

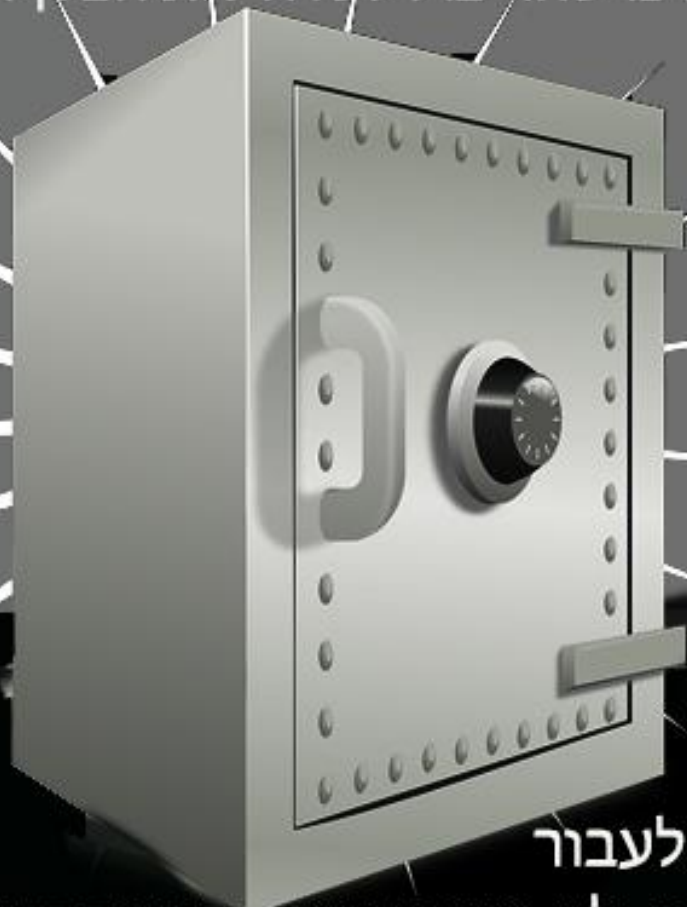
לשקר אין רגליים: האם המטרה מקדשת את כל האמצעים ?



אלה נווה, ביולוגית B.A. ואפיזמיולוגית (סביבתית) MPH

תודה מיוחדת לצוות המדעי של המתעדות - ועדת החקירה האזרחית בניהול של לימור פרידא,
לד"ר יפה שיר רז, לקרן רובין ולשורת חוקרים עצמאיים שנשארו מאחורי הקלעים

במדינת "קייזר", בנקים חדשים נפתחו.
מנהלי הבנק ביקשו מלקוחות לשמור
מיליוני דולרים בכספות שלהם.
המדינה והמפקחים על הבנקים אמרו
שהשימוש "בטוח" ושלא מוכר מנגנון
שבו מישהו יכול לשדוד את הכסף.



הרי כדי לשדוד את מיליוני הדולרים, פורצים יצטרכו גם לעבור
דלת נעולה, וגם לפצח את הקוד של הכספת. זה להנחתם, לא משהו שיש דרך שהם מכירים שיקרה.

במספר ערים ומדינות,
בבנקים השונים של "קייזר"
מתוך הכספות שישבו בחדרים
הנעולים היטב - נעלמו מאות מיליוני
דולרים.



אבל המפקחים על הבנקים, עדיין אמרו, שזה לא יכול להיות שמישהו הגיע לכספות
ולא הציגו לציבור בדיקות שנדרשות כדי להבין, כיצד הדבר קרה.



עובדות לגבי חיסונים נגד קורונה, המבוססים על רנ"א שליח (mRNA)

1. האם מדובר בטכנולוגיה חדשה לחלוטין?

לא.

רנ"א שליח (mRNA) הוטא את הקוד ליצירת חלבון מתאים, התגלה ב-1961 והיטול ליצור תרופות בעזרתו תוארה כבר ב-1989-90, מאז ועד היום פורסמו עשרות מחקרים בנושא, מה שאפשר פיתוח מאגן של חיסון נגד ה-19 COVID.

מה שבלם את הטכנולוגיה הזו מלהפוך לחבת היקף, עד כה, הוא בעיקר הקושי הלאיסטי המדויק עקב שרשרת הקירור, במקרה זה הקפאה עמוקה.

2. כיצד פועל חיסון זה?

על כך יש דע רב.

ב"קו הראשון" של מערכת החיסון, נמצאים תאים המכונים "תאים מציגי אנטיגנים",

ה-mRNA נכנס לתאים הללו, נקשר לריבוזום (שהוא האיבר בתא האחראי ליצור חלבון על פני תבנית ה-mRNA), ועובר תרגום לחלבון מסוים של נגיף הקורונה המכונה חלבון הספיין.

חלבון זה נבחר כמסרה לחיסון כיון שזהו החלבון שבעזרתו הנגיף חודר לתא, ונכנס שלו למערכת הידבקות.

חלבון הספיין שמצוץ בגוף של מקבל החיסון, מפעיל את כל זרועות מערכת החיסון, ויצרים תגובה חיסונית חזקה.

לצורך ההשוואה חיסונים inactivated ("מומטים") מודרניים, הם כרוכים חיסונים חלקיקים, מסוגרים, ולכן נזקקים לחוסף לצורך הפעלה יעילה של מערכת החיסון. התגובה החיסונית המצטיינת שמשרים חיסון ה-mRNA מייצרת את השימוש בתוספים הללו.

מולקולת ה-mRNA אינה חודרת לגרעין, ואינה יכולה להשתלב או לשנות את ה-DNA שבתוכו. למעשה, בגוף האנושי אין אנזים המסוגל להפוך RNA ל-DNA.

חיסון ה-mRNA הינם חיסונים האורמים להפעלה טובה של מערכת חיסון, על כל זרועותיה, החמה לסילתם של חיסונים חיים מוחלשים.

בניגוד לחיסונים "מומטים" לא נעשה שימוש בווירוס חי בתהליך יצור החיסון מאחר שזהו mRNA סינתטי. תהליך זה הינו בטוח מאוד והחיסון סהר ביוזר.

יתרון מספיק של חיסונים אלה הוא הגמישות הרבה, במידה ונדרש שינוי בעקבות מוטציה או הופעה של זן שונה, ניתן במהירות יחסית להתאים את החיסון לזן החדש.

3. האם חיסוני ה-mRNA עלולים להשפיע על המטען הגנטי של המאכסן?

לא!

mRNA אינו חודר או מתחבר לחומר הגנטי התא, ואינו נשאר בגוף, אלא מהווה מעין הוראה זמנית לייצר חלבון, במקרה של חיסון mRNA ל-19 COVID-חלבון הספיין.

הוראה זו היא אחת מתוך 5000 בדקה הקיימות בכל תא במיקרו, ועוברת פירוק תוך זמן קצר כך שניתן לדמותה ל"סטור" בפייסבוק / באינסטגרם, המופיע לזמן קצר, רק כדי להעלים תוך זמן קצר אחר שמילא את תפקידו.

4. מה ידוע לגבי בטיחות החיסון?

קיים מידע רב.

היות שהטכנולוגיה נחקרת כבר עשרות שנים, קיים מידע רב לגבי בטיחות שיטות חיסון זו כנגד מגוון מחוללים וכן סרטן.

תוארו תופעות לוואי מקומיות וכלליות – חם, כאב שרירים, חולשה,

מאמר שסקר את נתוני הבטיחות במבוארים בחיסוני mRNA כנגד COVID-19 הראה כי תופעות הלוואי הנפוצות ביותר במבוארים מעל גיל 18 שנים הינן מקומיות, תוך 7 ימים מקבלת החיסון, ונפוצות יותר לאחר המנה השנייה, ברוך בדראה קלה-בינונית, לא דורשו תופעות לוואי מקומיות בדראה חמורה.

על המידע שפורסם על ידי רשות התרופות הבריטית ותופעות הלוואי שדווחו לאחר מתן חיסון פיזור:

- נפוצות מאד ($\leq 1/10$) כאב ראש, כאב שרירים, כאב פרקים, חולשה, חם, כאב במקום ההזרקה
- נפוצות ($1/10 \leq \leq 1/100$) אדום ונפיחות במקום ההזרקה
- לא נפוצות ($1/100 \leq \leq 1/1,000$) - לימפאדנופתיה

מה הסיסי לחם לאחר החיסון של פיזור?

- בבני 18-55 17% אחרי המנה הראשונה והשנייה,
- בבני 65-85: 0% אחרי המנה הראשונה ו-8% אחרי המנה השנייה.
- בכל המקרים המדווחים החום היה נמוך או בינוני.

במחקרים השונים שבוצעו ניתנו עד כה 70,000 מנות חיסון, כך שהצטברו נתוני בטיחות רבים שסרטן פורסמו במלואם. עד כה לא נראה כי יש ראיות לבעיית בטיחות משמעותית.

נעדן כאשר יתפרסמו תוצאות המחקרים הללו הצפויים להתפרסם ב-10 בדצמבר.

חשוב לציין כי ניסוי תופעות הלוואי במחקר שלב 3 נעשה על ידי ועדות עצמאיות שאינן קשורות ליצרניות החיסונים וכל הנתונים יבדקו על ידי רשויות הבריאות לקראת אישור השינוק הראשוני.

האם חיסוני מרנ"א עלולים להשפיע על המטען הגנטי של המאכסן? "לא, מרנ"א אינו חודר או מתחבר לחומר הגנטי התאי..."
הוראה זו...עוברת פירוק תוך זמן קצר כך שניתן לדמותה לסטורי בפייסבוק/ אינסטגרם

gov.il > חדשות > משרד הבריאות > קורונה > עדכונים > אמת: החיסון לקורונה בטוח, יעיל ומציל חיים

חדשות

אמת: החיסון לקורונה בטוח, יעיל ומציל חיים

נושא משני: עדכונים, משרד הבריאות, פייק ניז קורונה

נושא: קורונה

תאריך פרסום: 19.12.2021

During its review period, the other Party may provide input, make factual corrections, and request the deletion of any reference to the other Party's Confidential Information from the proposed disclosure or publication. All disclosures and publications must expressly acknowledge the other Party, unless such Party objects to such acknowledgment. To the extent the Parties cannot resolve disputes regarding publications they shall escalate such matters to a good faith discussion between PFIZER's [REDACTED] and Sharon Alroy-Preis, MD, MPH, MBA.



לתת לגורם אינטרסנט שיקול דעת לגבי פרסומים – לא
אתי ולא מקובל בשום קנה מידה מדעי

ה. העצמאות האקדמית של החוקר

חלק משמעותי של המחקר הרפואי מתבצע כיום במימון ישיר של חברות מסחריות. לצורת מימון זו יש פוטנציאל מסוכן להטיה של תוצאות המחקר בהתאם לאינטרסים הכלכליים של מממן המחקר. כדי לשמור על העצמאות האקדמית של המחקר הרפואי ועל מעמדו בעיני הציבור הרחב, הוציא לאחרונה איגוד העורכים של העיתונים הביר רפואיים (ICMJE) הוראות מחמירות, ולפיהן על החוקרים להימנע מחתימה על חווי מחקר שבהם מתקיימת הגבלה כלשהי המתייחסת לחופש המוחלט שיש לחוקרים בניהול המחקר.

על פי ההוראות החדשות, על כל חוקר הפונה לעיתון בבקשה לפרסם את המחקר להצהיר כי הייתה לו גישה מלאה לכל המידע שנאסף במחקר; כי נשמרה לו היכולת לעבד את המידע שנאסף באופן עצמאי; כי היה לו חופש מלא בכתיבת המאמר ובפרסומו, גם אם תוצאותיו אינן ממלאות את ציפיותיו של המממן, וכי הוא נושא באחריות אישית לנכונות המידע המתפרסם. עוד נדרש החוקר הראשי לפרט מה היה חלקו, אם היה כזה, של מממן המחקר בהליכים אלו.

הצהרה זו של החוקר בדבר החופש האקדמי המלא נדרשת עתה באופן שגרתי בכל מאמר המוגש לפרסום, יחד עם הצהרה בדבר ניגוד אינטרסים אפשרי, כמפורט לעיל.

כדי למנוע הסתרה מפני הציבור של מידע רפואי "שלילי" לגורם המממן את המחקר, החליטו עורכי העיתונים כי החל ביולי 2005 יידרש רישום מוקדם של כל ניסוי קליני כתנאי הכרחי לפרסומו בעתיד. הרישום ייעשה באתר דיגיטלי, הנגיש לציבור ללא כל תמורה. האתר יכיל, בין היתר, מידע הנוגע לזהות הממחלה העומדת ביסוד המחקר, למדיות הטיפול הגבדק, מטרותיו, היקפו וזהות הגורם המסחרי המממן את הניסוי.

כתובת האתר בארץ היא: www.clinicaltrials.gov.il

סרטון שודר לרופאים (פרופ' ממשרד הבריאות מומחית נגיפים) שודר בזום של "אגף הרפואה"

הבחירה

• בחירה בחיסון על בסיס mRNA

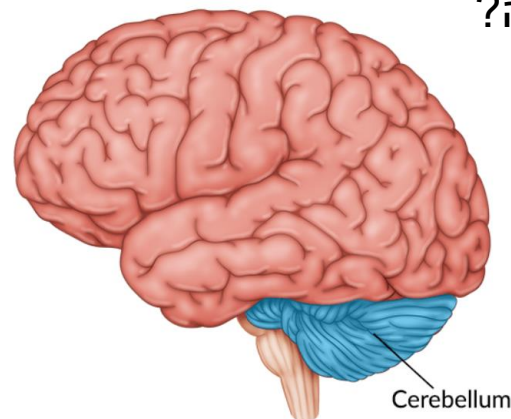
יתרונות:

- מיוצר בתהליכים של הנדסה גנטית ללא תרביות של תאים אאוקריוטיים
- מהווה בעצמו גם אדג'ובנט
- ניתן ליצר בקלות פורמולציות שונות לבדיקה ראשונית
- ניתן ליצר כמויות גדולות בזמן קצר
- ניתן לשנות בקלות יחסית כשהנגיף משתנה
- קיים מועמד טוב שפותח בגרמניה
- סיכוי טוב להיות ראשונים במרוץ החיסונים

החסרונות העיקריים:

- תרכיב חדשני שעדיין לא נוסה על בני אדם בהיקפים משמעותיים
- היעילות לא ידועה
- תופעות לוואי לא ידועות לטווח קצר וארוך
- מדובר בהימור כלכלי, אבל התנאים הפעם חלומיים.... הזדמנות שלא תחזור להפוך את סוג החיסונים הללו לחיסונים המובילים בכלל, להקים את התשתיות הטכנולוגיות הנדרשות ולהיות השולטים בשוק לעוד שנים רבות...

האם הכספת במח נפוצה?



