Tatsache ist, dass IgG4-Antikörper typischerweise nach längerem Kontakt mit einem Allergen gebildet werden und somit das Ausmaß chronischer Entzündungen verringern [28].

Die Bezeichnung „IgG4-bedingte systemische Erkrankung“ bezieht sich auf mehrere klinische Manifestationen, die früher als völlig unterschiedliche Krankheiten galten. Die Liste der mit dieser Krankheit in Zusammenhang stehenden Organe wird ständig erweitert. Unabhängig vom beteiligten Organ weisen Gewebebiopsien erhebliche histologische Ähnlichkeiten auf. Es gibt jedoch auch leichte Unterschiede zwischen den Organen. Zu den charakteristischen pathologischen Befunden gehören weit verbreitete Fibrose, zahlreiche IgG4-positive Plasmazellen und verteilte lymphoplasmozytoide Infiltrate [42].

2.1. IgG4: Ein schützender oder pathogener Antikörper?

Der Ruf von IgG4 als „blockierender Antikörper“ beruht auf seiner verminderten Fähigkeit, Effektorreaktionen des Immunsystems auszulösen [43,44]. Dies impliziert, dass es nur zu einer minimalen Immunantwort kommt, wenn IgG4 mit Molekülen interagiert [45]. Eine IgG4-Reaktion kann je nach Situation entweder pathogen oder schützend sein. Beispielsweise wird IgG4 häufig als schützender Blockierungsantikörper bezeichnet, da es bei Allergien und Infektionen mit Helminthen und Filarienparasiten Entzündungen unterdrücken oder stoppen kann, indem es mit entzündlichem IgE um die Antigenbindung konkurriert. Im Gegensatz dazu kann IgG4 bei mehreren Autoimmunerkrankungen [46] sowie bei Krebs [47,48] zu schweren Erkrankungen führen. Seine Bifunktionalität wird in den nächsten Unterabschnitten ausführlich untersucht.

2.1.1. Schutzfunktion von IgG4 in der Allergie-Immuntherapie

Die fehlende Effektorwirkung von IgG4 und das Phänomen des Halbantikörperaustauschs führen zu komplizierten Überlegungen darüber, ob diese Antikörper schädlich sind oder ob sie als gegenregulatorische Reaktion auf eine anhaltende immunologische Erkrankung wirken [40]. Hohe Konzentrationen antigenspezifischer IgG4 sind laut veröffentlichten Studien mit zufriedenstellenden Ergebnissen in der allergenspezifischen Immuntherapie verbunden, indem sie die durch Immunglobulin E (IgE) vermittelten Effekte hemmen (Abbildung 2) [49,50]. Die Entwicklung einer Toleranz gegenüber Allergenen ist in vielerlei Hinsicht ein wesentlicher Schritt bei der Entwicklung eines starken Immunsystems. Um eine längere Desensibilisierung gegen Allergene zu entwickeln, werden daher Wege genutzt, die modifizierte allergenspezifische Gedächtnis-T- und B-Zell-Reaktionen beinhalten, die zu immunologischer Toleranz führen [50–52].

2.1.2. IgG4-bedingte Krankheit und ihre Pathogenese

Die IgG4-bedingte Erkrankung (IgG4-RD) ist eine fibroinflammatorische Erkrankung, die nach dem Vorhandensein zahlreicher IgG4+-Plasmazellen in geschädigtem Gewebe und hohen Serum-IgG4-Konzentrationen in den meisten, aber nicht allen Fällen benannt ist [53]. Früheren Berichten zufolge wurden im Serum von Personen mit IgG4-RD mehrere Autoantikörper gefunden [54–59]. Darüber hinaus ist bekannt, dass eine Steroidtherapie bei der Behandlung von IgG4-RD-Patienten typischerweise recht erfolgreich ist. Diese Merkmale legen nahe, dass die Krankheit autoimmunen Ursprung hat. Rituximab, ein Anti-CD20-Antikörper, führte in jüngsten Untersuchungen zu bemerkenswerten klinischen Reaktionen bei IgG4-RD-Patienten, begleitet von einer beträchtlichen Abnahme der B-Zellen und Plasmablasten [60].

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass erhöhte IgG- und/oder IgG4-Konzentrationen bei IgG4-RD-Personen eine schädliche Rolle spielen könnten [61]. Aufgrund seiner besonderen biologischen Eigenschaften, wie der Fähigkeit, Fab-Arme auszutauschen [45], der Unfähigkeit, Komplement zu binden, und der schwachen Affinität für Fc-Rezeptoren [62], wird IgG4 als entzündungshemmendes Immunglobulin angesehen. IgG4-Antikörper fungieren jedoch bei einigen Erkrankungen als gewebeschädigende Autoantikörper, wie bei Myasthenia gravis [63], idiopathischer membranöser Glomerulonephritis [64] und Pemphigus vulgaris (PV) [65].

IgG4-RD umfasst eine „große Vielfalt von Krankheiten, die früher als Mikulicz-Krankheit (MD) [66], Autoimmunpankreatitis (AIP) [67], Riedel-Thyreoiditis [68], interstitielle Pneumonitis [69,70] und interstitielle Nephritis [71] diagnostiziert wurden ,72], Prostatitis, Lymphadenopathie [73,74], retroperitoneale Fibrose (RPF) [75,76] und entzündliches Aortenaneurysma [77]“. Es spielt auch eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese von mindestens 13 Autoimmunerkrankungen. Es wurde gezeigt, dass Labortiere, denen passiv menschliches Gesamt-IgG oder IgG4 infundiert wurde, bei 5 dieser 13 Erkrankungen Anzeichen entwickelten, was die Pathogenität dieses Antikörpers beweist. IgG4-induzierte Autoimmunität

Machine Translated by Google

Dies wird durch die Feststellung nahegelegt, dass es sich bei der Mehrzahl der antigenspezifischen Autoantikörper um solche handelt IgG4-Klasse und dass ihre Konzentrationen mit der Schwere der Erkrankung korrelieren für die acht verbleibenden Erkrankungen [46]. Zum Beispiel Myasthenia gravis (MG), das ist gekennzeichnet durch die Produktion von Antikörpern, die sich an die muskelspezifische Kinase (MuSK) binden, zeichnet sich durch sporadische Muskelsteifheit mit erheblicher Beteiligung der Achselhöhle aus und Bulbusmuskeln. Zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Krankheit kommt es bei einem erheblichen Teil der Patienten zu einer Erkrankung erfordert Atemunterstützung [78,79].

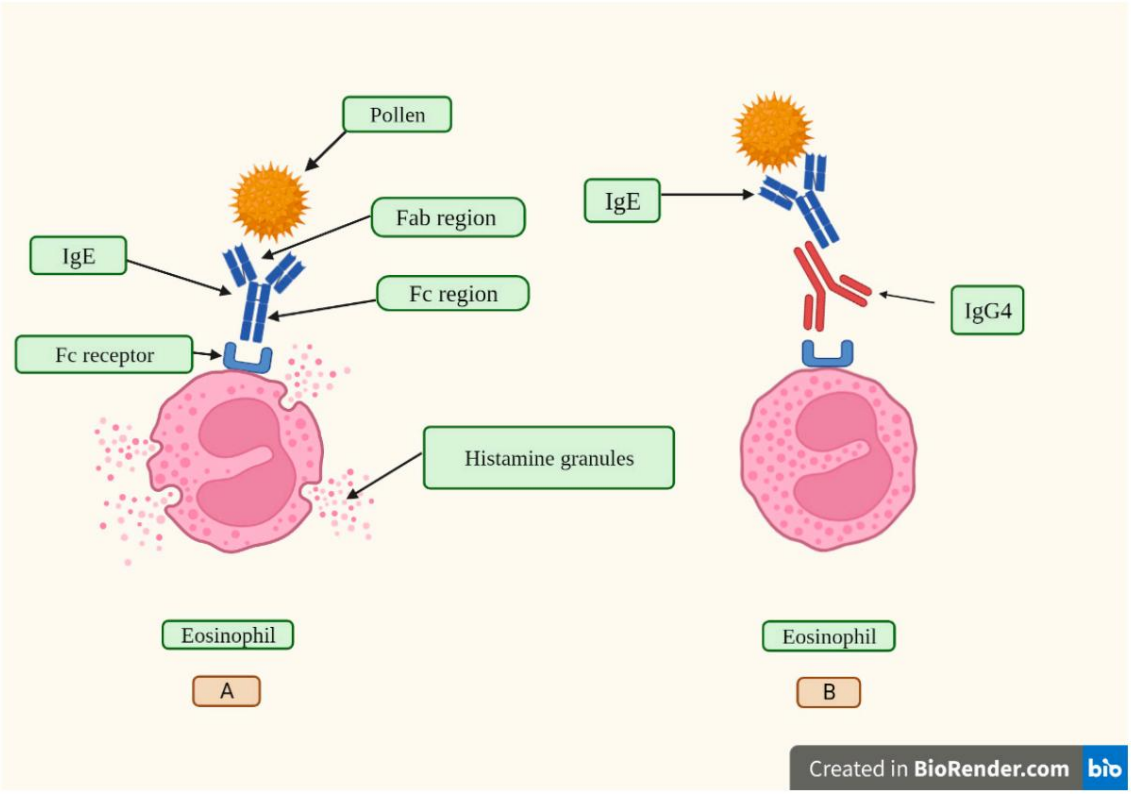

Abbildung 2. In (A) wird ein Pollenkörner durch die Fragment-Antigen-Bindungsregion (Fab) aus Abbildung 2 erkannt. In (A) wird ein Pollenkörner durch die Fragment-Antigen-Bindungsregion (Fab) erkannt. ein IgE-Antikörper. Danach bindet das IgE an seinen Rezeptor namens Fc epsilon RI (FcγRI), der sich auf einem IgE-Antikörper befindet. Danach bindet das IgE an seinen lokalisierten Rezeptor namens Fc epsilon RI (FcγRI) eosinophile Leukozyten und induziert die Histaminfreisetzung aus zytoplasmatischen Granula. Histamin wirkt auf eosinophile Leukozyten und induziert die Histaminfreisetzung aus zytoplasmatischen Granula. Histamin vasoaktives Peptid, das Symptome wie Juckreiz, Niesen, laufende Nase, juckende Kehle, juckende Augen verursacht, ist ein vasoaktives Peptid, das Symptome wie Juckreiz, Niesen, laufende Nase, juckende Kehle und Ohren sowie Atembeschwerden während einer pollenbedingten allergischen Reaktion. In (B) bindet die kristallisierbare Fragmentregion (Fc) eines IgG4-Antikörpers an die Fc-Region eines IgE-Antikörpers. In (B) das Fragment (Fc) Region eines IgG4-Antikörpers bindet an die Fc-Region eines IgE-Antikörpers und hemmt diese Bindung an den FcγRI-Rezeptor und Blockierung der IgE-vermittelten Wirkungen. Erstellt mit Biorender. Die kristallisierbare Bindung an den FcγRI-Rezeptor und Blockierung der IgE-vermittelten Wirkungen. Erstellt mit Biorender.

2.1.2. IgG4-bedingte Erkrankungen und ihre Pathogenese Nach der Identifizierung von MuSK-Antikörpern im Jahr 2001 wurde schnell klar, dass sie

Die IgG4-bedingte Erkrankung (IgG4-RD) ist eine fibroinflammatorische Erkrankung, die nach der Dominanz der IgG4-Unterklasse und der Korrelation zwischen Titern und Schweregrad der Erkrankung benannt ist Vorhandensein zahlreicher IgG4+-Plasmazellen in geschädigtem Gewebe und hohe IgG4-Befunde im Serum [80–82]. Hochreines IgG4 von MuSK-MG-Patienten konnte sich in den meisten, aber nicht allen Fällen an Neuromuskonzentrationen binden [53]. In Zellverbindungen im Mausmuskel wurden mehrere Autoantikörper gefunden, jedoch nicht IgG1–3 von denselben Patienten oder Kontroll-IgG4.
das Serum von Personen mit IgG4-RD, laut früheren Berichten [54–59]. Darüber hinaus verursachte die Injektion dieses Antikörpers bei immungeschwächten Personen einen myasthenischen Phänotyp
Es ist bekannt, dass eine Steroidtherapie bei der Behandlung von IgG4-RD-pa-Tieren typischerweise recht erfolgreich ist [83–85]. Diese Tests zeigten schlüssig die Pathogenität von IgG4 [86].
Patienten. Diese Merkmale legen nahe, dass die Krankheit autoimmunen Ursprung hat. Rituximab, ein Anti-CD20-Antikörper, führte zu bemerkenswerten klinischen Reaktionen bei IgG4-RD-Patienten im Hinblick auf die Rolle von IgG4 bei Krebs neueren Untersuchungen, begleitet von einem beträchtlichen Rückgang der B-Zellen und Plasmablasten [60].

Immun-Checkpoint-Inhibitoren, oft auch als Krebsimmuntherapeutika bekannt, verhindern

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass erhöhte IgG- und/oder IgG4-Konzentrationen in IgG4-RD-Indi-Checkpoint-Proteinen die Bindung an ihre assoziierten Polypeptide verhindern und so eine zytotoxische Wirkung haben
Personen können schädliche Rollen spielen [61]. Aufgrund seiner besonderen biologischen Eigenschaften, wie zum Beispiel der CD8+ T-Lymphozyten (CTLs), die Krebszellen angreifen. Immun-Checkpoint-Blockierung (ICB)
Fähigkeit, Fab-Arme auszutauschen [45], die Unfähigkeit, Komplement zu binden, und zu den schwachen Wirkstoffen gehören Anti-CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4) und Anti-PD-1 (programmiert).
Aufgrund seiner Affinität zu Fc-Rezeptoren [62] gilt IgG4 als entzündungshemmendes Immunglobulin. Zelltodprotein 1) monoklonale Antikörper [87,88]. ICB hat eine therapeutische Wirksamkeit gezeigt. IgG4-Antikörper fungieren jedoch in gewisser Weise als gewebeschädigende Autoantikörper bei einem breiten Spektrum von Krebsarten, einschließlich Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium [89–91].
ders, wie bei Myasthenia gravis [63], idiopathischer membranöser Glomerulonephritis [64] und Pemphigus vulgaris (PV) [65] beobachtet wird.

IgG4-RD umfasst eine „viele Vielfalt von Krankheiten, die früher als Mikulicz-Krankheit (MD) [66], Autoimmunpankreatitis (AIP) [67], Riedel-Thyreoiditis [68], interstitielle Pneumonitis [69,70] und interstitielle Nephritis diagnostiziert wurden [71,72], Prostatitis, Lymphadenopathie [73,74],

Machine Translated by Google

Bedauerlicherweise profitieren nur 15–30 % der behandelten Krebspatienten von der therapeutischen Wirksamkeit von ICB [92]. Am wichtigsten ist, dass neue Berichte zeigen, dass bestimmte Krebspatienten, die eine Behandlung mit monoklonalen Anti-PD-1-Antikörpern erhalten, ein schnelles Fortschreiten der Krankheit (auch bekannt als hyperprogressive Erkrankung (HPD)) statt einer Krebsremission zeigen [93–95]. Insbesondere der PD-1-Antikörper gehört zur IgG4-Familie. Darüber hinaus wurden Krebsarten wie das maligne Melanom [48], das extrahepatische Cholangiokarzinom [96] und der Bauchspeicheldrüsenkrebs [97] mit Plasma-B-Zell-Infiltraten in Verbindung gebracht, die IgG4-positiv sind. IgG4 trägt dazu bei Krebs ist kaum erforscht, aber eine bahnbrechende Studie hat wichtige neue Erkenntnisse hinzugefügt.
Karagiannis et al. [48] untersuchten maligne Melanome und fanden heraus, dass die IL-4- und IL-10-Expression erhöht war und dass tumorspezifisches IgG4 lokal im Tumorgewebe erzeugt wurde.
IL-10 wird üblicherweise als entzündungshemmendes Zytokin angesehen; Dies trifft jedoch nur in geringen Mengen zu, da es in größeren Konzentrationen entzündungsfördernde Wirkungen zeigt [98–100].

Karagiannis et al. [48] fanden außerdem heraus, dass krebsspezifisches IgG4 im Gegensatz zu krebsspezifischem IgG1 nicht in der Lage war, zwei immunologische Prozesse zu aktivieren, die Antikörper zur Identifizierung und Zerstörung von Krebszellen einsetzen. Darüber hinaus konnte der IgG1-Antikörper in einem In-vivo-Modell das Fortschreiten des Krebses unterdrücken, während dies bei IgG4 nicht gelang. IgG4-Antikörper können Tumorzellen nicht direkt angreifen und können den durch IgG1-Antikörper vermittelten Prozess des Tumorzelltods stören. Die Hemmung der IgG1-Bindung und -Aktivierung durch Fc RI ist der Mechanismus hinter dieser behindernden Aktivität. Solche Ergebnisse deuten auf ein bisher unerforschtes Merkmal der tumorinduzierten Immunflucht hin: Die durch Tumoren induzierte IgG4-Synthese begrenzt die Aktivität von Effektor-Immunzellen gegen Tumore [48]. Eine andere Arbeit [101] kam zu dem gleichen Ergebnis; Das heißt, der IgG4-Antikörper ist wichtig und notwendig für die Krebsimmunumgehung. In einer Kohorte von Personen mit Speiseröhrenkrebs waren die B-Zellen, die hohe IgG4-Konzentrationen produzieren, in bösartigen Zellen deutlich erhöht und auch in Serumproben von Patienten hoch. Mehr IgG4 scheint mit einem aggressiveren Krebswachstum verbunden zu sein, und beide waren stark mit einer höheren Malignität des Krebses und einer schlechten Prognose verbunden. Es wurde entdeckt, dass IgG4 mit IgG1 (wie in Abbildung 3 gezeigt) bei der Bindung an Fc-Rezeptoren konkurrieren kann, die in einigen Immunzellen in vitro vorhanden sind. Diese Konkurrenz führt zur Hemmung typischer Immunantworten gegen Krebszellen, wie z. B. Zell- und Komplementzytotoxizität und Zellphagozytose, die durch IgG1-Antikörper vermittelt werden.

