

Mai rau decat boala? Examinarea unor posibile
Consecintele neintentionate ale vaccinurilor ARNm
Impotriva COVID-19

Stephanie Seneff¹ si Greg Nigh²

¹Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory,
MIT, Cambridge MA, 02139, SUA, E-mail:

seneff@csail.mit.edu

² Oncologie naturopata, sanatate prin imersiune,
Portland, OR 97214, SUA

ABSTRACT

Operatiunea Warp Speed a adus pe piata in Statele Unite doua vaccinuri ARNm, produse de Pfizer si

Datele Moderna. Interim au sugerat o eficacitate ridicata pentru ambele vaccinuri, ceea ce a ajutat la legitimarea urgentei

Autorizarea de utilizare (EUA) de la FDA. Cu toate acestea, miscarea exceptional de rapida a acestor vaccinuri prin

studiile controlate si in desfasurare in masa ridica probleme multiple de siguranta. In aceasta revizuire descriem mai intai

tehnologia care sta la baza acestor vaccinuri in detaliu. Apoi revizuim ambele componente ale si biologicul intentionat

raspunsul la aceste vaccinuri, inclusiv productia de proteina spike in sine si relatia lor potentiala cu a

gama larga de patologii induse atat acute, cat si pe termen lung, cum ar fi tulburarile de sange, neurodegenerative boli si boli autoimune. Printre aceste patologii potentiale induse, discutam despre relevanta

Secventele de aminoacizi legate de proteina prionica din proteina spike. Prezentam, de asemenea, o scurta trecere in revista a studiilor

sustinand potentialul de varsare a proteinei de varf, transmiterea proteinei de la un vaccinat la un

persoana nevaccinata, rezultand simptome induse la acesta din urma. Incheiem prin a aborda un punct comun de

dezbatere si anume daca aceste vaccinuri ar putea modifica sau nu ADN-ul celor care primesc vaccinarea. In timp ce

nu exista studii care sa demonstreze definitiv ca acest lucru se intampla, oferim un scenariu plauzibil,

sprijinit de cai stabilite anterior pentru transformarea si transportul materialului genetic, prin care

mARN-ul injectat ar putea fi in cele din urma incorporat in ADN-ul celulelor germinale pentru transmiterea transgenerationala.

Noi

incheiem cu recomandările noastre privind supravegherea care vor ajuta la clarificarea efectelor pe termen lung ale

aceste medicamente experimentale si ne permit sa evaluam mai bine raportul risc/beneficiu real al acestor tehnologii noi.

ARN, boli prionice, transcriptie inversa, vaccinuri SARS-CoV-2

Introducere

Fara precedent. Acest cuvânt a definit atât de mult despre 2020 și despre pandemia legată de SARS-CoV-2. Pe lângă o boală fără precedent și răspunsul său global, COVID-19 a inițiat și un

proces fără precedent de cercetare, producție, testare și distribuție publică a vaccinurilor (Shaw,

Jurnalul internațional de teorie, practică și cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 38

2021). Sentimentul de urgență în jurul combaterii virusului a dus la crearea, în martie 2020, a Operațiunea Warp Speed (OWS), programul președintelui de atunci Donald Trump de a aduce un vaccin împotriva COVID-19 să fie comercializat cât mai repede posibil (Jacobs și Armstrong, 2020).

OWS a stabilit câteva aspecte fără precedent ale COVID-19. În primul rând, a adus SUA

Departamentul Apărării în colaborare directă cu departamentele de sănătate din SUA cu privire la distribuția vaccinului (Bonsell, 2021). În al doilea rând, National Institutes of Health (NIH) a colaborat cu compania de biotehnologie Moderna în aducerea unui tip de vaccin fără precedent împotriva bolii infectioase pe piață, una care utilizează o tehnologie bazată pe ARN mesager (ARNm) (National Institutes of Health, 2020). Confluența acestor evenimente fără precedent a adus rapid la constientizarea publicului promisiunea și potențialul vaccinurilor ARNm ca o nouă armă împotriva bolilor infectioase în viitor. La în același timp, evenimentele fără precedent sunt, prin definiție, fără o istorie și un context împotriva cărora pentru a evalua pe deplin riscurile, beneficiile sperate, siguranța și viabilitatea pe termen lung ca o contribuție

pozitiva la sanatate publica. In aceasta lucrare vom trece in revista pe scurt una

un aspect particular al acestor evenimente fara precedent,

si anume dezvoltarea si desfasurarea de

Vaccinuri ARNm impotriva clasei vizate de boli infectioase sub umbrela SARS-CoV-2. Credem in multe dintre problemele pe care le ridicam aici va fi aplicabil oricarui ARNm viitor

vaccin care ar putea fi produs impotriva altora agenti infectiosi sau in aplicatii legate de cancer si boli genetice, in timp ce altele par relevante in mod specific pentru vaccinurile ARNm in prezent fiind implementat impotriva subclasei corona

virusuri.

In timp ce promisiunile acestei tehnologii

au fost vestite pe scara larga, in mod obiectiv

au primit riscuri evaluate si preocupari legate de siguranta

atentie mult mai putin detaliata. Intentia noastra este sa revizuiti mai multe moleculare extrem de ingrijoratoare aspecte ale ARNm legate de bolile infectioase

tehnologie si sa le coreleze cu ambele efecte patologice documentate si potentiale. Fara precedent

Multe aspecte ale Covid-19 si ulterioare dezvoltarea vaccinurilor sunt fara precedent pentru a

vaccin utilizat pentru utilizare in general populatia. Unele dintre acestea includ urmand. 1. Primul care a folosit PEG (polietilen glicol) intr-un

injectie (vezi text)

2. Primul care foloseste tehnologia vaccinului ARNm

impotriva unui agent infectios

3. Prima data Moderna a adus orice produs

la piata

4. In primul rand, sa-i spuna oficialii de sanatate publica
cei care primesc vaccinarea sa se astepte la o
reactie adversa

5. Primul sa fie implementat public cu

nimic mai mult decat date preliminare de eficacitate
(vezi textul)

6.
Primul vaccin despre care nu fac afirmatii clare
reducerea infectiilor, transmisibilitatii sau

decese

7. Primul vaccin împotriva coronavirusului încercat vreodată

oameni

8. Prima injecție de modificat genetic

Dezvoltarea vaccinului

Dezvoltarea vaccinurilor ARNm împotriva bolii infectioase este fără precedent în multe privințe. Într-o publicație din 2018 sponsorizată de Bill și Fundația Melinda Gates, vaccinurile au fost împartite în trei categorii: simple, complexe și fără precedent (Young et al., 2018). Vaccinurile simple și complexe au reprezentat standard și aplicații modificate ale tehnologiilor existente de vaccinare. Fără precedent reprezintă o categorie de

polinucleotide în populația generală

Jurnalul internațional de teorie, practică și cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 39

vaccin impotriva unei boli pentru care nu a existat niciodata un vaccin adecvat. Vaccinuri impotriva HIV si malaria sunt exemple. Dupa cum indica analiza lor, prezentata in Figura 1, fara precedent Se asteapta ca vaccinurile sa dureze 12,5 ani pentru a se dezvolta. Si mai amenintator, au o estimare de 5%.

sansa de a trece prin studiile de faza II (evaluarea eficacitatii) si, din acele 5%, o sansa de 40% facandu-se prin studii de faza III (evaluarea beneficiului populatiei). Cu alte cuvinte, un fara precedent s-a estimat ca vaccinul va avea o probabilitate de succes de 2% in etapa unui studiu clinic de faza III.

autorii spun raspicat, exista o probabilitate scazuta de succes, mai ales pentru cele fara precedent vaccinuri." (Young si colab., 2018)

succes, mai ales pentru

Figura 1. Lansarea vaccinurilor inovatoare este costisitoare si consumatoare de timp, cu o probabilitate scazuta de vaccinuri fara precedent (adaptat din Young et al., 2018). Avand in vedere acest lucru, doi ani mai tarziu avem un vaccin fara precedent cu rapoarte de 90-95% eficacitatea (Baden et al. 2020). De fapt, aceste rapoarte de eficacitate sunt motivatia principala din spatele

sprijinul public pentru adoptarea vaccinarii (Departamentul de Sanatate si Servicii Umane din SUA, 2020). Acest lucru sfideaza nu numai previziunile, ci si asteptarile. British Medical Journal (BMJ) poate fi singura publicatie medicala conventionala proeminenta care a oferit o platforma vocilor care apeleaza atentie la preocuparile legate de eficacitatea vaccinurilor COVID-19. Exista intr-adevar motive pentru a

face acest lucru cred ca estimarile eficacitatii au nevoie de reevaluare. Peter Doshi, editor asociat al BMJ, a publicat doua analize importante (Doshi 2021a, 2021b) a datelor brute comunicate FDA de catre producatorii de vaccinuri, date care stau la baza pentru afirmatie de eficacitate ridicata. Din pacate, acestea au fost publicate pe blogul BMJ si nu in colegii sai. Cu toate acestea, Doshi a publicat un studiu privind eficacitatea vaccinului si a utilitatea indoielnica a criteriilor finale ale testelor de vaccin in continutul revizuit de catre BMJ (Doshi 2020). Un aspect central al criticii lui Doshi asupra datelor preliminare de eficacitate este excluderea a peste 3400 cazuri suspecte de COVID-19 care nu au fost incluse in analiza intermediara a vaccinului Pfizer

date transmise FDA.

In plus, un procent scazut, dar netrivial de indivizi in ambele Moderna

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 40

si studiile Pfizer au fost considerate a fi SARS-CoV-1-pozitive la momentul initial, in ciuda faptului ca infectia anterioara a fost

motive de excludere. Din aceste motive si din alte motive, estimarea eficacitatii intermediare de aproximativ 95% pentru ambele vaccinuri sunt suspecte. O analiza mai recenta a analizat in mod specific problema reducerii riscului relativ versus absolut. estimarile ridicate ale reducerii riscului se bazeaza pe riscuri relative, reducerea riscului absolut este a

o masura mai adecvata pentru un membru al publicului larg pentru a determina daca o vaccinare ofera o reducere semnificativa a riscului personal. In aceasta analiza, utilizand datele furnizate de

producatorii de vaccin la FDA, vaccinul Moderna la momentul analizei intermediare a demonstrat o reducere riscului absolut de 1,1% ($p=0,004$), in timp ce reducere riscului absolut al vaccinului Pfizer a fost

0,7% ($p<0,000$) (Brown 2021).

