

Prečo pozorujeme krvné zrazeniny u pacientov: chorých na COVID-19⁸⁴, alebo na očkovanie proti nemu.

Autor: Fatran (Pán Weis pozná moju identitu)

Prosím o odpustenie tých, ktorí ma budú kritizovať za to, že píšem o elementárnych a všeobecne známych veciach. Nasledovne fakty zjavne nie sú známe mnohým ľuďom a tiež mnohí „odborníci“ sa tvária, že vôbec neexistujú.

Infekcia vírusom SARS-CoV-2 začína dotykom jeho povrchovej Spike bielkoviny (S) so svojím ľudským receptorom bielkovinou ACE2 (angiotenzín konvertujúci enzým 2). Povrchová bielkovina mikroorganizmu je spravidla prvým kandidátom, ktorý prichádza do úvahy ako cieľová štruktúra pri vývoji očkovacej látky: je to prvá štruktúra mikroorganizmu, ktorú imunita zaregistruje a tiež aj imunitná odpoveď organizmu sa často práve na ňu zameriava. Teda, vôbec ma neprekvapilo, že všetky vakcíny na Slovenskom trhu majú za cieľ stimulovať imunitnú odpoveď práve proti vírusovému proteínu S. Tiež by som na ich mieste takto postupoval.

Ľudský receptor vírusu ACE2 môžeme nájsť okrem orgánov ako obličky a dýchacie cesty aj v srdci, v niektorých tkanivách ciev (Hikmet et al., 2020) dokonca aj na trombocytoch (Sahai et al., 2020) (krvné doštičky) (obr.1, 2, 3). Tu však začínajú problémy. Ako je známe, medzi komplikácie vírusovej infekcie patria krvné zrazeniny a ich následky z dôvodu nedostatočného zásobovania tkaniva kyslíkom a živinami ako: tromby, embólie a infarkty (Hsu et al., 2021). Taktiež užívanie liekov proti zrážaniu krvi vedie k lepšej prognóze vyliečenia infekcie (Buenen et al., 2021). Na druhej strane, práve problémy so zrážaním krvi (Long et al., 2021) patria medzi najčastejšie komplikácie po očkovaní. Nie zriedka spôsobujú smrť pacienta.

Vektorové vakcíny (Astra-Zeneca, Johnson&Johnson a Sputnik V) obsahujú génovo-manipulované iné vírusy (v našom prípade adenovírusy spôsobujúce napr. nadchu). Gény, ktoré spôsobujú akéhoľvek zdravotné problémy (dúfajme) boli z neho eliminované. Infektivita tohoto vírusového vektora sa používa na prenos iných genov (gén S zo SARS-CoV-2) do iného organizmu: v našom prípade do organizmu očkovaného človeka. Tam sa má tento cudzí gén exprimovať a jeho produkt vyvolať imunitnú odpoveď. Tieto chimerické vírusy obsahujú okrem svojich vlastných bielkovín aj proteín S z vírusu SARS-CoV-2. Tieto sa môžu rovnako ako „pôvodný“ koronavírus viazať na svoj ľudský receptor ACE2. Takto teda môžu sprostredkovať zrážanie sa krvných doštičiek do trombov krvných zrazenín a tiež aj ich pevné prichytenie na bunky srdcového svalu a/alebo na stenu ciev napr. aj mozgových. Tento proces vedie k infarktom, porážkam embóliám a podobne. Všetky menované procesy sú životohrožujúce a často končia smrťou.

Vektorové vakcíny ako Pfizer-BioNTec a Moderna obsahujú mRNA (modifikovanú alebo nemodifikovanú) zabalenú do lipidovej (Tuky, ich deriváty alebo im podobné látky) nanočastice. Zoznam týchto lipidov podľa oficiálnych firemných dát je na obr. 5. O presnej štruktúre týchto nanočastíc je k dispozícii len veľmi málo informácií. Je však veľmi pravdepodobné, že ich štruktúra je podobná lipozómom (model na obr. 6). Možno len s tým rozdielom, že v klasických lipozómoch je dvojité vrstvy fosfolipidov. Lipozómy sú v podstate umelé membrány, ktoré sa s obľubou používajú v kozmetike na prepravu prospešných látok do vnútra buniek. Ja sám som ich často a úspešne používal na prepravu cudzích nukleových kyselín do ľudských buniek. O hypotéze nanočastíc ako vezikúl podobných lipozómom svedčí nasledovné pozorovanie austrálskych alergológov (Troelnikov et al., 2021): Ľudia, ktorí trpia alergiami na PEG (polyetylén glykol: pomocná látka zvyšujúca účinnosť mnohých