Lokal erhöhte IgG4-Spiegel im Krebsgewebe behinderten Antikörper-vermittelte Antikrebsreaktionen, unterstützten den Krebs bei der Blockierung der lokalen Immunantwort und trugen indirekt zum Fortschreiten des Krebses bei. Drei verschiedene immunstarke Mäusemodelle unterstützten diese Theorie.
Es wurde festgestellt, dass die lokale Verabreichung von IgG4 das Wachstum von implantierten Darm- und Brusttumoren sowie von durch Karzinogene verursachten Hautpapillomen dramatisch beschleunigte. Forscher untersuchten auch den IgG4-Antikörper Nivolumab, der in der Krebsimmuntherapie eingesetzt wird, und stellten fest, dass er die Krebsentstehung bei Mäusen im Vergleich zu mit Phosphatpuffer-Kochsalzlösung (PBS) und IgG1 behandelten Gruppen dramatisch beschleunigte [101].

Die Forscher verwendeten Modelle immunologisch kompetenter Mäuse, um ihre Hypothese zu bewerten und den durch solche Antikörper vermittelten Mechanismus weiter zu untersuchen. Ein Modell beinhaltete die Injektion von nicht krebsspezifischem IgG4 in die subkutane Impfstelle für Brustkrebszellen. Im Vergleich zu anderen Gruppen von Mäusen (injiziert mit PBS oder IgG1 ohne IgG4) war die Krebszellproliferation dieser Gruppe dramatisch beschleunigt, was zu einer deutlich größeren Krebsmasse um 21 Tage führte. Da IgG4 keinen direkten Einfluss auf die Proliferation von Krebszellen hat, deuten diese Ergebnisse eindeutig darauf hin, dass Krebszellen den IgG4-Antikörper nutzen, um lokale immunologische Reaktionen zu blockieren und so das Krebswachstum in vivo durch Immunflucht zu ermöglichen. Dies könnte das kürzlich entdeckte hyperprogressive Syndrom erklären, das gelegentlich mit einer Krebsbehandlung mit PD-1-Inhibitoren in Verbindung gebracht wird [101].

Das Immunsystem kann Krebserkrankungen erkennen, die andernfalls der Immunüberwachung entgehen könnten, dank therapeutischer Immun-Checkpoint-inhibitorischer Antikörper, die sich an den Rezeptor des programmierten Zelltodproteins 1 (PD-1) binden. Allerdings können IgG4-Antikörper auch eine Autoimmunreaktion auslösen, indem sie die Fähigkeit des Immunsystems zur Unterdrückung durch regulatorische T-Zellen beeinträchtigen [102]. Interessanterweise gehören die Anti-PD-1-Antikörper zur Klasse IgG4, was Anlass zur Sorge gibt, dass diese Therapie ein zweischneidiges Schwert ist. Zum Beispiel Patienten, die Imm

Machine Translated by Google

Checkpoint-Inhibitoren allein oder in Kombination wurden mit dem Auftreten akuter Erkrankungen in Verbindung gebracht Myokarditis [103–106], teilweise mit tödlichen Folgen [107].

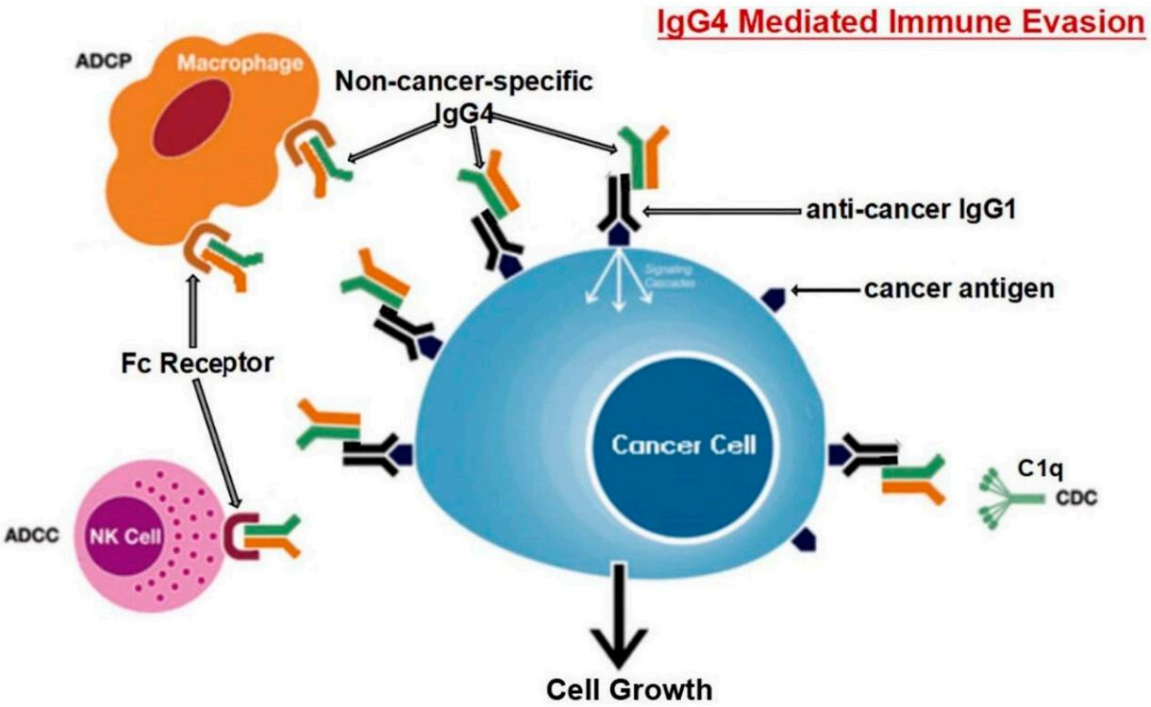

Abbildung 3. Der vorgeschlagene Weg für die von Krebszellen entwickelte Immunumgehung durch IgG4 pro. Abbildung 3. Der vorgeschlagene Weg für die von Krebszellen entwickelte Immunumgehung durch IgG4 pro
Das aus B-Lymphozyten gewonnene Protein ist schematisch dargestellt. Eine längere Exposition gegenüber Krebsantigenen aus B-Lymphozyten wird schematisch dargestellt. Längerer Kontakt mit Krebsantigenen verursacht B
bewirkt, dass B-Zellen ihre Klasse ändern und IgG4 erzeugen. Aufgrund seiner Fc-Fc-Bindungseigenschaft können solche Zellen ihre Klasse ändern und IgG4 erzeugen. Mit seiner Fc-Fc-Bindungseigenschaft wird dies verstärkt.
Erhöhtes IgG4 kann mit krebsgebundenem IgG sowie Fc-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen interagieren.
Ein erhöhter IgG4-Gehalt in der Mikroumgebung des Krebses fördert aufgrund seiner besonderen strukturellen und biologischen
Eigenschaften eine effektive Immunevasion bei Krebs. Die Akronyme ADCC, ADCP, CDC, IgG4 in der
Zytotoxizität, Antikörper-abhängige Zellphago! Die Akronyme ADCC, ADCP, CDC und NK
zellvermittelte Zytotoxizität, antikörperabhängige Zellphagozytose,
Zytotoxizität bzw. natürliche Killerzellen verbreitet wird. Reproduziert aus [101].

[101]. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter der Creative-Commons-Namensnennung Non-Com kommerzielle Lizenz (CC BY-NC 4.0), die es anderen ermöglicht, diese zu verbreiten, zu remixen, anzupassen und darauf aufzubauen. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter der Creative Commons Attribution Non-Commercial verbreitet wird Arbeiten Sie nichtkommerziell und lizenzieren Sie ihre abgeleiteten Werke zu anderen Bedingungen, sofern Sie über die Originallizenz (CC BY-NC 4.0) verfügen, die es anderen erlaubt, dieses Werk zu verbreiten, neu zu mischen, anzupassen und darauf aufzubauen Das Werk wird ordnungsgemäß zitiert, es wird eine entsprechende Quellenangabe gegeben, alle vorgenommenen Änderungen werden angegeben und die Nutzung erfolgt nicht für nichtkommerzielle Zwecke. Lizenzieren Sie ihre abgeleiteten Werke zu anderen Bedingungen, sofern das Original nicht vorhanden ist kommerziell. Die Arbeit wird ordnungsgemäß zitiert, die entsprechende Quellenangabe erfolgt, vorgenommene Änderungen werden angegeben und die Verwendung ist angegeben nicht kommerziell.

Lokal erhöhte IgG4-Spiegel im Krebsgewebe behinderten Antikörper-vermittelte Anti-Krebs-Reaktionen, unterstützten Krebs bei der Blockierung der lokalen Immunantwort und indirekt 3. Die Rolle von durch verschiedene Impfstoffe induzierten IgG4-Antikörpern unterstützte das Fortschreiten des Krebses. Drei verschiedene immunstarke Mäusemodelle unterstützten dies. Eine umfassende Literaturrecherche zeigte, dass mRNA-Impfstoffe nicht die einzigen sind
Theorie. Es wurde festgestellt, dass die lokale Verabreichung von IgG4 diejenigen, die die Produktion von IgG4-Antikörpern induzieren, dramatisch beschleunigt. Auch die Impfstoffe gegen HIV, Malaria und Keuchhusten
Das dadurch verursachte Wachstum von implantierten Darm- und Brusttumoren sowie von Hautpapillomen löste eine solche Reaktion aus. Insgesamt gibt es drei entscheidende Faktoren, die den Klassenwechsel bestimmen
Karzinogene. Die Forscher untersuchten auch den IgG4-Antikörper Nivolumab, der gegen IgG4-Antikörper eingesetzt wird: übermäßige Antigenkonzentration, wiederholte Impfung und die Art der
Krebsimmuntherapie und entdeckte, dass sie die Entwicklung des verwendeten Impfstoffs dramatisch beschleunigte.

von Krebs bei Mäusen im Vergleich zu Gruppen, die mit Phosphatpuffer-Kochsalzlösung (PBS) und IgG1 behandelt wurden [101].

3.1. Übermäßige Antigenkonzentration in Impfstoffen

Die Forscher verwendeten Modelle immunologisch kompetenter Mäuse, um ihre Hy zu bewerten. Im Vergleich zu BNT162b2 hatte der mRNA-1273-Impfstoff eine größere Fähigkeit zur Induktion
Pothese und erforschen Sie den durch solche Antikörper vermittelten Mechanismus weiter. Ein Modell in einer verlängerten IgG4-Reaktion. Die Menge und Dauer des produzierten Spike-Proteins
Die Injektion von nicht krebsspezifischem IgG4 in die subkutane Inokulationsstelle der Brustkrebserkrankung wird vermutlich durch die höheren mRNA-Konzentrationen im mRNA-1273-Impfstoff beeinträchtigt
Krebszellen. Im Vergleich zu anderen Gruppen von Mäusen (injiziert mit PBS oder IgG1 ohne (100 µg) im Vergleich zum BNT162b2-Impfstoff (30 µg). Interessanterweise unter der mRNA
IgG4) wurde die Proliferation von Krebszellen dieser Gruppe dramatisch beschleunigt, wodurch ein Sig-Impfstoff erzeugt wurde, der mRNA-1273-Impfstoff erhöhte Anti-S1-Serum-IgG4-Konzentrationen erzeugte
deutlich größere Krebsmasse um 21 Tage. Denn IgG4 hat keinen direkten Einfluss auf Krebs bei nicht mit COVID-19 infizierten Personen mit bislang unbekannten Auswirkungen auf den Erreger
Zellproliferation zeigen diese Ergebnisse eindeutig, dass Krebszellen die IgG4-Abwehr nutzen. Bis zum 270. Tag erhielten nicht infizierte Personen den Impfstoff auf Adenovirus-Basis
Antikörper, die lokale immunologische Reaktionen blockieren und so das Krebswachstum in vivo ermöglichen, zeigen diese langanhaltende IgG4-Reaktion nicht [31].
über Immunflucht. Dies könnte das kürzlich entdeckte hyperprogressive Syndrom erklären, das gelegentlich mit einer

Krebsbehandlung mit PD-1-Inhibitoren in Verbindung gebracht wird [101].

Machine Translated by Google

Das Problem bei Impfstoffen, die für die Injektion mit einer niedrigen Antigenkonzentration konzipiert sind, ist das mögliche Fehlen einer immunologischen Reaktion, und traditionell besteht eine starke Verbindung zur „Mehr ist besser"-Denkweise, die sich insbesondere bei der breiten Palette von Infektionskrankheiten hartnäckig hält Krankheiten, für die es keine vertrauenswürdigen Immunprädiktoren für einen impfinduzierten Schutz gibt (humanes Immundefizienzvirus (HIV), Tuberkulose (TB), Hepatitis-C-Virus (HCV) usw.) [108]. Eine große Menge (Dosiskonzentration) oder eine wiederholte Immunisierung mit demselben Antigen (Impfstoff) tendiert dazu, eine spezifische T-Zell-Toleranz (peripheres CD4) zu induzieren und anschließend Immunantworten zu hemmen [108,109]. Bei lytischen Infektionen wird jedoch eine hohe Antigendosis bei der Primärimmunisierung empfohlen, die sowohl für die humorale als auch zelluläre Immunkooperation erforderlich ist, während für die Auffrischung eine niedrige Antigendosis empfohlen wird [110,111]. In klinischen Phase-I-Impfstoffuntersuchungen wird typischerweise eine Dosiseskalationstechnik eingesetzt, um die Dosis zu finden, die die beste Reaktion hervorruft.

Während dies für Krankheiten sinnvoll ist, bei denen es keinen bekannten immunologischen Indikator für einen Schutz gibt (daher ist eine starke Reaktion wahrscheinlich besser als keine Reaktion), wurde für die folgende Phase II häufig die maximale Dosis übernommen, die toleriert wurde und zu einer positiven Reaktion führte. III Untersuchungen. Dennoch werden wichtige Argumente gegen diesen Ansatz durch mehrere wichtige Erkenntnisse gestützt [108]:

(1) Wenn übermäßige Mengen an Antigen injiziert werden, kann dies zum Zelltod führen beim Verlust einer bestimmten Gruppe von T-Zellen; Dieses Phänomen wird als klonale Deletion bezeichnet.

(2) Als Folge einer längeren Antigen-Exposition kann sich eine Immuntoleranz entwickeln. T-Zellen sind ein wesentlicher Teil des Immunsystems, das Infektionen und andere Fremdkörper erkennt und entfernt. Diese T-Zellen können jedoch desensibilisiert werden und ihre Fähigkeit verlieren, auf wiederholte Expositionen zu reagieren, wenn sie großen Antigenkonzentrationen ausgesetzt sind, beispielsweise bei wiederholten Impfungen. Immuntoleranz ist ein Zustand, der auch zum Fortbestehen von Infektionen oder zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen führen kann.

(3) T-Zellen können einen Prozess durchlaufen, der als „terminale Differenzierung" bekannt ist, wenn Impfstoffe in hohen Konzentrationen verabreicht werden. Dabei werden sie hochspezialisiert und verlieren die Fähigkeit, sich zu teilen und zu vermehren. Dadurch wird das Immunsystem erschöpft und kann Folgeerkrankungen nicht mehr erfolgreich abwehren. Dies stellt ein Problem dar, da es die Schutzvorteile von Impfungen untergraben könnte. Um die Vorteile des immunologischen Schutzes und die potenziellen Nachteile einer Immunschwäche abzuwägen, ist es wichtig, die ideale Impfdosis sorgfältig zu bestimmen.

(4) Unerwünschte Ergebnisse treten eher in Gruppen auf, die höhere Dosen erhalten.

(5) Die Intensität der Reaktion zwischen einem Antigen und einem T-Zell-Rezeptor oder einem Antikörper wird als Avidität bezeichnet. Bei hoher Avidität ist die Immunantwort wirksamer bei der Identifizierung und Entfernung des Zielantigens. Hohe Antigendosen können jedoch zu einer „Erschöpfung des Immunsystems" führen, einem Zustand, bei dem die Zellen des Immunsystems desensibilisiert werden und nicht mehr in der Lage sind, eine erfolgreiche Abwehr aufzubauen. Dadurch kann die Avidität von T-Helferzellen und Antikörpern abnehmen und die immunologische Reaktion auf das Zielantigen beeinträchtigen. Um eine starke und wirksame Immunantwort zu etablieren, ist es wichtig, die idealen Antigendosierungen, die in der Immuntherapie eingesetzt werden, gründlich zu bestimmen [108].