Although cerebellum brain damage is relatively rare, its effects can be quite serious. Damage to the cerebellum can result in significant motor, visual, and cognitive changes. However, with the appropriate treatment, individuals may be able to recover affected functions.



מקרה של העובר של אינה : האם
קיבלה תרכיב הקורפוס קולוסום
במח של העובר לא מתפתח היטב-
נאלצת להפיל את העובר.

מקרים נוספים של עוברים שמגיעים
לידיעתי – דימומים במח, בצקות,
מומים שהרופאים מציינים שהם
"נדירים", סופם של העוברים, לידה
שקטה מחוסר ברירה.

מקרה של דנה : שני תאומים עוברים ברחם,
האם קיבלה תרכיב, המח הקטן, הצרבולום של
שני עוברים שונים הפסיק להתפתח. נאלצת
להפיל.

מקרה של א' : אחרי התרכיב ורטיגו, טנטון,
סחרחורות, איבדה תחושה זמנית בידיים
מקרה של י'- טנטון וכו'
מקרה של ע' : רעד לא רצוני, בעיות קואורדינציה
אטקסיה

פגיעה בצרבולום מוכרת לגרום לחוסר קואורדינציה,
איבוד קואורדינציית השריר, שינוי בתפקודי
תנועה, רעידות, עיכוב בתנועה, בעיות שיווי משקל,
ניסטיגמוס – בעיות בתנועת העין וכו'.

מקרים של שבצים,
פרכוסים, חסימות כלי דם
ALS מחלות ניווניות של המח
ועוד

מקרה אחר : חייל משוחרר לקה
בפרכוסים וכעבור שבועיים נפטר
מדום לב בשינה. בנתיחה נצפו
שינויים איסכמיים במח הקטן
(צרבולום).

ניסטיגמוס : אישה עם רקע סכרת,
אלרגיות וכו', ניסטיגמוס וסחרחורות.

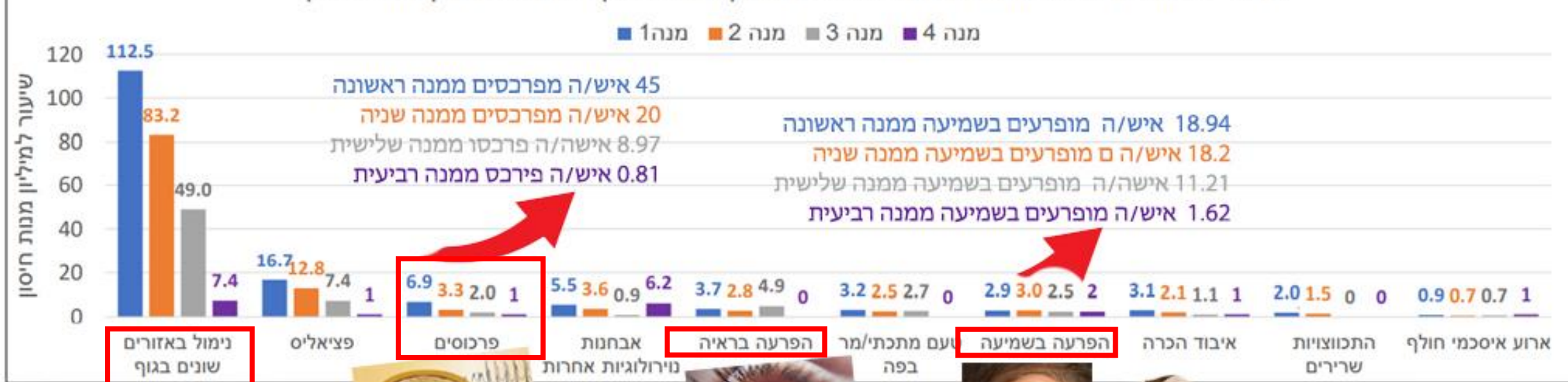


שיעור תופעות נוירולוגיות לפי מנה חיסון בתרכיב mRNA - פייזר



האם הכספת במח נפרצה?

שיעור הדיווחים על תופעות נוירולוגיות בסמיכות לקבלת החיסון - שיעור למיליון מנות חיסון



מספר מחוסנים מנה 1 – 6,533,078

מספר מחוסנים מנה 2 – 6,071,762

מספר מחוסנים מנה 3 – 4,486,220

מספר מחוסנים מנה 4 – 811,318



הסבר למונחים רפואיים:
נימול או נימלול - שינוי תחושה על פני העור כגון עיקצוץ, דגדוג או "נמלים".
פצאליס (Bell's palsy) - פגיעה חולפת בעצב הפנים.
הפרעה בשמיעה - איבוד שמיעה זמני או טינטון (רעש או זימזום באוזן)

תופעות שדווחו – גילאי 12-15

האם הכספת במח נפרצה?



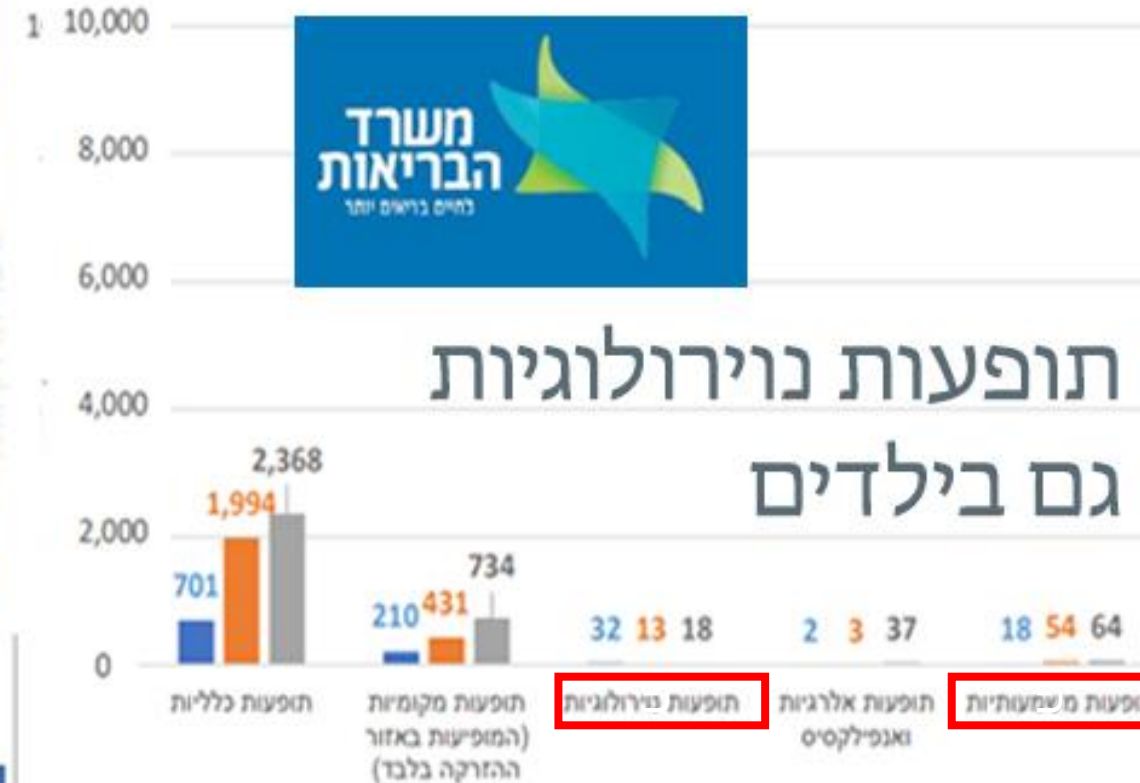
תופעות משמעותיות שדווחו גילאי 5-11

אשפוז / מיון / רופא מטפל	אבחנה	מנה	טווח הזמן מקבלת החיסון / לאשפוז / פניה למיון	החלטת ועדת רופאי ילדים
אשפוז	פרקוס טוני קלוני (ראשון בחיים)	1	4 שעות	לא ניתן לשלול קשר סיבתי לחיסון
אשפוז	הפרעת קצב (supraventricular tachycardia)	2	13 ימים	קשר סיבתי לחיסון בסבירות נמוכה מא
אשפוז	ארגמנת (purpura) ורמה נמוכה של טסיות דם – אימונית (ITP)	2	9 ימים	לא ניתן לשלול קשר סיבתי לחיסון
אשפוז	כאב בחזה	2	3 ימים	לא נמצא קשר סיבתי לחיסון
אשפוז	דלקת עור ושרירים (dermatomyositis)	2	21 ימים	לא ניתן לשלול קשר סיבתי לחיסון
אשפוז	דלקת קרום הלב (pericarditis)	2	14 ימים	קשר סיבתי אפשרי
אשפוז	ישנוניות/עייפות	1	2 ימים	לא נמצא קשר סיבתי לחיסון
אשפוז	פרקוס	1	20 דקות	לא ניתן לשלול קשר סיבתי לחיסון
אשפוז	סכרת נעורים (diabetes type 1)	2	25 ימים	לא נמצא קשר סיבתי לחיסון

סווג התופעות בסמיכות לקבלת החיסון שיעור למיליון מנות חיסון

שיעור למיליון מנות

מנה 1 מנה 2 מנה 3



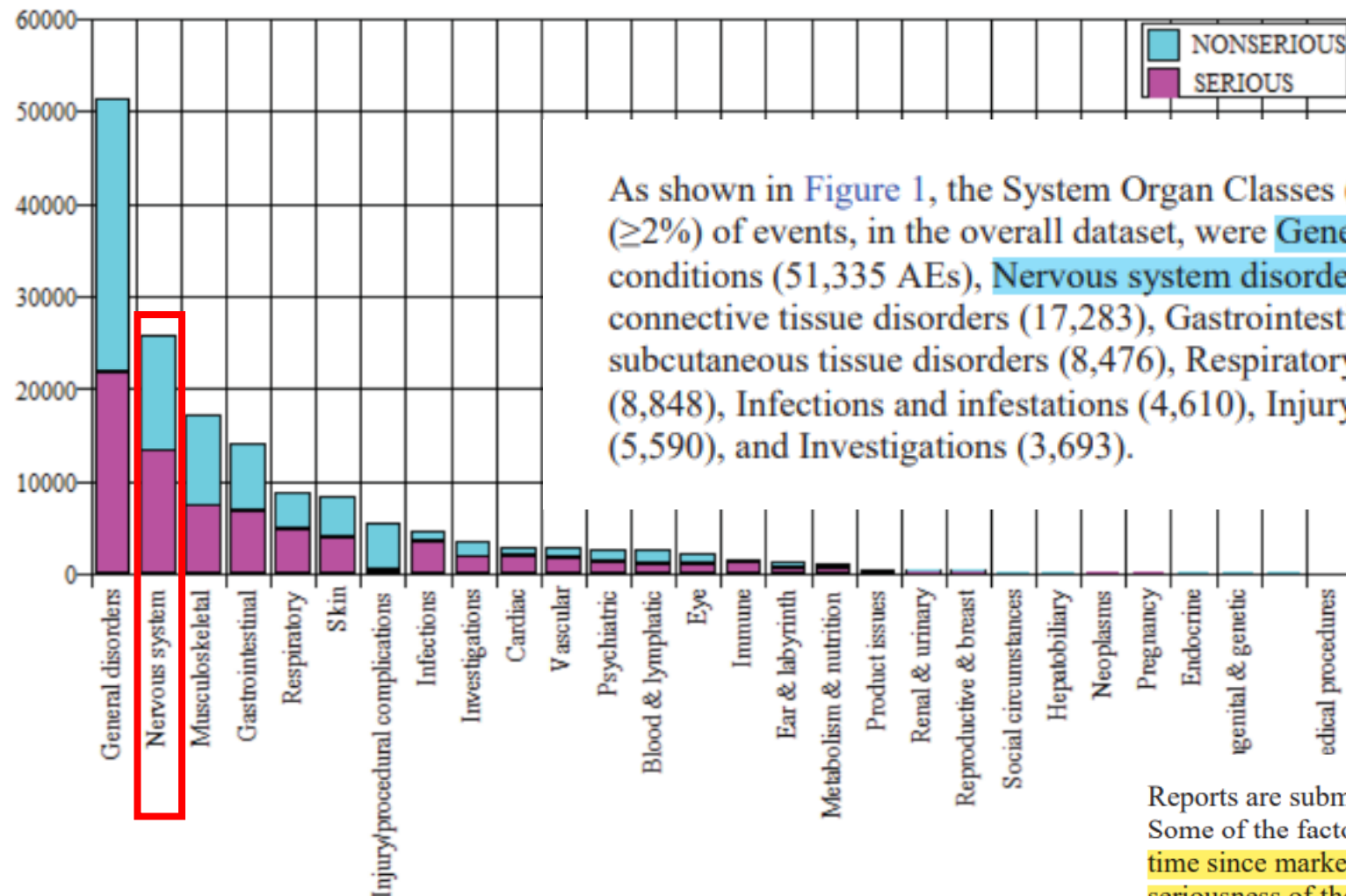
ועדת רופאי ילדים
בוחנת מקרים
משמעותיים
לאפשרות של קיום
קשר סיבתי לחיסון

מספר מחוסנים
בקבוצת הגיל 5-11:
מנה 1 – 328,941
מנה 2 – 236,868

מעודכן ל 31/05/2022

מקור: מצגת בטיחות החיסון משרד הבריאות

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Figure 1. Total Number of BNT162b2 AEs by System Organ Classes and Event Seriousness

מערכת העצבים: מתוך
הדו"ח של פייזר שהשתחרר
בארה"ב בהוראת בית
משפט- אירועים שפייזר
מתעדת עד 28.2.21

Reports are submitted voluntarily, and the magnitude of underreporting is unknown. Some of the factors that may influence whether an event is reported include: length of time since marketing, market share of the drug, publicity about a drug or an AE, seriousness of the reaction, regulatory actions, awareness by health professionals and consumers of adverse drug event reporting, and litigation.