Alti au adus intrebari suplimentare importante cu privire la dezvoltarea vaccinului COVID-19, intrebari cu relevanta directa pentru vaccinurile ARNm analizate aici. De exemplu, Haidere, et.al.(2021) identifica patru intrebari critice legate de dezvoltarea acestor vaccinuri, intrebari care sunt relevante atat pentru siguranta, cat si pentru eficacitatea lor:

Vaccinurile vor stimula raspunsul imunitar? Vaccinurile vor oferi rezistenta imunitara durabila? Cum va muta SARS-CoV-2? Suntem pregatiti pentru reactii adverse ale vaccinurilor? Lipsa unor studii preclinice si clinice standard si extinse ale celor doua vaccinuri ARNm implementate

lasa fiecare dintre aceste intrebari sa primeasca raspuns in timp. Este acum doar prin observarea

date fiziologice si epidemiologice pertinente generate de livrarea pe scara larga a vaccinurilor catre publicul larg ca aceste intrebari vor fi rezolvate. Si acest lucru este posibil numai daca exista liber

acces la raportarea impartiala a rezultatelor -- ceva care pare putin probabil avand in vedere raspandirea cenzura informatiilor legate de vaccin din cauza nevoii percepute de a declara succesul cost.

Cele doua vaccinuri ARNm care au trecut prin studiile de faza 3 si sunt acum livrate populatia generala este vaccinul Moderna si vaccinul Pfizer-BioNTech. Vaccinurile

au multe in comun. Ambele se bazeaza pe ARNm care codifica proteina spike a SARS-CoV-2 virus. Ambele au demonstrat o rata relativa de eficacitate de 94-95%. Indiciile preliminare sunt ca

anticorpii sunt inca prezenti dupa trei luni. Ambii recomanda doua doze la distanta de trei sau patru saptamani, iar recent au aparut rapoarte care arata ca sunt necesare injectii anuale de rapel (Mahose, 2021). Ambele sunt administrate prin injectie musculara si ambele necesita depozitare in congelare pentru a pastra ARN-ul.

Acest lucru se datoreaza faptului ca, spre deosebire de ADN-ul dublu catenar, care este foarte stabil, Produsele de ARN catene sunt predispuse sa fie deteriorate sau sa devina lipsite de putere la temperaturi calde si trebuie sa fie tinute extrem de reci pentru a-si pastra potentiala eficacitate (Pushparajah et al., 2021). Este sustinut de catre

producatorilor ca vaccinul Pfizer necesita depozitare la -94 de grade Fahrenheit (-70 de grade

Celsius), ceea ce face ca transportul si pastrarea lui la rece sa fie foarte dificila in perioada inaintea acestuia se administreaza in cele din urma.

Vaccinul Moderna poate fi pastrat timp de 6 luni la -4 grade Fahrenheit (-20 de grade Celsius) si poate fi pastrat in siguranta la frigider timp de 30 de zile dupa decongelare (Zimmer et al., 2021). International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 41

Alte doua vaccinuri care sunt acum administrate in regim de urgenta sunt Johnson & Vaccinul Johnson si vaccinul AstraZeneca. Ambele se bazeaza pe o tehnologie ADN vectoriala care este

foarte diferita de tehnologia folosita in vaccinurile cu

ARNm. In timp ce aceste vaccinuri erau de asemenea s-au grabit pe piata cu o evaluare insuficienta, nu fac obiectul acestei lucrari, asa ca vom face doar descrieti pe scurt modul in care sunt dezvoltate. Aceste vaccinuri se bazeaza pe o versiune defectuoasa a unui adenovirus, un virus ADN dublu catenar care provoaca raceala comuna. Adenovirusul a fost modificat genetic in doua moduri, astfel incat sa nu se poata replica din cauza unor gene critice lipsa si ea

genomul a fost marit cu codul ADN pentru proteina spike SARS-CoV-2.

AstraZenecas

productia implica o linie celulara umana imortalizata numita Rinichi embrionar uman (HEK) 293, care este crescut in cultura impreuna cu virusurile defecte (Dicks et al., 2012). Linia celulara HEK a fost modificat genetic in anii 1970 prin cresterea ADN-ului sau cu segmente dintr-un adenovirus care furnizeaza genele lipsa necesare pentru replicarea virusului defect (Louis et al., 1997). Johnson & Johnson utilizeaza o tehnica similara bazata pe o linie celulara retiniana fetala.

fabricarea acestor vaccinuri necesita linii de celule tumorale umane modificate genetic, exista potentialul de contaminare a ADN-ului uman, precum si multi alti potentiali contaminanti. Mass-media a generat o mare entuziasm cu privire la aceasta tehnologie revolutionara, dar exista sunt, de asemenea, preocupari la care s-ar putea sa nu realizam complexitatea potentialului organismului de reactii la

ARNm strain si alte ingrediente din aceste vaccinuri care depasesc cu mult scopul simplu de a pacali organismul sa produca anticorpi impotriva proteinei spike.

In restul acestei lucrari, vom descrie mai intai in detaliu tehnologia din spatele ARNm vaccinuri. Dedicam mai multe sectiuni aspectelor specifice ale vaccinurilor ARNm care ne preocupa in ceea ce priveste potentialul de consecinte negative atat previzibile, cat si imprevizibile. Concluzionam cu o rugaminte adresata guvernelor si industriei farmaceutice sa ia in considerare exercitarea unei mai mari precautii in ceea ce priveste angajamentul actual de a vaccina cat mai multe persoane impotriva SARS-CoV-2. Tehnologia vaccinurilor ARNm

In faza incipienta a dezvoltarii terapiei genice pe baza de nucleotide, a existat mult mai mult efortul investit in livrarea genelor prin plasmide ADN, mai degraba decat prin tehnologia ARNm. Doua obstacole majore pentru ARNm sunt natura sa tranzitorie datorita susceptibilitatii sale la descompunere prin RNazele, precum si puterea sa cunoscuta de a invoca un raspuns imun puternic, care interfereaza cu

transcrierea in proteine. Sa demonstrat ca ADN-ul plasmidic persista in muschi pana la sase luni, in timp ce ARNm aproape sigur dispare mult mai devreme. Pentru aplicatiile de vaccin, a fost initial a crezut ca natura imunogena a ARN-ului ar putea functiona in avantaj, asa cum ar putea ARNm dubla ca adjuvant pentru vaccin, eliminand argumentele in favoarea unui aditiv toxic de genul

aluminiu. Cu toate acestea, raspunsul imun are ca rezultat nu numai un raspuns inflamator, ci si eliminarea rapida a ARN-ului si suprimarea transcriptiei. Deci aceasta idee s-a dovedit a nu fi practic. A existat o perioada extinsa de timp in care au fost explorate diverse idei pentru a incerca sa pastreze ARNm de la descompunerea inainte de a putea produce proteine. Un progres major a fost realizarea ca inlocuirea metil-pseudouridinei cu toate nucleotidele de uridina ar stabiliza ARN-ul impotriva degradare, permitandu-i sa supravietuiasca suficient de mult pentru a produce cantitati adecvate de antigen proteic

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 42

necesare pentru imunogeneza (Liu, 2019). Aceasta forma de ARNm furnizata in vaccin nu este niciodata vazuta in

natura și, prin urmare, are potențialul de a avea consecințe necunoscute.

Vaccinurile ARNm Pfizer-BioNTech și Moderna se bazează pe tehnologii foarte similare, unde a

Nanoparticula lipidică cuprinde o secvență de ARN care codifică proteina de vârf SARS-CoV-2 de lungime completă. În procesul de fabricație, primul pas este asamblarea unei molecule de ADN care codifică vârful. proteine. Acest proces a fost acum comercializat, deci este relativ simplu să obțineți a

Molecula de ADN dintr-o specificație a secvenței de nucleotide (Corbett și colab., 2020). În continuare

o transcripție *in vitro* fără celule din ADN, utilizând o reacție enzimatică catalizată de ARN polimerază, ARN-ul monocatenar este stabilizat prin modificări specifice nucleozidelor și înalt purificat. Compania Moderna, din Cambridge, MA, este unul dintre dezvoltatorii de vaccinuri ARNm implementate.

pentru SARS-CoV-2. Directorii moderni au o viziune grandioasă de extindere a tehnologiei pentru mulți

aplicații în care organismul poate fi direcționat să producă proteine terapeutice nu doar pentru anticorpi

producție, dar și pentru tratarea bolilor genetice și a cancerului, printre altele.

Ei dezvoltă o

platformă generică în care ADN-ul este elementul de stocare, ARN-ul mesager este software-ul și proteinele pentru care ARN-ul le codifică reprezintă diverse domenii de aplicare. Viziunea este grandioasă și aplicațiile potențiale teoretice sunt vaste (Moderna, 2020). Tehnologia este impresionantă, dar manipularea codului vieții ar putea duce la efecte negative complet neprevăzute, potențial

pe termen lung sau chiar permanent. SARS-CoV-2 este un membru al clasei de virusuri ARN cu catenă pozitivă, ceea ce înseamnă că codifică

direct pentru proteinele pe care le codifică ARN-ul, mai degrabă decât să necesite o copie pe o catenă antisens înainte de traducerea în proteină. Virusul este format în principal din molecula de ARN monocatenar ambalat într-un înveliș proteic, constând din proteinele

structurale ale virusului, în special proteina spike, care facilitează atât legarea virală la un receptor (în cazul SARS-CoV-2 aceasta este

receptorul ACE2) și fuziunea virusului cu membrana celulei gazdă.

Proteina de varf SARS-CoV-2 este

tinta principală pentru neutralizarea anticorpilor. Este o glicoproteina de fuziune clasa I și este analoga cu

hemaglutinina produsă de virusurile gripale și glicoproteina de fuziune produsă de virusuri sincitiale viruși, precum și gp160 produs de virusul imunodeficienței umane (HIV) (Corbett et al., 2020). Vaccinurile ARNm reprezintă punctul culminant al unor ani de cercetare în explorarea posibilității utilizării

ARN încapsulat într-o particulă lipidică ca mesager. Mașinile biologice existente ale celulei gazdă sunt

a cooptat pentru a facilita producerea naturală de proteine din ARNm. Domeniul a înflorit în parte din cauza ușurii cu care secvențele specifice de ADN de oligonucleotide pot fi sintetizate în laborator fără implicarea directă a organismelor vii. Această tehnologie a devenit comercializată și se poate face la scară largă, cu cost relativ scăzut. Conversia enzimatică a ADN-ului la ARN este, de asemenea, simplă și este fezabil să izolați ARN-ul monocatenar în esență pură din supă de reacție (Kosuri și Church, 2014).