Billeskov et al. [108] lieferten Beweise für Fälle, in denen niedrigere Impfantigendosen zu positiveren Reaktionen von T-Zellen führten, sowohl hinsichtlich der Qualität anhand mehrerer Effektorfähigkeiten als auch der präventiven Wirksamkeit sowohl in Tier- als auch in Menschenversuchen, und sie präsentierten Argumente für die Bedeutung der Reduzierung Antigendosis für optimalen Schutz bei einigen Modellen. Sie ermutigten auch insbesondere Experten für T-Zell-Impfungen, sich daran zu erinnern, dass weniger sicher manchmal mehr ist. Gibt es abschließend einen Zusammenhang zwischen der Konzentration der Antigendosis, der wiederholten Exposition und der Induktion der IgG4-Produktion? Oder ist die erhöhte IgG4-Konzentration mit der COVID-19-Impfung auf eine genetische Veranlagung zurückzuführen? Da etwa die Hälfte der Geimpften nach der zweiten mRNA-Inokulation einen erheblichen Anstieg der IgG4-Konzentration aufwiesen [30], ist es offensichtlich, dass ein solcher Anstieg nicht durch eine genetische Veranlagung verursacht wird. Darüber hinaus verwendeten Moderna und Pfizer für ihre Grund- und Auffrischimpfungen die gleiche Antigendosis, was dem Paradigma der Vakzinologie widerspricht, das besagt, dass für die Auffrischimpfung eine niedrige Antigendosis empfohlen wird [110,111].

Machine Translated by Google

3.2. Wiederholte Impfung

3.2.1. Wiederholte Impfung mit COVID-19-Impfstoffen

Forscher haben berichtet, dass nach der Verabreichung der ersten beiden mRNA-Impfstoffdosen schnell die entzündungsfördernden Unterklassen IgG1 und IgG3 die IgG-Reaktion dominierten. Dennoch wurden wenige Monate nach der zweiten Pfizer-Impfung die Spike-spezifischen Antikörper durch eine dritte mRNA-Injektion und/oder Neuinfektionen durch die SARS-CoV-2-Variante weiter verstärkt [30]. Von allen gegen das Spike-Protein erzeugten IgG-Antikörpern stieg IgG4 am stärksten an, stetig von 0,04 % unmittelbar nach der zweiten Impfung auf 19,27 % spät nach der dritten Impfung.

Ein solcher Anstieg der IgG4-Spiegel wurde bei Personen, die entweder den gleichen Typ oder einen anderen Typ eines auf adenoviralen Vektoren basierenden SARS-CoV-2-Impfstoffs erhielten, nicht beobachtet, was beweist, dass in dieser Studie der mRNA-Impfstoff von Pfizer der einzige Auslöser war diese Antwort. Überraschenderweise überstiegen die IgG4-Spiegel im Serum sieben Monate nach der zweiten Impfung bei etwa der Hälfte der Geimpften die untere Nachweisgrenze [30]. Um festzustellen, ob der Anstieg der IgG4-Antikörperkonzentration ausschließlich auf das verwendete homologe mRNA-Impfschema zurückzuführen war, untersuchten die Forscher Seren einer unabhängigen Gruppe, die die Fähigkeit des Immunsystems bewertete, auf ähnliche und unterschiedliche Impfpläne mit Pfizer und dem adenoviralen Vektor zu reagieren -basierter Impfstoff von AstraZeneca. Anti-Spike-IgG4-Antikörper wurden fünf bis sechs Monate nach der zweiten Impfung erneut in 50 % der Seren der BNT-BNT-Gruppe nachgewiesen, jedoch nur in einer der 51 Serumproben der anderen beiden Impfstoffgruppen. Bezeichnenderweise wurde nach der dritten Auffrischimpfung bei praktisch allen Impfempfängern ein deutlicher Anstieg der IgG4-Antikörperspiegel festgestellt [30].

In diesem Zusammenhang wurde kürzlich gezeigt, dass nach dem traditionellen Impfschema die serumneutralisierende Wirksamkeit bei Mäusen gegen die Delta- und Omicron-Varianten des COVID-19-Impfstoffs von Pfizer nach zahlreichen Auffrischungsdosen dramatisch nachließ [112]. Berichten zufolge führte die wiederholte Antigenstimulation zu einer Erschöpfung der CD8+-T-Zellen. Diese Booster verringerten auch die CD4+- und CD8+-T-Zell-Reaktionen deutlich und steigerten die Produktion von programmiertem Zelltodprotein 1 (PD-1) und Lymphozytenaktivierungsgen-3 (LAG-3) in diesen T-Zellen [112]. Eine längere Impfung verringerte die normale Entwicklung des Keimzentrums und behinderte die Bildung von RBD-spezifischen Gedächtnis-B-Zellen. Diese Forschung ergab außerdem, dass eine längere Auffrischimpfung mit RBD-Impfstoff die Konzentration des immunsuppressiven Zytokins IL-10 sowie den Anteil der CD25+Foxp3+CD4+ Treg-Zellen erhöhte. Die Fähigkeit des herkömmlichen SARS-CoV-2-Impfstoffs, einen immunologischen Schutz zu bieten, kann durch eine Überimpfung erheblich beeinträchtigt werden. In diesem Fall kann es bei neu diagnostizierten COVID-19-Fällen oder bei Personen, die sich bereits erneut mit dem Virus infiziert haben, zu einem schwereren Krankheitsverlauf kommen. Dieses Konzept wurde vorgeschlagen, nachdem eine Toleranz sowohl der humoralen als auch der zellulären Immunantwort gegenüber längeren Auffrischungsdosen festgestellt wurde [112].

3.2.2. Wiederholte Impfung mit HIV-Impfstoffen Eine

Studie von Chung et al. verglichen wiederholte Immunisierungen mit ähnlichen HIV-Impfstoffen in einem Szenario eines HIV-Impfversuchs. Der Schutz (31,2 %), den ein Impfstoff (RV144) bietet, wurde von den Autoren als mit der Produktion von IgG1- und IgG3-Antikörpern verbunden beschrieben, während der Schutz des anderen Impfstoffs (VAX003) vernachlässigbar war und mit der Produktion zusammenhängt von IgG4-Antikörpern nach mehreren Impfrunden [113].
Da der VAX003-Impfstoff die IgG4-Spiegel erhöhte, was in der Vergangenheit mit einer verminderten immunologischen Effizienz in Verbindung gebracht wurde, wollten die Forscher wissen, ob die IgG4-Produktion lediglich im Zusammenhang mit einer gestörten funktionellen Reaktion ausgelöst wurde oder ob sie einen wesentlichen Beitrag zu der falsch organisierten Reaktion leistete. Als IgG4-Antikörper aus 16 ähnlichen Proben aus beiden Versuchen eliminiert wurden, wurde ein signifikanter Anstieg der ADCP-Aktivität und eine Tendenz zu mehr ADCC für die VAX003-Proben im Vergleich zu Massen-IgG beobachtet. Diese Ergebnisse zeigen, dass IgG4-Antikörper die Funktion des Antikörper-Fc-Effektors direkt verringern können und nicht nur mit der Erzeugung einer Ad-hoc-Reaktion verbunden sind.

Machine Translated by Google

Aktion. Im Vergleich zu VAX003, das nach sieben Proteinimpfungen monofunktionale Antikörper mit erheblichen Mengen an IgG4 produzierte, produzierte RV144 hochfunktionale IgG3-Antikörper [113]. Daher können verschiedene Impfungen und Impfprotokolle anhaltende Antikörperreaktionen hervorrufen, diese IgG4-Antikörper sind jedoch möglicherweise nicht so wirksam wie die Unterklassen IgG1 und IgG3. Infolgedessen könnte der Wechsel der IgG-Unterklasse von vollständig wirksamen Antikörpern (IgG3) zu IgG4 ein wichtiges Hindernis für den Erfolg des HIV-Impfstoffs darstellen [114].

Solche Befunde ähneln denen, die kürzlich nach wiederholter mRNA-Impfung berichtet wurden; Dieser IgG4-Klassenwechsel war mit einer verminderten Fähigkeit der Spike-spezifischen Antikörper verbunden, die Komplementablagerung und die antikörperabhängige zelluläre Phagozytose zu fördern [30]. Darüber hinaus verbesserten impfstoffinduzierte IgG3-Antikörper Immunfunktionen wie die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und die antikörperabhängige Zellphagozytose (ADCP), während impfstoffinduzierte IgG4-Antikörper diese Prozesse blockierten [113]. In ähnlicher Weise führte die Entfernung von IgG4-Antikörpern aus dem Serum in der HIV-Studie zu einem signifikanten Anstieg der Fc-vermittelten Effektoraktivitäten, was eine nicht schützende Rolle von IgG4-Antikörpern bestätigte.
Die ungewöhnlich hohe Produktion von IgG4 in der VAX003-Gruppe könnte auf die wiederholte Injektion von sieben Impfstoffdosen mit einer hohen Antigenkonzentration in Ermangelung einer geeigneten adjuvanten Stimulation zurückzuführen sein, die möglicherweise zu einer unverhältnismäßigen Aktivierung des B-Zell-Rezeptors geführt hat [113].

Aus diesen Daten geht klar hervor, dass die IgG4-Produktion in der VAX003-Gruppe mit wiederholten Auffrischimpfungen verbunden war (sieben Impfrunden gegenüber vier Runden in der RV144-Gruppe), was zu einem verringerten Schutz vor einer HIV-Infektion führte; Darüber hinaus kann dieser Klassenwechsel zu IgG4 aufgrund der Beeinträchtigung der Fc-vermittelten antiviralen Reaktionen Durchbruchinfektionen fördern [113]. Dies stützt die Annahme, dass eine Zunahme der IgG4-Unterklassen im Falle einer Infektion zu einer verlängerten Viruspersistenz führen könnte, wenn man bedenkt, dass die Fc-vermittelte Effektorwirkung für die Viruseliminierung wesentlich ist [30].

3.2.3. Wiederholte Impfung mit dem MALARIA-Impfstoff

Das Merozoiten-Oberflächenprotein 1 (MSP-1), das 175-kDa-Erythrozyten-bindende Antigen (EBA-175) und das apikale Membranantigen 1 (AMA-1) sind die drei Hauptziele der natürlichen Immunantwort auf Plasmodium falciparum Parasit, der Malaria verursacht. Es war daher unklar, ob Antikörper gegen diese Antigene als Schutzmittel gegen klinische Erkrankungen wirken oder nur als Expositionsmarker dienen. In einer Gruppe von 302 mosambikanischen Kindern im Alter von 5, 9, 12 und 24 Monaten wurden im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zwischen 2002 und 2004 hochspezifische Tests verwendet, um Antikörperreaktionen auf Antigene im Blutstadium von Plasmodium falciparum zu bestimmen Es wurde festgestellt, dass die Häufigkeit von Malaria während der Nachbeobachtungszeit unterschiedlich mit IgG-Subtyp-Reaktionen auf das EBA-175-Antigen korreliert [115].
Da angenommen wird, dass der durch P. falciparum-Antigene hervorgerufene Antikörper-Isotyp essentiell ist, wurde die prophylaktische Wirkung von IgG den neutralisierenden (IgG1 und IgG3) und nicht den nicht neutralisierenden Subtypen (IgG2) (IgG2 und IgG4) zugeschrieben [116]. –120]. Die IgG1-Reaktivität gegenüber EBA-175 war im ersten Lebensjahr konstant, bevor sie im folgenden Jahr anstieg.

Während die IgG4-Reaktivität im ersten Jahr minimal war, sich aber im Alter von 2 Jahren deutlich erhöhte, blieb die IgG3-Reaktivität während des gesamten Untersuchungszeitraums moderat. Die IgG3-Reaktivität blieb über die gesamte Zeit stabil, während die IgG4-Reaktivität im ersten Jahr niedrig war, im Alter von 2 Jahren jedoch deutlich anstieg. Die Studie konzentrierte sich auf die Antikörperreaktionen von Personen im Alter von 5 und 12 Monaten und untersuchte das Auftreten von Malaria während zweier unterschiedlicher Risikoperioden, von 5 bis 12 Monaten und von 12 bis 24 Monaten. In ihrer Analyse stellten sie ein deutliches Muster für IgG-Unterklassen des EBA-175-Antigens fest: Höhere Konzentrationen bestimmter Antikörper, bekannt als neutralisierendes IgG1 und IgG3, waren mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit einer Malariaerkrankung im zweiten Jahr verbunden. Mit der Verdoppelung der IgG1-Spiegel verringerte sich das Malariarisiko um etwa 50 %, und mit der Verdoppelung der IgG3-Spiegel sank das Malariarisiko um etwa 60 % [115].

Es ist wichtig zu beachten, dass sich die Wahrscheinlichkeit, an Malaria zu erkranken, um etwa das Dreifache erhöhte, wenn sich die nicht neutralisierenden IgG4-Spiegel verdoppelten. Bis zum Alter von 24 Monaten zeigten IgG1 und IgG3 eine Schutzwirkung von 51 % bzw. 56 %; IgG4 war es jedoch

Machine Translated by Google

in dieser Altersgruppe mit einem höheren Risiko einer Malariainfektion verbunden [115]. Interessant ist, dass in einer separaten Studie auch ein Zusammenhang zwischen hohen IgG4-Spiegeln und einem höheren Risiko für Infektionen und Malaria-Exazerbationen festgestellt wurde [121]. Dies impliziert, dass IgG4 die durch Monozyten oder andere Effektorzellen verursachte Zytotoxizität IgG2-abhängiger Zellen blockiert. Sowohl der IgG4-Spiegel als auch die Wahrscheinlichkeit einer Malariainfektion waren mit der Jahreszeit der Malariaübertragung verbunden.

Die Tatsache, dass die IgG4-Konzentrationen während der Übertragungssaison signifikant anstiegen und dass der Anstieg bei jüngeren Personen größer war als bei älteren Personen, spricht ebenfalls für eine IgG4-Blockierungsfunktion [121]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass IgG4 in vitro die Opsonisierung infizierter Erythrozyten durch IgG1 und IgG3 verhindert [122].

3.3. Die Art des verwendeten Impfstoffs

Bei anderen Impfstoffen wurde selten über IgG4-Reaktionen berichtet, selbst nach zahlreichen Impfungen, einschließlich der Impfung gegen Tetanustoxoid (TT) und das Respiratory Syncytial Virus (RSV) [30]. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass ein Wechsel der IgG4-Klasse keine häufige Folge einer wiederholten Antigenexposition durch Impfungen gegen andere Viren oder Krankheiten ist [30]. Obwohl eine natürliche Infektion mit dem Masernvirus spezifische IgG4-Antikörper erzeugen kann [123], produzieren selbst persistierende Virusinfektionen wie das humane Zytomegalievirus (HCMV) keine große Menge an IgG4-Antikörpern [124].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie ergab, dass die mRNA-Impfstoffe langfristige IgG4-Reaktionen hervorriefen, nicht jedoch die Impfstoffe mit Adenoviren [31]. Es ist interessant festzustellen, dass zwei mRNA-Impfstoffe zusammen mit einer AZD1222-Impfung (AstraZeneca) mit einem mRNA-Booster, und insbesondere der mRNA-1273-Impfstoff, bei nicht infizierten Probanden verlängerte Anti-S1-IgG4-Reaktionen hervorriefen. Die Forscher konnten diesen Anstieg jedoch nach zwei Dosen des AZD1222-Impfstoffs bei nicht infizierten Personen bis zum 270. Tag nicht feststellen, was zeigt, dass nur mRNA-Impfstoffe nachweisbare und anhaltende IgG4-Reaktionen bis zum 270. Tag hervorriefen. Wichtig ist, dass dies bei Patienten der Fall war, die zuvor an COVID-19 erkrankt waren Während einer Infektion (vor der Impfung) stieg IgG4 auch nach mRNA-Injektionen nicht an, was darauf hindeutet, dass es sich bei den höheren IgG4-Werten um nicht infizierte Personen handelt, die vor ihrer COVID-19-Infektion mit mRNA-Impfstoffen immunisiert wurden [31].

Eine weitere Analyse der Literatur zeigt, dass nur Impfstoffe, die einen Teil des Virus verwenden, zu einem Anstieg der IgG4-Spiegel führten (das Spike-Protein für die mRNA-Impfstoffe, das gp120-Protein für HIV bzw. das EBA-175-Antigen für den Malaria-Impfstoff). . Interessanterweise haben Buhre et al. [31] fanden heraus, dass der adenovirale vektorbasierte Impfstoff von AstraZeneca keinen solchen Anstieg der IgG4-Spiegel hervorrief. Darüber hinaus haben andere Studien gezeigt, dass azelluläre (aP), aber nicht vollständige Pertussis-Impfstoffe (wP) die Produktion von IgG4-Antikörpern induzierten, was ebenfalls mit einer beeinträchtigten Immunität zusammenhängt. Es wurde gezeigt, dass Kinder, denen wP-Impfstoffe injiziert wurden, eine stärkere Gesamt- und IgG1+-Plasmazellreaktion aufwiesen als Kinder, denen ein aP-Impfstoff injiziert wurde [125]. Den Ergebnissen zufolge, die auf dem Kongress der World Association for Infectious Diseases and Immune Disorders (WAidid) vorgestellt wurden [126], hatten Kinder, die bei ihrer Grundimmunisierung einen aP-Impfstoff erhalten hatten, signifikant höhere IgG4-Werte als Kinder, die einen wP-Impfstoff erhalten hatten. Da IgG4-Antikörper nicht in der Lage sind, das Komplementsystem zu aktivieren und dadurch eine antikörperabhängige Phagozytose auszulösen [39], ist es für die Wirksamkeit eines Keuchhustenimpfstoffs von entscheidender Bedeutung, ein großes Antikörperarsenal zu generieren, wobei IgG1-Antikörper wirksamer sind als IgG4 Antikörper [126].