Neurological AESIs (including demyelination)

Search criteria: Convulsions (SMQ) (Broad and Narrow) OR Demyelination (SMQ) (Broad and Narrow) OR PTs Ataxia; Cataplexy; Encephalopathy; Fibromyalgia; Intracranial pressure increased; Meningitis; Meningitis aseptic; Narcolepsy

אירועים "אדברס איבנטס" של ספשיאל אינטרסט

- Number of cases: 501 (1.2% of the total PM dataset), of which 365 medically confirmed and 136 non-medically confirmed.
- Country of incidence (≥ 9 cases): UK (157), US (68), Germany (49), Mexico (35), Italy (31), France (25), Spain (18), Poland (17), Netherlands and Israel (15 each), Sweden (9). The remaining 71 cases were from 22 different countries.
- Subjects' gender (n=478): female (328), male (150).
- Subjects' age group (n=478): Adult (329), Elderly (149);
- Number of relevant events: 542, of which 515 serious, 27 non-serious.
- Most frequently reported relevant PTs (>2 occurrences) included: Seizure (204), Epilepsy (83), Generalised tonic-clonic seizure (33), Guillain-Barre syndrome (24), Fibromyalgia and Trigeminal neuralgia (17 each), Febrile convulsion, (15), Status epilepticus (12), Aura and Myelitis transverse (11 each), Multiple sclerosis relapse and Optic neuritis (10 each), Petit mal epilepsy and Tonic convulsion (9 each), Ataxia (8), Encephalopathy and Tonic clonic movements (7 each), Foaming at mouth (5), Multiple sclerosis, Narcolepsy and Partial seizures (4 each), Bad sensation, Demyelination, Meningitis, Postictal state, Seizure like phenomena and Tongue biting (3 each);
- Relevant event onset latency (n = 423): Range from <24 hours to 48 days, median 1 day;
- Relevant events outcome: fatal (16), resolved/resolving (265), resolved with sequelae (13), not resolved (89) and unknown (161);

Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue

מערכת העצבים: מתוך
הדו"ח של פיזור שהשתחרר
בארה"ב בהוראת בית
משפט- אירועים שפיזור
מתעדת עד 28.2.21

החציון עומד על יום אחד,
עובדה מעניינת בהקשר של
מנגנונים

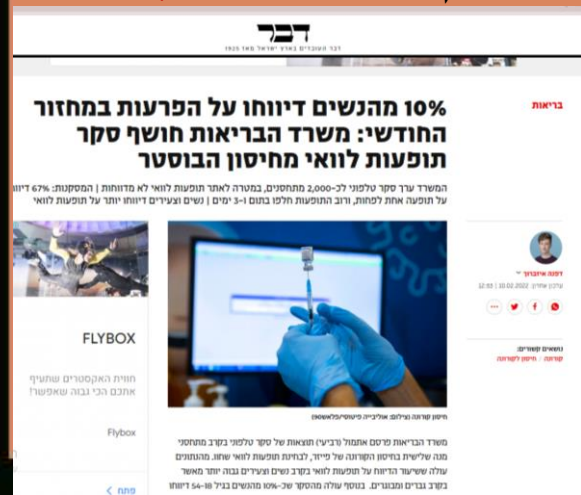
יש גם תינוק שנולד מפרכס

Benign familial neonatal convulsions are a **rare, autosomal-dominant form of neonatal epileptic syndrome. It can occur 1 week after birth**, and usually involves frequent episodes, but with a benign course. The diagnosis depends on family history and clinical feature

sensation; Basedow's disease; Basilar artery thrombosis; Basophilopenia; B-cell aplasia; Behcet's syndrome; Benign ethnic neutropenia; Benign familial neonatal convulsions; Benign familial pemphigus; Benign rolandic epilepsy; Beta-2 glycoprotein

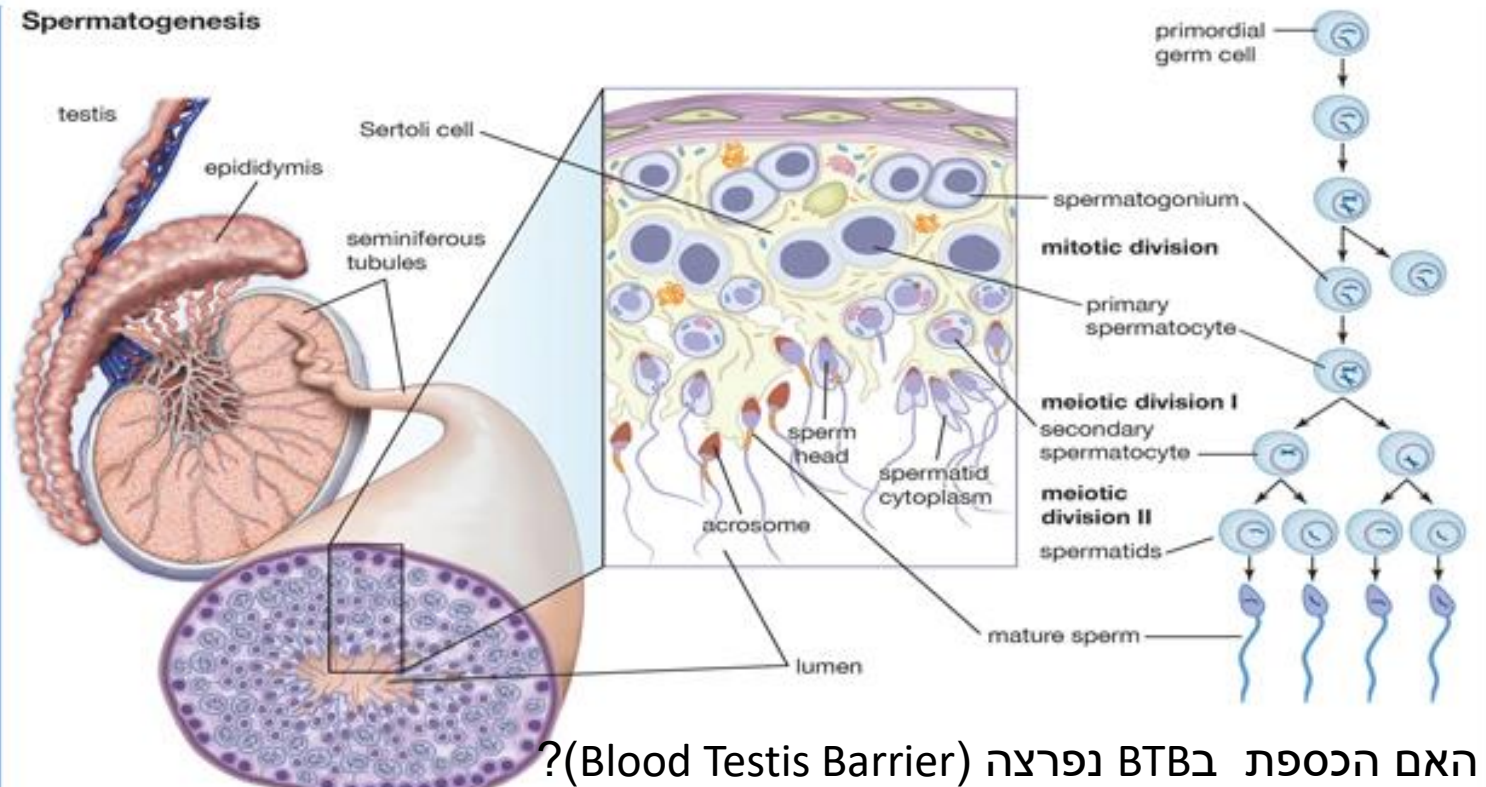


עשרות או מאות אלפים? לפי מצגת משרד הבריאות אחרי מנה שניה: 10/1,000,000 נשים – שינויים בווסת אחרי מנה שלישית: 17.6/1,000,000 נשים- שינויים בווסת - אבל בסקר טלפוני של משרד הבריאות, 10% מהנשים מדווחות אחרי מנת בוסטר על הפרעות במחזור שזה שקול **ללפחות 200,000**



נשים
אם
לא
יותר

Spermatogenesis



האם הכספת BTB נפרצה (Blood Testis Barrier)?

התמונה מבריטניקה

© 2013 Encyclopædia Britannica, Inc.

> Andrology. 2022 Jun 17. doi: 10.1111/andr.13209. Online ahead of print.

Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors

Itai Gat ^{1 2 3}, Alon Kedem ^{2 3 4}, Mich Micha Baum ⁶

Methods: 37 SD from three sperm banks that provided 220 samples, were included in that retrospective longitudinal multicenter cohort study. BNT162b2 vaccination included two doses, and vaccination completion was scheduled 7 days after the second dose. The study included four phases: T0 - pre-vaccination baseline control, which encompassed 1-2 initial samples per SD; T1, T2 and T3 - short, intermediate, and long terms evaluations, respectively. Each included 1-3 semen samples per donor provided 15-45, 75-120, and over 150 days after vaccination completion, respectively. The primary endpoints were semen parameters. Three statistical analyses were conducted: 1) generalized estimated equation model; 2) first sample and 3) samples' mean of each donor per period were compared to T0.

Results: Repetitive measurements revealed -15.4% sperm concentration decrease on T2 (CI -25.5%-3.9%, $p = 0.01$) leading to total motile count 22.1% reduction (CI -35% - -6.6%, $p = 0.007$)

ההשפעות השליליות (אדברס אפקטס) הפוטנציאליות של ננו חלקיקים על מערכת הרבייה.

בדצמבר 2018 במאמר בכתב עת, נכתב בתקציר:

"תשומת לב מיוחדת הופנתה לסיכונים הפוטנציאליים של ננו חלקיקים. מחקרים קודמים הראו שננו חלקיקים רבים מסוגלים לעבור גבולות ביולוגיים ספציפיים ולהשרות השפעות רעילות על איברים חיוניים כגון המח, הכבד והכליה. רק לאחרונה (מאמר מ-2018), תשומת לב הופנתה אל הרעילות של ננו-חומרים למערכת הרבייה. ננו-חלקיקים יכולים לעבור דרך מחסום דם-אשכים, דרך מחסום השליה, ומחסום אפיתל שמגן על רקמות הרבייה ולהצטבר באברי הרבייה.

הצטברות של ננו חלקיקים פוגעת באיברים (אשכים, אפידידים, שחלה, רחם) על ידי הרס תאי סטרולי, תאי לידיג, וג'רם סלס ויכולים לגרום לחוסר תפקוד באברי רבייה, שישפיע על איכות הזרע, כמותו, מורפולוגיה ותנועתיות או להפחית את מספר האאוציטים הבוגרים ולהפריע להתפתחות הראשונית והשניונית של הפוליקולה. בנוסף, ננו-חלקיקים יכולים להפריע לרמות של הורמונים מופרשים, ובכך לגרום שינויים בהתנהגות המינית

Wang R. Song B. et al. review (2018) "Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system" , *Int J Nanomedicine*, 11;13:8487-8506

חוסר אידון הורמונלי כתוצאה מחשיפה לננו-חלקיקים

וואנג ועמיתים מתארים : "השפעה על רמות הורמונים, כפי שהן בגברים...ננו חלקיקים יכולים לגרום גם לחוסר אידון של הורמוני מין בנשים. בנשים, הורמוני המין מתחזקים את המחזור החודשי, שהוא חיוני עבור מערכת הרבייה הנשי. חוסר אידון של ננו חלקיקים יכול להשפיע על הפוריות. החוקר קונג, דווח שננו חלקיקים העלו את הרמות בדם של ההורמון מגרה הזקי (ה-FSH) ושל הורמון ההצהבה ה-LH (שמיוצר על ידי יותרת המח ומגרה ביון), ורמות E2 ירדו בחולדות נקבות [38].

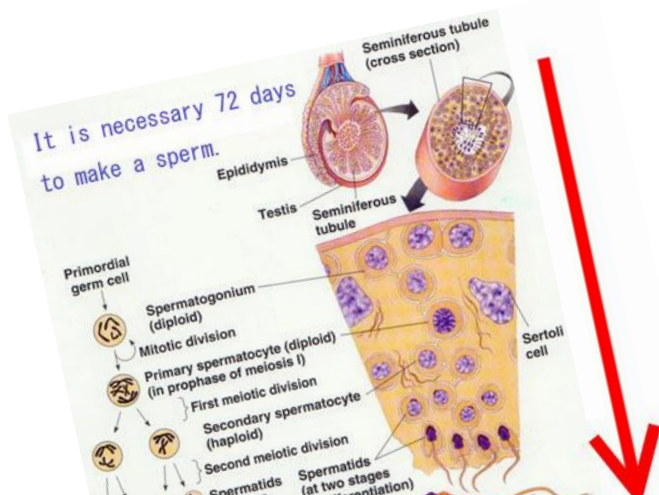
במחקר אחר, נמצא כי חשיפה לננו חלקיקים של טיטניום (TiO2 NP) - גרמה לעליה משמעותית ב E2 (ההורמון אסטרוידל שיש לו תפקיד מפתח בביון ושהוא האחראי על צמיחת רירית הרחם) ו-FSH והפחתה ב U, LH, P4 - ו-T "...

במאמר מובאת דוגמה של פוליאטילן גליקול-בלוק-פולי די-1 לקטיק אסיד - poly(ethylene glycol)-block-poly(d,l-lactic acid) (PEG-b-PLA) שהעלה את המשקל של יותרת המח בשל הפרמיה, גרם התרחבות כלי דם וגודש, שינויים בהורמון שמגיע מההיפתלמוס, ההורמון משחרר הגונדוטרופין (gonadotropin-releasing hormone GnRH), קונג'סטן, שינוי בהפרשת LH עקב גירוי היפותלמי ועלייה ברמות P4 בסרום. על כן, השינוי ברמות ההורמונים עשוי לערב תהליכים יותר מורכבים. בנוסף להפרשת הורמונים מבלוטות המין, ציר ההיפותלמוס-יותרת המח גם משחק תפקיד חשוב. נדרש מחקר נוסף כדי לגלות כיצד ננופרטיקלס משפיעים על הורמוני מין והמנגנונים בבסיס ההשפעה.

damage, and immunodeficiency						
Polymeric NP poly(ethylene glycol)- block-poly(lactide methyl ether (PeG- bPLA) (50 nm)	Wistar rats	Single dose (single i.v. injection)	20 or 40 mg/kg	Histopathological, body, and organ weights, vaginal opening, estrous cyclicity, hormone measurements	1. Regular estrous cycles ↓ 2. Pituitary weight ↑ 3. Hyperemia, vascular dilatation and congestion, altered course of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone-stimulated LH secretion 4. P4 serum ↑	Rollerova et al ²⁷

מה המדע ידע

התרכיב מעלה דלקתיות, דלקות מעלות
פרוסטגלנדינים....