biologický aktívnych látok) viazaný v lipozómoch napr. v liečive PEG-ylovaný lipozomálny doxobrucín (liečivo proti niektorým druhom rakoviny) a zároveň nie sú alergickí proti neviazanému čistému PEG-u (používa sa ako prostriedok na vyvolanie hnačky pri niektorých vyšetreniach) sú alergickí na obe mRNA-vakcíny zároveň: Pfizer-BioNtec a Moderna. To svedčí o tom, že štruktúra týchto nanočastíc musí byť najmenej podobná ako je to znázornené na obr. 6. Ich funkciou je predovšetkým ochrana mRNA, prítomnej v ich vnútri, pred všadeprítomnými RNázami a jej doprava do buniek. RNázy sú enzýmy, ktoré degradujú RNA. Nanočastica je zložená z lipidov, bude teda, veľmi ľahko a nešpecificky fuzovať s membránou ľudskej bunky a tak do nej prenášať svoj obsah. Tam sa podobne ako pri infekcii „pôvodným“ vírusom preloží dopravená génová informácia do poradia aminokyselín vo vírusovej bielkovine S, ktorú ľudská bunka týmto pádom vyprodukovala. Okrem problémov, ktoré vychádzajú zo štruktúry zbalenej mRNA (áno aj primárnej!! o tom inokedy), ma vyrušuje aj nasledovný fakt: Prenos mRNA vakcíny je absolútne nešpecifický, teda môže sa dostať do každej bunky a to aj do tých kde sa samotný vírus nedostane, lebo bunky týchto tkanív neexprimujú receptor ACE2. Teda aj do buniek mozgu, keďže bolo preukázané, že S-proteín je schopný prekonať aj hemato-encefalickú bariéru (Rhea et al., 2021).

Keďže bielkovina S je transmembránová a gén, ktorý ju kóduje môže byť prenesený do ktorejkoľvek bunky ľudského organizmu, môže sa tak objaviť na povrchu ktoréhokoľvek tkaniva. Cievy, ktoré toto tkanivo zásobujú krvou prinášajú na toto miesto aj krvné doštičky s ACE2 na svojom povrchu, nehovoriac o iných tkanivách, kde sa táto bielkovina vyskytuje: viď (Hikmet et al., 2020). Všetky tieto tkanivá a orgány sú potom potenciálne ohrozené.

ZÁVER

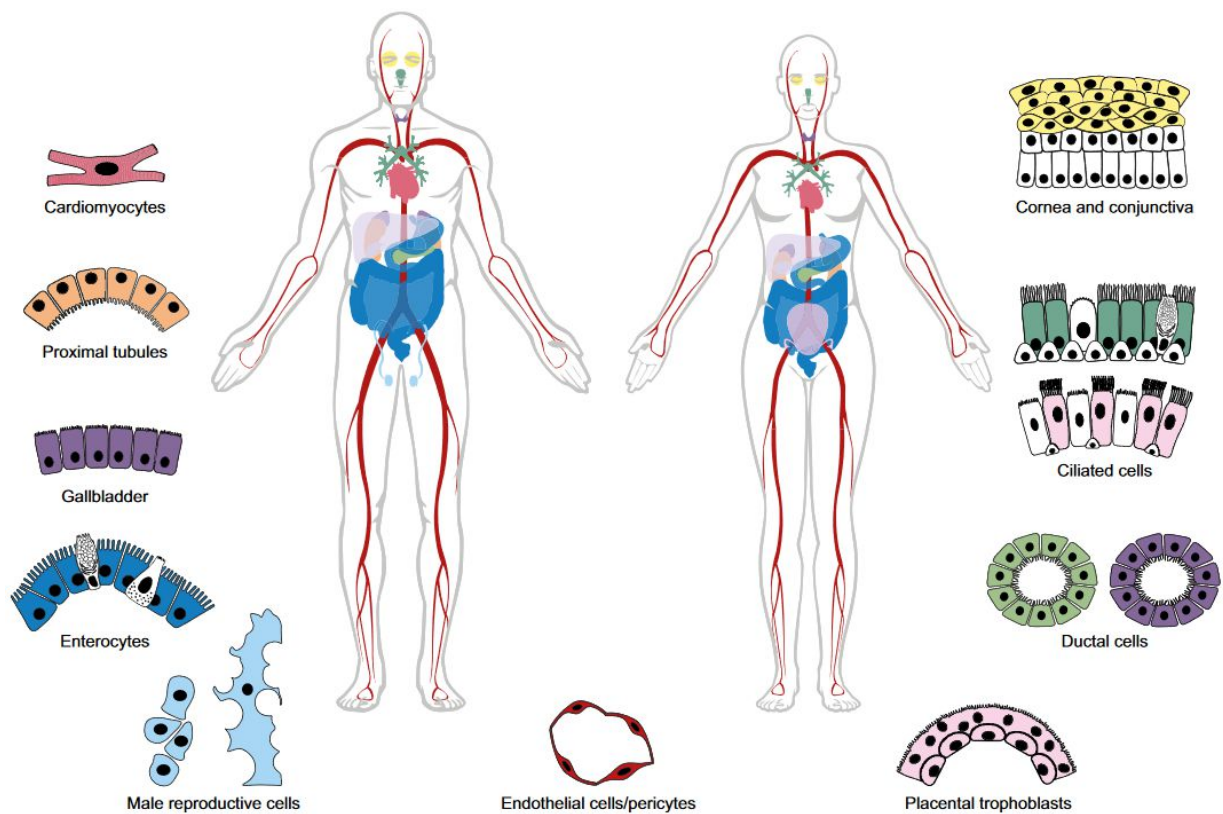
Ukázané dáta jasne dokazujú potenciál vírusu SARS-CoV-2 spôsobovať choroby s trombo-embolickým patogénnym mechanizmom, ako sú porážky, infarkty, embólie a trombózy. Hlavným molekulárnym mechanizmom zodpovedným za tento efekt je interakcia spike proteínu exprimovaného na povrchu vírusu so svojim receptorom prítomnom v štruktúrach ako je vnútro cievy, krvné doštičky alebo srdcový sval, pričom vznikajú krvne zrazeniny (obr. 7). Je to práve gén S zodpovedný za podstatnú časť negatívnych účinkov vírusovej infekcie, ktorý bol podľa očakávania, použitý pri konštrukcii vektorových a aj mRNA-vakcín. Je preto plne očakávané, že neželané účinky vakcín patria práve vyššie uvedené stavy. Uvedené platí pre vakcíny: Astra Zeneca, Johnson & Johnson a SputnikV. Naproti tomu nanočastice mRNA vakcín Pfizer a Moderna prenikajú do buniek príjemcu nešpecificky (obr. 7) a tak sa ACE2 môže exprimovať aj v štruktúrach, kde sa to normálnych okolností nedeje. Vzhľadom na povahu nanočastíc je vyššie uvedené riziko rozšírené na ďalšie tkanivá a možno očakávať inú farmakokinetiku: teda nástup neželaných účinkov je možný v inom čase ako je to v vektorových vakcín.