4. Diskussion

Jüngste Studien haben Bedenken geäußert, dass die Impfung mit mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffen zur Etablierung einer Toleranz gegenüber dem Spike-Protein führen könnte, das von Wirtszellen als Reaktion auf die Impfung erzeugt wird. Eine aktuelle Arbeit von Irrgang et al. entdeckte, dass mehrere Monate nach der zweiten Immunisierung mit dem Pfizer-Impfstoff die SARS-CoV-2-spezifischen Antikörper hauptsächlich aus nicht neutralisierenden IgG4-Antikörpern bestanden, die durch eine dritte mRNA-Impfung und/oder einen Durchbruch der SARS-CoV-2-Variante noch verstärkt wurden Infektionen [30]. Die Autoren bemerkten, dass „unabhängig vom zugrunde liegenden Mechanismus die Induktion antiviraler IgG4-Antikörper ein seltenes Phänomen ist.“

Machine Translated by Google

beschrieben und wirft wichtige Fragen zu seinen funktionellen Konsequenzen auf“ [30]. IgG4-Antikörper sind bifunktional: Sie können schützend wirken, aber auch direkt pathogen sein [127].
Es wurde viel über IgG4 in Modellen mit chronischer Allergenexposition geforscht, bei denen eine natürliche immunologische Toleranz durch die Gabe eines Allergens in steigenden Dosen induziert wird [128]. Der Anstieg der IgG4-Spiegel nach der dritten Immunisierung mit dem Pfizer-Impfstoff könnte einen Toleranzmechanismus widerspiegeln, der eine Überreaktivität des Immunsystems (Zytokinsturm) und das Fortschreiten in ein kritisches Stadium verhindern könnte [30]. Diese verstärkte Immunreaktion tritt jedoch nicht bei jungen und gesunden Menschen auf und wurde nur bei älteren Patienten mit genetischer Anfälligkeit und solchen mit Komorbiditäten dokumentiert [129].

Es wurde vermutet, dass ein Anstieg der IgG4-Spiegel eine ähnliche Schutzfunktion haben könnte wie bei einer erfolgreichen allergenspezifischen Immuntherapie, indem er IgE-induzierte Effekte hemmt [30]. Allergentoleranz ist eine Anpassung des Immunsystems, die durch eine bestimmte nicht-entzündliche Reaktion auf ein Allergen gekennzeichnet ist, die unter anderen Bedingungen wahrscheinlich zu einer zellvermittelten oder humoralen Immunität führen würde, die eine Gewebeentzündung und/oder IgE-Synthese verursachen würde [128]. Mit anderen Worten: Das Immunsystem „lernt“, ein fremdes, wenn auch harmloses Antigen zu tolerieren. Eine ganz andere Situation entsteht jedoch, wenn ein Virus in unseren Körper eindringt. In diesem Szenario kann eine impfstoffinduzierte Toleranz möglicherweise mehrere negative, unbeabsichtigte Folgen haben, da eine Toleranz gegenüber dem Spike-Protein das Immunsystem daran hindern könnte, den Krankheitserreger zu erkennen und anzugreifen (Abbildung 4); Dies führt möglicherweise zu einer Verschlimmerung der SARS-CoV2-Pathologie bei anfälligen Personen, die im Rahmen einer impfstoffinduzierten Immunsuppression eine erneute Infektion mit COVID-19 erleiden. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass verstorbene Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung höhere IgG4-Werte aufwiesen als genesene Patienten [28]. Genauer gesagt stieg die Sterblichkeitsrate nach 30 Tagen deutlich an, wenn die Serum-IgG4-Konzentrationen über 700 mg/dl lagen und das Verhältnis von IgG4 zu IgG1 über 0,05 lag [29]. Darüber hinaus korrelierten die IgG4-Spiegel mit den IL-6-Spiegeln [130], einem bekannten Faktor für die COVID-19-bedingte Mortalität [130–132].

Dies lässt uns zu dem Schluss kommen, dass es falsch ist, den Anstieg der IgG4-Spiegel zwischen Allergiebehandlungen und den gemeldeten Anstieg der IgG4-Antikörper nach wiederholter Impfung oder Infektion mit SARS-CoV-2 zu vergleichen. Die induzierte Toleranz gegenüber dem Spike-Protein könnte zu einer beeinträchtigten Immunantwort gegen das Virus führen, wenn diese Patienten eine erneute Infektion erleiden. Obwohl die neuen Omicron-Subvarianten eine hohe Übertragbarkeitsrate aufweisen, konnte die Schwere der Infektionen durch eine veränderte Affinität zum oberen Atemtrakt erfreulicherweise reduziert werden [27,133–135]. Diese Ergebnisse könnten erklären, warum Omicron-Infektionen weniger schwerwiegende Auswirkungen hatten [136,137]. Ohne ein angemessenes Schutzniveau könnten jedoch selbst die neuen Omicron-Untervarianten (die als mild gelten) bei immungeschwächten Personen und Personen mit Komorbiditäten schwere Schäden an mehreren Organen und den Tod verursachen.

Eine Studie von Gazit et al. fanden heraus, dass SARS-CoV-2-naive Impflinge bei Auftreten des ersten Ereignisses (Infektion oder Impfung) im Januar und Februar 2021 ein 13,06-fach höheres Risiko für eine Durchbruchinfektion aufwiesen (95 %-Konfidenzintervall (KI), 8,08–21,11). mit der Delta-Variante im Vergleich zu den ungeimpften-vorinfizierten Personen. Das erhöhte Risiko für symptomatische Erkrankungen war ebenfalls erheblich. Zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen März 2020 und Februar 2021 wurden Hinweise auf ein Nachlassen der natürlich erzeugten Immunität gefunden, obwohl SARS-CoV-2-naive Impflinge immer noch ein 5,96-fach höheres Risiko einer Durchbruchinfektion hatten (95 %-KI: 4,85–7,33). und ein 7,13-fach (95 %-KI: 5,51–9,21) höheres Risiko einer symptomatischen Erkrankung. Diese Forschung zeigte auch, dass eine durch eine natürliche Krankheit erworbene Immunität einen besseren Schutz gegen Infektionen und Krankheitssymptome bietet, die durch die Delta-Variante von SARS-CoV-2 verursacht werden, als die Immunität, die durch zwei Injektionen mit dem BNT162b2-Impfstoff erzielt wird [138].

Sogar der Schutz, den COVID-19-Impfstoffe vor schweren Symptomen und Krankenhausaufenthalten bieten, wird nun in Frage gestellt, nachdem in einem israelischen Krankenhaus ein Ausbruch stattgefunden hat, der zum Tod von fünf vollständig geimpften Personen (alle mit Komorbiditäten) führte [138]. Diese Studie lässt Zweifel an der Annahme aufkommen, dass eine weit verbreitete Impfung eine Herdenimmunität hervorrufen und COVID-19-Ausbrüche stoppen wird. Dies mag für das SARS-CoV-2-Wildtypvirus zutreffen, aber bei dem Ausbruch, der Gegenstand des zitierten Virus ist

Machine Translated by Google

Spike-Protein könnte das Immunsystem daran hindern, den Krankheitserreger zu erkennen und anzugreifen (Abbildung 4); In einer Studie, die die SARS-CoV2-Pathologie bei anfälligen Personen möglicherweise verschlimmert, erhielten 96,2 % der exponierten Personen vollständige Impfungen [139]. In ähnlicher Weise haben Brosh, der im Zusammenhang mit impfstoffinduzierten Immunsuppressiva eine erneute Infektion mit COVID-19 erleidet, Nissimov et al. berichteten, dass von 17 israelischen Krankenhäusern 34/152 (22 %) vollständig geimpft waren sion. Es wurde beispielsweise nachgewiesen, dass Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung, die an COVID-19 erkrankt waren, verstorben sind. Bemerkenswerterweise hatten diese Personen mit einem hohen Prävalenzrisiko höhere IgG4-Werte als diejenigen, die sich erholt hatten [28]. Genauer gesagt, die Sterblichkeitsrate bei komorbiden Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz, Nach 30 Tagen stiegen die IgG4-Konzentrationen im Serum über 700 mg/dL, Bluthochdruck, Diabetes und Lungenerkrankungen merklich an, was sie anfälliger machte und das Verhältnis von IgG4 zu IgG1 lag über 0,05 [29]. Darüber hinaus korrelierten die IgG4-Spiegel mit der Entwicklung einer schweren COVID-19-Erkrankung [140]. mit IL-6-Spiegeln [130], einem bekannten Faktor für die COVID-19-bedingte Mortalität [130–132].

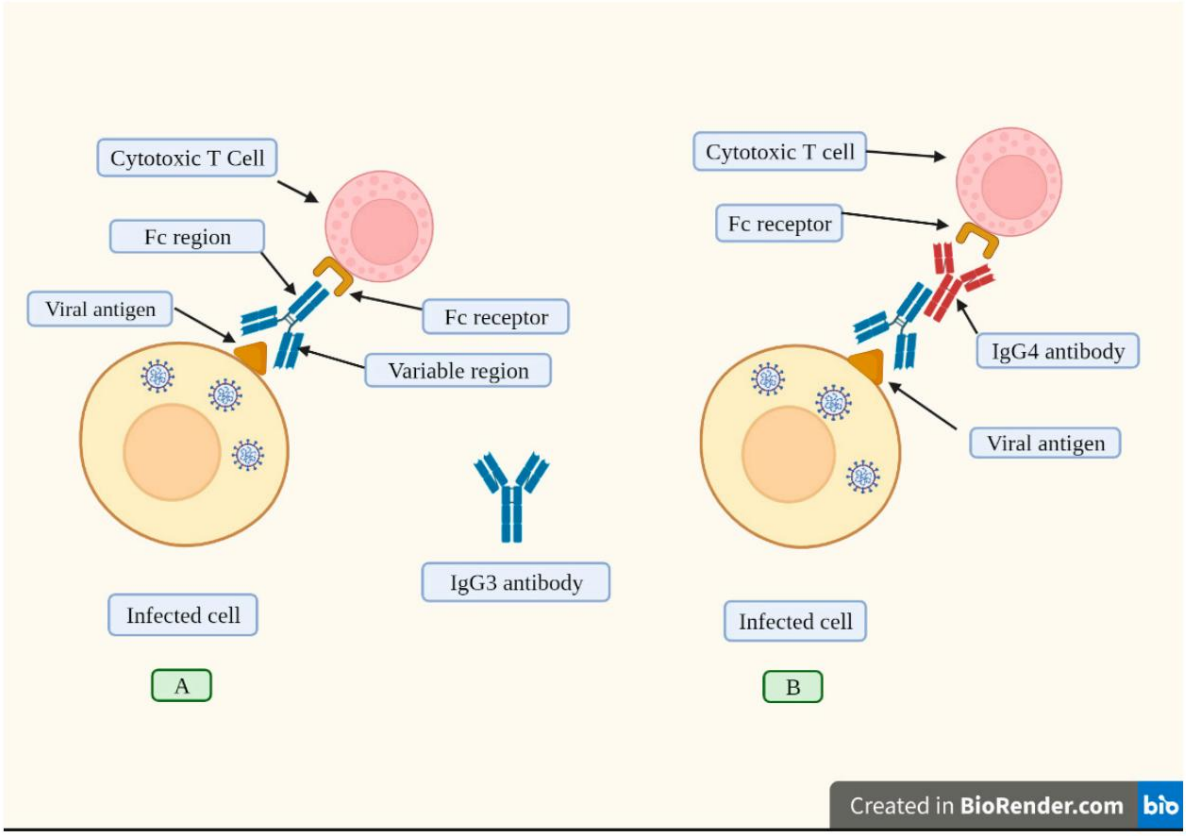

Abbildung 4. Eine wirksame humorale Reaktion, die durch eine Impfung hervorgerufen wird, besteht aus der Synthese von Hoch. Abbildung 4. Eine wirksame humorale Reaktion, die durch eine Impfung hervorgerufen wird, besteht aus der Synthese von Hoch IgG3-Konzentrationen. (A). IgG3-Antikörper heften sich an virale Antigene, die den mem-IgG3-Konzentrationen infizierter Zellen ausgesetzt sind. (A). IgG3-Antikörper heften sich über ihre variable Region an virale Antigene, die auf den Membranen infizierter Zellen exponiert sind. Dieser Antikörper verfügt über eine konstante Region (Fc), die von den Branes über ihre variable Region erkannt wird. Dieser Antikörper verfügt über eine konstante Region (Fc), die von erkannt wird entsprechender Rezeptor, der auf zytotoxischen T-Zellen und anderen Immunzellen gefunden wird. Die zytotoxische T-Zelle ist der entsprechende Rezeptor, der auf zytotoxischen T-Zellen und anderen Immunzellen zu finden ist. Das zytotoxische T-Zelle wird aktiviert und setzt chemische Wirkstoffe frei, die die infizierte Zelle zerstören. (B). Bei wiederholter Impfung wird die Zelle aktiviert und setzt chemische Wirkstoffe frei, die die infizierte Zelle zerstören. (B). Wiederholte IgG4-Spiegel (rot dargestellt). Dieser Antikörper hemmt die Bindung des Fc-Region des IgG3-Antikörpers an dargestellt). Dieser Antikörper hemmt die Bindung des Fc seinen Rezeptor auf zytotoxischen T-Zellen und blockiert so dessen Aktivierung. Die Impfung führt zu hohen IgG4-Spiegeln (rot IgG3-Antikörper zu seinem Rezeptor auf zytotoxischen T-Zellen und blockiert so dessen Aktivierung. und folglich wird die infizierte Zelle nicht zerstört. In diesem Sinne bewirkt die wiederholte Auffrischung eine Switch-Region vom zur Produktion hoher IgG4-Spiegel, die die Immunantwort beeinträchtigen. Erstellt mit Biorender. Zelle nicht zerstört. In diesem Sinne führt wiederholtes Boosten zu einer Umschaltung und folglich wird die infizierte Zelle nicht zerstört. In diesem Sinne bewirkt die wiederholte Auffrischung eine Switch-Region vom zur Produktion hoher IgG4-Spiegel, die die Immunantwort beeinträchtigen. Erstellt mit Biorender.

Dies lässt uns zu dem Schluss kommen, dass es falsch ist, den Anstieg der IgG4-Spiegel zwischen Allergiebehandlungen und den berichteten Anstieg der IgG4-Antikörper nach wiederholter Behandlung von Irrgang et al. zu vergleichen. [30] berichteten, dass es Monate dauert, bis sich der IgG4-Klassenwechsel entwickelt. Impfung oder Infektion mit SARS-CoV-2. Die induzierte Toleranz gegenüber dem Spike-Pro könnte dieser Anstieg der IgG4-Spiegel die verringerte Wirksamkeit der festgestellten mRNA-Impfstoffe erklären nach 6 Monaten [141]. Basierend auf Elkeiwi et al. [142] aus der HK-Studie [113], bei der der Impfstoff zunächst Teil könnte eine beeinträchtigte humorale Immunreaktion gegen das Virus hervorrufen, wenn die Patienten eine akute Infektion zusammenhängt, sie haben Omicron-Subvarianten wird hohe IgG4-Antikörperspiegel aufweisen, die mit der IgG4-Produktion erleiden. Obwohl sie haben Omicron-Subvarianten wird hohe IgG4-Antikörperspiegel aufweisen, die mit der IgG4-Produktion zusammenhängt, sie haben Omicron-Subvarianten wird hohe IgG4-Antikörperspiegel aufweisen, die mit der IgG4-Produktion Glücklicherweise ist die verringerte Wirksamkeit durch Schutz vor Mutationen im Antigen der IgG4-Spiegelproduktion gefunden worden einer Affinität zum oberen Atemtrakt [27,133–135]. Diese Ergebnisse könnten erklären, warum es mittlerweile überzeugende Beweise Omicron-Infektionen verursachen weniger schwerwiegende Auswirkungen [136,137]. Ohne geeignete Impfstoffe (jedoch nicht dafür gibt, dass unter den COVID-19-Impfstoffen nur die mRNA der adenovirale vektorbasierte Impfstoff von AstraZeneca), die ein bemerkenswertes Schutzniveau bewirkten, könnten sogar die neuen Omicron-Untervarianten (die als mild gelten) einen deutlichen Anstieg der IgG4-Spiegel verursachen, und ein sekundärer Anstieg war auch der Fall bei SARS-CoV-2-Infizierten nachgewiesen. schwere Multiorganschäden und Tod bei immungeschwächten Personen und bei Personen, die mRNA-Impfungen erhalten haben, bevor sie sich mit dem Virus infiziert haben, Komorbiditäten. Bei Patienten, die vor der Impfung bereits eine Infektion hatten, war dies bei den IgG4-Werten jedoch nicht der Fall

Machine Translated by Google

Aufstieg [31]. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen einer anderen Studie, die zeigt, dass die höchsten IgG4-Spiegel bei Personen gefunden wurden, die nach drei Dosen mRNA-Impfung eine Durchbruchinfektion entwickelten, was darauf hindeutet, dass SARS-CoV-2-Infektionen auch die IgG4-Produktion induzieren können [30]. Wir schlagen vor, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um eine endgültige Schlussfolgerung zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen zu ziehen.