NPs can cross biological barriers, including the barriers that protect reproductive tissue.²⁷ Several studies have demonstrated that various NPs can pass through the blood–testis barrier (BTB) and exert their toxic actions on spermatogenesis.²⁸ Regarding deposition and translocation, the ability of NPs to cross both the blood–brain barrier and the BTB is highly important.^{29,30} However, specific physical

[Ajdary M., Keyhanfar F. et al \(2021\) "Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system" *Journal of Reproductive Immunology* Vol: 148, November 2021](#)



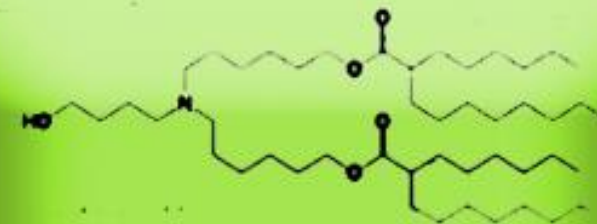
רשימת החשודים במסדר זיהוי



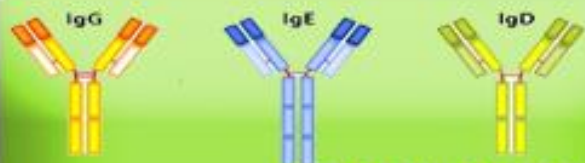
הננו-חלקיק היצירתי



ספייקי spike



ALC 0135 – 0135 י'סל



נוגדנים עצמיים
ומאים של מערכת החיסון



ALC 0159 – 0159 פג'י



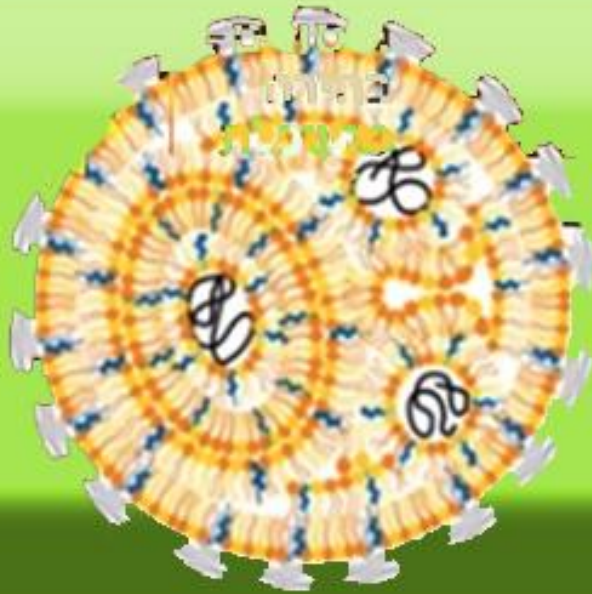
כולסטרול



DSPC – דספסיטו

הורמונים	דם או רכיבים בו
אגרגטים	טסיות (עמילואידים)
ציטוקינים	ועוד נעלמים
Interferone- γ	TNF- α

מטבוליטים של החומרים בתרכיב



החשוד : הוקטור כולו

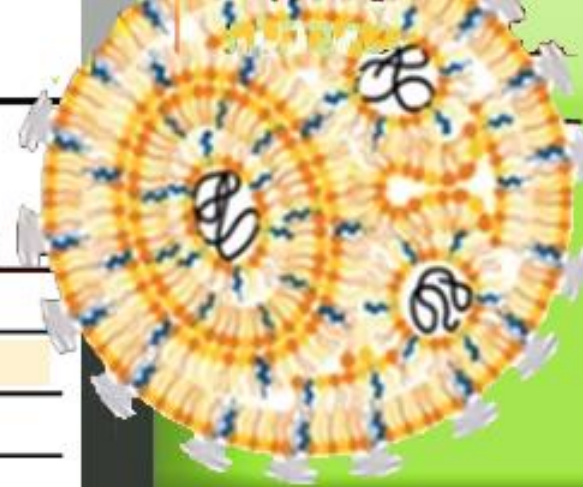
סיבה לחשדות: בשנים האחרונות מפותחות תרופות על בסיס NLP
בנוסף המחקר בעכברים מיפן והמחקר _____
של פיזר -אוסטרליה והמחקר של מודרנה

”ננו-חלקיקים שיש להם סירקולציה ארוכה כמו אלו שמעוטרים בפוליאמילן גליקול PEG על שטח הפנים שלהם, הוצעו בדרך לחזק את הבניסה למח דרך ה-BBB... על פי רוב, פחות מ-1% מהחומר המוזרק מגיע אל רקמת המח אחרי אדמיניסטרציה מערכתית”

A. S. Ricciardi, R. Bahal, et al. (2018) "In utero nanoparticle delivery for site-specific genome editing" Nat. Commun. 9, 2481 (2018)

Table 1. Biodistribution of H10 mRNA in Plasma and Tissue after IM Administration in Mice

Matrix	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-264\ h}$ (ng.hr/mL)		$t_{1/2}$ (h)
		Mean	SE	Mean	SE	
Bone marrow	2.0	3.35	1.87	NA		NC
Brain	8.0	0.429	0.0447	13.9	1.61	NR
Cecum	8.0	0.886	0.464	11.1	5.120	NC
Colon	8.0	1.11	0.501	13.5	5.51	NC
Distal lymph nodes	8.0	177.0	170.0	4,050	2,060	28.0
Heart	2.0	0.799	0.225	6.76	1.98	3.50
Ileum	2.0	3.54	2.60	22.6	10.8	5.42
Jejunum	2.0	0.330	0.120	5.24	0.931	8.24
Kidney	2.0	1.31	0.273	9.72	1.44	11.4
Liver	2.0	47.2	8.56	276	37.4	NC
Lung	2.0	1.82	0.555	12.7	2.92	16.0
Muscle (injection site)	2.0	5,680	2,870	95,100	20,000	18.8
Plasma	2.0	5.47	0.829	35.5	5.41	9.67
Proximal lymph nodes	8.0	2,120	1,970	38,600	22,000	25.4
Rectum	2.0	1.03	0.423	14.7	3.67	NR
Spleen	2.0	86.9	29.1	2,270	585	25.4
Stomach	2.0	0.626	0.121	11.6	1.32	12.7
Testes	8.0	2.37	1.03	36.6	11.8	NR



החשוד : הוקטור כולו

במחקר של חברת "מזדרנה" משנת 2017, שם נבחן השימוש בחיסון מרנ"א כנגד וירוסי שפעת H1N8 ו- H7N9, בו נעשה שימוש באותם ליפיד ננופארטיקלס כמו כאן (50 אחוז אינוניזבל ליפיד, 50 אחוז DSPC, וגם 38.5% כולסטרול, ולבסוף 1.5% פג ליפיד) – ניתן לחיות מעבדה "חיסון" מרנ"א שמקודד להמגלוטינין (HA) – חלבון של וירוס השפעת H1N8 או חלבון H7N9, נצפה ביטוי של מרנ"א לפי לוציפראז במח העכברים

Male CD-1 mice received 6 mg formulated H10 mRNA either IM or ID.r distributes from the injection site to systemic circulation through... the lymphatic system

Table 4-2. Mean concentration of radioactivity (sexes combined) in tissue and blood following a single IM dose of 50 µg mRNA/rat

Sample	Total Lipid Concentration (µg lipid equiv/g (or mL))						
	0.25 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Adipose tissue	0.057	0.100	0.126	0.128	0.093	0.084	0.181
Adrenal glands	0.27	1.48	2.72	2.89	6.80	13.77	18.21
Bladder	0.041	0.130	0.146	0.167	0.148	0.247	0.365
Bone (femur)	0.091	0.195	0.266	0.276	0.340	0.342	0.687
Bone marrow (femur)	0.48	0.96	1.24	1.24	1.84	2.49	3.77
Brain	0.045	0.100	0.138	0.115	0.073	0.069	0.068
Eyes	0.010	0.035	0.052	0.067	0.059	0.091	0.112
Heart	0.28	1.03	1.40	0.99	0.79	0.45	0.55
Injection site	128.3	393.8	311.2	338.0	212.8	194.9	164.9
Kidneys	0.39	1.16	2.05	0.92	0.59	0.43	0.42
Large intestine	0.013	0.048	0.09	0.29	0.65	1.10	1.34
Liver	0.74	4.62	10.97	16.55	26.54	19.24	24.29
Lung	0.49	1.21	1.83	1.50	1.15	1.04	1.09
Lymph node (mandibular)	0.064	0.189	0.290	0.408	0.534	0.554	0.727
Lymph node (mesenteric)	0.050	0.146	0.530	0.489	0.689	0.985	1.366
Muscle	0.021	0.061	0.084	0.103	0.096	0.095	0.192
Ovaries (females)	0.104	1.34	1.64	2.34	3.09	5.24	12.26
Pancreas	0.081	0.207	0.414	0.380	0.294	0.358	0.599
Pituitary gland	0.339	0.645	0.868	0.854	0.405	0.478	0.694
Prostate (males)	0.061	0.091	0.128	0.157	0.150	0.183	0.170
Salivary glands	0.084	0.193	0.255	0.220	0.135	0.170	0.264
Skin	0.013	0.208	0.159	0.145	0.119	0.157	0.253
Small intestine	0.030	0.221	0.476	0.879	1.279	1.302	1.472
Spinal cord	0.043	0.097	0.169	0.250	0.106	0.085	0.112
Spleen	0.33	2.47	7.73	10.30	22.09	20.08	23.35
Stomach	0.017	0.065	0.115	0.144	0.268	0.152	0.215
Testes (males)	0.031	0.042	0.079	0.129	0.146	0.304	0.320
Thymus	0.088	0.243	0.340	0.335	0.196	0.207	0.331
Thyroid	0.155	0.536	0.842	0.851	0.544	0.578	1.000
Uterus (females)	0.043	0.203	0.305	0.140	0.287	0.289	0.456
Whole blood	1.97	4.37	5.40	3.05	1.31	0.91	0.42
Plasma	3.96	8.13	8.90	6.50	2.36	1.78	0.81
Blood:plasma ratio	0.815	0.515	0.550	0.510	0.555	0.530	0.540



המחקרים של פיזר עצמה בחולדות
מראים שמדקר ליפיד מגיע לכבד, בלוטות
האדרנל, לרחם, לאשכים לשחלות ובמובן גם
למח.

Tissue distribution

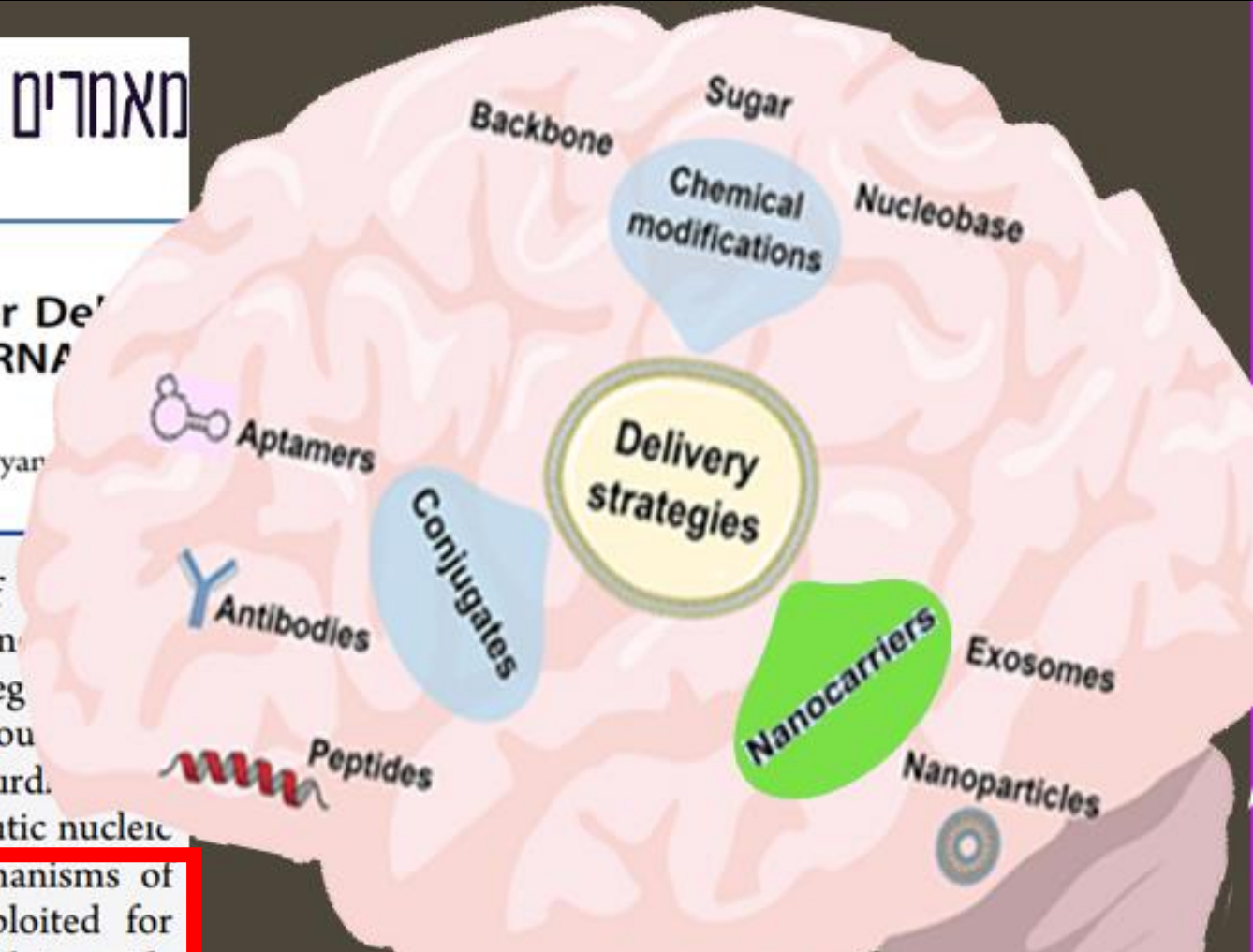
- The concentration of radioactive lipid marker reached the peak level in plasma (8.9 µg lipid eqv/mL) between 1 - 4 h post-dose and distribution mainly into liver, adrenal glands, spleen and ovaries over 48 h (Table 4-2). The concentration of radioactivity remained highest in injection site at all time-points.
- Concentrations were higher in plasma than in blood, with mean blood: plasma ratios of 0.5 - 0.6.

Advances in the Design of (Nano)Formulations for Delivery of Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA to the Central Nervous System

Monique C. P. Mendonça, Ayse Kont, Maria Rodriguez Aburto, John F. Cryan, and Caitriona M. O'Driscoll*

ABSTRACT: RNA-based therapeutics have emerged as one of powerful therapeutic options used for the modulation of gene expression and gene editing with the potential to treat neurodegenerative diseases. However, the delivery of nucleic acids to the central nervous system (CNS), in particular by the systemic route, remains a major hurdle. This review will focus on the strategies for systemic delivery of therapeutic nucleic acids designed to overcome these barriers. Pathways and mechanisms of transport across the blood–brain barrier which could be exploited for delivery are described, focusing in particular on smaller nucleic acids including antisense oligonucleotides (ASOs) and small interfering RNA (siRNA). Approaches used to enhance delivery including chemical modifications, nanocarrier systems, and target selection (cell-specific delivery) are critically analyzed. Learnings achieved from a comparison of the successes and failures reported for CNS delivery of ASOs versus siRNA will help identify opportunities for a wider range of nucleic acids and accelerate the development of RNA-based therapeutics.