POZNÁMKA

Ja osobne sa nedám očkovať žiadnou z COVID-19 vakcín, ktoré sa momentálne používajú na Slovensku. Takto som sa rozhodol nie len preto, že nie sú dostatočne otestované a preto nepoznáme ich dlhodobé účinky, ale naopak preto, že si ich účinky viem veľmi dobre predstaviť... A to som sa ešte nezaoberal faktom, že S-proteín preniká cez hematoencefalickú bariéru (Rhea et al., 2021) a aký BORDEL mi vie narobiť v mozgu mRNA s vlastnosťami aké majú obe mRNA-vakcíny v zmysle degeneratívnych chorôb. O tom na budúce.

Žiadne z uvedených dát som nenameral ja osobne. Považujem ich síce za seriózne, ale ak má s nimi niekto problém, obráťte sa prosím na autorov citovaných publikácií.

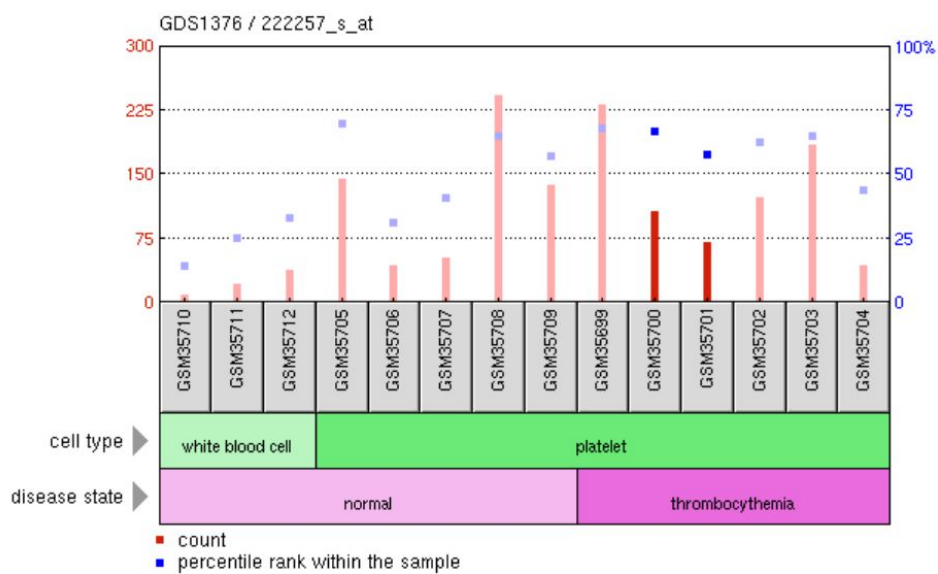
Obr. 1 Orgány exprimujúce ACE2: receptor vírusu SARS-CoV-2



Prebraté z: (Hikmet et al., 2020). Na obrázku sú znázornené tieto orgány. Ich bunky sú znázornené tou istou farbou.

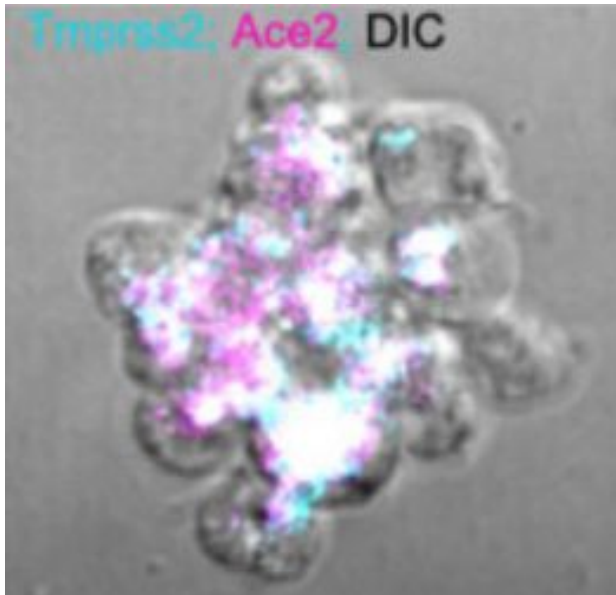
Obr. 2. Grafický záznam z databázy GEO (Edgar et al., 2002) o expresii ACE2 v trombocytoch.