Die HIV- [113] und Malaria-Studien [115] sowie Studien mit dem Pertussis-Impfstoff zeigten uns, dass eine wiederholte Impfung mit einem verringerten Schutz vor Infektionen verbunden war und dass diese schlechte Reaktion direkt mit einer höheren IgG4-Produktion zusammenhängt. Darüber hinaus wurde vermutet, dass dieser Klassenwechsel aufgrund beeinträchtigter fc-vermittelter antiviraler Reaktionen zu Durchbruchinfektionen beitragen könnte [113]. Insgesamt deuten die überprüften Daten darauf hin, dass die durch wiederholte Impfung induzierte IgG4-Produktion in keiner Weise einen Schutzmechanismus darstellt. In der neueren Literatur gibt es auch Warnhinweise, die darauf hindeuten, dass die durch den typischen Impfverlauf induzierte zelluläre Immunantwort durch die wiederholte Verabreichung derselben Auffrischimpfung oder Infektion nach der Impfung erheblich beeinträchtigt werden kann, was in Kombination mit beeinträchtigten Antikörper-Immunantworten bei den Empfängern schwerwiegende Folgen haben kann Die Symptome verschlimmern sich oder die Krankheit dauert länger. Eine übermäßige Impfung führt wahrscheinlich zu einer immunsuppressiven Mikroumgebung, die für die Förderung der immunologischen Toleranz von entscheidender Bedeutung ist. Diese Ergebnisse zeigen, dass wiederholte SARS-CoV-2-Auffrischimpfungen in dichten Populationen mit Vorsicht angegangen werden sollten [112].

Wir schlagen einen hypothetischen Immuntoleranzmechanismus vor, der durch mRNA-Impfstoffe induziert wird und mindestens sechs negative unbeabsichtigte Folgen haben könnte: (1)

Durch Ignorieren des Spike-Proteins, das als Folge der Impfung synthetisiert wird, kann das Immunsystem des Wirts anfällig für eine erneute Infektion mit dem sein neue Omicron-Subvarianten, die eine freie Replikation des Virus ermöglichen, sobald eine erneute Infektion stattfindet. In dieser Situation vermuten wir, dass selbst diese weniger pathogenen Omicron-Subvarianten bei Personen mit Komorbiditäten und immungeschwächten Erkrankungen erheblichen Schaden und sogar den Tod verursachen könnten. (2) mRNA und inaktivierte

Impfstoffe beeinträchtigen vorübergehend die Interferonsignalisierung [142,143], was möglicherweise zu einer Immunsuppression führt und das Individuum in eine verwundbare Situation gegenüber jedem anderen Krankheitserreger bringt. Darüber hinaus könnte diese Immunsuppression die Reaktivierung latenter Virus-, Bakterien- oder Pilzinfektionen ermöglichen und auch das unkontrollierte Wachstum von Krebszellen ermöglichen [144].

(3) Ein tolerantes Immunsystem könnte die Persistenz von SARS-CoV-2 im Wirt ermöglichen und die Entstehung einer chronischen Infektion fördern, ähnlich der, die durch das Hepatitis-B-Virus (HBV), das menschliche Immundefizienzvirus (HIV) usw. verursacht wird das Hepatitis-C-Virus (HCV) [145].

(4) Die kombinierte Immunsuppression (hervorgerufen durch eine SARS-CoV-2-Infektion [15–22] und durch Impfung weiter verstärkt [142–144]) könnte eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen wie Krebs, erneute Infektionen und Todesfälle erklären zeitlich mit beiden verbunden.
Es ist denkbar, dass die in mehreren hochgradig gegen COVID-19 geimpften Ländern gemeldeten übermäßigen Todesfälle teilweise durch diese kombinierte immunsuppressive Wirkung erklärt werden können.

(5) Auch eine wiederholte Impfung könnte zu einer Autoimmunität führen: Im Jahr 2009 blieben die Ergebnisse einer wichtigen Studie weitgehend unbeachtet. Forscher fanden heraus, dass bei Mäusen, die ansonsten nicht anfällig für spontane Autoimmunerkrankungen sind, die wiederholte Verabreichung des Antigens die systemische Autoimmunität fördert. Die Entwicklung von CD4+-T-Zellen, die Autoantikörper induzieren können (autoantikörperinduzierende CD4+-T-Zellen oder aiCD4+-T-Zellen), deren T-Zell-Rezeptoren (TCR) verändert wurden, wurde durch eine übermäßige Stimulation von CD4+-T-Zellen ausgelöst. Die aiCD4+ T-Zelle wurde durch eine neue genetische TCR-Modifikation und nicht durch eine Kreuzreaktion erzeugt. Die übermäßig stimulierten CD8+ T-Zellen führten dazu, dass sie sich zu zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) entwickelten, die spezifisch für ein Antigen sind. Diese CTLs konnten durch Antigen-Kreuzpräsentation weiter reifen, so dass sie in dieser Situation eine autoimmune Gewebeschädigung verursachten, die dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) ähnelte [146]. Nach der selbstorganisierten Kritikalitätstheorie kommt es unweigerlich zu einer systemischen Autoimmunität, wenn das Immunsystem des Wirts kontinuierlich durch Antigenexposition in höheren Konzentrationen überstimuliert wird, als die selbstorganisierte Kritikalität des Immunsystems tolerieren kann [147].

Machine Translated by Google

Es wurde vermutet, dass die Menge und Dauer des produzierten Spike-Proteins vermutlich durch die höheren mRNA-Konzentrationen im mRNA-1273-Impfstoff (100 µg) im Vergleich zum BNT162b2-Impfstoff (30 µg) beeinflusst werden [31]. Daher ist es wahrscheinlich, dass das Spike-Protein, das als Reaktion auf die mRNA-Impfung produziert wird, zu hoch ist und zu lange im Körper verbleibt. Dies könnte die Kapazität des Immunsystems überfordern und zu einer Autoimmunität führen [146,147]. Tatsächlich haben mehrere Untersuchungen ergeben, dass die COVID-19-Impfung mit der Entwicklung von Autoimmunreaktionen verbunden ist [148–166].

(6) Durch wiederholte Impfungen erhöhte IgG4-Spiegel könnten zu einer Autoimmunmyokarditis führen; Es wurde vermutet, dass IgG4-Antikörper auch eine Autoimmunreaktion auslösen können, indem sie die Fähigkeit des Immunsystems zur Unterdrückung durch regulatorische T-Zellen behindern [102].
Patienten, die Immun-Checkpoint-Inhibitoren allein oder in Kombination verwendeten, wurden mit dem Auftreten einer akuten Myokarditis in Verbindung gebracht [103–107], manchmal mit tödlichen Folgen [102].
Da es sich bei Anti-PD-1-Antikörpern um die Klasse IgG4 handelt und diese Antikörper auch durch wiederholte Impfungen induziert werden, ist die Annahme plausibel, dass eine übermäßige Impfung mit dem Auftreten einer erhöhten Anzahl von Myokarditisfällen und plötzlichen Herztodes verbunden sein könnte.

Schließlich ist nicht zu erwarten, dass diese negativen Folgen alle Menschen betreffen, die diese mRNA-Impfstoffe erhalten haben. Personen mit genetischer Anfälligkeit, Immunschwäche und Komorbiditäten sind wahrscheinlich am wahrscheinlichsten betroffen. Dies führt jedoch zu einem beunruhigenden Paradoxon: Menschen, die am stärksten von der COVID-19-Krankheit betroffen sind (ältere Menschen, Diabetiker, Bluthochdruckpatienten und immungeschwächte Menschen wie Menschen mit HIV), sind auch anfälliger für die negativen Auswirkungen einer wiederholten Erkrankung Ist es dann gerechtfertigt, die mRNA-Impfung zu verstärken? Da Omicron-Subvarianten nachweislich weniger pathogen sind [133–137] und mRNA-Impfstoffe nicht vor einer erneuten Infektion schützen [14,138], sollten sich Ärzte der möglichen schädlichen Auswirkungen der Verabreichung von Auffrischimpfungen auf das Immunsystem bewusst sein.

Autorenbeiträge: Konzeptualisierung, AR-C. und VNU; Validierung, AR-C., EMR, WM und VNU; formale Analyse, AR-C., WM, EMR und VNU; Literatursuche, AR-C., EMR und VNU; Datenkuration, AR-C., EMR und VNU; Schreiben – Originalentwurfsvorbereitung, AR-C. und VNU; Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, AR-C., EMR, WM und VNU; Visualisierung, AR-C.; Aufsicht, AR-C. und VNU Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

Finanzierung: Diese Forschung erhielt keine externe Finanzierung.

Erklärung des Institutional Review Board: Nicht anwendbar.

Einverständniserklärung: Nicht zutreffend.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit: Nicht anwendbar.

Danksagungen: Die Autoren möchten Angela Rothen für ihre wertvolle Hilfe bei der englischen Bearbeitung danken.

Interessenkonflikte: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Verweise

1. Verbeke, R.; Lentacker, I.; De Smedt, SC; Dewitte, H. Der Beginn der mRNA-Impfstoffe: Der COVID-19-Fall. J. Kontrolle. Veröffentlichung 2021, 333, 511–520. [CrossRef] [PubMed]
2. Lauring, AS; Tenforde, MW; Chappell, JD; Gaglani, M.; Ginde, AA; McNeal, T.; Ghamande, S.; Douin, DJ; Talbot, HK; Casey, JD Klinischer Schweregrad und Wirksamkeit von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19 von Omicron-, Delta- und Alpha-SARS-CoV-2-Varianten in den Vereinigten Staaten: Prospektive Beobachtungsstudie. BMJ 2022, 376, e069761. [CrossRef] [PubMed]
3. Tenforde, MW; Selbst, WH; Gaglani, M.; Ginde, AA; Douin, DJ; Talbot, HK; Casey, JD; Mohr, NM; Zepeski, A.; McNeal, T. Wirksamkeit der mRNA-Impfung bei der Prävention von COVID-19-assoziierter invasiver mechanischer Beatmung und Tod – USA, März 2021–Januar 2022. Morb. Sterblich. Wkly. Rep. 2022, 71, 459. [CrossRef] [PubMed]
4. Lot, ID; Feldstein, LR; Barkley, E.; Posner, AB; Bregman, HS; Hagen, MB; Gerhart, JL Wirksamkeit der COVID-19-mRNA-Impfung bei der Verhinderung von COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalten bei Erwachsenen mit früherer SARS-CoV-2-Infektion – USA, Juni 2021–Februar 2022. Morb. Sterblich. Wkly. Rep. 2022, 71, 549. [CrossRef]

Machine Translated by Google

5. Rahmani, K.; Shavaleh, R.; Forouhi, M.; Disfani, HF; Kamandi, M.; Oskooi, RK; Foogerdi, M.; Soltani, M.; Rahchamani, M.; Mohaddespour, M. Die Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoffen bei der Reduzierung der Inzidenz, Krankenhausaufenthalte und Mortalität aufgrund von COVID-19: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. Vorderseite. Öffentliche Gesundheit 2022, 10, 2738. [CrossRef]
6. Tenforde, MW; Selbst, WH; Adams, K.; Gaglani, M.; Ginde, AA; McNeal, T.; Ghamande, S.; Douin, DJ; Talbot, HK; Casey, JD Zusammenhang zwischen mRNA-Impfung und COVID-19-Krankenhausaufenthalt und Schwere der Erkrankung. JAMA 2021, 326, 2043–2054. [CrossRef]
7. COVID-19-Fall- und Todesraten nach Impfstatus. Zentren für Krankheitskontrolle. COVID-19-Daten-Tracker. Verfügbar online: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status (abgerufen am 16. Mai 2022).
8. Todesfälle nach Impfstatus in England. Amt für nationale Statistik. Online verfügbar: https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/deathsbyvaccinationstatusengland (abgerufen am 14. Mai 2023).
9. Aarstad, J.; Kvitastein, OA Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Verbreitung von COVID-19-Impfungen in Europa im Jahr 2021 und dem Überschuss an Impfungen im Jahr 2022? Mortalität? Asiatischer Pac. J. Gesundheitswissenschaften. 2023, 10, 25–31.
10. Polack, FP; Thomas, SJ; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, JL; Pérez Marc, G.; Moreira, ED; Zerbini, C. Sicherheit und Wirksamkeit des mRNA-COVID-19-Impfstoffs BNT162b2. N. engl. J. Med. 2020, 383, 2603–2615. [CrossRef]
11. Seow, J.; Graham, C.; Merrick, B.; Acors, S.; Pickering, S.; Stahl, KJ; Hemmings, O.; O'Byrne, A.; Kouphou, N.; Galao, RP Längsschnittbeobachtung und Rückgang neutralisierender Antikörperreaktionen in den drei Monaten nach einer SARS-CoV-2-Infektion beim Menschen. Nat. Mikrobiol. 2020, 5, 1598–1607. [CrossRef]
12. Wang, Z.; Schmidt, F.; Weisblum, Y.; Mücksch, F.; Barnes, CO; Finkin, S.; Schäfer-Babajew, D.; Cipolla, M.; Gaebler, C.; Lieberman, JA Der mRNA-Impfstoff löste Antikörper gegen SARS-CoV-2 und zirkulierende Varianten aus. Natur 2021, 592, 616–622. [CrossRef]
13. Bartsch, YC; Tong, X.; Kang, J.; Avendaño, MJ; Serrano, EF; García-Salum, T.; Pardo-Roa, C.; Riquelme, A.; Cai, Y.; Renzi, ich. Die Spike-spezifische Antikörperbindung und Fc-Aktivität der Omicron-Variante bleiben bei Empfängern von mRNA oder inaktivierten COVID-19-Impfstoffen erhalten. Wissenschaft. Übers. Med. 2022, 14, eabn9243. [CrossRef]
14. Subramanian, S.; Kumar, A. Der Anstieg von COVID-19 steht in keinem Zusammenhang mit der Impfrate in 68 Ländern und 2947 Landkreisen Die Vereinigten Staaten. EUR. J. Epidemiol. 2021, 36, 1237–1240. [CrossRef] [PubMed]
15. Oh, SJ; Shin, OS SARS-CoV-2-vermittelte Umgehungsstrategien für antivirale Interferonwege. J. Mikrobiol. 2022, 60, 290–299. [CrossRef] [PubMed]
16. Lei, X.; Dong, X.; Ma, R.; Wang, W.; Xiao, X.; Tian, Z.; Wang, C.; Wang, Y.; Kleine.; Ren, L.; et al. Aktivierung und Umgehung von Typ I Interferon-Reaktionen durch SARS-CoV-2. Nat. Komm. 2020, 11, 3810.
17. Rashid, F.; Dzakah, EE; Wang, H.; Tang, S. Das ORF8-Protein von SARS-CoV-2 induzierte Stress im endoplasmatischen Retikulum und vermittelte Immunumgehung durch Antagonisierung der Produktion von Interferon Beta. Virus Res. 2021, 296, 198350. [CrossRef]
18. Xia, H.; Cao, Z.; Xie, X.; Zhang, X.; Chen, JY; Wang, H.; Menachery, VD; Rajsbaum, R.; Shi, PY Evasion of Type I Interferon von SARS-CoV-2. Cell Rep. 2020, 33, 108234. [PubMed]
19. Han, L.; Zhuang, MW; Deng, J.; Zheng, Y.; Zhang, J.; Nan, ML; Zhang, XJ; Gao, C.; Wang, PH SARS-CoV-2 ORF9b antagonisiert Interferone vom Typ I und III, indem es auf mehrere Komponenten der RIG-I/MDA-5-MAVS-, TLR3-TRIF- und cGAS-STING-Signalwege abzielt. J. Med. Virol. 2021, 93, 5376–5389. [CrossRef] [PubMed]
20. Kouwaki, T.; Nishimura, T.; Wang, G.; Oshiumi, H. RIG-I-Like-Rezeptor-vermittelte Erkennung viraler genomischer RNA des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus-2 und virales Entweichen aus den angeborenen Immunantworten des Wirts. Vorderseite. Immunol. 2021, 12, 700926. [CrossRef]
21. Zhang, Y.; Chen, Y.; Li, Y.; Huang, F.; Luo, B.; Yuan, Y.; Xia, B.; Ma, X.; Yang, T.; Yu, F.; et al. Das ORF8-Protein von SARS-CoV-2 vermittelt die Immunumgehung durch Herunterregulieren von MHC-I. Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA 2021, 118, e2024202118. [CrossRef]
22. Yoo, JS; Sasaki, M.; Cho, SX; Kasuga, Y.; Zhu, B.; Ouda, R.; Orba, Y.; de Figueiredo, P.; Sawa, H.; Kobayashi, KS SARS-CoV-2 hemmt die Induktion des MHC-Klasse-I-Signalwegs, indem es auf die STAT1-IRF1-NLRC5-Achse abzielt. Nat. Komm. 2021, 12, 6602. [CrossRef]
23. Merolli, A.; Kasaei, L.; Ramasamy, S.; Kolloli, A.; Kumar, R.; Subbian, S.; Feldman, LC Ein intrazytoplasmatischer Weg für SARS-CoV-2 Transmission durch Helium-Ionen-Mikroskopie enthüllt. Wissenschaft. Rep. 2022, 12, 3794. [CrossRef]
24. Pepe, A.; Pietropaoli, S.; Vos, M.; Barba-Spaeth, G.; Zurzolo, C. Tunnelnde Nanoröhren bieten einen Weg für die Ausbreitung von SARS-CoV-2. Wissenschaft. Adv. 2022, 29, eabo0171.
25. Saito, A.; Irie, T.; Suzuki, R.; Maemura, T.; Nasser, H.; Uriu, K.; Kosugi, Y.; Shirakawa, K.; Sadamasu, K.; Kimura, I.; et al. Erhöhte Fusogenität und Pathogenität der SARS-CoV-2-Delta-P681R-Mutation. Natur 2022, 602, 300–306. [CrossRef] [PubMed]
26. Mlcochova, P.; Kemp, SA; Dhar, MS; Papa, G.; Meng, B.; Ferreira, I.; Datir, R.; Collier, DA; Albecka, A.; Singh, S.; et al. Replikation der Delta-Variante von SARS-CoV-2 B.1.617.2 und Immunumgehung. Natur 2021, 599, 114–119.
27. Meng, B.; Abdullahi, A.; Ferreira, IA; Goonawardane, N.; Saito, A.; Kimura, I.; Yamasoba, D.; Gerber, PP; Fatihi, S.; Rathore, S.; et al. Die veränderte TMPRSS2-Nutzung durch SARS-CoV-2 Omicron wirkt sich auf Infektiosität und Fusogenität aus. Natur 2022, 603, 706–714. [CrossRef]
28. Moura, AD; da Costa, HH; Correa, VA; de Lima, AKS; Lindoso, JA; De Gaspari, E.; Hong, MA; Cunha-Junior, JP; Prudencio, CR Bewertung der Avidität im Zusammenhang mit IgG-Unterklassen bei mit SARS-CoV-2 infizierten brasilianischen Patienten. Wissenschaft. Rep. 2021, 11, 17642. [CrossRef]
29. Della-Torre, E.; Lanzillotta, M.; Strollo, M.; Ramirez, GA; Dagna, L.; Tresoldi, M. Der Serum-IgG4-Spiegel sagt die COVID-19-bedingte Mortalität voraus. EUR. J. Intern. Med. 2021, 93, 107–109. [CrossRef]