1. Considerații în selecția și modificarea ARNm

În timp ce procesul este simplu în principiu, producătorii de vaccinuri ARNm se confruntă cu unele provocări tehnice considerabile. Prima, așa cum am discutat, este că mRNA-ul extracelular în sine poate

induce un răspuns imun care ar duce la eliminarea rapidă a acestuia înainte chiar de a fi preluat de

Asadar, ARNm-ul trebuie sa fie inchis intr-o nanoparticula care il va tine ascuns de sistemul imunitar.

A doua problema este ca celulele sa preia nanoparticulele. Acest lucru poate fi rezolvat partial

prin incorporarea fosfolipidelor in nanoparticule pentru a profita de caile naturale ale lipidelor endocitoza particulelor. A treia problema este de a activa masina care este implicata in traducere ARN in proteina. In cazul SARS-CoV-2, proteina care este produsa este proteina spike. In urma sintezei proteinei spike, celulele prezentatoare de antigen trebuie sa prezinte proteina varf la T celule, care vor produce in cele din urma anticorpi de memorie de protectie (Moderna, 2020).

Acest pas nu este deosebit de simplu, deoarece nanoparticulele sunt absorbite in mare parte de celulele musculare, care,

fiind imobili, nu sunt neaparat echipati pentru a lansa un raspuns imun. Dupa cum vom vedea, cei Scenariul probabil este ca proteina spike este sintetizata de celulele musculare si apoi predata macrofage care actioneaza ca celule prezentatoare de antigen, care apoi lanseaza standardul bazat pe celule B

raspunsul in cascada generator de anticorpi. ARNm care este inclus in vaccinuri trece prin mai multe etape de modificare dupa

sinteza dintr-un sablon ADN. Unii dintre acesti pasi implica pregatirea acestuia pentru a arata exact ca a

secventa de ARNm uman modificata in mod corespunzator

pentru a sprijini traducerea ribozomala in proteine. Alte modificari au scopul de a o proteja de descompunere, astfel incat sa poata fi suficienta proteina. produs pentru a provoca un raspuns cu anticorpi. ARNm nemodificat induce un raspuns imun care conduce

la niveluri serice ridicate de interferon- (IF-), care este considerat un raspuns nedorit. In orice caz, cercetatorii au descoperit ca inlocuirea tuturor uridinelor din ARNm cu N-metil-pseudouridina

imbunatateste stabilitatea moleculei, reducand in acelasi timp imunogenitatea acesteia (Kariko et al.2008; Corbett et al. al., 2020).Acest pas face parte din prepararea ARNm in vaccinuri, dar, in plus, un 7-capacul de metilguanozina este adaugat la capatul 5 al moleculei si o coada de poliadenina (poli-A),

constand din 100 sau mai multe nucleotide de adenina, se adauga la capatul 3. Capacul si coada sunt esentiale

in mentinerea stabilitatii ARNm in citosol si promovarea translatiei in proteine (Schlake et al., 2012; Gallie, 1991). In mod normal, proteina spike trece foarte usor de la o configuratie pre-fuziune la una post-fuziune configuratie. Proteina spike care se afla in aceste vaccinuri a fost modificata pentru a o incuraja sa favorizeze a

configuratie stabila in starea sa de prefuzie, deoarece aceasta stare provoaca un raspuns imun mai puternic (Jackson et al., 2020). Acest lucru a fost realizat printr-o mutatie genetica, prin inlocuirea unui reziduu critic

segment cu doua resturi de prolina in pozitiile 986 si 987, in partea de sus a helixului central al S2 subunitate (Wrapp et al., 2020). Prolina este un aminoacid foarte inflexibil, deci interfereaza cu trecerea la starea de fuziune. Aceasta modificare ofera anticorpilor un acces mult mai bun la cel critic site-ul care sustine fuziunea si absorbtia celulara ulterioara. Dar aceasta ar putea insemna si ca versiune modificata genetic a proteinei spike produsa de celula gazda umana care urmeaza

instrucțiunile din ARNm-ul vaccinului persista în membrana plasmatică legată de receptorii ACE2 din cauza capacităților de fuziune afectate? Care ar putea fi consecința acestui lucru? Nu știm. Cercetătorii din China au publicat un raport în Nature în august 2020 în care au prezentat date despre

mai multe vaccinuri experimentale ARNm în care ARNm a codificat diverse fragmente și proteine în virusul SARS-CoV-2. Au testat trei formulări distincte de vaccin pentru capacitatea lor de a induce o răspuns imun adecvat la soareci. Cele trei proteine structurale, S (spike), M și E sunt minime cerințele de a asambla o particulă asemănătoare unui virus (VLP). Ipoteza lor a fost că furnizând M și E

precum și proteina Spike S din codul ARNm ar permite asamblarea VLP-urilor care ar putea

Jurnalul internațional de teorie, practică și cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 44

provoacă un răspuns imunitar îmbunătățit, deoarece seamănă mai mult cu virusul natural decât S proteina expusă la suprafața celulelor care au preluat numai mRNA-ul proteinei S din nanoparticule de vaccin. De asemenea, ei sperau că fragmentele critice ale proteinei spike vor fi

suficient pentru a induce imunitatea, mai degrabă decât întreaga proteină spike, dacă particulele asemănătoare virale ar putea fi produs prin augmentare cu M și E (Lu et al., 2020). Au confirmat experimental că un vaccin care conține genele complete pentru toate cele trei proteine

a provocat un răspuns imun robust care a durat cel puțin opt săptămâni după a doua doză de

Vaccinul. Performanta sa a fost cu mult superioara celei a unui vaccin care contine doar proteina spike. In mod dezamagitor, un vaccin care continea doar componente critice ale proteinei spike, a crescut cu celelalte doua proteine ale anvelopei, practic nu au provocat niciun raspuns. Cercetatorii Moderni au efectuat studii similare cu rezultate similare. Au ajuns la concluzia ca

Proteina spike singura a fost in mod clar inferioara unei formulari care contine ARN care codifica toate cele trei invelisuri

proteine si au emis ipoteza ca acest lucru se datoreaza faptului ca toate cele trei proteine erau necesare permite celulei sa elibereze particule asemanatoare virusului, mai degraba decat sa posteze doar proteina de varf in

membrana plasmatica.

Numai proteina spike nu a reusit sa initieze un raspuns la celulele T in studiile pe animale,

in timp ce formularea cu toate cele trei proteine a facut-o (Corbett et al., 2020). Cele doua vaccinuri aprobate de urgenta contin doar codul ARNm pentru proteina spike (fara E sau

M), si trebuie sa fi existat un motiv intemeiat pentru aceasta decizie, in ciuda faptului ca sa observat slab

performanta. Este posibil ca un design mai sofisticat al nanoparticulei lipidice (a se vedea mai jos)

a dus la capacitatea de a avea lipidele sa serveasca drept adjuvant (asemanator cu aluminiul care este de obicei

adaugat la vaccinurile traditionale) protejand in acelasi timp ARN-ul de degradare. O alta modificare curioasa a codului ARN este ca dezvoltatorii au imbogatit secventa in

citozinele si guaninele (Cs si Gs) in detrimentul adeninelor si uracililor (As and Us). Au

am avut grija sa inlocuisti doar a treia pozitie in codon in acest fel si numai atunci cand nu o face

altereaza harta aminoacizilor (Hubert, 2020). S-a demonstrat experimental ca bogat in GC

Secventele de ARNm sunt exprimate (traduse in proteine) de pana la 100 de ori mai eficient decat GC-secvente slabe (Kudla si colab., 2006).

Deci aceasta pare a fi o alta modificare de asigurat in continuare

sinteza de copii abundente ale proteinei spike. Nu cunoastem consecintele nedorite ale

aceasta manevra. Agentii patogeni intracelulari, inclusiv virusii, tind sa aiba un continut scazut de GC in comparatie cu genomul celulei gazda (Rocha si Danchin, 2020). Deci, este posibil ca aceasta modificare sa fi fost motivata in parte prin dorinta de a spori eficacitatea inselaciunii conform careia proteina este un omoproteine. Toate aceste modificari variate ale ARN-ului sunt concepute pentru a-l face sa reziste la descompunere, sa apara mai mult ca o secventa de codificare a proteinei ARN mesager uman si se traduce eficient in antigenice proteine.

2. Constructia de nanoparticule lipidice

Nanoparticulele lipidice (LNP), cunoscute si sub numele de lipozomi, pot incapsula molecule de ARN, protejand acestea din degradarea enzimatica de catre ribonucleaze si astfel formeaza un ingredient esential al a

metoda de livrare cu succes (Wadhwa et al., 2020; Xu et al., 2020). Aceste constructe artificiale indeaproape se aseamana cu exozomii. Exozomii sunt vezicule extracelulare secretate de celule si preluate de acestea

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 45

vecini si, de asemenea, inglobeaza adesea ADN sau ARN. Astfel, aceste nanoparticule pot profita

proceselor naturale de endocitoza care in mod normal internalizeaza exozomii extracelulari in endozomi. Pe masura ce endozomul se acidifica pentru a deveni lizozom,

ARNm este eliberat în citoplasma, iar acest lucru

este locul în care are loc traducerea în proteine. Lipozomii s-au dovedit de fapt a fi mai mulți de succes la îmbunătățirea prezentării antigenului și maturării celulelor dendritice, în comparație cu proteine de fuziune care încapsulează vaccinuri pe baza de virus (Norling et al., 2019). Nanoparticulele lipidice (LNP) din aceste vaccinuri sunt compuse din lipide cationice ionizabile,

fosfolipide, colesterol și polietilen glicol (PEG). Împreună, acest amestec se adună într-un bistrat lipidic stabil în jurul moleculei de ARNm. Fosfolipidele din aceste vaccinuri experimentale

constă dintr-un grup de cap de fosfatidilcolina conectat la două cozi de alchil saturate printr-un glicerol linker.

Lipidele utilizate în aceste vaccinuri, numite 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), are 18 unități de carbon repetate. Lanțul relativ lung tinde să formeze mai degrabă o fază de gel decât un fluid fază. Moleculele cu lanțuri mai scurte (cum ar fi un lanț cu 12 atomi de carbon) tind să rămână într-o fază fluidă

în schimb. Lipozomii în fază de gel care utilizează DSPC s-au dovedit a avea performanțe superioare în protejând ARN-ul de degradare, deoarece lanțurile alchil mai lungi sunt mult mai constrânse în mișcările lor în domeniul lipidic. De asemenea, par a fi mai eficiente ca adjuvant,

creșterea eliberării factorului de necroză tumorală citokine - (TNF-), interleukina (IL)-6 și IL-1 din celulele expuse (Norling et al., 2019). Cu toate acestea, capacitatea lor de a induce o inflamație răspunsul poate fi cauza numeroaselor simptome pe care le întâmpină oamenii, cum ar fi durere, umflare, febră și somnolență. Un studiu publicat în biorxiv a verificat experimental ca acestea sunt ionizabile

lipidele cationice din nanoparticulele lipidice induc un răspuns inflamator puternic la soareci (Ndeupen și colab., 2021).