Profile GDS1376 / 222257_s_at
Title Essential thrombocythemia
Organism Homo sapiens



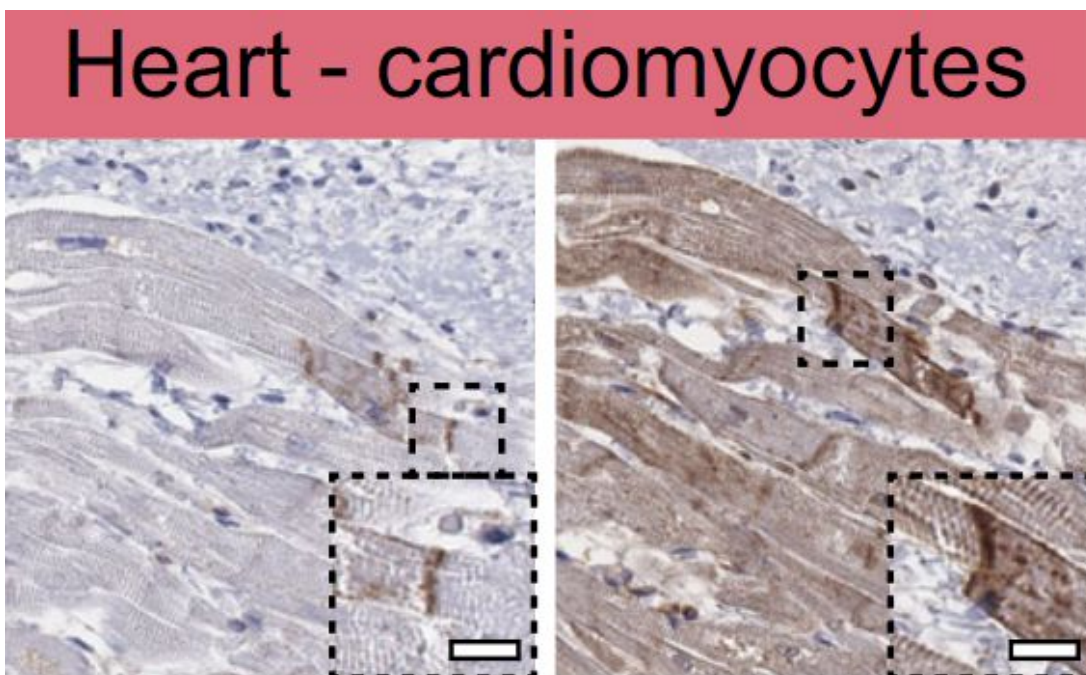
Na ľavej, červenej y-osi je znázornená intenzita génovej expresie. GSMXX udáva špecifikáciu experimentu (pacienta). Prvé š záznamy: expresia ACE2 v bielych krvinkách. Ostatne: expresia v krvných doštičkách.

Obr. 3: Expresia ACE2-bielkoviny na povrchu trombocytov.



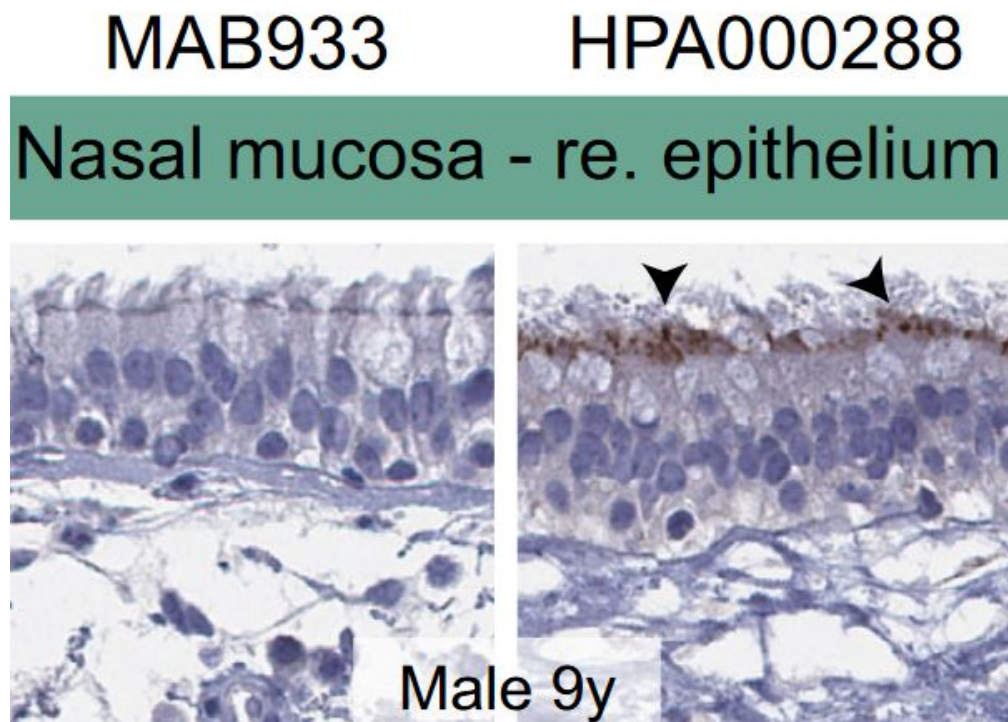
Prebraté z: (Sahai et al., 2020). Foto z konfokálneho mikroskopu. Ružová farba: oblasť zafarbená špecifickou protilátkou rozoznávajúcou ACE2.