Machine Translated by Google

30. Irrgang, P.; Gerling, J.; Kocher, K.; Lapuente, D.; Steininger, P.; Habenicht, K.; Wytopil, M.; Beileke, S.; Schäfer, S.; Zhong, J. Class wechselt nach wiederholter SARS-CoV-2-mRNA-Impfung zu nicht-entzündlichen, Spike-spezifischen IgG4-Antikörpern. Wissenschaft. Immunol. 2022, 8, eade2798.

31. Buhre, JS; Pongracz, T.; Künsting, I.; Lixenfeld, AS; Wang, W.; Nouta, J.; Lehrian, S.; Schmelter, F.; Lunding, HB; Dühring, L. mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 induzieren vergleichsweise niedrige langfristige IgG-Fc-Galaktosylierungs- und Sialylierungsniveaus, erhöhen jedoch die langfristigen IgG4-Reaktionen im Vergleich zu einem Adenovirus-basierten Impfstoff. Vorderseite. Immunol. 2023, 13, 7835. [CrossRef]
32. Gray, HM; Kunkel, HG H-Ketten-Untergruppen von Myelomproteinen und normales 7S-ÿ-Globulin. J. Exp. Med. 1964, 120, 253. [CrossRef]
33. Terry, WD; Fahey, JL Unterklassen des menschlichen ÿ2-Globulins basierend auf Unterschieden in den schweren Polypeptidketten. Wissenschaft 1964, 146, 400–401. [CrossRef] [PubMed]
34. Mayumi, M.; Kuritani, T.; Kubagawa, H.; Cooper, M. Expression der IgG-Unterklasse durch menschliche B-Lymphozyten und Plasmazellen: B-Lymphozyten, die vorab an die IgG-Unterklasse gebunden sind, können bevorzugt durch polyklonale Mitogene mit T-Zellen-Hilfe induziert werden. J. Immunol. 1983, 130, 671–677. [CrossRef] [PubMed]
35. Abbas, AK; Lichtman, AH; Pober, JS Zelluläre und molekulare Immunologie; Saunders: Philadelphia, PA, USA, 1991.
36. Meulenbroek, A. Humane IgG-Unterklassen: Nützliche diagnostische Marker für die Immunkompetenz; CLB: Ottawa, ON, Kanada, 2002.
37. Aucouturier, P.; Danon, F.; Daveau, M.; Guillou, B.; Sabbah, A.; Besson, J.; Preud'homme, JL Messung der Serum-IgG4-Spiegel durch einen kompetitiven immunoenzymatischen Test mit monoklonalen Antikörpern. J. Immunol. Methoden 1984, 74, 151–162. [CrossRef] [PubMed]
38. Aalberse, RC; Schuurman, J. IgG4 verstößt gegen die Regeln. Immunologie 2002, 105, 9–19. [CrossRef]
39. Aalberse, R.; Stapel, S.; Schuurman, J.; Rispens, T. Immunglobulin G4: Ein seltsamer Antikörper. Klin. Exp. Allergy 2009, 39, 469–477. [CrossRef]
40. Nirula, A.; Glaser, SM; Kalled, SL; Taylor, FR Was ist IgG4? Ein Überblick über die Biologie eines einzigartigen Immunglobulin-Subtyps. Curr. Meinung. Rheumatol. 2011, 23, 119–124. [CrossRef]
41. Moriyama, M.; Tanaka, A.; Maehara, T.; Furukawa, S.; Nakashima, H.; Nakamura, S. T-Helfer-Untergruppen beim Sjögren-Syndrom und IgG4-bedingter Dakryoadenitis und Sialoadenitis: Eine kritische Überprüfung. J. Autoimmun. 2014, 51, 81–88. [CrossRef]
42. Khosroshahi, A.; Stone, JH Ein klinischer Überblick über IgG4-bedingte systemische Erkrankungen. Curr. Meinung. Rheumatol. 2011, 23, 57–66. [CrossRef]
43. Yang, X.; Wang, F.; Zhang, Y.; Wang, L.; Antonenko, S.; Zhang, S.; Zhang, YW; Tabrizifard, M.; Ermakov, G.; Wiswell, D. Umfassende Analyse des therapeutischen IgG4-Antikörpers Pembrolizumab: Scharniermodifikation blockiert den Halbmolekülaustausch in vitro und in vivo. J. Pharm. Wissenschaft. 2015, 104, 4002–4014. [CrossRef]
44. Schuurman, J.; Van Ree, R.; Perdok, GA; Van Doorn, H.; Panzer.; Aalberse, R. Normales menschliches Immunglobulin G4 ist bispezifisch: Es verfügt über zwei verschiedene Antigen-Kombinationsstellen. Immunology 1999, 97, 693–698. [CrossRef]
45. Van Der Neut Kolfschoten, M.; Schuurman, J.; Losen, M.; Bleeker, WK; Martínez-Martínez, P.; Vermeulen, E.; Den Bleker, TH; Wiegman, L.; Vink, T.; Aarden, LA Entzündungshemmende Aktivität menschlicher IgG4-Antikörper durch dynamischen Fab-Arm-Austausch. Science 2007, 317, 1554–1557. [CrossRef]

46. Huijbers, MG; Plomp, JJ; van der Maarel, SM; Verschuuren, JJ IgG4-vermittelte Autoimmunerkrankungen: Eine Nische von Antikörpern vermittelte Störungen. Ann. NY Acad. Wissenschaft. 2018, 1413, 92–103. [CrossRef]
47. Daveau, M.; Fischer, JP; Rivat, L.; Rivat, C.; Ropartz, C.; Peter, HH; Cesarini, J.-P.; Kourilsky, FM IgG4-Unterklasse beim malignen Melanom. J. Natl. Krebsinst. 1977, 58, 189–192. [CrossRef]
48. Karagiannis, P.; Gilbert, AE; Josephs, DH; Ali, N.; Dodev, T.; Saul, L.; Correa, I.; Roberts, L.; Beddowes, E.; Koers, A. Antikörper der IgG4-Subklasse beeinträchtigen die Antitumorimmunität bei Melanomen. J. Clin. Investig. 2013, 123, 1457–1474. [CrossRef]
49. Akdis, C.; Blaser, K. Mechanismen der allergenspezifischen Immuntherapie. Allergy 2000, 55, 522–530. [CrossRef] [PubMed]
50. Akdis, M. Gesunde Immunantwort auf Allergene: T-regulatorische Zellen und mehr. Curr. Meinung. Immunol. 2006, 18, 738–744. [CrossRef] [PubMed]
51. Larché, M.; Akdis, CA; Valenta, R. Immunologische Mechanismen der allergenspezifischen Immuntherapie. Nat. Rev. Immunol. 2006, 6, 761–771. [CrossRef]
52. Durham, SR; Walker, SM; Varga, E.-M.; Jacobson, MR; O'Brien, F.; Noble, W.; Bis, SJ; Hamid, QA; Nouri-Aria, KT Langfristige klinische Wirksamkeit der Gräserpollen-Immuntherapie. N. engl. J. Med. 1999, 341, 468–475. [CrossRef] [PubMed]
53. Della-Torre, E.; Lanzillotta, Ma; Doglioni, C. Immunologie von IgG4-bedingten Erkrankungen. Klin. Exp. Immunol. 2015, 181, 191–206. [CrossRef] [PubMed]
54. Aparisi, L.; Farre, A.; Gomez-Cambronero, L.; Martinez, J.; De Las Heras, G.; Corts, J.; Navarro, S.; Mora, J.; Lopez-Hoyos, M.; Sabater, L. Antikörper gegen Carboanhydrase und IgG4-Spiegel bei idiopathischer chronischer Pankreatitis: Relevanz für die Diagnose einer Autoimmunpankreatitis. Gut 2005, 54, 703–709. [CrossRef]
55. Nishi, H.; Tojo, A.; Onozato, ML; Jimbo, R.; Nangaku, M.; Uozaki, H.; Hirano, K.; Isayama, H.; Omata, M.; Kaname, S. Anti-Carboanhydrase-II-Antikörper bei Autoimmunpankreatitis und tubulointerstitieller Nephritis. Nephrol. Wählen. Transplantation. 2007, 22, 1273–1275. [CrossRef] [PubMed]
56. Nishimori, I.; Miyaji, E.; Morimoto, K.; Nagao, K.; Kamada, M.; Onishi, S. Serumantikörper gegen Carboanhydrase IV bei Patienten mit Autoimmunpankreatitis. Gut 2005, 54, 274–281. [CrossRef] [PubMed]

Machine Translated by Google

57. Asada, M.; Nishio, A.; Uchida, K.; Kido, M.; Ueno, S.; Uza, N.; Kiriya, K.; Inoue, S.; Kitamura, H.; Ohashi, S. Identifizierung eines neuartigen Autoantikörpers gegen den pankreassekretorischen Trypsininhibitor bei Patienten mit Autoimmunpankreatitis. Pankreas 2006, 33, 20–26. [CrossRef] [PubMed]
58. Endo, T.; Takizawa, S.; Tanaka, S.; Takahashi, M.; Fujii, H.; Kamisawa, T.; Kobayashi, T. Amylase ÿ-2A-Autoantikörper: Neuer Marker für Autoimmunpankreatitis und fulminanten Typ-1-Diabetes. Diabetes 2009, 58, 732–737. [CrossRef] [PubMed]
59. Frulloni, L.; Lunardi, C.; Simone, R.; Dolcino, M.; Scattolini, C.; Falconi, M.; Benini, L.; Vantini, I.; Corrocher, R.; Puccetti, A. Identifizierung eines neuen Antikörpers im Zusammenhang mit Autoimmunpankreatitis. N. engl. J. Med. 2009, 361, 2135–2142. [CrossRef]
60. Hart, PA; Topazian, MD; Witzig, TE; Clain, JE; Gleeson, FC; Klebig, RR; Levy, MJ; Pearson, RK; Petersen, BT; Smyrk, TC Behandlung der rezidivierenden Autoimmunpankreatitis mit Immunmodulatoren und Rituximab: Die Erfahrung der Mayo Clinic. Gut 2013, 62, 1607–1615. [CrossRef]
61. Shiokawa, M.; Kodama, Y.; Kuriyama, K.; Yoshimura, K.; Tomono, T.; Morita, T.; Kakiuchi, N.; Matsumori, T.; Mima, A.; Nishikawa, Y. Pathogenität von IgG bei Patienten mit IgG4-bedingter Erkrankung. Gut 2016, 65, 1322–1332. [CrossRef]
62. Vidarsson, G.; Dekkers, G.; Rispens, T. IgG-Unterklassen und Allotypen: Von der Struktur zu Effektorfunktionen. Vorderseite. Immunol. 2014, 5, 520. [CrossRef]
63. Plomp, JJ; Huijbers, MG; van der Maarel, SM; Verschuuren, JJ Pathogene Autoantikörper der IgG4-Subklasse bei MuSK Myasthenia gravis. Ann. NY Acad. Wissenschaft. 2012, 1275, 114–122. [CrossRef]
64. Beck Jr, LH; Salant, DJ Membranöse Nephropathie: Kürzliche Reisen und neue Wege vor uns. Niere Int. 2010, 77, 765–770. [CrossRef]
65. Anhalt, GJ; Labib, RS; Voorhees, JJ; Beals, TF; Diaz, LA Induktion von Pemphigus bei neugeborenen Mäusen durch passiven IgG-Transfer von Patienten mit dieser Krankheit. N. engl. J. Med. 1982, 306, 1189–1196. [CrossRef] [PubMed]
66. Yamamoto, M.; Ohara, M.; Suzuki, C.; Naishiro, Y.; Yamamoto, H.; Takahashi, H.; Imai, K. Erhöhte IgG4-Konzentrationen im Serum von Patienten mit Morbus Mikulicz. Scan. J. Rheumatol. 2004, 33, 432–433. [CrossRef] [PubMed]
67. Okazaki, K.; Uchida, K.; Koyabu, M.; Miyoshi, H.; Takaoka, M. Jüngste Fortschritte im Konzept und in der Diagnose von Autoimmunpankreatitis und IgG4-bedingten Erkrankungen. J. Gastroenterol. 2011, 46, 277–288. [CrossRef] [PubMed]
68. Dahlgren, M.; Khosroshahi, A.; Nielsen, Allgemeinmediziner; Deshpande, V.; Stone, JH Riedels Thyreoiditis und multifokale Fibrosklerose gehören zum IgG4-bedingten systemischen Krankheitsspektrum. Arthritis Care Res. 2010, 62, 1312–1318. [CrossRef] [PubMed]
69. Zen, Y.; Inoue, D.; Kitao, A.; Onodera, M.; Abo, H.; Miyayama, S.; Gabata, T.; Matsui, O.; Nakanuma, Y. IgG4-bedingte Lungen- und Pleuraerkrankung: Eine klinisch-pathologische Studie mit 21 Fällen. Bin. J. Surg. Pathol. 2009, 33, 1886–1893. [CrossRef]
70. Inoue, D.; Zen, Y.; Abo, H.; Gabata, T.; Demachi, H.; Kobayashi, T.; Yoshikawa, J.; Miyayama, S.; Yasui, M.; Nakanuma, Y. Immunglobulin-G4-bedingte Lungenerkrankung: CT-Befunde mit pathologischen Korrelationen. Radiologie 2009, 251, 260–270. [CrossRef]
71. Saeki, T.; Saito, A.; Yamazaki, H.; Emura, I.; Imai, N.; Ueno, M.; Nishi, S.; Miyamura, S.; Gejyo, F. Tubulointerstitielle Nephritis im Zusammenhang mit einer IgG4-bedingten systemischen Erkrankung. Klin. Exp. Nephrol. 2007, 11, 168–173. [CrossRef]
72. Saeki, T.; Nishi, S.; Imai, N.; Ito, T.; Yamazaki, H.; Kawano, M.; Yamamoto, M.; Takahashi, H.; Matsui, S.; Nakada, S. Klinisch-pathologische Merkmale von Patienten mit IgG4-bedingter tubulointerstitieller Nephritis. Niere Int. 2010, 78, 1016–1023. [CrossRef]
73. Sato, Y.; Kojima, M.; Takata, K.; Morito, T.; Asaoku, H.; Takeuchi, T.; Mizobuchi, K.; Fujihara, M.; Kuraoka, K.; Nakai, T. Systemische IgG4-bedingte Lymphadenopathie: Ein klinischer und pathologischer Vergleich zur multizentrischen Castleman-Krankheit. Mod. Pathol. 2009, 22, 589–599. [CrossRef]
74. Sato, Y.; Notohara, K.; Kojima, M.; Takata, K.; Masaki, Y.; Yoshino, T. IgG4-bedingte Krankheit: Historischer Überblick und Pathologie von hämatologische Störungen. Pathol. Int. 2010, 60, 247–258. [CrossRef]
75. Hamanou, H.; Kawa, S.; Ochi, Y.; Unno, H.; Shiba, N.; Wajiki, M.; Nakazawa, K.; Shimojo, H.; Kiyosawa, K. Hydronephrose im Zusammenhang mit retroperitonealer Fibrose und sklerosierender Pankreatitis. Lancet 2002, 359, 1403–1404. [CrossRef] [PubMed]
76. Zen, Y.; Onodera, M.; Inoue, D.; Kitao, A.; Matsui, O.; Nohara, T.; Namiki, M.; Kasashima, S.; Kawashima, A.; Matsumoto, Y. Retroperitoneale Fibrose: Eine klinisch-pathologische Studie in Bezug auf Immunglobulin G4. Bin. J. Surg. Pathol. 2009, 33, 1833–1839. [CrossRef] [PubMed]
77. Stone, JH; Khosroshahi, A.; Hilgenberg, A.; Spooner, A.; Isselbacher, EM; Stone, JR IgG4-bedingte systemische Erkrankung und lymphoplasmatische Aortitis. Arthritis Rheum. 2009, 60, 3139–3145. [CrossRef]
78. Evoli, A.; Tonali, PA; Padua, L.; Monaco, ML; Scuderi, F.; Batocchi, AP; Marino, M.; Bartoccioni, E. Klinisch korreliert mit Anti-MuSK-Antikörpern bei generalisierter seronegativer Myasthenia gravis. Brain 2003, 126, 2304–2311. [CrossRef]
79. Farrugia, ME; Robson, MD; Clover, L.; Anslow, P.; Newsom-Davis, J.; Kennett, R.; Hilton-Jones, D.; Matthews, PM; Vincent, A. MRT und klinische Studien zur Beteiligung der Gesichts- und Bulbarmuskulatur bei MuSK-Antikörper-assoziierter Myasthenia gravis. Brain 2006, 129, 1481–1492. [CrossRef] [PubMed]
80. McConville, J.; Farrugia, ME; Beeson, D.; Kishore, U.; Metcalfe, R.; Newsom-Davis, J.; Vincent, A. Erkennung und Charakterisierung von MuSK-Antikörpern bei seronegativer Myasthenia gravis. Ann. Neurol. 2004, 55, 580–584. [CrossRef]
81. Niks, E.; Van Leeuwen, Y.; Leite, M.; Dekker, F.; Wintzen, A.; Wirtz, P.; Vincent, A.; van Tol, M.; Jol-van der Zijde, C.; Verschuuren, J. Klinische Schwankungen bei MuSK Myasthenia gravis hängen mit antigenspezifischem IgG4 statt mit IgG1 zusammen. J. Neuroimmunol. 2008, 195, 151–156. [CrossRef]
82. Ohta, K.; Shigemoto, K.; Fujinami, A.; Maruyama, N.; Konishi, T.; Ohta, M. Klinische und experimentelle Merkmale des MuSK-Antikörpers positives MG in Japan. EUR. J. Neurol. 2007, 14, 1029–1034. [CrossRef]
83. Cole, RN; Reddel, SW; Gervásio, OL; Phillips, WD Anti-MuSK-Patientenantikörper stören die neuromuskuläre Verbindung der Maus. Ann. Neurol. 2008, 63, 782–789. [CrossRef]