KEYWORDS: antisense oligonucleotide, small interfering RNA, blood–brain barrier



Review

Breaking Barriers: Bioinspired Strategies for Targeted Neuronal Delivery to the Central Nervous System

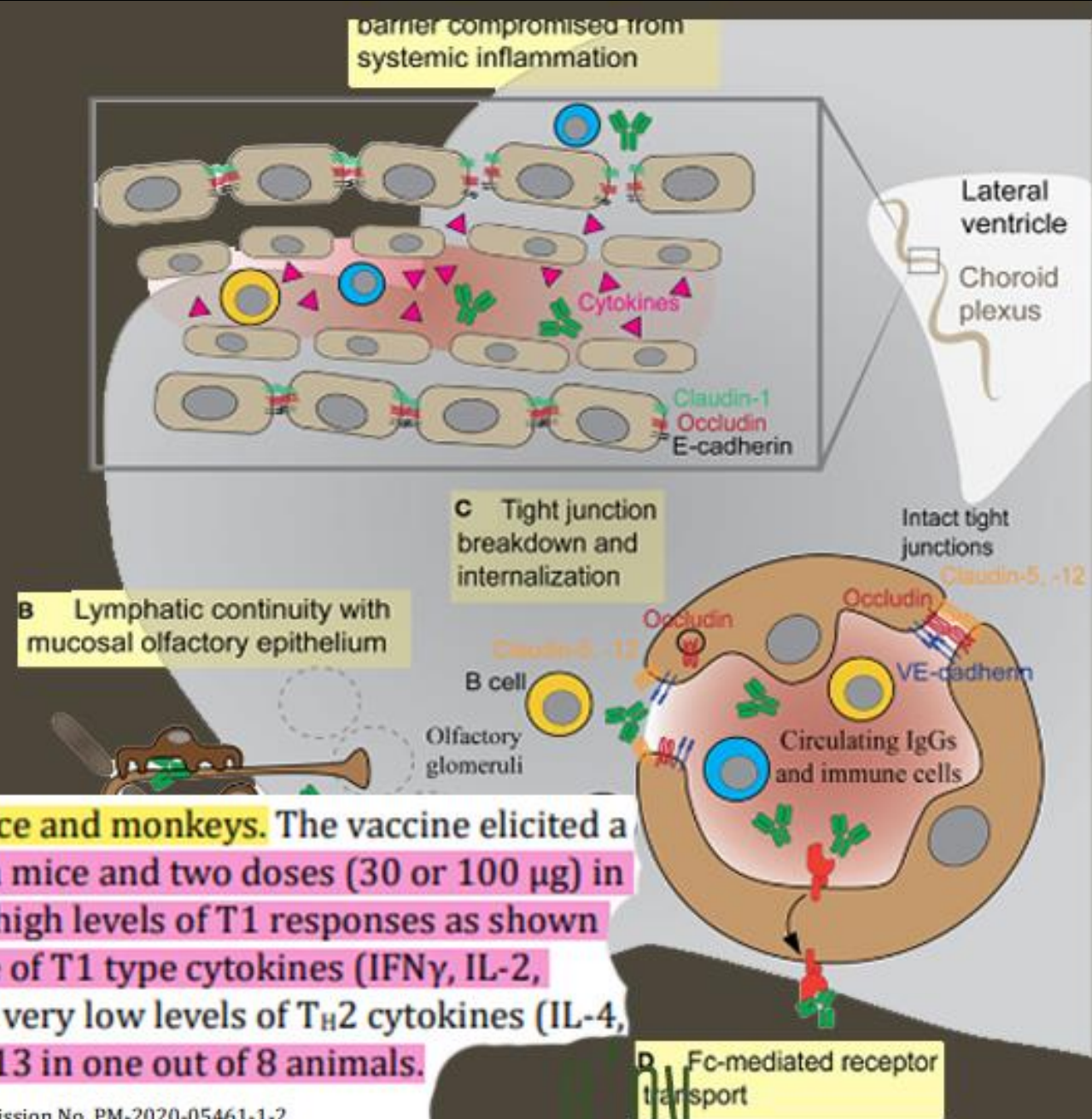
48. Vieira, D.B.; Gamarra, L.F. Getting into the brain: Liposome-based strategies for effective drug delivery across the blood–brain barrier. *Int. J. Nanomed.* **2016**, *11*, 5381–5414. [[CrossRef](#)]
49. Gurturk, Z.; Tezcaner, A.; Dalgic, A.D.; Korkmaz, S.; Keskin, D. Maltodextrin modified liposomes for drug delivery through the blood–brain barrier. *Medchemcomm* **2017**, *8*, 1337–1345. [[CrossRef](#)]
50. Dai, T.C.; Jiang, K.; Lu, W.Y. Liposomes and lipid disks traverse the BBB and BBTB as intact forms as revealed by two-step Forster resonance energy transfer imaging. *Acta Pharm. Sin. B* **2018**, *8*, 261–271. [[CrossRef](#)]
51. Wen, C.J.; Zhang, L.W.; Al-Suwayeh, S.A.; Yen, T.C.; Fang, J.Y. Theranostic liposomes loaded with quantum dots and apomorphine for brain targeting and bioimaging. *Int. J. Nanomed.* **2012**, *7*, 1599–1611.

פתיחת מחסום דם מוח פורצי הכספות

התפקוד של מחסום דם מוח, יכול להיפגע על ידי מספר גורמים, כולל ציטוקינים דלקתיים, הורמונים (למשל אפינפרין), וסמים שונים (קוקאין, מת'אמפטאמין) ואלכוהול. מספר ציטוקינים דלקתיים כולל, β - IL

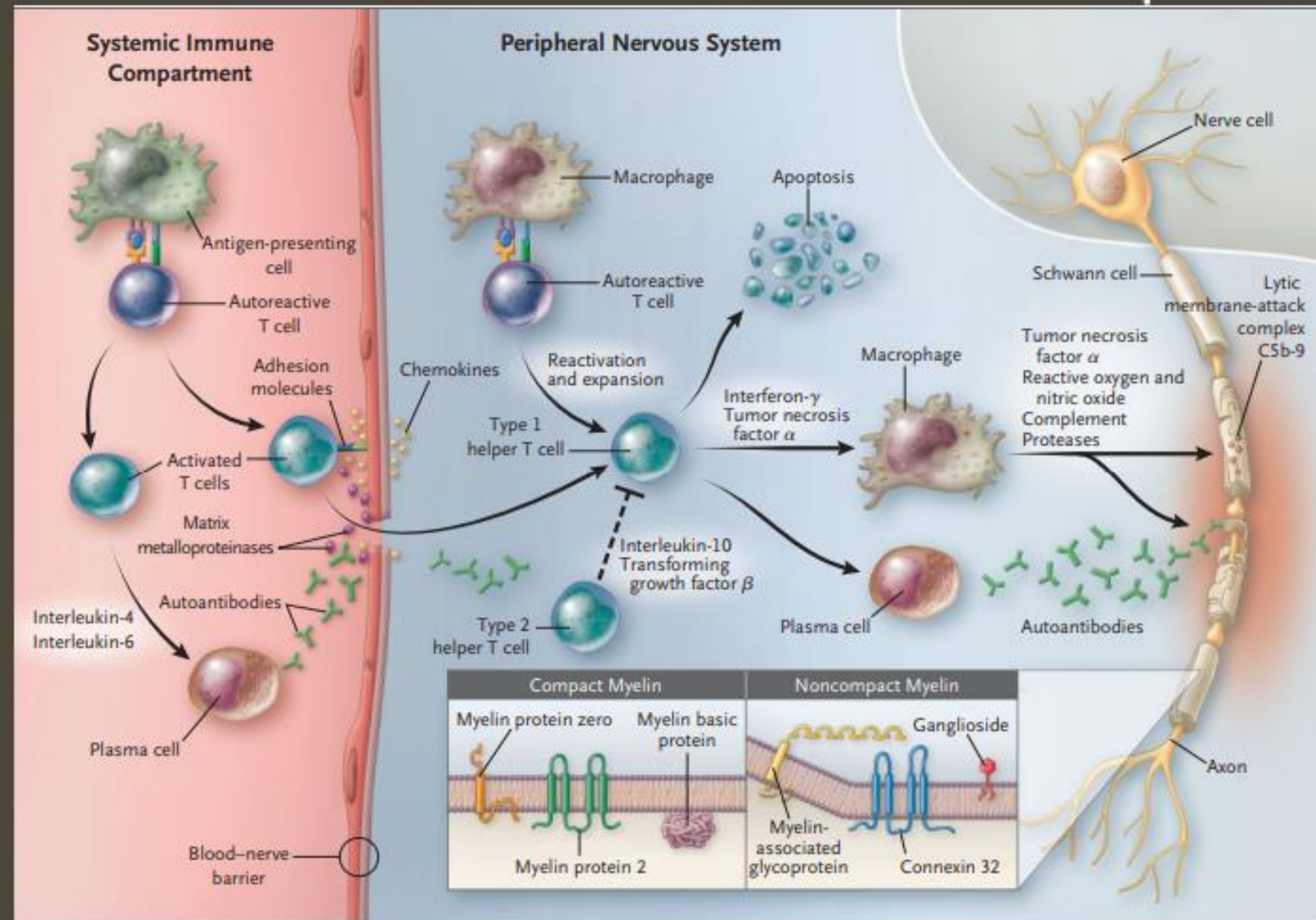
$\text{TNF-}\alpha$, CCL-2, and IL-17A אשר נמצאים במערכת העצבים המרכזית או בדם במהלך דלקת neuroinflammation משפיעים על היציבות של BBB או על ידי כך שהם מפרקים חלבוני Tight Junction-
tion או על ידי כך שהם משנים את מצב הפוספורילציה, או משפיעים על קצב הטרן-אובד.

BNT162b2 (V9) also induced **cellular immune responses in mice and monkeys**. The vaccine elicited a **$\text{T}_\text{H}1$ -dominant T cell response** after a single dose of 1 or 5 μg in mice and two doses (30 or 100 μg) in monkeys. In mice, BNT162b2 immunisation at $\geq 1 \mu\text{g}$ induced **high levels of T_1 responses** as shown by **$\text{IFN}\gamma$ + CD4 and CD8 splenocytes**, increased cytokine release of **T_1 type cytokines ($\text{IFN}\gamma$, IL-2, $\text{TNF}\alpha$)** by splenocytes after S peptides-stimulation *ex vivo*, and very low levels of **$\text{T}_\text{H}2$ cytokines (IL-4, IL-5, IL-13)** except for unexplained high levels of IL-4, IL-5, IL-13 in one out of 8 animals.



תקיפה אוטואימונית במערכת העצבים הפריפרית – סכמה

עקרונות של התגובות התאיות וההומוראליות של מערכת החיסון שמראות כיצד תאי ז אוטו-ראקטיביים מזדהים אנטיגן עצמי בהקשר של HMC-2, ומולקולות קוסטימולטוריות על שטח הפנים של תאים שמציגים אנטיגן (מקרופגים) במערכת החיסון הסיסטמית. זיהום עשוי ליצור טריגר לאירוע הזה ע"י חיקוי מולקולרי, או קרוס ראקציה כלפי אפיטופים משותפים בין הגורם הזר והאנטיגנים העצביים. תאי ה-ז המשופעלים יכולים לעבור את מחסום הדם-עצבים, בתהליך שמערב מולקולות אדהזיה, אנזימים מסוג מטאלופרוטאינאזות, ובמוקנים. בתוך מערכת העצבים הפריפרית, תאי ז משפעלים מקרופאגים שמחזקים פעילות פגוציטית, יצירה של ציטוקינים, ושחרור של מתווכים רעילים... ביניהם למשל $\text{TNF-}\alpha$ ואינטרפרון גאמא. הנוגדנים העצמיים חוצים את מחסום דם-עצב או מיצרים מקומית על ידי תאי פלסמה ותורמים לנזק לאקסונים ולדימייליניזציה.



Hubertus Köller, M.D., Bernd C. Kieseier, M.D et al. (2005) "Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy" NEJM 352;13 :1343-1356

Barda N., Dagan N. et al. (2021) "Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccines in a Nationwide Setting" NEJM

ELIGIBILITY CRITERIA

Eligibility criteria included an age of 16 years or older, continuous membership in the health care organization for a full year, no previous SARS-CoV-2 infection, and no contact with the health care system in the previous 7 days (the latter criterion was included as an indicator of a health event not related to subsequent vaccination that could reduce the probability of receiving the vaccine). **Because of difficulties in distinguishing the recoding of previous events from true new events, for each adverse event, persons with a previous diagnosis of that event were excluded.**

COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T_H1 T cell responses

BNT162b2 (V9) also induced **cellular immune responses in mice and monkeys.** The vaccine elicited a **T_H1-dominant T cell response** after a single dose of 1 or 5 µg in mice and two doses (30 or 100 µg) in monkeys. In mice, BNT162b2 immunisation at ≥ 1 µg induced **high levels of T1 responses** by IFNγ+ CD4 and CD8 splenocytes, increased cytokine release of T1 type cytokines (IFNγ, TNFα) by splenocytes after S peptides-stimulation *ex vivo*, and very low levels of T_H2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) **except for unexplained high levels of IL-4, IL-5, IL-13 in one out of 8 animals.**

מחקר על תופעות לוואי
בישראל



10% מהנשים דיווחו על הפרעות במחזור החודשי: משרד הבריאות חושף סקר תופעות לוואי מחיסון הבוסטר

המשרד ערך סקר טלפוני לכ-2,000 מתחסנים, במטרה לאתר תופעות לוואי לא מדווחות | המסקנות: 67% דיווחו על תופעה אחת לפחות, ורוב התופעות חלפו בתום 3-1 ימים | נשים וצעירים דיווחו יותר על תופעות לוואי

דבר

דבר העובדים בארץ ישראל מאז 1925

10.2.22

GetSafePersonalAlarm.com

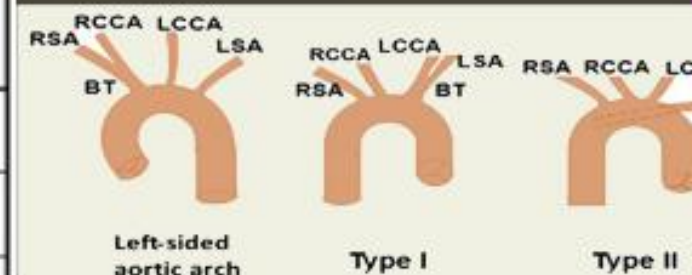
כרבע מחולי מחלה אוטואימונית דיווחו על החמרה בחודש שלאחר החיסון

הסקר בדק החמרה של מחלות כרוניות שונות בחודש שלאחר קבלת החיסון השלישי. לפי תשובות הנבדקים, 5.4% מחולי הלב סבלו מהחמרה במחלה, 6.3% מהסובלים מיתר לחץ דם, 7% מחולי מחלות ריאה ו-9.3% מחולי הסוכרת.