Vaccinurile ARNm actuale sunt eliberate prin injecție intramusculară. Mușchii conțin un mare rețea de vase de sânge în care celulele imune pot fi

recrutate la locul injectarii (Zeng si colab.,

2020). Celulele musculare, in general, pot spori o reactie imuna odata ce celulele imune se infiltreaza, in raspuns la un adjuvant (Marino et al., 2011). Analiza atenta a raspunsului la un vaccin ARNm, administrat la soareci, a aratat ca antigenul este exprimat initial in celulele musculare si apoi

transferat la celulele prezentatoare de antigen, sugerand amorsarea incrucisata ca cale principala pentru initierea unei

Raspunsul celulelor T CD8 (Lazzaro et al., 2015). Se poate specula ca celulele musculare folosesc un raspuns imun care este utilizat in mod normal pentru a face fata proteinelor umane pliate gresit. Astfel de proteine induc reglarea in crestere a proteinelor din clasa II a complexului major de histocompatibilitate (MHC), care apoi se leaga de proteinele pliate gresit si le transporta intacte in membrana plasmatica (Jiang et al., 2013). Proteina de suprafata legata de MHC induce apoi un raspuns inflamator si infiltrare ulterioara de celule prezentatoare de antigen (de exemplu, celule dendritice si macrofage) in tesutul muscular, care apoi preia proteinele afisate si le transporta in sistemul limfatic pentru a le prezenta celulelor T. Aceste celule T pot lansa in sfarsit cascada care produce in cele din urma anticorpi de memorie

specifice proteinei. Celulele musculare exprima proteine MHC clasa II (Cifuentes-Diaz et al., 1992). Spre deosebire de clasa I, proteinele MHC clasa II sunt specializate in transportul proteinelor intacte catre suprafata, spre deosebire de secventele mici de peptide derivate din defalcarea partiala a proteinelor

(Jiang et al., 2013). Un studiu in vitro pe primate non-umane a demonstrat ca ARNm radiomarcant s-a mutat din locul de injectare in ganglionul limfatic de drenaj si a ramas acolo cel putin 28 de ore. Antigen

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 46

S-a demonstrat ca celulele prezentatoare (APC) atat in tesutul muscular, cat si in ganglionii limfatici drenati. contin ARNm radiomarcate (Lindsay et al., 2019). APC-urile clasice includ celule dendritice, macrofage, celule Langerhans (in piele) si celule B. Multe dintre efectele secundare asociate cu aceste vaccinuri implica durere si inflamatie la locul injectarii, asa cum ar fi de asteptat avand in vedere

infiltrarea rapida a celulelor imune. Limfadenopatia este o stare inflamatorie a sistemului limfatic asociata cu limfa umflata ganglionii. Ganglionii limfatici umflati in axila (limfadenopatie axilara) este o caracteristica a metastazelor

cancer de san. O lucrare publicata in 2021 a descris patru cazuri de femei care au dezvoltat axilara limfadenopatie in urma unui vaccin SARS-CoV-2 (Mehta et al., 2021). Autorii au cerut prudenta in interpretarea gresita a acestei stari ca un indicator care necesita urmarirea biopsiei pentru un posibil san cancer. Acest simptom coroboreaza studiile trasoare care arata ca vaccinul ARNm este predominant preluat de APC-uri care apoi, probabil, sintetizeaza antigenul (proteina de varf) din ARNm si migreaza in sistemul limfatic, afisand proteine pice pe membranele lor. O lista a celor mai frecvente efecte adverse raportate de FDA care au fost experimentate in timpul studiilor clinice Pfizer-BioNTech includ dureri la locul injectarii, oboseala, dureri de cap, dureri musculare, frisoane, dureri articulare, febra, umflare la locul injectarii, roseata la locul injectarii, greata, stare generala de rau si limfadenopatie. (Administratia SUA pentru Alimente si Medicamente, 2021). Ne intoarcem acum la preocuparile individuale ale sistemelor moleculare si ale organelor care apar cu acest ARNm

vaccinuri. Adjuvanti, polietilenglicol si anafilaxie

Adjuvantii sunt aditivi vaccinali mentionati sa obtina profiluri imunologice distincte in ceea ce priveste

directia, durata si puterea raspunsurilor imune de la vaccinurile la care sunt adaugat (Liang et al., 2020). Alaiunul sau alti compusi de aluminiu sunt cel mai frecvent utilizati in vaccinurile traditionale si provoaca o gama larga de cai sistemice de activare imuna, precum si

activarea celulelor stromale la locul injectarii (Lambrecht et al., 2009; Danielsson & Eriksson, 2021). Sa stabilit ca un adjuvant pe baza de aluminiu nu este optim pentru un vaccin impotriva coronavirusului, deci alte

s-au cautat solutii (Liang et al., 2020). O solutie s-a prezentat sub forma celei utilizate pe scara larga ingredient farmaceutic polietilen glicol sau PEG. Un factor limitator in utilizarea acidului nucleic-vaccinurile pe baza de vaccinuri este tendinta ca acizii nucleici sa fie degradati rapid de catre enzimele nucleaze (Ho

et al., 2021).

In ceea ce priveste enzimele ARNaza care vizeaza ARNm injectat, aceste enzime sunt pe scara larga

distribuit atat intracelular (in primul rand in lizozomi) (Fujiwara et al., 2017), cat si extracelular (Lu et al., 2018). Pentru a depasi aceasta limitare, ambele vaccinuri ARNm in prezent desfasurate impotriva COVID-19 utilizeaza nanoparticule pe baza de lipide ca vehicule de livrare. Marfa mRNA este plasat in interiorul unei invelisuri compuse din lipide sintetice si colesterol, impreuna cu PEG pentru a stabili

Molecula de ARNm impotriva degradarii. Vaccinul produs de Pfizer/BioNTech creeaza nanoparticule din 2-[(polietilen glicol)-

2000]-N,N-ditetradecilacetamida sau ALC-0159, abreviat in mod obisnuit ca PEG (World

Organizatia Sanatatii, 2021, 14 ianuarie). Vaccinul Moderna contine o alta varianta PEG, SM-

102, 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilen glicol2000 (Organizatia Mondiala a Sanatatii,

2021, 19 ianuarie).

Pentru comoditate, vom abrevia ambele lipide modificate cu PEG ca PEG și vom face referire

la vaccinuri ca PEGilat conform nomenclaturii standard.

Invelisul lipidic joacă un rol triplu. În primul rând, protejează materialul genetic de degradare înainte de absorbția celulară. În al doilea rând, invelisul lipidic, care conține și colesterol, facilitează absorbția celulară.

prin fuziunea cu membrana lipidică a celulei și endocitoza ulterioară a particulei lipidice, invocând procese existente în mod natural. Și, în cele din urmă, acționează ca un adjuvant (Ho et al., 2021). Este în acest sens

din urmă rol de stimulator imunitar care au fost ridicate cele mai multe preocupări cu privire la utilizarea pe scară largă a

PEG într-o terapie prin injecție. Într-un articol publicat în mai 2019, înainte de studiile clinice mari care implică aceste vaccinuri PEGilate, Mohamed și colab. (2019) au descris o serie de constatări îngrijorătoare cu privire la PEG și activarea imunologică pe care s-a demonstrat că o produce, care include umorală, mediata celular și activare bazată pe complement.

Ei notează că, în mod paradoxal, doze mari de injecție de PEG cauzează nr reacție alergică aparentă. Dozele mici, totuși, pot duce la activarea imuna patologică dramatică. Vaccinurile care utilizează PEGilarea utilizează cantități micromolare din aceste lipide, constituind acest

expunere la doze mici potențial imunogenă. În studiile pe animale s-a demonstrat că activarea complementului este responsabilă atât pentru anafilaxia.

și colapsul cardiovascular, iar PEG injectat activează cai multiple ale complementului la om

de asemenea. Autorii unui studiu concluzionează remarcând că Această cascada de mediatori secundari

amplifică substanțial răspunsurile imune efectoare și

poate induce anafilaxia la sensibili

indivizi. Intr-adevar, studii recente la porci au demonstrat ca activarea sistemica a complementului (de exemplu, indus dupa injectarea intravenoasa a lipozomilor PEGilati) poate sta la baza cardiaca anafilaxie in care C5a a jucat un rol cauzal. (Hamad et al., 2008) Este, de asemenea, important de remarcat faptul ca

socul anafilactoid la porci a aparut nu la prima expunere injectata, ci dupa a doua injectare expunere (Kozma et al., 2019).

Prezenta anticorpilor impotriva PEG este larg raspandita in populatie (Zhou et al., 2020). Yang

si Lai (2015) au descoperit ca aproximativ 42% din probele de sange chestionate contineau anticorpi anti-PEG,

si avertizeaza ca acestea ar putea avea consecinte importante pentru orice terapie bazata pe PEG

introdus. Hong et al. (2020) au gasit anticorpi anti-PEG cu o prevalenta de pana la 72% in

populatii fara expunere anterioara la terapia medicala pe baza de PEG. Lila si colab. (2018) noteaza ca

existenta unor astfel de anticorpi anti-PEG a fost strans corelata cu o deteriorare a

eficacitatea terapeutica in tandem cu dezvoltarea de efecte adverse severe in mai multe clinice

setari care folosesc terapii bazate pe PEGilati.

S-a presupus anterior ca anafilaxia la vaccinuri este rara, pe baza frecventei acestora

evenimente raportate catre VAERS, o baza de date stabilita de Centrele pentru Controlul Bolilor si Prevenirea in 1990 pentru raportarea evenimentelor adverse legate de vaccinuri (Centre pentru Controlul Bolilor

si Prevenire, 1990; Su si colab., 2019).