Obr. 4: Bunky srdca exprimujú ACE2. IHC



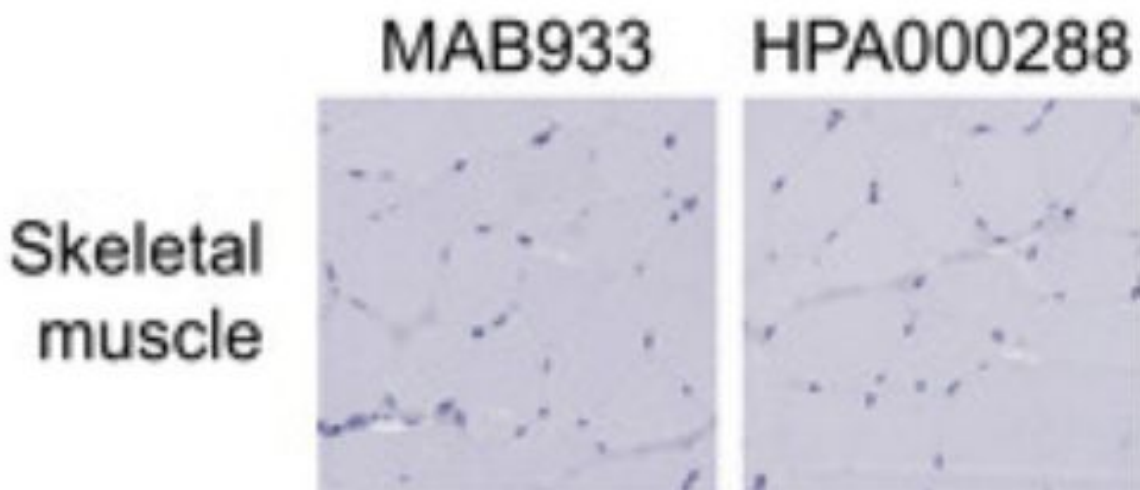
Prebraté z: (Hikmet et al., 2020). Mikrofotografia rezu tkanivom srdca po imunohistochemickom farbení dvomi rôznymi protilátkami (vpravo a vľavo) špecificky rozoznávajúcimi ACE2. Hnedá farba oblasti s naviazanými protilátkami = oblasti expresie ACE2 v bunkách srdcového svalu.

Obr. 4A: Pozitívna kontrola to isté farbenie (ACE2).



Prebraté z: (Hikmet et al., 2020). Rovnaké 2 monoklonálne protilátky ako na obr. 4 (ich označenie: nad obrazkom) boli použité na farbenie rezu epitelu nosovej mukózy 9-ročného pacienta. Účel experimentu: pozitívna kontrola = demonštrácia, že moja metóda na vzorke, ktorá je určite pozitívna na skúmanú vlastnosť: použité tkanivo určite exprimuje ACE2: SARS-CoV-2 sa viaže na nosovú mukózu. Hnedé areály ukazujú pozitivitu. Kontrola proti falošne negatívnym výsledkom..

4B. Negatívna kontrola IHC-farbenia ACE2-protilátkami.



Prebraté z: (Hikmet et al., 2020). Kostrové svaly neexprimujú ACE2. Rez týmto tkanivom bol farbený oboma skôr použitými protilátkami. Nikde nie je viditeľný hnedý signál znamenajúci pozitivitu. To znamená, že obe použité protilátky sa za podmienok experimentu neviažu nešpecificky na rez tkaniva. Kontrola proti falošne pozitívnym výsledkom.

Dáta na obrázkoch 4A a 4B ukazujú, že použitá metóda poskytuje spoľahlivé výsledky: obr. 4.

Obr. 5 Lipidové zloženie nanočastíc oboch mRNA-vakcín.