המחלות בהן אחוז המדווחים על החמרה היה הגבוה ביותר היו מחלות אוטואימוניות, בהן 24.2% דיווחו שהמחלה החמירה, והפרעות חרדה או דיכאון, בהן 26.4% דיווחו על החמרה.

נשים נפגעות יותר כי יש
להם גם יותר מחלות
אוטואימוניות

Abnormality	Fetal incidence; [litter incidence]				Historical control data range (%) - WI(Han)
	Control	BNT162b1	BNT162b2	BNT162b3	
Right-sided aortic arch (<i>malformation</i>)	0/133 [0/21]	0/135 [0/20]	1/132 [1/21]	0/132 [0/22]	0-1.0 ^c [0-5.0]
Small mouth & jaw agnathia (<i>malformation</i>)	0/277 [0/21]	0/282 [0/20]	1/276 [1/21]	0/275 [0/22]	GD20: 0-0.4 ^b [0-4.8]
Absent lung lobe (<i>anomaly</i>)	0/133 [0/21]	0/135 [0/20]	1/132 [1/21]	1/132 [1/22]	0-0.71 ^d [0-4.17]
Gastroschisis	0/277	0/282	1/276	0/275	0-0.5 ^c
(<i>malformation</i>)	[0/21]	[0/20]	[1/21]	[0/22]	[0-5.0]
Transposed umbilical artery (<i>variation</i>)	7/133 [6/21]	12/135 [9/20]	13/132 [8/21]	13/132 [9/22]	0-10 ^c [0-44]
Short, misshapen & fused mandibles (<i>malformation</i>)	0/144 [0/21]	0/147 [0/20]	1/144 [1/21]	0/143 [0/22]	0-0.95 ^a [0-4.8]
Incomplete hyoid ossification (<i>anomaly</i>)	0/144 [0/21]	1/147 [1/20]	1/144 [1/21]	1/143 [1/22]	0-2 ^a [0-5]
Wavy ribs (<i>anomaly</i>)	0/144 [0/21]	1/147 [1/20]	1/144 [1/21]	3/143 [3/22]	0-3.4 ^a [0-12.5]
Incomplete ossification of thoracic centrum (<i>anomaly</i>)	1/144 [1/21]	0/147 [0/20]	3/144 [3/21]	3/143 [3/22]	0-9.6 ^a [0-37.5]
Incomplete ossification of cervical arch (<i>anomaly</i>)	0/144 [0/21]	0/147 [0/20]	2/144 [2/21]	0/143 [0/22]	0-5.8 ^a [0-19.0]
Lumbar, number = 7 (<i>anomaly</i>)	1/144 [1/21]	0/147 [0/20]	3/144 [2/21]	4/143 [4/22]	0-3.2 ^a [0-13.6]
Supernumerary lumbar ribs (<i>anomaly</i>)	3/144 [3/21]	5/147 [3/20]	12/144 (8.3%) [6/21, 28.6%]	6/143 [4/22]	0-9.7 ^a [0-50.0]



Wavy ribs are typically seen in the presence of maternal and developmental toxicity

Supernumerary ribs (SNR) are a common variant in some strains of mice used in standard teratology bioassays. It was previously demonstrated that

6.1. FERTILITY AND EMBRYOFETAL DEVELOPMENT

Study: 20256434 [RN9391R58] Laboratory: Charles River Laboratories, Saint-Germain-Nuelles, France Date: 22 December 2020 (first dose: 27 July 2020) GLP: Yes Lot No.: <i>BNT162b1:</i> Batch No.: RBP020.3 LNP; Lot No.: CoVVAC/100320 <i>BNT162b2:</i> Batch No.: RBP020.2 LNP Lot No.: CoVVAC/270320 <i>BNT162b3:</i> Batch No.: RBP020.8 LNP Lot No.: BCV/040620	Strain: Wistar[Han] rats Age: ~ 11 weeks Test articles: BNT162b1; BNT162b2; BNT162b3 Group size = 44 ♀/group (22 ♀/group for caesarean and another 22 ♀/group for littering) Dose: 0, 30 µg/dose IM; 21 & 14 days before mating and GD9 & GD20. Duration: Treatment from 21 days prior to mating – GD20; termination on GD21 (caesarean subgroup) & LD21 (littering subgroup) Postnatal development assessed in 4 pups/sex/litter; termination on PND21 (extra pups culled on PND4).
--	--

Maternal mortalities: None treatment related in BNT162b2 treated groups.

Maternal body weight gain: 4 ~ 12-14% during premating period in BNT162b2 treated group *cf.* control; complete recovery at the end of gestation period. Reduced mean food consumption was noted after first dose administered; the effects were reversible at the end of dosing regimen.

Maternal clinical signs: Swelling (~ 100% treated rats in premating period & ~ 10-50% treated rats in gestation period *cf.* control), **in some rats, associated with limping and/or piloerection.**

Oestrus cycling: no treatment related effects on mean length and regularity of the oestrous cycles (BNT162b2 *cf.* control).

Mating: No significant effect on mating index (97.7-100% for all groups) and pre-coital interval (2.7-3.0 days for all groups).

Fertility: No significant effect on fertility index (95-100%) and pregnancy rate (93-100% for all groups).

Parturition: One ♀ in the BNT162b3 group was euthanised on LD1 showing hunched posture, pale, marked piloerection, bleeding at the vulva, distended/purple abdomen. One ♀ each in the BNT162b1 and BNT162b3 groups were euthanised due to all stillborn pups or total litter death. No macroscopic findings were noted in maternal necropsy.

Gestation length: Mean duration of gestation was ~22 days in all groups. Gestation index was 95-100% for all groups.

Litter values:

- No significant effect on number of corpora lutea, number of implantations, post-implantation loss, live litter size ratio and mean fetal weight.
- Increased pre-implantation loss in BNT162b2 group *cf.* the concurrent control group, but within historical control data range.

Finding	Group				Historical control range (WI[Han])
	Control	BNT162b1	BNT162b2	BNT162b3	
Pre-implantation loss: (mean %)	4.1	4.8	9.8*	8.0	2.6 – 13.8*

*P<0.05 (Dunnett non-parametric 2 sided test); a: Historical data based on 27 studies including 568 pregnant rats (GD20: 562). year not specified.

Fetal variations/malformations:

- Incidences of increased fetal abnormalities in treated groups *cf.* concurrent controls but within historical control data range.



אובדן לפני השתלת העוברים הכי גדול, בקבוצה של התרכיב הידוע BNT162b2
9.8 בהשוואה ל 4.1 בביקורות. 3 גורים בתכשיר זה היו גם קרים למגע וחווירים.

Pup development:

- No significant difference between BNT162b2 and control groups for weaning index, pinna unfolding, eye opening, pupillary reflex, auditory reflex and pup body weight gain.
- No significant clinical observations in BNT162b2 group except few (1-3) pups in this group were pale and cold to touch for first three days of litter date.
- No significant abnormalities in BNT162b2 group pups at post-lactation necropsy (PND21). One pup showed liver hernia in this group at PND4 cull.

Maternal necropsy:

- Firm, pale and enlarged injection site was noted in many (4/9/43) animals of BNT162b2 group. Solid, dark heterogeneous mass adherent to liver tissue in one animal.

Toxicokinetics: No toxicokinetic data

Serum antibody titres (microneutralisation assay using WI-MNSARS-CoV-2 virus based on cytopathic effect): BNT162b2 elicited immune response in females during gestation and in pups during postnatal development.

1. בכל שלבי ההריון, אין כל הוכחה על נזק לעובר או למהלך ההריון כתוצאה מהחיסון ולא מוצר מגבון ביולוגי היכול להצביע על אפשרות כזאת.

S. Bookstein Peretz, Regev N, et al. (2021) "Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine", *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58: 450–456

SUBJECTS AND METHODS

Study design and participants

This was an observational case–control study of pregnant women who were vaccinated using a two-dose regimen of the BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vaccine at 2–40 weeks of gestation, between January and February 2021, recruited via social media publications (study group). Pregnant women who gave birth or had an abortion before the second dose of vaccine were excluded. The study group was matched 1.5:1 by age to a control group of non-pregnant female patients who received a two-dose regimen of the BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vaccine at Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel, during the same time period. The control group was recruited by the Infection Prevention & Control Unit of Sheba Medical Center, as part of a population cohort study.

DISCUSSION

the antibody response but is difficult to quantify. The effect of the vaccine on the cellular immune system may impair the balance between different T-cells, which maintains fetal tolerance and theoretically may lead to adverse pregnancy outcomes such as miscarriage, preterm birth and pre-eclampsia¹⁷. However, our preliminary

REVIEW ARTICLE: Th1/Th2/Th17 and Regulatory Paradigm in Pregnancy

Shigeru Saito, Akitoshi Nakashima, Tomoko Shima, Mika Ito

T cells play a central role in immunoregulation and immunostimulation. T-helper (Th) cells can be classified into Th1 cells, which produce interleukin (IL)-2 and interferon (IFN) γ and are involved in cellular immunity, and Th2 cells, which produce IL-4, IL-5 and IL-13 and are involved in humoral immunity.¹ In the 1980s to 1990s, maternal tolerance toward fetal alloantigens was explained by the predominance of Th2-type immunity during pregnancy, which overrides Th1-type immunity, therefore protecting the fetus from maternal Th1-cell attack.² Indeed, predominant Th1-type immunity has been observed in recurrent spontaneous abortion^{3,4} and in preeclampsia.⁵ However, Th2-dominant immunity was also reported in recurrent abortion cases,^{6,7} and there-

COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits Th1 and Th2 T cell responses

BNT162b2 (V9) also induced cellular immune responses in mice and monkeys. The vaccine elicited a Th1-dominant T cell response after a single dose of 1 or 5 μ g in mice and two doses (30 μ g) in monkeys. In mice, BNT162b2 immunisation at ≥ 1 μ g induced high levels of T1 response by IFN γ + CD4 and CD8 splenocytes, increased cytokine release of T1 type cytokines (IFN γ , TNF α) by splenocytes after S peptides-stimulation *ex vivo*, and very low levels of Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) except for unexplained high levels of IL-4, IL-5, IL-13 in one out of 8 animals.

So far, numerous studies have indisputably demonstrated that maternal exposure to nanomaterials during gestation result in fetotoxicity, including adverse prenatal effects on the fetus [10–17], neurotoxicity [18–23], reproductive toxicity [24–28], immunotoxicity [29,30,31,32] and respiratory toxicity [29,33,34,35] in offspring or even in adulthood



Direct particle translocation across the placental barrier has been considered as the most potential mechanisms underlying NP-induced fetotoxicity [117]. Previous studies demonstrated that CB NPs, CNTs, PS NPs, SiO₂ NPs [118], TiO₂ NPs [118], ZnO NPs [11,48], ZrO₂ NPs [18,119], CeO₂ NPs, Au NPs [120,121,122], Ag NPs, and quantum dots (QDs) [15,123] could cross the placental barrier and induce fetotoxicity. NP-induced neurotoxicity depends on the physicochemical parameters of NPs, pregnancy stages, and administration procedures.

Chuanfeng Teng, Cuijuan Jiang et al. "Fetotoxicity of Nanoparticles: Causes and Mechanisms", Nanomaterials 2021, 11(3), 791

תזמון החשיפה קריטי:

ראשית, יש תקופות שונות בהתפתחות העובר, ובהן הסיכוי להעברת חומרים יהיה שונה. למשל, במחקר²¹ מינואר 2021 שבדק העברת ננו חלקיקים של זירקוניום (ZrO_2 NPs, 16 nm), באמצעות מתן דרך הפה, החוקרים בחנו במודלים של עכברים – 3 תזמונים שונים של מתן החומר, ואיך הדבר השפיע על הצטברות הננו חלקיקים במח של העכברים. מודל ראשון, היה חשיפה דרך הפה לננו חלקיקים, לפני שהתפתח במלואו מחסום של הדם שליה (BPB). מודל 2, היתה חשיפה אחרי שהתפתח מחסום דם שליה BPB, אבל לפני שהתפתח מחסום דם מח (BBB). מודל שלישי היה חשיפה אחרי ששני המחסומים כבר התפתחו במלואם – גם BPB וגם מחסום דם מח. החוקרים הראו, שהטרנסלוקציה של הננוחלקיקים האלו למח של העוברים העכברים היה 96% גבוה יותר במודל 1, 55% גבוה יותר במודל 2, בהשוואה למודל 3 – אחרי שעכברות בהריון נחשפו ל 50 מ"ג לק"ג של ננו אלו.

איונייזבל ננוליפידים יכולים להצטבר ברקמות של עוברים כתלות בת החומרים:

העברת מרנ"א לעוברים ברחם באמצעות ננוחלקיקים שומניים מיוננים: שהתפרסם ב 13.1.21 שנעשה על עכברים, החוקרים התמקדו בשאלה כי בעוברים בעודם ברחם באמצעות תכשירי מרנ"א. החוקרים טענו, כי בג הקטן של העובר, אי הבשלה של מערכת החיסון שלו, והריבוי של תאי (פרוג'ניטור סלס). עם זאת, ההתפתחות של אמצעים להעביר מרנ"א לעובר בחיתוליה. פיתחנו ספרייה של איונייזבל ליפיד ננופרטיקלס lipid nanoparticles (LNPs) להעברת מרנ"א ברחם לעוברי עכברים. עשינו סקרינינג ללוציפראז – כדי לזהות את העברת המרנ"א, ולאחר מכן, זיהינו פורמולציות שבהם הייתה הצטברות בכבד העובר, בריאות, במעיים, עם יעילות ובטיחות גבוהה יותר בהשוואה לטכנולוגיות ההעברה בבנצ'מארק (בנקודת הציון הזו) - DLin-MC3-DMA and jetPEI.

אנו מדגימים, שה-LNP יכולים להעביר מרנ"א להוצרות יצור בכבד של חלבונים

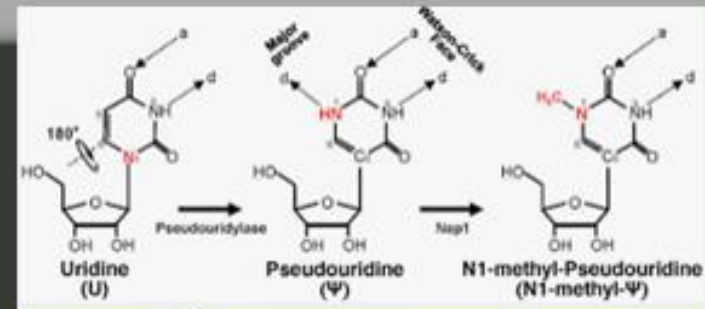
עוד במאמר נכתב – "תאי מטרה קדמוניים (פרוג'ניטור סלס), באיברים רבים יותר שכיחים ויותר נגישים במהלך ההריון, וחסמים פיזיקליים רבים כמו מחסום דם מח, לא מפותחים כמו שהם אחרי הלידה".

and many physical barriers, such as the blood-brain barrier, are not as developed as they are after birth

החוקרים כותבים, שבעוברים מחסום דם מח לא מפותח כמו אחרי הלידה (!!!). עוד כותבים החוקרים, שהעברה פרה-נטאלית של חומצות גרעין יכולה להשרות סבילות אימונולוגית לחלבון התרופטי בשל הטבע הטולרוגני של מערכת החיסון העוברית (מפנים שם למאמרים 16-17 אצלם). immunologic tolerance

למעשה, אותם ה"יתרונות" של השיטה הם ההסבר הביולוגי והחיסרון על מדוע הדבר עשוי לסכן עוברים (!). אם נוגדנים עצמיים או חומר מהתרכיב יגיע לעובר – האם יעבור גם מחסום דם מח?