Desi este rara, anafilaxia poate pune viata in pericol, asa si este

important de monitorizat pentru posibilitatea in perioada

scurta de dupa vaccinare (McNeil si colab., 2016). Sellaturay et.al., dupa ce au analizat 5 cazuri de anafilaxie pe care le leaga de expunerea la PEG, unul aproape fatal si care implica stop cardiac, scrieti: PEG este un alergen ascuns cu risc ridicat, de obicei nebanuit si poate provoca reactii alergice frecvente din cauza reexpunerii accidentale. Investigarea alergiei implica riscul

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 48

de anafilaxie si trebuie efectuata numai in centre specializate in alergii la medicamente. (Sellaturay si colab., 2020). De fapt, a fost deja demonstrat ca anticorpii preexistenti la PEG sunt legati de reactii mai frecvente si mai severe la reexpunere (Ganson si colab., 2016). Are loc anafilaxia la expunerea la PEG cu o frecventa relevanta pentru sanatatea publica? Numeroase studii au documentat acum fenomenul (Lee si colab., 2015; Povsic et al., 2016;

wylon si colab., 2016).
Reactiile anafilactice la vaccinurile ARNm sunt raportate pe scara larga in mass-media

(Kelso, 2021) si, dupa cum sa mentionat mai sus, au fost raportate frecvent in baza de date VAERS (690 rapoarte de anafilaxie in urma vaccinurilor SARS-CoV-2 pana la 29 ianuarie 2021). Exista, de asemenea, unele studii de caz initiale publicate in literatura de specialitate (Garvey & Nasser, 2020; CDC COVID-19 Response Team, 2021, 15 ianuarie). Reactii de anafilaxie la vaccinuri inainte de aceste COVID-19 vaccinurile au fost in general raportate la rate mai mici de 2 cazuri la milion de vaccinari (McNeil et al., 2016), in timp ce rata actuala cu vaccinarile COVID-19 a fost raportata de CDC a fi mai mare peste 11 cazuri pe milion (Echipa de raspuns la COVID-19 CDC, 2021, 29 ianuarie). Cu toate acestea, un a publicat un studiu prospectiv pe 64.900 de angajati medicali, unde reactiile lor la primul lor mRNA vaccinarea au fost atent monitorizate, s-a constatat ca

2,1% dintre subiecți au raportat alergii acute reacții. O reacție mai extremă care implică anafilaxia a avut loc la o rată de 247 la milion vaccinari (Blumenthal și colab., 2021). Este de peste 21 de ori mai multe decât au fost raportate inițial de către CDC. A doua expunere la injecție este probabil să provoace un număr și mai mare de anafilactice reacții. Vaccinuri ARNm, proteine Spike și creșterea dependența de anticorpi

(ADE)

ADE este un fenomen imunologic descris pentru prima dată în 1964 (Hawkes et al., 1964).

publicația Hawkes a descris un set de experimente în care au fost incubate culturi de flavivirus cu seruri aviare care conțin titruri mari de anticorpi împotriva acelor virusuri. Descoperirea neașteptată

a fost că, odată cu diluțiile din ce în ce mai mari ale serurilor care conțin anticorpi, infecția celulară a fost îmbunătățită. Lipsa unei explicații pentru modul în care s-ar putea întâmpla acest lucru este probabil responsabilă pentru faptul că este în mare măsură ignorată.

de aproape 20 de ani (Morens et al., 1994). Au fost propuse căi multiple prin care anticorpii atât direct, cât și indirect participă la neutralizarea infecțiilor (Lu et al., 2018b). ADE este un caz special al a ceea ce poate să se întâmple atunci când niveluri scăzute, neneutralizante, fie ale anticorpilor specifici, fie cu reacții încrucisate împotriva a

virusul este prezent în momentul infecției. Acești anticorpi ar putea fi prezenți din cauza expunerii anterioare la virusul, expunerea la un virus înrudit sau din cauza vaccinării prealabile împotriva virusului. La reinfectare, anticorpii în număr insuficient pentru a neutraliza virusul se leagă totuși de virus. Aceștia

anticorpii se acoperează apoi la receptorul Fc de pe suprafața celulelor, facilitând intrarea virală în celulă

și sporind ulterior infectiositatea virusului (wan et al., 2020). Se crede că ADE stă la baza febrei dengue mai severă, adesea observată la cei cu anterioare.

expunere (Beltramello et al., 2010) și ar putea juca, de asemenea, un rol în bolile mai severe printre aceștia vaccinați anterior împotriva bolii (Shukla et al., 2020). De asemenea, se crede că ADE joacă un rol în

Ebola (Takada et al., 2003), infecția cu virusul Zika (Bardina și colab., 2017) și alte infecții cu flavivirus

(Campos et al., 2020). *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 49

Intr-o corespondență extinsă publicată în *Nature Biotechnology*, Eroshenko et al. oferă a

revizuire cuprinzătoare a dovezilor care sugerează că ADE ar putea deveni manifestă cu orice vaccinare utilizată împotriva SARS-CoV-2. Este important, ei notează că ADE a fost observată cu vaccinuri împotriva coronavirusului testate atât în modele *in vitro*, cât și *in vivo* (Eroshenko et al., 2020). Altele

au avertizat despre aceeași posibilitate cu vaccinurile SARS-CoV-2. O teorie despre cum ar putea ADE apărea în cazul unui vaccin SARS-CoV-2 sugerează că anticorpii neneutralizanti formează imunitate complexă cu antigeni virali pentru a provoca secreția excesivă de citokine proinflamatorii și, în cazul extrem, o furtună de citokine care provoacă leziuni tisulare locale pe scară largă (Lee et al., 2020).

O revizuire amplă a ADE potențial asociată cu vaccinurile SARS-CoV-2 a remarcat: În prezent, există nu sunt cunoscute descoperiri clinice, teste imunologice sau biomarkeri care pot diferenția orice severă

infecție virală de la o boală îmbunătățită cu sistemul imunitar, fie prin măsurarea anticorpilor, celulelor T sau intrinseci răspunsurile gazdei (Arvin et al. 2020; Liu et al., 2019). Vom reveni la acest punct din nou mai jos. Anticorpii preexistenți de imunoglobulina G (IgG), induși de vaccinarea prealabilă, contribuie la afectarea pulmonară de către SARS-CoV la macaci (Liu et al., 2019). Peron și Nakaya (2020) oferă

dovezi care sugerează că gama mult mai diversă de expuneri anterioare la coronavirus

cu experiența persoanelor în vârstă i-ar putea predispuce la ADE la expunerea la SARS-CoV-2.A

referitor la articolul de pre-print a raportat că plasma de la 76% dintre pacienții care și-au revenit boala severă COVID-19, atunci când este adăugată la culturi de SARS-CoV-2 și celule susceptibile, a fost prezentată

capacitate îmbunătățită pentru infecția virală SARS-CoV-2 a celulelor Raji (Wu et al., 2020). Autorii notează că titrurile de anticorpi [impotriva proteinei spike] au fost mai mari la pacienții vârstnici cu COVID-19 și răspunsul anticorpilor mai puternic a fost asociat cu clearance-ul viral întârziat și severitatea crescută a bolii

la pacienți. De aceea este rezonabil să se speculeze că anticorpii specifici proteinei S pot contribui la severitatea bolii în timpul infecției cu SARS-CoV-2. (Wu și colab., 2020)

S-a raportat că toți cei trei producători de vaccinuri din SUA Moderna, Pfizer și Johnson & Johnson lucrează pentru a dezvolta injecții de rapel (Zaman 2021). Cu zeci de milioane de tineri adulți

si chiar si copiii de acum cu anticorpi anti-proteine de varf de coronavirus indusi de vaccin, exista posibilitatea declansarii ADE legata fie de viitoarea infectie cu SARS-CoV-2, fie de injectia de rapel in randul acestei populatii mai tinere. Timpul va spune. Vaccinurile ARNm furnizeaza, in cele din urma, proteina spike foarte antigenica celulelor prezentatoare de antigen. Ca atare, anticorpii monoclonali impotriva proteinei spike sunt rezultatul asteptat al actualului au implementat vaccinuri ARNm. S-a constatat ca anticorpii monoclonali ai proteinei umane spike produc un nivel ridicat niveluri de anticorpi reactivi incrucisati impotriva proteinelor umane endogene (Vojdani si colab., 2021; revizuit mai detaliat mai jos). Avand in vedere dovezile revizuite doar partial aici, exista suficiente motiv pentru a banui ca anticorpii la proteina spike vor contribui la ADE provocat de anterior

Infectia sau vaccinarea SARS-CoV-2, care se poate manifesta ca autoimuna acuta sau cronica si stari inflamatorii. Am remarcat mai sus ca nu se poate distinge un ADE

manifestarea bolii dintr-o adevarata infectie virala non-ADE. In aceasta lumina este important sa recunoasteti ca, atunci cand bolile si decesele apar la scurt timp dupa vaccinarea cu un vaccin ARNm, aceasta

nu poate fi niciodata stabilit definitiv, chiar si cu o investigatie completa, ca reactia vaccinului nu a fost o cauza proximala.

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 50

Amorsare patogena, boli inflamatorii multisistem si autoimunitate

Amorsarea patogena este un concept care este similar ca rezultat cu ADE, dar diferit in baza

mecanism. Discutam aici ca un mecanism unic prin care

vaccinurile ARNm ar putea provoca patologii asociate. În aprilie 2020 a fost publicată o lucrare importantă privind potențialul de anticorpi autoreactivi

care urmează să fie generat în urma expunerii la proteina spike și la alți epitopi antigenici răspândiți pe lungimea SARS-CoV-2. Lyons-Weiler (2020) a inventat sintagma amorțirea patogenului deoarece credea că îmbunătățirea imunității folosită mai frecvent nu reușește să surprindă severitatea starea și consecințele acesteia. În analiză *in silico*, Lyons-Weiler a comparat toate SARS-ul antigenic. Epitopi de proteina CoV-2 marcați în baza de date SVMTriP (<http://sysbio.unl.edu/SVMTriP/>) și a căutat în baza de date p-BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) pentru omologie între acei epitopi și proteine umane endogene. Dintre cele 37 de proteine SARS-CoV-2 analizate, 29 au avut regiuni antigenice. Toate, cu excepția uneia dintre aceste 29, aveau omologie cu proteinele umane (potabil antigene) și au fost prezise a fi autoreactogene. Cel mai mare număr de omologii au fost asociat cu proteina spike (S) și proteina NS3, ambele având 6 omologi umani proteine. O analiză funcțională a proteinelor umane endogene omoloage cu proteinele virale a constatat că peste 1/3 dintre ele sunt asociate cu sistemul imunitar adaptativ. Autoarea speculează că anterior expunerea la virus sau vaccinarea prealabilă, oricare dintre acestea ar putea iniția producția de anticorpi care vizează

aceste proteine endogene, pot juca un rol în dezvoltarea bolilor mai severe în varștnici în special. În acest caz anticorpii preexistenți acționează pentru a suprima imunitatea adaptativă un alt grup (Ehrenfeld et al., 2020), într-o lucrare predominant despre gama largă de bolile autoimune găsite în asociere cu o infecție anterioară cu SARS-CoV-2, a investigat, de asemenea, cum

proteina spike ar putea declanșa o astfel de gama de boli.