A. Khurana, P. Allawadhi, I. Khurana et al.

Nano Today 38 (2021) 101142

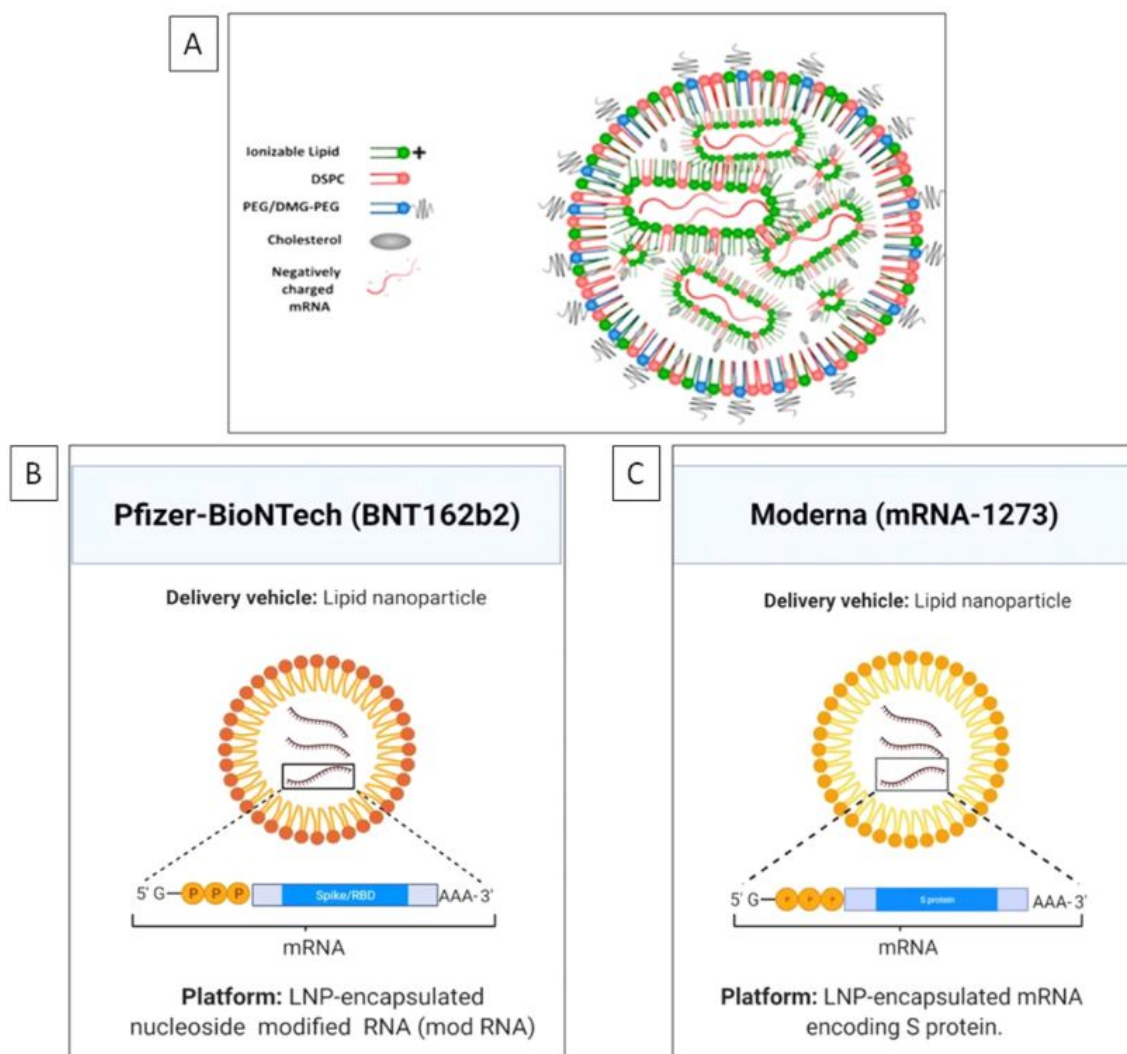
Table 1

Salient features of Pfizer-BioNTech and Moderna mRNA vaccines.

Key features	Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	Moderna (mRNA-1273)
Active ingredients: Messenger ribonucleic acid (mRNA)	Nucleoside modified messenger RNA (modRNA) encoding the viral spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2.	Synthetic mRNA encoding the pre-fusion stabilized spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2 virus.
Fats: Encases & protects the fragile mRNA	- Cholesterol 2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide [(4-hydroxybutyl)azanediyl]bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate) 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	- Cholesterol - Sphingomyelin-102(SM-102) - Polyethylene glycol [PEG]2000 dimyristoyl glycerol [DMG] 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [DSPC]

Prebraté z: (Khurana et al., 2021)