”אין מחקרי תפוצה ופירוק על המרנ ”א שמקודד ל-S”
 ”אין מידע על הקינטיקה של הפירוק של מרנ ”א BNT162b2”



מודי – מודיפייד מרנ ”א

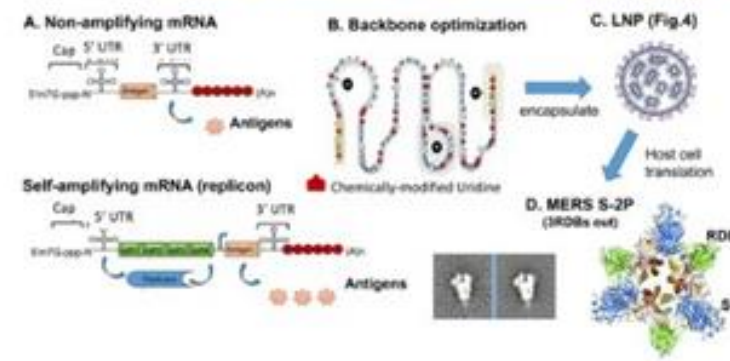
The vaccine mRNA is expected to be degraded by multiple pathways [e.g. deadenylation, endonuclease-mediated decay (Garneau et al. 2007)], while the antigen protein undergoes proteolysis as for endogenous proteins. There are no data on the kinetics of BNT162b2 mRNA degradation. In mice injected with the luciferase mRNA, the absence of expressed protein by 9 days after dosing indicates that mRNA has been degraded.

- There are no distribution and degradation data on the S antigen-encoding mRNA. A whole body imaging study with a surrogate, luciferase expressing mRNA indicate that the vaccine LNP formulation is expected to deliver the mRNA effectively *in vivo*, the mRNA and translated antigen protein are mainly localised at the injection site, distributed in liver and likely draining lymph nodes, and nearly completely degraded in 9 days.

מה ידוע על הספייד שנוצר?

Nel A.E., Miller J.F. et al. (2021) "Nano-Enabled COVID-19 Vaccines: Meeting the Challenges of

Figure 3 Durable Antibody Plus Cellular Immunity and Immune Escape", ACS Nano 2021, 15, 4,



תרכיבים שיש להם את האלמנט הזה, מעלים את ***הביטוי של האנטיגן*** שבמקרה שלנו הוא ספייד פתוגני וכך, הוא עומד להשאר לפחות חודשיים.....

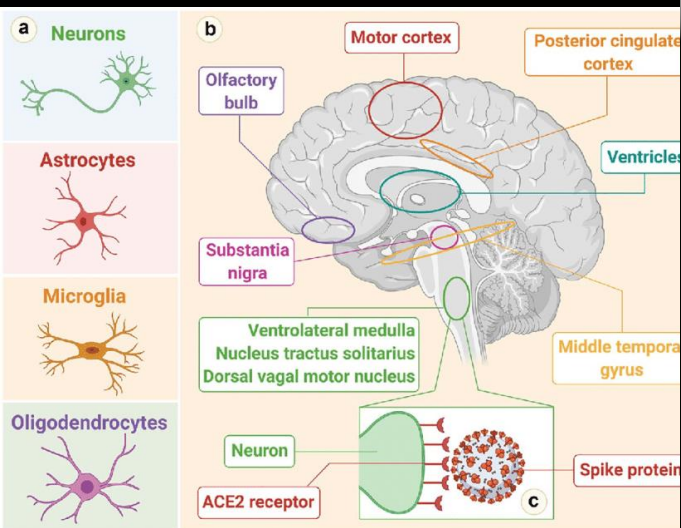
Figure 3. Use of non-amplifying and self-amplifying mRNA (SAM) for expression of stabilized prefusion S1 complexes for MERS, SARS-CoV-1, or SARS-CoV-2 in host cells. (A) mRNA vaccines utilize non-amplifying or self-amplifying RNA constructs. Non-amplifying mRNA contains the basic RNA structure as it appears in the viral open reading frame (ORF) for S1.^[71] The major characteristics of nonreplicating mRNA vaccines are (i) relatively small mRNA size (~2–3 kb); (ii) absence of additional potentially immunogenic viral proteins; (iii) ease of manufacturing; and (iv) facile genetic engineering to accomplish stable antigen expression.^[71] In contrast, SAM RNA encodes alphavirus replication machinery and 5' capping functions in addition to spike protein sequences. **SAM vaccines increase antigen expression for a duration of up to ~2 months.**^[71] On the downside, the replicon is less amenable to tolerating RNA-stabilizing synthetic nucleotide modifications and also expresses other viral proteins that may be immunogenic. Reprinted with permission from ref [71]. Copyright 2019

American Chemical Society

Table 2. Leading mRNA Vaccine Nanoparticles^a **SAM vaccines increase antigen expression for a duration of up to ~2**

developer	vaccine name	nanoparticle formulation	antigen/adjuvancy
Pfizer/ BioNtech ^{42–48}	BNT162b2 (plus other experimental variations) (30 µg/dose)	lipid nanoparticle, 80 nm, composed of ionizable cationic lipid, ALC-0315 (Acuitas), PC, cholesterol, and PEG	self-replicating RNA coding for full-length S protein in its prefusion formation (additional variants with nonreplicating RNA, expressing RBD that contains a T4 fibrin-derived trimerization domain were also developed and tested); uridine-modified RNA provides adjuvancy

הספיידק שמבוטא לאורך זמן יכול בנסיבות שונות להגיע ולהפריע בקשירה של גורמים שונים לרצפטורים במח



החשוד: ספיידק פרוטאין

סיבה לחשדות: הספיידק המלאכותי עמיד יותר ע"פי
Nanomedicine and the COVID-19 vaccine

ביטוי גבוה של ACE-2 נמצא גם באזורים של המח:

האמיגדלה, הסרברל קורטקס וגזע המח. הביטוי הכי גבוה של ACE-2 היה באזורים pons וגם medulla oblongata בגזע המח האנושי, שמכילים את המרכזים הנשימתיים במדולה (לוקיב 2020). חלבון הספיידק יכול לשבש את תפקוד מחסום הדם מח-ה- (BBB) (ד' אור ועמיתים 2021).

במח רצפטורים רבים של ACE-2 בבנוורואיד פלקסוס, בתלמוס (בגרעין הפאראונטריקולארי, כמו כן בניירונים וגם באסטרוציטים, אוליגודנדווציטים, וכו' (Chen ועמיתים 2021)

הספיידק שמבוטא לאורך זמן נכנס לגרעיני תאים

Nonclinical Evaluation of BNT162b2 [mRNA] COVID-19 vaccine (COMIRNATY)

Submission No. PM-2020-05461-1-2

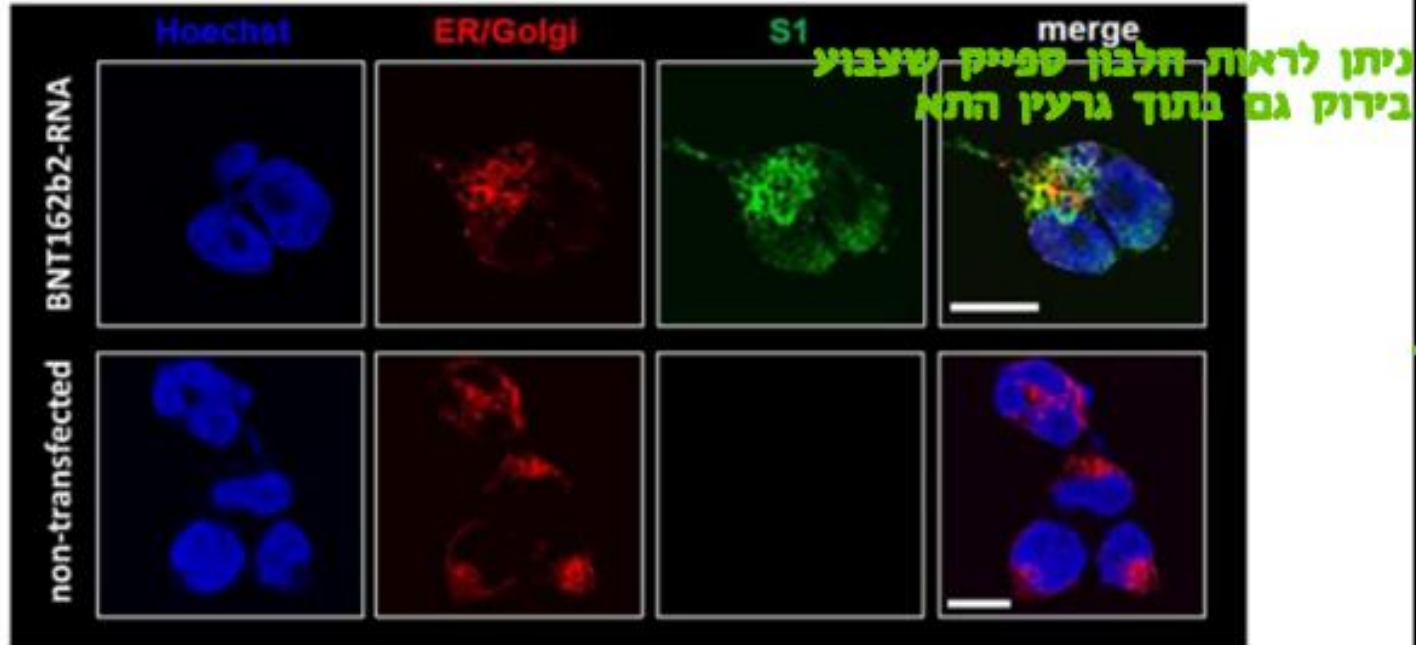


Figure 2-19. Immunofluorescence staining of transfected cells

Study no. R-20-0360: Analysis of the expression of antigens from the mRNA constructs encoding S protein

Test items: different mRNA constructs encoding S antigen including V8 (RNA batch: RNA-KG200312-01) and V9 constructs (RNA batch: RNA-RF200321-06) in different RNA platforms (modRNA = nucleoside-modified mRNA, saRNA = self-amplifying RNA, uRNA = non-modified uridine-containing mRNA)

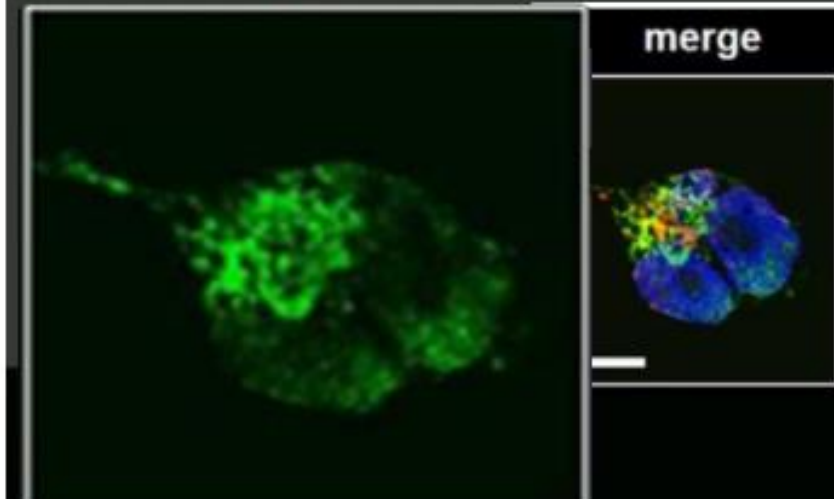
Control: GFP encoding modified RNA (positive); non-transfected cells (negative)

Study details



ניתן לראות בצביעה רק של הספיידק שהחלבון שצבוע בירוק נמצא בצורה במתאר של גרעין התא

S1



הספייד מפריע לתיקון DNA

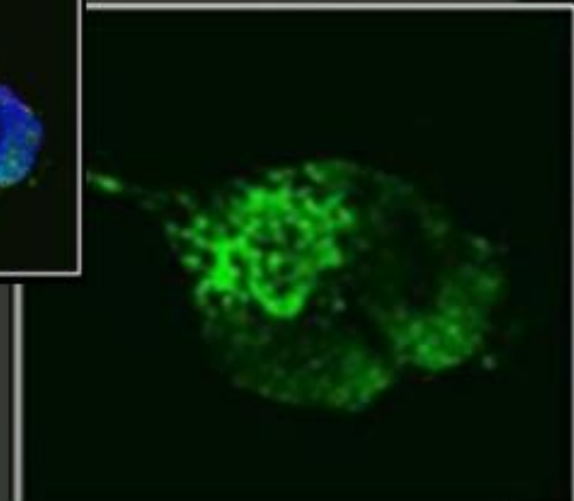
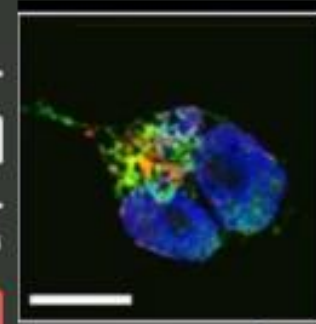
מה המשמעות של כניסת חלבון ספייד אל גרעין התא?
במחקר שוודי (2021) חוקרים הדגימו השפעה של חלבון הספייד על תהליכי תיקון DNA בתאים.
צוות המחקר השתמש בתאים עוברים אליהם החדירו את גן הספייד וגנים לחלבונים אחרים
מוזרום הקורונה. חלבון הספייד שנוצר **נכנס לגרעיני התאים** והוריד שם את יעילות מנגנוני תיקון
ה-DNA. מדובר במנגנונים שנועדו לחבר גדילי DNA אחרי שברים דו צדדיים. עיכוב זה, נעשה
בעיקר בנוכחות הספייד במצבו השלם, כלומר חלבון ספייד שלא התפרק לתתי היחידות S1 ו-S2.

בנוסף החוקרים בדקו את רמת תיקון ניזקי השברים ב-DNA בחשיפה למצבי עקה שונים כגון מי
חמצן, קרינה ודוקסורוביצין: והראו שהנזק גבוה יותר בנוכחות חלבון הספייד המלא. באיזה מנגנון
זה קורה? החוקרים בחנו כמויות ומיקום של חלבוני תיקון וראו כי חלבון הספייד **מעכב שני חלבונים**
חשובים לתהליך תיקון נזקים בדנ"א: BRCA1 ו-53BP1.