Ei raportează, în tabelul 1 al acestei referințe, siruri de heptapeptide din proteomul uman care se suprapun cu proteina spike generată de SARS-CoV-2. Au identificat 26 de heptapeptide găsite

la oameni și în proteina spike. Este

interesant de observat că 2 din cele 26 de heptapeptide suprapuse s-au dovedit a fi secvențiale, o

șir uimitor de lung de peptide identice care se găsesc în comun între oamenii endogeni proteinele și proteina spike. Comentând peptidele suprapuse pe care le descoperiseră și potențialul ca aceasta să conducă mai multe tipuri de autoimunitate simultan, comentează ei: The scenariul clinic care apare este suparator. Într-adevăr, este. În mai 2020, o altă lucrare importantă în acest sens a fost publicată de Vojdani și Kharrazian (2020). Autorii au folosit atât anticorpi monoclonali de soarece, cât și de iepure împotriva SARS din 2003. Spike protein pentru a testa reactivitatea nu numai împotriva proteinei spike a SARS-CoV-2, ci și împotriva mai multor proteine umane endogene. Au descoperit că există un nivel ridicat de legare nu numai

cu proteina spike SARS-CoV-2, dar împotriva unei game largi de proteine endogene. [Am găsit că cele mai puternice reacții au fost cu transglutaminaza 3 (tTG3), transglutaminaza 2 (tTG2), ENA,

proteina de bază a mielinei (MBP), mitocondrii, antigen nuclear (NA), -miozina, peroxidaza tiroidiană (TPO), colagen, claudina 5+6 și S100B. (Vojdani și Kharrazian, 2020). International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 51

Aceste constatări importante trebuie subliniate. Anticorpi cu o afinitate mare de legare la SARS-Spike-ul CoV-2 și alte proteine au, de asemenea, o afinitate mare de legare cu tTG (asociat cu celiacul boala), TPO (tiroidita Hashimoto), proteina de bază a mielinei (scleroza multiplă) și mai multe proteine endogene. Spre deosebire de procesul autoimun

asociat cu amorsarea patogenului, acestea bolile autoimune dureaza de obicei ani sa se manifeste simptomatic. Autoanticorpii generati de proteina spike prezisa de Lyons-weiler (2020) si descrise de mai sus au fost confirmate cu un studiu in vitro publicat mai recent.

In aceasta lucrare de continuare, Vojdani et.al., (2021) au analizat din nou problema reactivitatii incrucisate a anticorpilor, de data aceasta folosind

anticorpi monoclonali umani (mAb) impotriva proteinei spike SARS-CoV-2, mai degraba decat la soarece si mAbs de iepure. Rezultatele lor au confirmat si extins constatarile lor anterioare. La o limita de 0,32 OD [densitate optica], anticorpu proteic de membrana SARS-CoV-2 a reactionat cu 18 din cele 55 testate antigene. Aceste 18 antigene endogene cuprind reactivitatea la tesutul din ficat, mitocondrii, sistemul nervos si digestiv, pancreasul si in alte parti ale corpului. Intr-un raport despre sindromul inflamator multisistem la copii (MIS-C), Carter si colab. (2020) au studiat

23 de cazuri. Saptesprezece din 23 (68%) pacienti au avut dovezi serologice de infectie anterioara cu SARS-CoV-2. Din cei trei anticorpi evaluati in populatia de pacienti (nucleocapsid, RBD si spike), IgG spike

densitatea optica a anticorpilor proteici (care cuantifica concentratiile de anticorpi fata de un standard standardizat

curba (wikipedia, 2021)), a fost cea mai inalta (vezi Figura 1d in Carter si colab., 2020).

Acum se speculeaza in mod obisnuit ca MIS-C este un exemplu de amorsare imunitara prin expunerea anterioara la

SARS-CoV-2 sau la alte coronavirusuri. Buonsenso et.al. (2020) au revizuit multiple imunologice

asemanari intre MIS-C si boala legata de infectia anterioara cu streptococ -hemolitic de grup A (GAS). Autorii scriu: Putem specula ca expunerea multipla a copiilor la SARS-CoV-2

cu parintii cu COVID-19 poate functiona ca amorsare a sistemului imunitar, asa cum se intampla cu GAS infectie si, la copiii predispusi genetic, duc la dezvoltarea [MIS-C]. O alta ipoteza

este ca infectiile anterioare cu alte coronavirusuri,

mult mai frecvente in populatia pediatrica,
este posibil sa fi stimulat sistemul imunitar al
copilului la virusul SARS-CoV-2.

In iunie 2019, Galeotti si Bayry (2020) au analizat
aparitia atat a bolilor autoimune, cat si a
boli inflamatorii la pacientii cu COVID-19. Acestia isi
concentreaza analiza pe MIS-C. Dupa
revizuirea mai multor rapoarte publicate anterior despre
o legatura temporala intre COVID-19 si debutul
MIS-C si descriind o serie de posibile conexiuni mecanice
intre cei doi, autorii

a remarcat ca nu a fost stabilita nicio legatura de
cauzalitate.

Intr-o recomandare oarecum prevestitoare, ei

a scris: O analiza fina a omologiei dintre diversi
antigeni ai SARS-CoV-2 si auto-antigenii, prin
utilizarea abordarilor in silico si validarea in modele
experimentale, ar trebui luate in considerare pentru a
confirma aceasta ipoteza. Este tocmai acest tip de
analiza in silico efectuata de Lyons-weiler
(2020) si de Ehrenfeld et.al.(2020) descrise in
paragrafele de inceput ale acestei sectiuni, care
a gasit omologia stransa intre antigenele virale si
autoantigenele. In timp ce acest lucru poate sa nu fie
definitiv

confirma legatura de cauzalitate ipotetizata de Galeotti
si Bayry, este o dovada puternica de sustinere.

Autoimunitatea devine mult mai larg recunoscuta ca o
consecinta a COVID-19. Exista
rapoarte multiple despre indivizi anterior sanatosi care
au dezvoltat boli precum idiopatia

purpura trombocitopenica, sindromul Guillain-Barre si
anemie hemolitica autoimuna (Galeotti
si Bayry, 2020). Exista trei rapoarte independente de caz
de lupus eritemos sistemic (LES)

cu manifestari cutanate in urma COVID-19 simptomatic.
Intr-un caz, un barbat de 39 de ani

a avut debutul LES la doua luni dupa tratamentul
ambulatoriu pentru COVID-19 (Zamani et.al., 2021). Un alt
caz izbitor de LES cu progresie rapida si fatala cu
manifestari cutanate este

descrie de Slimani et.al.(2021). Autoanticorpii sunt
foarte frecvent gasiti la pacientii cu COVID-19, inclusiv
anticorpii gasiti in
sange (Vlachoyiannopoulos et.al., 2020) si lichidul
cefalorahidian (CFS) (Franke et.al., 2021). Desi
SARS-CoV-2 nu se gaseste in LCR, se teoretizeaza ca
autoanticorpii creati in
raspunsul la expunerea la SARS-CoV-2 poate duce la cel
putin o parte din neurologic
complicatii documentate la pacientii cu COVID-19.
scrisoare importanta catre editor trimisa catre
revista Arthritis & Rheumatology de Bertin et.al.(2020) a
remarcat prevalenta ridicata si puternica
asocierea ($p=0,009$) a autoanticorpilor impotriva
cardiolipinei la pacientii cu COVID-19 cu severa
boala. Zuo et.al.(2020) au gasit autoanticorpi
anti-fosfolipidici in 52% dintre COVID-19 spitalizati
pacienti si a speculat ca acesti anticorpi contribuie la
incidenta ridicata a coagulopatiilor in
acesti pacienti.
Schiaffino et.al.(2020) au raportat ca serul de la un
procent ridicat de spitalizati
Pacientii cu COVID-19 au continut autoanticorpi reactivi
la membrana plasmatica a hepatocitelor si
celulelor gastrice. Un pacient cu sindrom Guillain-Barre a

fost gasit ca are reactivitate la anticorpi in lichidul cefalorahidian (CFS), conducand autorii sa sugereze ca reactivitatea incrucisata cu proteinele din CFS ar putea duce la complicatii neurologice observate la unii pacienti cu COVID-19. Intr-un studiu mai recent revizuire, Gao et.al. (2021) au observat niveluri ridicate de autoanticorpi la pacientii cu COVID-19 la mai multe

Studiile. Ei concluzioneaza: [Unul dintre efectele secundare potentiale ale administrarii unui vaccin in masa ar putea fi un imbinarea [sic] a bolilor autoimune in special la indivizii care sunt predispusi genetic la

autoimunitate.

O publicatie recenta aduna o multime de dovezi ca autoanticorpii impotriva unei game largi de receptori si tesuturile pot fi gasite la persoanele care au avut anterioara infectie cu SARS-CoV-2. Toate

31 de fosti pacienti cu COVID-19 au avut intre 2 si 7 GPCR-fAAB diferite [G-protein coupled autoanticorpi functionali ai receptorului] care au actionat ca agonisti ai receptorilor. (Wallukat et. al.2021) The diversitatea GPCR-fAAB identificate, cuprinzand atat activitatea agonista, cat si cea antagonista pe tinta receptori, strans corelati cu o serie de simptome post-COVID-19, inclusiv tahicardie,

bradicardie, alopecie, deficit de atentie, PoTS, neuropatii si altele.

observa cu ingrijorare evidenta grava: Proteina cu varf Sars-CoV-2 este o tinta epitopica potentiala pentru

procesele autoimunologice induse de biomimetism [25]. Prin urmare, simtim ca va fi extrem

important sa se investigheze daca GPCR-fAAB vor deveni, de asemenea, detectabile dupa imunizare prin vaccinarea impotriva virusului.

Am analizat aici dovezile conform carora proteina de varf a SARS-CoV-2 are o secventa extinsa omologie cu multiple proteine umane endogene si ar putea stimula sistemul imunitar catre dezvoltarea bolilor auto-inflamatorii si autoimune. Acest lucru este deosebit de ingrijorator dat fiind ca proteina a fost reproiectata cu doua reziduuri de prolina suplimentare pentru a-i impiedica potential clearance-ul din circulatie prin fuziunea membranei. Aceste boli se pot prezenta acut si

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 53

pe perioade de timp relativ scurte, cum ar fi in cazul MIS-C sau nu s-ar putea manifesta timp de luni de zile sau ani dupa expunerea la proteina spike, fie prin infectie naturala, fie prin vaccinare. Multi dintre cei care sunt testati pozitiv pentru COVID-19 nu prezinta simptome. Numarul de PCR- asimptomatice. cazurile pozitive variaza foarte mult intre studii, de la un nivel scazut de 1,6% la un nivel ridicat de 56,5% (Gao et.al., 2020). Cei care sunt insensibili la COVID-19 au probabil un sistem imunitar innascut foarte puternic. Neutrofilele si macrofagele sanatoase ale barierei mucoase elimina rapid virusii, adesea fara

necesitatea ca orice anticorpi sa fie produsi de sistemul adaptiv. Totusi, vaccinul

ocoleste in mod intentionat complet sistemul imunitar al mucoasei, atat prin injectarea acestuia dincolo de barierele mucoase naturale si configuratia sa artificiala ca nanoparticula care contine ARN.