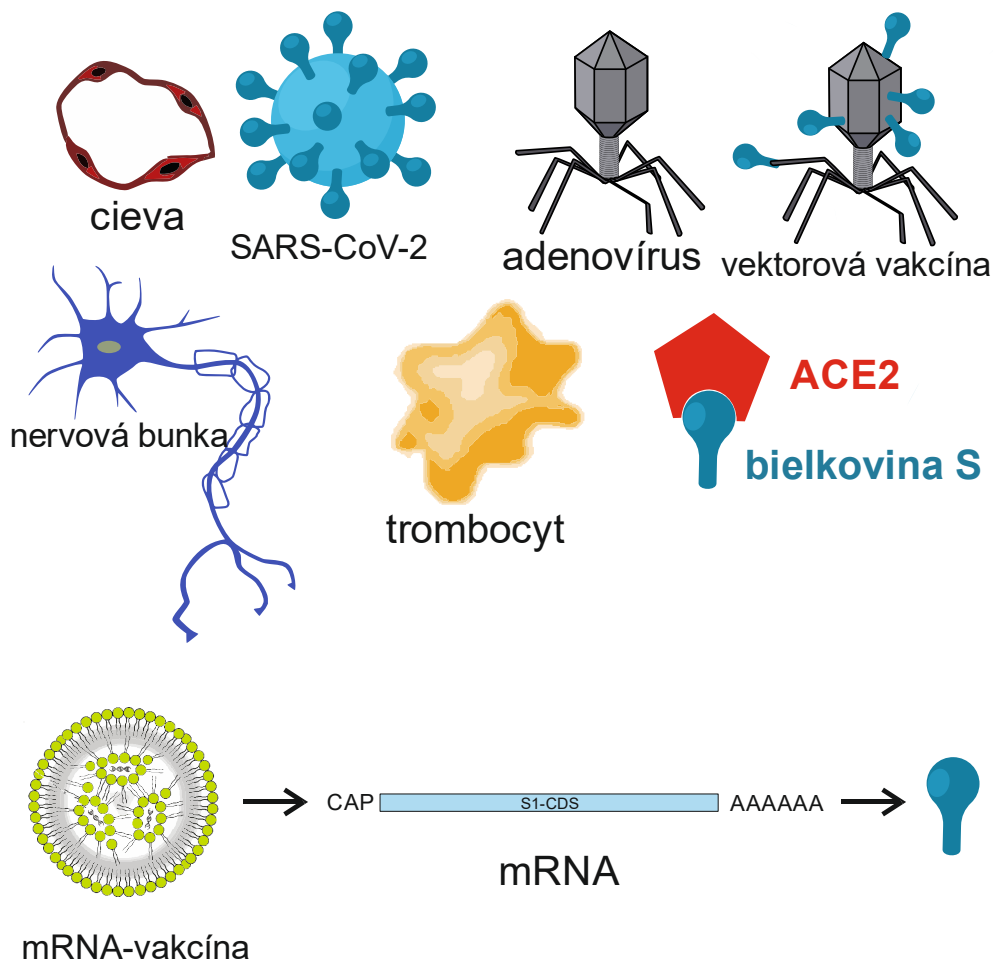
Obr. 6. Štruktúra nanočastíc oboch mRNA-vakcín.



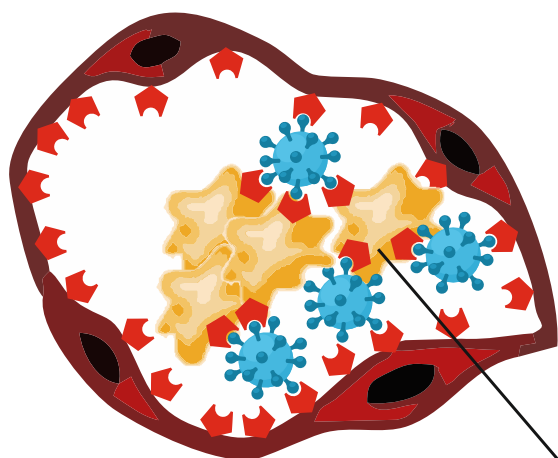
Prebraté z: (Khurana et al., 2021). A: všeobecná štruktúra nanočastice mRNA-vakcíny. Negatívne nabitá mRNA červená vlnovka je obalená jednoduchou vrstvou zloženou hlavne z molekúl pozitívne nabitých lipidov. Niekoľko takýchto sub-častočiek je zbalených do vonkajšieho lipidového obalu s prídavkom polyetylénglykolu vid' vyššie. B. C. Konkrétne štruktúry nanočastíc oboch vakín. LN P= lipidová nanočastica.