Jiang H, Mei YF. "SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V [D] J Recombina-
tion In Vitro". Viruses. 2021 Oct;13(10):2056



S1



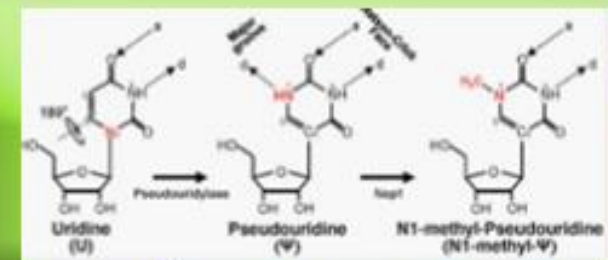
המדנ "א" יכול להיות מזוהם ב-DNA ולגרום למוטציות

בדו "ח" EMA התברר כי תנשידי מדנ "א" יכולים להיות מזוהמים ב-DNA. הדו "ח" לימד כי אין הדירות בין כמות שאריות הדנ"א בין האצוות השונות, באצוות השונות היו כמויות DNA שונות – דבר זה, מקשה על התיקוף (ולידציה) מבחינת עיקביות מהליך הניקיון הזה, לדעתם של אלו שבדקו את האי-נקיונות האלו.

Process validation

The process validation is ongoing at Wyeth BioPharma, Andover. For the process validation studies a total of five validation batches will be included, all these batches have been manufactured representing the commercial batch size of 37.6 L. Results are available for three out of the five consecutive batches. The results from batches PPQ4 and PPQ5 are still pending.

No validation data are available to confirm consistent removal of impurities, which is not acceptable. In addition, residual DNA template is present at higher level in PPQ3 batch (211 ng DNA / mg RNA) than in PPQ1 and PPQ2 batches (10 and 23 ng/mg) which does not confirm the robustness of DNase I digestion.



מודי - מודיפייד מדנ "א"

Acceptance Criteria

7.0 ± 0.5

2.25 ± 0.1

Identity c

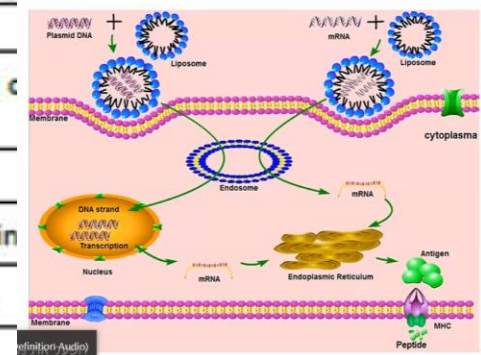
$\geq 50\%$ in

$\geq 50\%$

$\geq 70\%$

≤ 330 ng DNA/mg RNA

DNA and mRNA vaccines



החשוד ו: ליפיד מיונן קטיוני ALC 035

סיבה לחשדות: מולקולה זו נחשבת "לא טעונה" ב-pH נטרלי אבל כאשר היא בסביבה חומצית, היא יכולה להפוך חיובית. ידוע על ליפידים קטיוניים חיוביים, שהם רעילים:

"חסרון משמעותי קשור בשימוש בליפידים קטיוניים, אשר קשורים למטען הכולל החיובי שלהם, רעילות תאית (סלולר טוקסיטי), אגרציה (התלכדות) עם תאי הדם האדומים (אריתרוציטים), גיוס של תגובה חיסונית (אינטראקציה עם טול לייק רצפטור או חלבונים אחרים תוך תאיים), ופינוי מהיר מהפלזמה"

Rietwyk S, Peer D. et al. [2017] "Next-Generation Lipids in RNA Interference Therapeutics", ACS Nano 2017, 11, 7572–7586

דיווחים משמעותיים (SAE) בסמיכות לקבלת מנה רביעית (בוסטר)

קבוצת גיל	טווח הזמן מקבלת החיסון לאבחנה	אבחנה	רקע רפואי
75-79	2 ימים	דלקת קרום הלב	יל"ד, סכרת, אי ספיקת כליות כרונית
60-64	28 ימים	דלקת קרום הלב	דיסליפידמיה
70-74	17 ימים	דלקת קרום הלב	דלקת סמפונות כרונית (ברונכיטיס), היפרכולסטרולמיה, השמנת יתר, עישון
70-74	1 יום	דלקת קרום הלב	יל"ד, דיסליפידמיה, סכרת
70-74	8 ימים	אי ספיקת כליות - התלקחות	יל"ד, סכרת, אי ספיקת כליות כרונית
80-84	1 יום	פטירה	אי ספיקת לב, יל"ד, סכרת, דמנציה, מחלת ריאות חסימתית כרונית

הטבלה כוללת מקרים שדווחו למשרד הבריאות ואינה בהכרח מעידה על קשר סיבתי

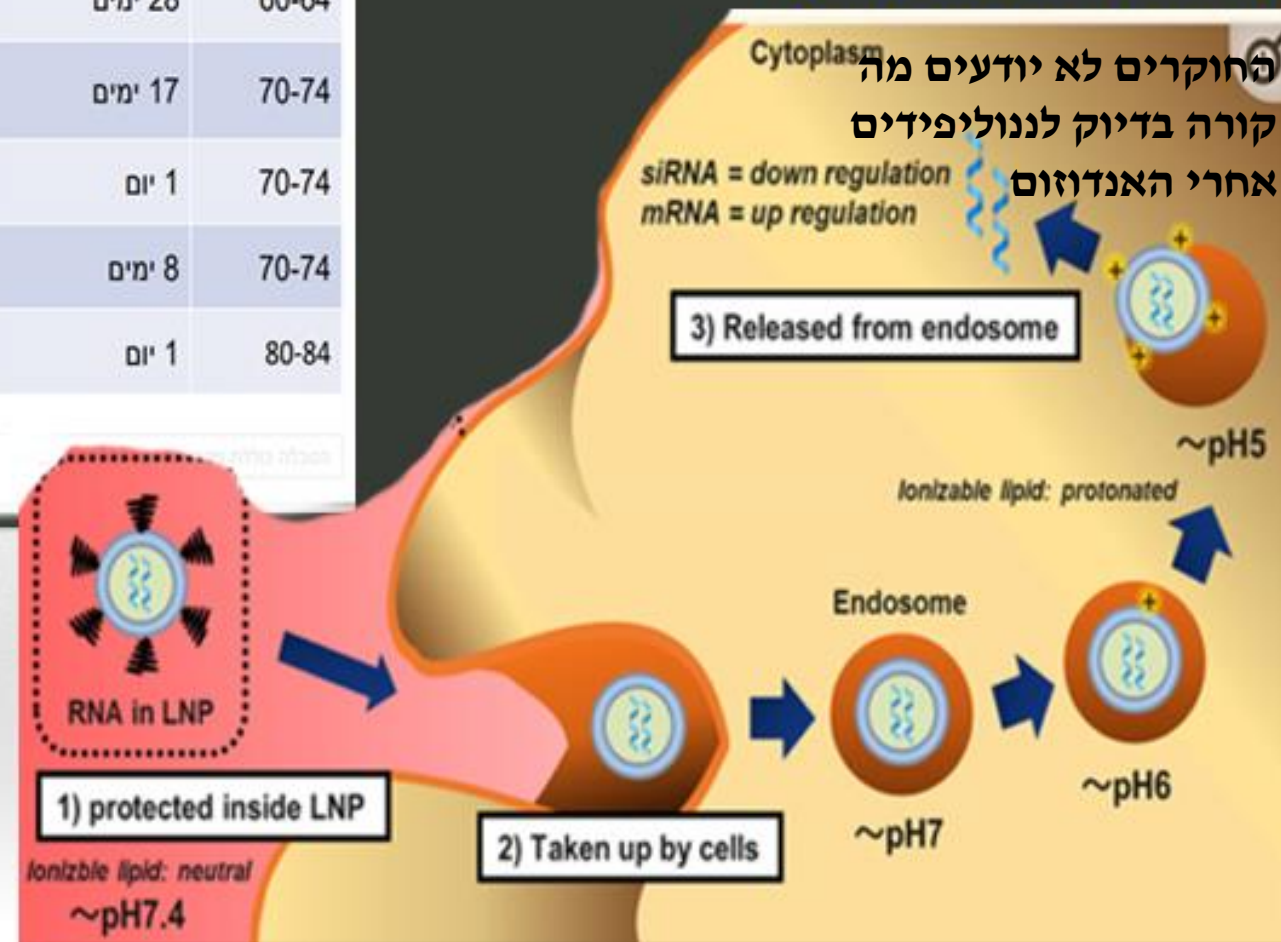
מעודכן ל-31/05/2022

IDEAL pH FOR BLOOD¹

A normal range for blood pH is between 7.35 – 7.45.

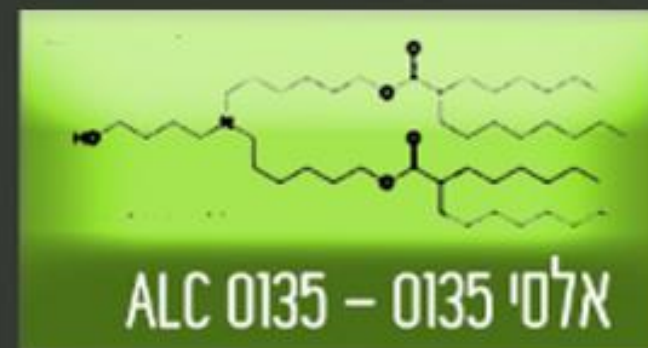


נכלל שה pH הופך חומצי יותר, יותר אינזיבל ליפיד יהפוך לחיובי, ולמעשה במצב הזה הוא ליפיד קטיוני. לחולי סכרת ואי ספיקת כליות עשוי להיות דם חומצי מהרגיל



חוקרים לא יודעים מה קורה בדיוק לננוליפידים אחרי האנדוזום

מה קורה לקטיון האיוניזבל ה"ניטרלי" בסביבת תאי סרטן?



הדור החדש הונדס לשמירה על תוכן הננו חלקיק בתוך הליזוזומים (בעלי pH של 4-5). כך שבאווירה חומצית הם עוברים השלה של החלק האנירטי והחלק הקטיוני נגלה וזה מאפשר אינטגרציה תוך היפוך הליפידים והכנסת החלקיק לציטוזול

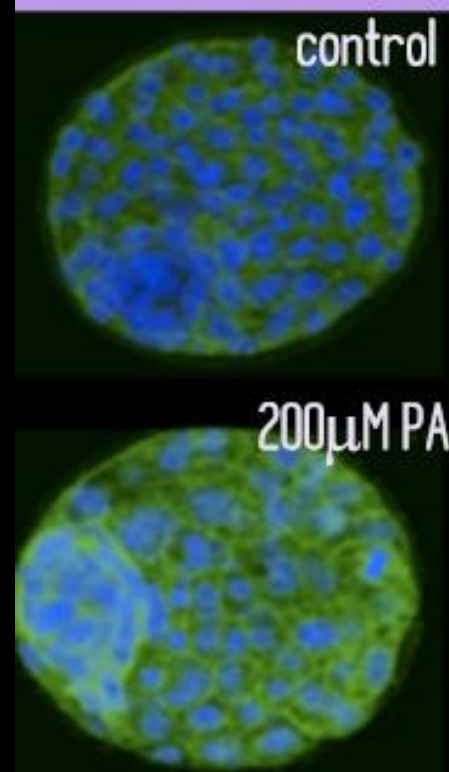
חלק מהננו ליפידים מהדור החדש הונדסו על מנת לשמש תרופה גנטית ממוקדת יותר לתאי סרטן שכן סביבת תאי הסרטן היא חומצית יותר מהמיקרו סביבה של תאים רגילים. באחד המאמרים, נמצא pH (מדד חומציות) של המיקרוסביבה של תאי סרטן בין 6.4-7. מה יקרה אצל חולי הסרטן? האם בסביבה חומצית זו, נמצא את האפקטים הציטוטוקסיים, את האגרסיות ועוד של – הקטיוניים הליפידיים? בסביבה של דם תקין ורגיל, הם נטרליים – אבל מה בסביבת תאי סרטן?

Nazanin Rohani; Liangliang Hao et al. (2019) "Acidification of Tumor at Stromal Boundaries Drives Transcriptome Alterations Associated with Aggressive Phenotypes" Cancer Res (2019) 79 (8): 1952–1966

Yuan YY, et al. Surface charge switchable nanoparticles based on zwitterionic polymer for enhanced drug delivery to tumor. Adv Mater. 2012;24:5476–5480

In vitro metabolic studies showed slow, minor hydrolysis of both novel lipids in all species (mouse, rat, monkey and human). ALC-0159 was converted to N,N-ditetradecylamine and most likely PEG (not determined in the study) by slow amide hydrolysis, and ALC-0315 to 2-hexyldecanoic acid and hydroxyalkyl-azanediyol moieties by ester hydrolysis and bis-hydrolysis. In rats given a single IV dose

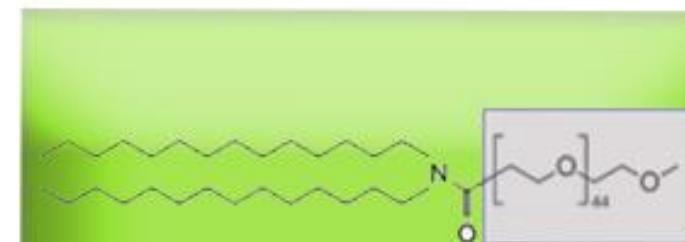
תמונה 4 במאמר: **עוברים קטנים יותר** עבור עוברים שהיו בתרבות עם $200\mu\text{M}$ חומצת PA בהשוואה לעוברים במדיום ביקורת. האורך crown-rump ביום 14.5 קצר יותר בעוברים שנחשפו לעומת אלו שלא בקבוצת הביקורת.



IGF1R expression in the basolateral membrane of the embryonic cells was more intense in embryos exposed to PA (1 vs. 2.5, $P = 0.01$)

Jugenheim a and Loudon et al. 2011

נצפתה עליה באפופטוזה בתאים שנחשפו לכמויות עולות של PA וירידה בפרוליפרציה. נצפו גם פחות גרעינים בתאים



פגי 0159 – 0159 ALC

מטבוליטים שעוברים רגישים אליהם
2-hexyldecanoic acid

קרא גם Iso Palmitic Acid

murine blastocysts were cultured in excess palmitic acid (PA), the most abundant saturated FFA in human serum

ביום החמישי-שישי, הבלסטוציטים - שהם הביצית המופרית שמתפתחת לאט - נקראת בלסטוציט

לסיכום