Dupa cum s-a mentionat

in Carsetti (2020), cei cu un raspuns imun innascut puternic se confrunta aproape universal infectie asimptomatica sau doar o prezentare usoara a bolii COVID-19. Cu toate acestea, s-ar putea confrunta boala autoimuna cronica, asa cum a fost descrisa anterior, ca o consecinta a anticorpilor excesivi producerea ca raspuns la vaccin, care nu a fost necesar in primul rand. Splina, trombocitele si trombocitopenia Dr. Gregory Michael, medic obstetrician din Miami Beach, a murit in urma unei hemoragii cerebrale la 16 zile dupa primind prima doza de vaccin Pfizer/BioNTech COVID-19. In termen de trei zile de la vaccin, a dezvoltat purpura trombocitopenica idiopatica (ITP), o boala autoimuna in pe care celulele imune il ataca si distrug trombocitele. Numarul lui de trombocite a scazut brusc,

iar acest lucru a cauzat incapacitatea de a opri sangerarea interna, ducand la accident vascular cerebral, asa cum este descris intr-un articol

in New York Times (Grady si Mazzei, 2021). The New York Times a continuat cu un al doilea articol care a discutat alte cateva cazuri de ITP dupa vaccinarea SARS-CoV-2 (Grady, 2021), si alte cateva cazuri de scadere brusca a trombocitelor si trombocitopenie dupa SARS-Vaccinarea CoV-2 a fost raportata in sistemul de raportare a evenimentelor adverse ale vaccinurilor (VAERS).

1. Biodistributia vaccinurilor ARNm

Mai multe studii asupra vaccinurilor pe baza de ARNm au confirmat in mod independent ca splina este un factor major centru de activitate pentru raspunsul imun. Un studiu

asupra unui vaccin cu virus gripal pe baza de ARNm este extrem de relevant pentru a raspunde la intrebarea privind biodistributia ARNm in vaccin. Acest vaccin, ca si vaccinurile SARS-CoV-2, a fost conceput ca nanoparticule lipidice cu ARN modificat. care codifica hemaglutinina (proteina de fuziune de suprafata echivalenta cu proteina spike din corona virusi) si a fost administrat prin injectie musculara. Concentratia de ARNm a fost urmarita

de-a lungul timpului in diferite probe de tesut, iar concentratia maxima observata la fiecare loc a fost

Nu este surprinzator, concentratia a fost cea mai mare in muschi la locul injectarii (5.680 ng/mL). Acest nivel a scazut lent in timp, atingand jumatate din valoarea initiala la 18,8 ore.

dupa injectare. Urmatorul cel mai inalt nivel a fost observat in ganglionul limfatic proximal, atingand un varf la 2.120 ng/mL si nu scade la jumatate din aceasta valoare decat dupa 25,4 ore.

Dintre organe, cel mai inalt niveluri de mult au fost gasite in splina (86,69 ng/mL) si ficat (47,2 ng/mL). In alta parte a corpului concentratia a fost la niveluri de 100 pana la 1.000 de ori mai mici. In special, ganglionii limfatici distali au avut doar o

concentratie maxima de 8 ng/mL. Au ajuns la concluzia ca ARNm se distribuie de la locul injectarii la ficat si splina prin sistemul limfatic, ajungand in cele din urma la circulatia generala.

probabil se intampla prin transportul sau in interiorul macrofagelor si a altor celule imunitare care il preiau la

Locul de injectare musculara. In mod tulburator, ajunge si in creier, desi la niveluri mult mai scazute

(Bahl et al., 2017). Raportul de evaluare a Agentiei Europene pentru Medicamente pentru vaccinul Moderna, de asemenea

a observat ca ARNm ar putea fi detectat in creier dupa administrarea intramusculara la aproximativ

2% din nivelul gasit in plasma (Agentia Europeana pentru Medicamente, 2021).

Intr-un alt experiment efectuat pentru a urmari calea de biodistributie a vaccinurilor ARN, a rabiei

Vaccinul ARN a fost administrat intramuscular la sobolani intr-o singura doza. Vaccinul a inclus un cod

pentru o proteina imunogena a rabiei precum si codul pentru ARN polimeraza si a fost formulat ca

o nanoemulsie ulei-in-apa. Astfel, nu este in intregime reprezentativa pentru ARNm SARS-CoV-2

vaccinuri. Cu toate acestea, administrarea sa intramusculara si dependenta sa de captarea ARN de catre celulele imune inseamna probabil ca ar migra prin tesuturi pe o cale similara cu cea a

Vaccin SARS-CoV-2. Autorii au observat o marire a ganglionilor limfatici drenati si a tesutului

studiile au aratat ca ARN-ul rabiei a aparut initial la locul injectarii si in limfa de drenaj

noduri in decurs de o zi si a fost gasita si in sange, plamani, splina si ficat (Stokes et al., 2020). Aceste rezultate sunt in concordanta cu studiul de mai sus

privind vaccinurile ARNm antigripale. In cele din urma, un studiu care compara nanoparticulele mRNA care exprima luciferaza cu care exprima luciferaza

celulele dendritice ARNm ca o abordare alternativa la vaccinare au aratat ca semnalul luciferazei

a ajuns la o gama mai larga de situsuri limfoide cu

mecanismul de livrare a nanoparticulelor.

Mai mult

important, semnalul luciferazei a fost concentrat in splina pentru nanoparticule in comparatie cu dominanta in plamani pentru celulele dendritice (Firdessa-Fite si Creuso, 2020).

Trombocitopenia imuna (ITP) a aparut ca o complicatie importanta a COVID-19 (Bhattacharjee si Banerjee, 2020). In multe cazuri, apare dupa recuperarea completa a bolii,

adica, dupa ce virusul a fost eliminat, sugerand ca este un fenomen autoimun. O cale probabila prin care ITP ar putea aparea in urma vaccinarii este prin migrarea celulelor imune purtatoare de a

incarcatura de nanoparticule de ARNm prin sistemul limfatic in splina. Aceste celule imunitare ar produce proteina in varf conform codului din nanoparticule, iar proteina in varf ar produce induce generarea celulelor B de anticorpi IgG impotriva acesteia. ITP apare initial ca petesii sau purpura pe piele si/sau sangerari de pe suprafetele mucoasei. are un risc mare de deces prin hemoragie si accident vascular cerebral.

ITP se caracterizeaza atat prin cresterea distrugerea trombocitelor si reducerea productiei de trombocite, iar autoanticorpii joaca un rol esential (Soare si Shan, 2019). Trombocitele sunt acoperite cu anticorpi antiplachetari si complexe imune, iar acest lucru induce

eliminarea lor de catre fagocite. In special in conditii de autofagie afectata, cascada de semnalizare rezultata poate duce si la suprimarea productiei de megacariocite in maduva osoasa, care sunt celulele precursora pentru

productia de trombocite (Sun and Shan, 2019). Un studiu de caz al unui pacient diagnosticat cu COVID-19 este

revelator pentru ca a dezvoltat trombocitopenie cu debut brusc la cateva zile dupa ce fusese eliberat din spital pe baza unui test negativ de acid nucleic COVID-19. In urma acestuia

dezvoltare, s-a verificat ca pacientul avea un numar redus de producatoare de trombocite megacariocite, in timp ce anticorpii autoimuni au fost negativi, sugerand o problema cu trombocitele

productia, mai degraba decat distrugerea trombocitelor (Chen et al., 2020).

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 55

Autofagia este esentiala pentru curatarea proteinelor deteriorate, organitelor si agentilor patogeni bacterieni si virali. Modificarile cailor autofagiei apar ca un semn distinctiv al patogenezei multor

virusuri respiratorii, inclusiv virusul gripal, MERS-CoV, SARS-CoV si, mai important, SARS-CoV-2 (Limanaqi et al., 2020). Autofagia este cu siguranta esentiala in eliminarea proteinei spike produse de celulele imune programate sa-l produca prin vaccinurile ARNm. Se poate specula ca autofagia afectata impiedica eliminarea proteinei de varf produsa de macrofagele din mRNA-ul vaccinului. Dupa cum vom arata mai tarziu, trombocitele poseda proteine autofagice

si folositi autofagia pentru a elimina virusii. Autofagia afectata este o trasatura caracteristica a ITP si poate

fi cheia atacului autoimun asupra trombocitelor (wang et al., 2019).3. Un rol critic pentru splina

Splina este cel mai mare organ limfoid secundar la om si contine pana la 1/3 din proviziile de trombocite ale corpului.

Splina este locul principal pentru distrugerea trombocitelor în timpul ITP, așa cum este controlată răspunsul anticorpilor împotriva trombocitelor. Cei doi autoanticorpi principali asociați cu ITP

sunt împotriva imunoglobulinei G (IgG) și a complexului de glicoproteine (GP) IIb/IIIa de pe trombocite

(Aslam et al., 2016). Splina joacă un rol central în eliminarea antigenelor străine și în sinteza IgG de către B.

celule. La expunerea la un antigen, cum ar fi proteina spike, neutrofilele din zona marginală a splina dobândesc capacitatea de a interacționa cu celulele B, inducând producția de anticorpi (Puga și colab., 2011). Acest lucru este probabil crucial pentru rezultatul de succes al vaccinării. Modificarea pseudouridina a ARNm

este important pentru asigurarea supraviețuirii ARN suficient de lungă pentru ca acesta să ajungă în splina. Într-un experiment pe injectarea de nanoparticule de ARNm la soareci, atât ARNm livrat, cât și proteina codificată ar putea fi detectat în splina la 1, 4 și 24 de ore după injectare, la niveluri semnificativ mai mari decât când a fost utilizat ARN nemodificat (Kariko et al., 2008).