Machine Translated by Google

84. Cole, R.; Ghazanfari, N.; Ngo, S.; Gervasio, O.; Reddel, S.; Phillips, W. Autoantikörper des Patienten verringern die postsynaptische muskelspezifische Kinase, was bei Mäusen zur Demontage des ACh-Rezeptorgerüsts und zu Myasthenia gravis führt. J. Physiol. 2010, 588, 3217–3229. [CrossRef]

85. Klooster, R.; Plomp, JJ; Huijbers, MG; Niks, EH; Straasheijm, KR; Detmers, FJ; Hermans, PW; Sleijpen, K.; Verrips, A.; Losen, M. Muskelspezifische Kinase Myasthenia gravis IgG4-Autoantikörper verursachen bei Mäusen eine schwere Funktionsstörung der neuromuskulären Verbindung. Brain 2012, 135, 1081–1101. [CrossRef] [PubMed]

86. Selcen, D.; Fukuda, T.; Shen, X.-M.; Engel, AG Sind MuSK-Antikörper die Hauptursache für myasthenische Symptome? Neurologie 2004, 62, 1945–1950. [CrossRef] [PubMed]

87. Zou, W.; Wolchok, JD; Chen, L. PD-L1 (B7-H1) und PD-1-Signalwegblockade für die Krebstherapie: Mechanismen, Reaktion Biomarker und Kombinationen. Wissenschaft. Übers. Med. 2016, 8, 328rv324. [CrossRef]

88. Pardoll, DM Die Blockade von Immun-Checkpoints in der Krebsimmuntherapie. Nat. Rev. Cancer 2012, 12, 252–264. [CrossRef]

89. Topalian, SL; Hodi, FS; Brahmer, JR; Geter, SN; Smith, D.C.; McDermott, DF; Pulverförmig, JD; Carvajal, RD; Sosman, JA; Atkins, MB Sicherheit, Aktivität und Immunkorrelate von Anti-PD-1-Antikörpern bei Krebs. N. engl. J. Med. 2012, 366, 2443–2454. [CrossRef] [PubMed]

90. Brahmer, JR; Tykodi, SS; Chow, LQ; Hwu, W.-J.; Topalian, SL; Hwu, P.; Drake, CG; Camacho, LH; Kauh, J.; Odunsi, K. Sicherheit und Aktivität des Anti-PD-L1-Antikörpers bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs. N. engl. J. Med. 2012, 366, 2455–2465. [CrossRef]

91. Hodi, FS; Hallo, SJ; McDermott, DF; Weber, RW; Sosman, JA; Haanen, JB; Gonzalez, R.; Robert, C.; Schadendorf, D.; Hassel, JC Verbessertes Überleben mit Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem Melanom. N. engl. J. Med. 2010, 363, 711–723. [CrossRef]

92. Kamada, T.; Togashi, Y.; Tay, C.; Hatte.; Sasaki, A.; Nakamura, Y.; Sato, E.; Fukuoka, S.; Tada, Y.; Tanaka, A.; et al. PD-1+ regulatorische T-Zellen, die durch PD-1-Blockade verstärkt werden, fördern die Hyperprogression von Krebs. Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA 2019, 116, 9999–10008. [CrossRef]

93. Champiat, S.; Dercle, L.; Ammari, S.; Massard, C.; Hollebecque, A.; Postel-Vinay, S.; Chaput, N.; Eggermont, A.; Mara Belle, A.; Soria, J.-C. Hyperprogressive Erkrankung ist ein neues Verlaufsmuster bei Krebspatienten, die mit einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie behandelt werden. Hyperprogressive Erkrankung mit Anti-PD-1/PD-L1-Therapie. Klin. Krebs Res. 2017, 23, 1920–1928. [CrossRef]

94. Kato, S.; Goodman, A.; Walavalkar, V.; Barkauskas, DA; Sharabi, A.; Kurzrock, R. Hyperprogressoren nach Immuntherapie: Analyse genomischer Veränderungen im Zusammenhang mit beschleunigter WachstumsrateGenomik von Immuntherapie-assoziierten Hyperprogressoren. Klin. Krebs Res. 2017, 23, 4242–4250. [CrossRef]

95. Champiat, S.; Ferrara, R.; Massard, C.; Besse, B.; Marabelle, A.; Soria, J.-C.; Ferté, C. Hyperprogressive Krankheit: Erkennen von a neuartiges Muster zur Verbesserung des Patientenmanagements. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018, 15, 748–762. [CrossRef]

96. Harada, K.; Shimoda, S.; Kimura, Y.; Sato, Y.; Ikeda, H.; Igarashi, S.; Ren, XS; Sato, H.; Nakanuma, Y. Bedeutung von Immunglobulin G4 (IgG4)-positiven Zellen beim extrahepatischen Cholangiokarzinom: Molekularer Mechanismus der IgG4-Reaktion im Krebsgewebe. Hepatology 2012, 56, 157–164. [CrossRef] [PubMed]

97. Yoneda, M.; Inada, H.; Kanayama, K.; Shiraishi, T. Ein Fall eines duktalen Pankreas-Adenokarzinoms mit deutlicher Infiltration mit IgG4-positiven Zellen. J. Cytol. 2013, 30, 46. [CrossRef] [PubMed]

98. Lauw, FN; Pajkrt, D.; Hack, CE; Kurimoto, M.; van Deventer, SJ; van der Poll, T. Proinflammatorische Wirkung von IL-10 während menschliche Endotoxämie. J. Immunol. 2000, 165, 2783–2789. [CrossRef] [PubMed]

99. Nagata, K.; Nishiyama, C. IL-10 in mastzellvermittelten Immunantworten: entzündungshemmende und proinflammatorische Rollen. Int. J. Mol. Wissenschaft. 2021, 22, 4972. [CrossRef]

100. Saxton, RA; Tsutsumi, N.; Su, LL; Abhiraman, GC; Mohan, K.; Henneberg, LT; Aduri, NG; Gati, C.; Garcia, KC Strukturbasierte Entkopplung der pro- und antiinflammatorischen Funktionen von Interleukin-10. Wissenschaft 2021, 371, eabc8433. [CrossRef]

101. Wang, H.; Xu, Q.; Zhao, C.; Zhu, Z.; Zhu, X.; Zhou, J.; Zhang, S.; Yang, T.; Zhang, B.; Li, J. Ein Immunevasionsmechanismus, bei dem IgG4 eine wesentliche Rolle bei Krebs spielt und Auswirkungen auf die Immuntherapie hat. J. ImmunoTherapy Cancer 2020, 8, e000661. [CrossRef]

102. Matson, DR; Accola, MA; Rehrauer, WM; Corliss, RF Tödliche Myokarditis nach Behandlung mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab. J. Forensische Wissenschaft. 2018, 63, 954–957. [CrossRef]

103. Varricchi, G.; Marone, G.; Mercurio, V.; Galdiero, MR; Bonaduce, D.; Tocchetti, CG Immun-Checkpoint-Inhibitoren und Herz Toxizität: Ein aufkommendes Problem. Curr. Med. Chem. 2018, 25, 1327–1339. [CrossRef]

104. Heinzerling, L.; Ott, PA; Hodi, FS; Husain, AN; Tajmir-Riahi, A.; Tawbi, H.; Pauschinger, M.; Gajewski, TF; Lipson, EJ; Luke, JJ Kardiotoxizität im Zusammenhang mit CTLA4- und PD1-blockierender Immuntherapie. J. Immunother. Krebs 2016, 4, 50. [CrossRef]

105. Johnson, DB; Balko, JM; Compton, ML; Chalkias, S.; Gorham, J.; Xu, Y.; Hicks, M.; Puzanov, I.; Alexander, MR; Bloomer, TL Fulminante Myokarditis mit kombinierter Immun-Checkpoint-Blockade. N. engl. J. Med. 2016, 375, 1749–1755. [CrossRef]

106. Läubli, H.; Balmelli, C.; Bossard, M.; Pfister, O.; Glatz, K.; Zippelius, A. Akute Herzinsuffizienz aufgrund einer Autoimmunmyokarditis unter Pembrolizumab-Behandlung bei metastasiertem Melanom. J. Immunother. Krebs 2015, 3, 11. [CrossRef]

107. Tadokoro, T.; Keshino, E.; Makiyama, A.; Sasaguri, T.; Ohshima, K.; Katano, H.; Mohri, M. Akute lymphatische Myokarditis mit Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab. Zirkel. Herzversagen. 2016, 9, e003514. [CrossRef] [PubMed]

108. Billeskov, R.; Beikzadeh, B.; Berzofsky, JA Die Wirkung der Antigendosis auf das Ergebnis eines T-Zellen-Targeting-Impfstoffs. Summen. Impfungen Immunander. 2019, 15, 407–411. [CrossRef] [PubMed]

109. Keck, S.; Schmaler, M.; Ganter, S.; Wyss, L.; Oberle, S.; Huseby, ES; Zehn, D.; King, CG Antigenaffinität und Antigendosis üben deutlichen Einfluss auf die Differenzierung von CD4-T-Zellen aus. Proz. Natl. Acad. Wissenschaft. USA 2014, 111, 14852–14857. [CrossRef]