Obr. 7. Mechanizmus

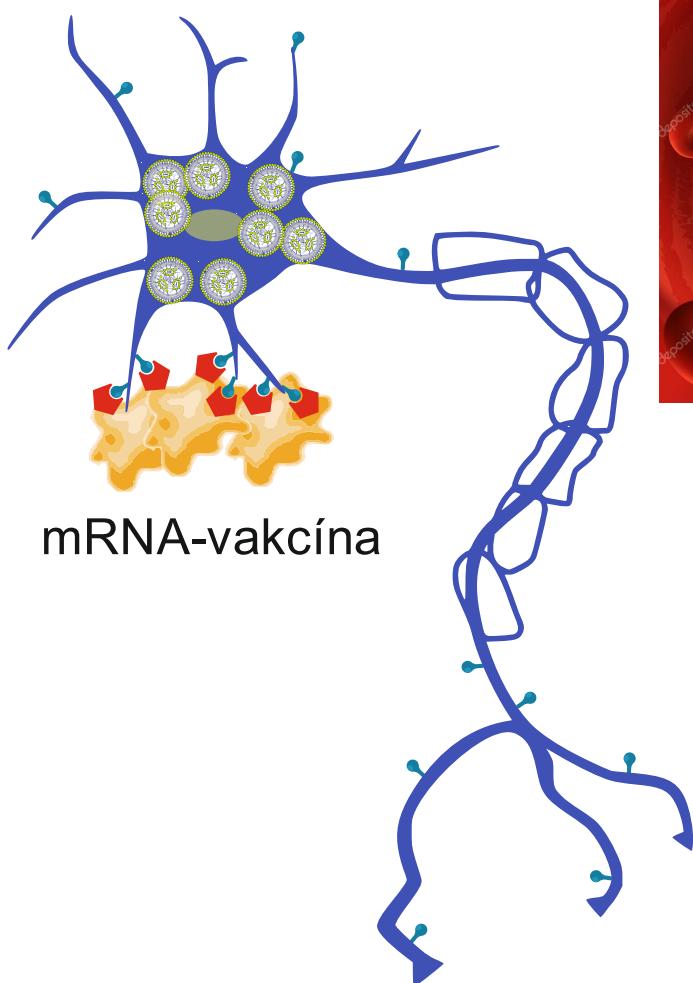
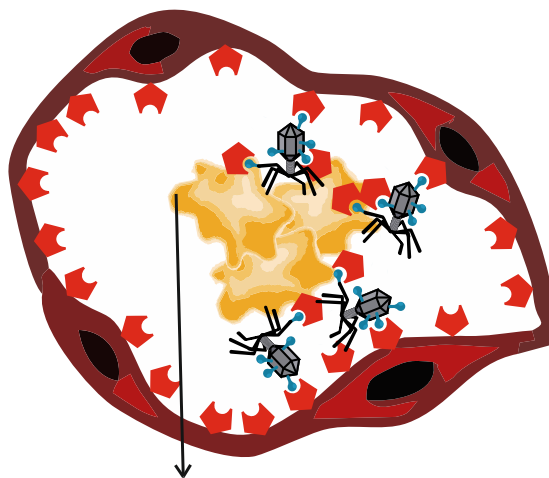
Legenda



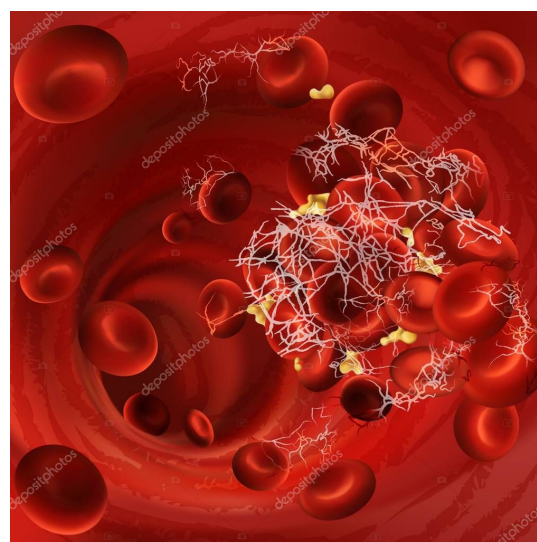
Infekcia SARS-CoV-2



vektorová vakcína



mRNA-vakcína



krvná zrazenina

Použitá literatúra CITÁCIE

- Buenen, A.G., Sinkeldam, M., Maas, M.L., Verdonchot, M., Wever, P.C., 2021. Prior use of anticoagulation is associated with a better survival in COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis*. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02486-4>
- Edgar, R., Domrachev, M., Lash, A.E., 2002. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository. *Nucleic Acids Res.* 30, 207–210. <https://doi.org/10.1093/nar/30.1.207>
- Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M., Lindskog, C., 2020. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol. Syst. Biol.* 16, e9610. <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>
- Hsu, A., Ohnigian, S., Chang, A., Liu, Y., Zayac, A.S., Olszewski, A.J., Reagan, J.L., 2021. Thrombosis in COVID-19: A Narrative Review of Current Literature and Inpatient Management. *R. I. Med. J.* 2013 104, 14–19.
- Khurana, A., Allawadhi, P., Khurana, I., Allwadhi, S., Weiskirchen, R., Banothu, A.K., Chhabra, D., Joshi, K., Bharani, K.K., 2021. Role of nanotechnology behind the success of mRNA vaccines for COVID-19. *Nano Today* 38, 101142. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101142>
- Long, B., Bridwell, R., Gottlieb, M., 2021. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with COVID-19 vaccines. *Am. J. Emerg. Med.* 49, 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.054>
- Rhea, E.M., Logsdon, A.F., Hansen, K.M., Williams, L.M., Reed, M.J., Baumann, K.K., Holden, S.J., Raber, J., Banks, W.A., Erickson, M.A., 2021. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat. Neurosci.* 24, 368–378. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>
- Sahai, A., Bhandari, R., Koupenova, M., Freedman, J., Godwin, M., McIntyre, T., Chung, M., Iskandar, J.-P., Kamran, H., Aggarwal, A., Kalra, A., Bartholomew, J., McCrae, K., Elbadawi, A., Svensson, L., Kapadia, S., Hariri, E., Cameron, S., 2020. SARS-CoV-2 Receptors are Expressed on Human Platelets and the Effect of Aspirin on Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *Res. Sq.* <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-119031/v1>
- Troelnikov, A., Perkins, G., Yuson, C., Ahamdie, A., Balouch, S., Plinio R Hurtado, null, Hissaria, P., 2021. Basophil reactivity to BNT162b2 is mediated by PEGylated lipid nanoparticles in PEG allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.032>