Machine Translated by Google

110. Scott, LJ; McCormack, PL Impfstoff gegen reduziertes Antigen, kombinierter Diphtherie-, Tetanus- und azellulärer Keuchhusten-Impfstoff, adsorbiert (Boostrix®) Ein Leitfaden für seine Verwendung als Einzeldosis-Auffrischimpfung gegen Keuchhusten. BioDrugs 2013, 27, 75–81. [CrossRef] [PubMed]
111. McCormack, PL Kombinierter Diphtherie-, Tetanus- und azellulärer Keuchhusten-Impfstoff mit reduziertem Antigen, adsorbiert (Boostrix®): Ein Überblick über seine Eigenschaften und Verwendung als Einzeldosis-Booster-Immunisierung. Drogen 2012, 72, 1765–1791. [CrossRef] [PubMed]
112. Gao, F.-X.; Wu, R.-X.; Shen, M.-Y.; Huang, J.-J.; Li, T.-T.; Hu, C.; Luo, F.-Y.; Song, S.-Y.; Mu, S.; Hao, Y.-N. Erweitertes SARS-CoV-2 Die RBD-Boosterimpfung induziert bei Mäusen eine humorale und zelluläre Immuntoleranz. Iscience 2022, 25, 105479. [CrossRef]
113. Chung, AW; Ghebremichael, M.; Robinson, H.; Brown, E.; Choi, ich.; Lane, S.; Dugast, A.-S.; Schoen, MK; Rolland, M.; Suscovich, TJ Polyfunktionale Fc-Effektorprofile, die durch die Auswahl der IgG-Unterklassen vermittelt werden, unterscheiden RV144- und VAX003-Impfstoffe. Wissenschaft. Übers. Med. 2014, 6, 228ra238. [CrossRef]
114. Karnasuta, C.; Akapirat, S.; Madnote, S.; Savadsuk, H.; Puangkaew, J.; Rittiroongrad, S.; Rerks-Ngarm, S.; Nitayaphan, S.; Pitisuttithum, P.; Kaewkungwal, J. Vergleich der durch die Impfschemata RV144, VAX003 und VAX004 induzierten Antikörperreaktionen. AIDS Res. Summen. Retrovir. 2017, 33, 410–423. [CrossRef]
115. Dobaño, C.; Quelhas, D.; Quintó, L.; Puyol, L.; Serra-Casas, E.; Bürgermeister, A.; Nhampossa, T.; Macete, E.; Aide, P.; Mandomando, I. Altersabhängige Reaktionen der IgG-Subklasse auf Plasmodium falciparum EBA-175 sind unterschiedlich mit der Inzidenz von Malaria bei mosambikanischen Kindern verbunden. Klin. Impfstoffimmunol. 2012, 19, 157–166. [CrossRef] [PubMed]
116. Eisenhut, M. Die Immunität gegen Blutstadien von Plasmodium falciparum hängt von einem spezifischen Muster der Immunglobulin-Unterklasse ab Reaktionen auf mehrere Antigene im Blutstadium. Med. Hypothesen 2007, 69, 804–808. [CrossRef] [PubMed]
117. Mewono, L.; Maya, DWM; Matsiegui, P.-B.; Agnandji, ST; Kendjo, E.; Barondi, F.; Issifou, S.; Kremsner, PG; Mavoungou, E. Interleukin-21 ist mit IgG1- und IgG3-Antikörpern gegen das Erythrozyten-bindende Antigen-175-Peptid 4 von Plasmodium falciparum bei gabunischen Kindern mit akuter Falciparum-Malaria assoziiert. EUR. Cytokine Netw. 2008, 19, 30–36. [PubMed]
118. Oeuvray, C.; Bouharoun-Tayoun, H.; Gras-Masse, H.; Bottius, E.; Kaidoh, T.; Aikawa, M.; Filgueira, M.-C.; Tartar, A.; Druilhe, P. Merozoiten-Oberflächenprotein-3: Ein Malariaprotein, das Antikörper induziert, die durch Zusammenarbeit mit Blutmonozyten die Abtötung von Plasmodium falciparum fördern. Blut 1994, 84, 1594–1602. [CrossRef]
119. Roussilhon, C.; Oeuvray, C.; Müller-Graf, C.; Groß, A.; Rogier, C.; Trape, J.-F.; Theisen, M.; Balde, A.; Pérignon, J.-L.; Druilhe, P. Der langfristige klinische Schutz vor Falciparum-Malaria ist stark mit IgG3-Antikörpern gegen Merozoiten-Oberflächenprotein 3 verbunden. PLoS Med. 2007, 4, e320. [CrossRef]
120. Stanisic, DI; Richards, JS; McCallum, FJ; Michon, P.; König, CL; Schöpflin, S.; Gilson, PR; Murphy, VJ; Anders, RF; Müller, I. Immunglobulin-G-Subklassen-spezifische Reaktionen gegen Plasmodium falciparum-Merozoiten-Antigene sind mit der Kontrolle von Parasitämie und dem Schutz vor symptomatischen Erkrankungen verbunden. Infizieren. Immun. 2009, 77, 1165–1174. [CrossRef]
121. Aucan, C.; Traoré, Y.; Groß, F.; Nacro, B.; Traoré-Leroux, T.; Fumoux, F.; Rihet, P. Hohe Immunglobulin G2 (IgG2)- und niedrige IgG4-Spiegel werden mit einer menschlichen Resistenz gegen Plasmodium falciparum-Malaria in Verbindung gebracht. Infizieren. Immun. 2000, 68, 1252–1258. [CrossRef]
122. Groux, H.; Gysin, J. Opsonisierung als Effektormechanismus beim Schutz des Menschen vor asexuellen Blutstadien von Plasmodium falciparum: Funktionelle Rolle von IgG-Unterklassen. Res. Immunol. 1990, 141, 529–542. [CrossRef]
123. Isa, MB; Martínez, L.; Giordano, M.; Passeggi, C.; de Wolff, MC; Nates, S. Vergleich der durch das Masernvirus induzierten Immunglobulin-G-Subklassenprofile bei geimpften und natürlich infizierten Personen. Klin. Impfstoffimmunol. 2002, 9, 693–697. [CrossRef]
124. Urban, M.; Winkler, T.; Landini, M.; Britt, W.; Mach, M. Epitopspezifische Verteilung von IgG-Unterklassen gegen Antigendomänen auf Glykoproteinen des humanen Cytomegalievirus. J. Infizieren. Dis. 1994, 169, 83–90. [CrossRef]
125. Diks, AM; Versteegen, P.; Teodosio, C.; Grönland, RJ; de Mooij, B.; Buisman, AM; Torres-Valle, A.; Pérez-Andrés, M.; Orfao, A.; Berber, GAM; et al. Alter und Hintergrund der Primärimpfung beeinflussen die Reaktion der Plasmazellen auf die Pertussis-Auffrischungsimpfung. Impfstoffe 2022, 10, 136. [CrossRef] [PubMed]
126. van der Lee, S.; Hendrikx, LH; Sanders, EAM; Berber, GAM; Buisman, AM Primärimmunisierungen gegen ganzzellige oder azelluläre Pertussis im Säuglingsalter bestimmen die zellulären Immunprofile bei Jugendlichen. Vorderseite. Immunol. 2018, 9, 51. [CrossRef] [PubMed]
127. Trampert, DC; Hubers, LM; van de Graaf, SF; Beuers, U. Zur Rolle von IgG4 bei entzündlichen Erkrankungen: Lehren für IgG4-bedingte Erkrankungen. Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basisdis. 2018, 1864, 1401–1409. [CrossRef] [PubMed]
128. Pajno, G.; Barberio, G.; De Luca, F.; Morabito, L.; Parmiani, S. Prävention neuer Sensibilisierungen bei asthmatischen Kindern, die durch spezifische Immuntherapie monosensibilisiert gegen Hausstaubmilben sind. Eine sechsjährige Folgestudie. Klin. Exp. Allergy 2001, 31, 1392–1397. [CrossRef] [PubMed]
129. Angioni, R.; Sanchez-Rodriguez, R.; Munari, F.; Bertoldi, N.; Arcidiacono, D.; Cavinato, S.; Marturano, D.; Zaramella, A.; Realdon, S.; Cattelan, A. Ein an Alter und Schweregrad angepasstes Zytokin-Profiling zeigt spezifische Signaturen bei COVID-19-Patienten. Zelltod-Dis. 2020, 11, 957. [CrossRef]
130. Della-Torre, E.; Campochiaro, C.; Cavalli, G.; De Luca, G.; Napolitano, A.; La Marca, S.; Boffini, N.; Da Prat, V.; Di Terlizzi, G.; Lanzillotta, M. Interleukin-6-Blockade mit Sarilumab bei schwerer COVID-19-Pneumonie mit systemischer Hyperinflammation: Eine offene Kohortenstudie. Ann. Rheum. Dis. 2020, 79, 1277–1285. [CrossRef]
131. Della-Torre, E.; Della-Torre, F.; Kusanovic, M.; Scotti, R.; Ramirez, GA; Dagna, L.; Tresoldi, M. Behandlung von COVID-19 mit Colchicin im kommunalen Gesundheitswesen. Klin. Immunol. 2020, 217, 108490. [CrossRef]
132. Della-Torre, E.; Lanzillotta, M.; Campochiaro, C.; Cavalli, G.; De Luca, G.; Tomelleri, A.; Boffini, N.; De Lorenzo, R.; Ruggeri, A.; Rovere-Querini, P. Atembeeinträchtigung sagt die Reaktion auf die IL-1- und IL-6-Blockade bei COVID-19-Patienten mit schwerer Lungenentzündung und Hyperentzündung voraus. Vorderseite. Immunol. 2021, 12, 675678. [CrossRef]

Machine Translated by Google

133. Peacock, TP; Brown, JC; Zhou, J.; Thakur, N.; Sukhova, K.; Newman, J.; Kugathasan, R.; Yan, AW; Furnon, W.; De Lorenzo, G. Der veränderte Eintrittsweg und die Antigendistanz der SARS-CoV-2-Omicron-Variante kartieren auf getrennte Domänen des Spike-Proteins. biorxiv 2022, 15, e0241955.
134. McMahan, K.; Giffin, V.; Tostanoski, LH; Chung, B.; Siamatu, M.; Suthar, MS; Halfmann, P.; Kawaoka, Y.; Piedra-Mora, C.; Jain, N. Reduzierte Pathogenität der SARS-CoV-2-Omicron-Variante bei Hamstern. Med 2022, 3, 262–268.e4. [CrossRef]
135. Willett, BJ; Grove, J.; MacLean, OA; Wilkie, C.; De Lorenzo, G.; Furnon, W.; Cantoni, D.; Scott, S.; Logan, N.; Ashraf, S. SARS-CoV-2 Omicron ist eine Immun-Escape-Variante mit einem veränderten Zelleintrittsweg. Nat. Mikrobiol. 2022, 7, 1161–1179. [CrossRef]
136. Shuai, H.; Chan, JF-W.; Nabe.; Chai, Y.; Yuen, TT-T.; Yin, F.; Huang, X.; Yoon, C.; Hu, J.-C.; Liu, H. Abgeschwächte Replikation und Pathogenität von SARS-CoV-2 B. 1.1. 529 Omikron. Natur 2022, 603, 693–699. [CrossRef] [PubMed]
137. Wolter, N.; Jassat, W.; Walaza, S.; Welch, R.; Moultrie, H.; Groome, M.; Amoako, DG; Everatt, J.; Bhiman, JN; Scheepers, C. Frühzeitige Beurteilung des klinischen Schweregrads der SARS-CoV-2-Omicron-Variante in Südafrika: Eine Datenverknüpfungsstudie. Lancet 2022, 399, 437–446. [CrossRef] [PubMed]
138. Gazit, S.; Schlezinger, R.; Perez, G.; Lotan, R.; Peretz, A.; Ben-Tov, A.; Herzel, E.; Alapi, H.; Cohen, D.; Muhsen, K. Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): natürlich erworbene Immunität versus impfinduzierte Immunität, Reinfektionen versus Durchbruchinfektionen: Eine retrospektive Kohortenstudie. Klin. Infizieren. Dis. 2022, 75, e545–e551. [CrossRef] [PubMed]
139. Shitrit, P.; Zuckerman, NS; Mor, O.; Gottesman, B.-S.; Chowers, M. Nosokomialer Ausbruch verursacht durch die SARS-CoV-2-Delta-Variante in einer hochgeimpften Bevölkerung, Israel, Juli 2021. Eurosurveillance 2021, 26, 2100822. [CrossRef] [PubMed]
140. Brosh-Nissimov, T.; Orenbuch-Harroch, E.; Chowers, M.; Elbaz, M.; Nesher, L.; Stein, M.; Maor, Y.; Cohen, R.; Hussein, K.; Weinberger, M. Durchbruch beim Impfstoff BNT162b2: Klinische Merkmale von 152 vollständig geimpften hospitalisierten COVID-19-Patienten in Israel. Klin. Mikrobiol. Infizieren. 2021, 27, 1652–1657. [CrossRef]
141. Nordström, P.; Ballin, M.; Nordström, A. Infektions-, Krankenhausaufenthalts- und Todesrisiko bis zu 9 Monate nach einer zweiten Dosis des COVID-19-Impfstoffs: Eine retrospektive Gesamtbevölkerungskohortenstudie in Schweden. Lancet 2022, 399, 814–823. [CrossRef]
142. Liu, J.; Wang, J.; Xu, J.; Xia, H.; Wang, Y.; Zhang, C.; Chen, W.; Zhang, H.; Liu, Q.; Zhu, R. Umfangreiche Untersuchungen ergeben konsistente pathophysiologische Veränderungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen. Zellentdeckung. 2021, 7, 99. [CrossRef]
143. Ivanova, EN; Devlin, JC; Buus, TB; Koide, A.; Shwetar, J.; Cornelius, A.; Samanovic, MI; Herrera, A.; Mimitou, EP; Zhang, C. Der SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoff löst eine starke adaptive Immunantwort aus, wenn keine IFN-vermittelte Entzündung auftritt, die bei COVID-19 beobachtet wird. MedRxiv 2021. [CrossRef]
144. Seneff, S.; Nah, G.; Kyriakopoulos, AM; McCullough, PA Angeborene Immunsuppression durch SARS-CoV-2-mRNA-Impfungen: Die Rolle von G-Quadruplexen, Exosomen und MicroRNAs. Lebensmittelchem. Toxicol. 2022, 164, 113008. [CrossRef]
145. Zhou, Y.; Zhang, Y.; Moorman, JP; Yao, ZQ; Jia, ZS Virus (Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-B-Virus, HIV) Persistenz und Immunität Homöostase. Immunologie 2014, 143, 319–330. [CrossRef] [PubMed]
146. Tsumiyama, K.; Miyazaki, Y.; Shiozawa, S. Selbstorganisierte Kritikalitätstheorie der Autoimmunität. PLoS ONE 2009, 4, e8382. [CrossRef] [PubMed]
147. Shiozawa, S. Ursache des systemischen Lupus erythematodes: Eine neuartige selbstorganisierte Kritikalitätstheorie der Autoimmunität. Experte Rev. Clin. Immunol. 2011, 7, 715–717. [CrossRef] [PubMed]
148. Gadi, SR; Brunker, PA; Al-Samkari, H.; Sykes, DB; Saff, RR; Lo, J.; Bendapudi, P.; Blatt, DE; Leaf, RK Schwere autoimmune hämolytische Anämie nach Erhalt des SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffs. Transfusion 2021, 61, 3267–3271. [CrossRef] [PubMed]
149. Bril, F.; Al Diffalha, S.; Dean, M.; Fettig, DM Autoimmunhepatitis entwickelt sich nach Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) Impfstoff: Kausalität oder Unfall? J. Hepatol. 2021, 75, 222–224. [CrossRef]
150. Watad, A.; De Marco, G.; Mahajna, H.; Druyan, A.; Eltity, M.; Hijazi, N.; Haddad, A.; Elias, M.; Zisman, D.; Naffaa, ICH Immunvermittelte Krankheitsschübe oder neu aufgetretene Krankheiten bei 27 Probanden nach mRNA/DNA-SARS-CoV-2-Impfung. Impfstoffe 2021, 9, 435. [CrossRef]
151. Portugiesisch, AJ; Sunga, C.; Kruse-Jarres, R.; Gernsheimer, T.; Abkowitz, J. Autoimmun- und Komplement-vermittelte Hämatologie Wiederauftreten des Zustands nach der SARS-CoV-2-Impfung. Blutadv. 2021, 5, 2794–2798. [CrossRef]
152. Ghielmetti, M.; Schaufelberger, HD; Mieli-Vergani, G.; Cerny, A.; Dayer, E.; Vergani, D.; Beretta-Piccoli, BT Akute Autoimmunerkrankung wie Hepatitis mit atypischem anti-mitochondrialem Antikörper nach mRNA-COVID-19-Impfung: Eine neuartige klinische Entität? J. Autoimmun. 2021, 123, 102706. [CrossRef]
153. Vuille-Lessard, É.; Montani, M.; Bosch, J.; Semmo, N. Autoimmunhepatitis, ausgelöst durch SARS-CoV-2-Impfung. J. Autoimmun. 2021, 123, 102710. [CrossRef]
154. Chamling, B.; Vehof, V.; Drakos, S.; Weil, M.; Stalling, P.; Vahlhaus, C.; Müller, P.; Bietenbeck, M.; Reinecke, H.; Meier, C. Auftreten einer akuten infarktähnlichen Myokarditis nach COVID-19-Impfung: Nur ein zufälliger Zufall oder doch eine impfassoziierte Autoimmunmyokarditis? Klin. Res. Cardiol. 2021, 110, 1850–1854. [CrossRef]
155. Clayton-Chubb, D.; Schneider, D.; Freeman, E.; Kemp, W.; Roberts, S. Kommentar zum Brief von Bril F et al. „Autoimmunhepatitis, die sich nach der Impfung gegen die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) entwickelt: Kausalität oder Unfall?“ J. Hepatol. 2021, 75, 1249–1250. [CrossRef] [PubMed]
156. Minocha, PK; Besser, D.; Singh, RK; Hoque, T. Wiederauftreten einer akuten Myokarditis, zeitlich verbunden mit dem Erhalt der mRNA Impfstoff gegen die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei einem männlichen Jugendlichen. J. Pädiatr. 2021, 238, 321–323. [CrossRef] [PubMed]

Machine Translated by Google

157. Elrashdy, F.; Tambuwala, MM; Hassan, SS; Adadi, P.; Seyran, M.; Abd El-Aziz, TM; Rezaei, N.; Lal, A.; Aljabali, AA; Kandimalla, R. Autoimmunitätswurzeln der thrombotischen Ereignisse nach der COVID-19-Impfung. Autoimmun. Rev. 2021, 20, 102941. [CrossRef]
158. Garrido, I.; Lopes, S.; Simões, MS; Liberal, R.; Lopes, J.; Carneiro, F.; Macedo, G. Autoimmunhepatitis nach COVID-19 Impfstoff – mehr als ein Zufall. J. Autoimmun. 2021, 125, 102741. [CrossRef] [PubMed]
159. Chen, Y.; Xu, Z.; Wang, P.; Li, XM; Shuai, ZW; Ja, DQ; Pan, HF Neu auftretende Autoimmunphänomene nach der COVID-19-Impfung. Immunologie 2022, 165, 386–401. [CrossRef]
160. Fatima, Z.; Reece, BR; Moore, JS; Means, RT, Jr. Autoimmunhämolytische Anämie nach mRNA-COVID-Impfung. J. Investig. Med. High Impact Case Rep. 2022, 10, 23247096211073258. [CrossRef]
161. Mahroum, N.; Lavine, N.; Ohayon, A.; Seida, R.; Alrais, M.; Zoubi, M.; Bragazzi, NL COVID-19-Impfstoffe und die Rate unerwünschter Autoimmunereignisse: Erkenntnisse aus einer Literaturrecherche. Vorderseite. Immunol. 2022, 13, 872683. [CrossRef]
162. Finsterer, J. Neurologische Nebenwirkungen von SARS-CoV-2-Impfungen. Acta Neurol. Scan. 2022, 145, 5–9. [CrossRef]
163. Garg, RK; Paliwal, VK Spektrum neurologischer Komplikationen nach einer COVID-19-Impfung. Neurol. Wissenschaft. 2022, 43, 3–40. [CrossRef]
164. Kaulen, LD; Doubrovinskaia, S.; Mooshage, C.; Jordan, B.; Purrucker, J.; Haubner, C.; Seliger, C.; Lorenz, HM; Nagel, S.; Wildemann, B. Neurologische Autoimmunerkrankungen nach Impfungen gegen SARS-CoV-2: Eine Fallserie. EUR. J. Neurol. 2022, 29, 555–563. [CrossRef]
165. Kwon, H.; Kim, T. Autoimmunenzephalitis nach ChAdOx1-S SARS-CoV-2-Impfung. Neurol. Wissenschaft. 2022, 43, 1487–1489. [CrossRef] [PubMed]
166. Ruggeri, R.; Giovanellla, L.; Campennì, A. Der SARS-CoV-2-Impfstoff kann eine Autoimmunität der Schilddrüse auslösen: Erfahrungen aus dem wirklichen Leben und Überprüfung der Literatur. J. Endocrinol. Investig. 2022, 45, 2283–2289. [CrossRef] [PubMed]

Haftungsausschluss/Hinweis des Herausgebers: Die in allen Veröffentlichungen enthaltenen Aussagen, Meinungen und Daten sind ausschließlich die der einzelnen Autoren und Mitwirkenden und nicht die von MDPI und/oder der Herausgeber. MDPI und/oder der/die Herausgeber lehnen jede Verantwortung für Personen- oder Sachschäden ab, die sich aus Ideen, Methoden, Anweisungen oder Produkten ergeben, auf die im Inhalt Bezug genommen wird.