Un mecanism sofisticat de comunicare încrucișată trombocite-neutrofile în splina poate duce la trombocitopenie, mediata de un răspuns patologic numit NEToza. Platelet-TLR7 (toll-like

receptorul 7) recunoaște particulele gripale în circulație și duce la înghițirea lor și endocitoza de către trombocite. După ce au înghițit virusii, trombocitele stimulează neutrofilele să elibereze

ADN-ul lor în capcanele extracelulare pentru neutrofile (NET) (Koupenova et al., 2019) și ADN-ul, în cantități excesive, lansează o cascada protrombotică. 4. Lectii de la gripa

Virusul gripal, ca și virusul corona, este un virus ARN monocatenar. Trombocitopenia este un

complicație comună a infecției gripale, iar severitatea acesteia prezice rezultatele clinice în mod critic

pacienții bolnavi (Jansen et al., 2020). Trombocitele conțin glicoproteine abundente în membranele lor, care acționează ca receptori și susțin aderența la peretele endotelial. Autoanticorpi împotriva trombocitelor glicoproteinele se găsesc la majoritatea pacienților cu trombocitopenie autoimună (Lipp et al., 1998).

Virusul gripal se leagă de celule prin glicoproteine și eliberează o enzimă numită

neuraminidază care poate descompune glicozaminoglicanii legați de glicoproteine și poate elibera

Această acțiune expune probabil glicoproteinele plachetare la celulele B, inducând autoanticorpi.

producția. Neuraminidaza exprimată de agentul patogen

Streptococcus pneumoniae a fost demonstrată

pentru a desialila trombocitele, ceea ce duce la hiperactivitate plachetară (Kullaya et al.,

2018). *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 56

Trombocitele par să joace un rol important în clearance-ul viral. În termen de un minut după ce

trombocitele au fost incubate împreună cu virusurile gripale, virusii s-au atașat deja de trombocite. Internalizarea ulterioară, eventual prin fagocitoză, a atins un vârf la 30 de minute (Jansen și colab., 2020). Proteina spike SARS-CoV-2 leagă acidul sialic, ceea ce înseamnă că s-ar putea atașa la glicoproteinele din membranele trombocitelor (Baker et al., 2020). Există o asemănare structurală între proteina spike S1 în SARS CoV și neuraminidaza exprimată de virusul gripal, ceea ce ar putea însemna că creșterea proteina posedă activitate de neuraminidază (Zhang et al., 2004). Mai multe virusuri exprimă neuraminidază,

și, în general, acționează enzimatic pentru a cataboliza glicanii din glicoproteine prin dezializare. Astfel, pare plauzibil că în urma ARNm ar putea apărea o cascada periculoasă care duce la ITP. Vaccinare, chiar și fără virus viu prezent, în special în contextul autofagiei afectate. Celulele imune din mușchii brațului preiau particulele de ARN și circulă în sistemul limfatic, acumulându-se în splină. Acolo, celulele imune produc proteine abundente, care se leagă de glicoproteinele plachetare și le desialiază. Interacțiunea trombocitelor cu neutrofilele provoacă NEToza

și lansarea unei cascade inflamatorii. Glicoproteinele expuse devin ținte pentru

anticorpi autoimuni care apoi atacă și îndepărtează trombocitele, ducând la o scădere rapidă a trombocitelor numără și un eveniment care pune viața în pericol. Activarea herpesului zoster latent

Un studiu observational realizat la Centrul Medical Tel Aviv și Centrul Medical Carmel în Haifa, Israel, a constatat o rată semnificativ crescută de herpes zoster în urma vaccinării Pfizer (Furer 2021).

Acest studiu observational a monitorizat pacienții cu autoimune preexistente boli reumatice inflamatorii (AIIRD). Printre cei 491 de pacienți cu AIIRD din studiu perioada, 6 (1,2%) au fost diagnosticați cu herpes zoster ca prim diagnostic între 2 și 2 zile. săptămâni după prima sau a doua vaccinare. În lotul martor de 99 de pacienți nu au existat

cazuri de herpes zoster identificate. Baza de date VAERS a CDC, interogata pe 19 aprilie 2021, contine 278 de rapoarte de herpes zoster.

in urma vaccinarilor Moderna sau Pfizer. Avand in vedere subraportarea documentata catre VAERS (Lazarus et al.2010) si avand in vedere natura asociativa a rapoartelor VAERS, nu este posibil pentru a dovedi orice legatura cauzala intre vaccinari si rapoartele zoster. Cu toate acestea, credem ca

aparitia zosterului este un alt semnal important in VAERS. Acest risc crescut pentru zona zoster, daca este valabil, poate avea implicatii mai ample importante. Studii multiple

au demonstrat ca pacientii cu deficienta imuna primara sau dobandita sunt mai susceptibili la infectie severa cu herpes zoster (Ansari si colab., 2020).

Acest lucru sugereaza ca vaccinurile ARNm pot fi

suprimarea raspunsului imunitar innascut. Exista diafonie intre TNF- si interferonul de tip I in bolile autoimune, in care fiecare il suprima pe celalalt (Palucka et al., 2005). Interferon de tip I inhiba replicarea virusului varicelo-zosterian (Ku et al., 2016). TNF- este puternic reglat intr-un raspunsul inflamator, care este indus de nanoparticulele lipidice din vaccin. Reglarea sa este

asociat, de asemenea, cu starea inflamatorie cronica a artritei reumatoide (Matsuno et al., 2002). Expresia exuberanta a TNF- dupa vaccinare poate interfera cu celula dendritica INF-.

raspuns care tine sub control herpesul zoster

latent. International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 57

Toxicitatea proteinelor Spike

Acum apare imaginea ca SARS-CoV-2 are efecte grave asupra sistemului vascular in mai multe organele, inclusiv vascularizatia creierului. Dupa cum sa mentionat mai devreme, proteina spike faciliteaza intrarea

virusul intr-o celula gazda prin legarea de ACE2 din membrana plasmatica.

ACE2 este o integrala de tip I proteina membranara care scindeaza angiotensina II in angiotensina (1-7), eliminand astfel angiotensina II si scaderea tensiunii arteriale. Intr-o serie de lucrari, Yuichiro Suzuki in colaborare cu alti autori

a prezentat un argument puternic conform caruia proteina spike poate provoca ea insasi un raspuns de semnalizare in

vascularizatie cu consecinte potential raspandite (Suzuki, 2020; Suzuki si colab., 2020; Suzuki si colab., 2020;

2021; Suzuki si Gychka, 2021). Acesti autori au observat ca, in cazurile severe de COVID-19, SARS-CoV-2 provoaca modificari morfologice semnificative ale vasculaturii pulmonare. Analiza post-mortem

a plamanilor pacientilor care au murit din cauza COVID-19 au dezvaluit caracteristici histologice care arata vasculare

ingrosarea peretelui, in principal din cauza hipertrofiei tunicii medii. Celulele musculare netede marite au avut devin rotunjite, cu nucleii umflati si vacuole citoplasmatic (Suzuki et al., 2020).

au aratat ca expunerea celulelor musculare netede ale arterei pulmonare umane cultivate la SARS-Subunitatea S1 a proteinei spike CoV-2 a fost suficienta pentru a promova semnalizarea celulara fara restul virusului

componente.

Lucrari ulterioare (Suzuki et al., 2021,

Suzuki și Gychka, 2021) au arătat asta subunitatea S1 a proteinei spike suprime ACE2, provocând o afecțiune asemănătoare arterelor pulmonare hipertensiune arterială (HAP), un plămân sever boala cu mortalitate foarte mare. Alor modelul este descris aici în figura 2. În mod amenințător, Suzuki și Gychka (2021) a scris: Astfel, aceste studii in vivo

a demonstrat că proteina spike a SARS-CoV-1 (fără restul virus) reduce expresia ACE2, crește nivelul angiotensinei II, și exacerbează leziunea pulmonară. The studii in vivo la care s-au referit aici (Kuba et al., 2005) au arătat că Leziuni pulmonare induse de coronavirus SARS s-a datorat în primul rând inhibării

ACE2 de vârful SARS-CoV

proteine, determinând o creștere mare a angiotensinei-II. Suzuki și colab. (2021) au continuat să demonstreze experimental că componenta S1 a virusului SARS-CoV-2, la o concentrație scăzută de 130 pM, a activat calea de semnalizare MEK/ERK/MAPK pentru a promova creșterea celulelor. Au speculat că aceste efecte nu ar fi limitate la vasculatura pulmonară. Cascada de semnalizare declanșată în vascularizarea inimii ar provoca boala coronariană, iar activarea în creier ar putea duce la accident vascular cerebral. Hipertensiunea arterială sistemică ar fi de asemenea prezisă. Ei au emis ipoteza că această capacitate a proteina spike pentru a promova hipertensiunea arterială pulmonară ar putea predispute pacienții care se recuperează

Figura 2: Un model simplu pentru un proces prin care vârful

proteina produsă prin vaccinurile ARNm ar putea induce a răspuns patologic distinct de inducerea dezirabilă a anticorpi pentru a suprima intrarea virală. Redesenată cu permisiunea de la Suzuki și Gychka, 2021.

de la SARS-CoV-2 pentru a dezvolta mai tarziu
insuficienta cardiaca ventriculara dreapta. In plus, ei
au sugerat ca un
un efect similar ar putea avea loc ca raspuns la
vaccinurile ARNm si au avertizat despre potentialele
consecinte pe termen atat pentru copii, cat si pentru
adulti care au primit vaccinuri COVID-19 pe baza
proteina in varf (Suzuki si Gychka, 2021).
Un studiu interesant al lui Lei et.al.(2021) a constatat
ca pseudovirusul - sfere decorate cu
Proteina SARS-CoV-2 S1, dar lipsita de orice ADN viral in
miezul lor - a provocat inflamatie si
leziuni atat in arterele cat si in plamanii soarecilor
expusi intratraheal. Apoi s-au expus sanatosi
celule endoteliale umane de aceleasi particule de
pseudovirus. Legarea acestor particule de endoteliul
Receptorii ACE2 au dus la deteriorarea si fragmentarea
mitocondriale in acele celule endoteliale, ducand la
modificarile patologice caracteristice in tesutul
asociat. Acest studiu arata clar ca spike
Proteina singura, neasociata cu restul genomului viral,
este suficienta pentru a provoca endoteliul
daune asociate cu COVID-19. Implicatiile pentru
vaccinurile destinate sa provoace celule
fabricarea proteinei de varf sunt clare si reprezinta un
motiv evident de ingrijorare. Simptomele neurologice
asociate cu COVID-19, cum ar fi dureri de cap, greata si
ameteli,
encefalita si cheaguri de sange mortale in creier sunt

toti indicatori ai efectelor virale daunatoare asupra creierului.

Buzhdygan si colab. (2020) au propus ca celulele endoteliale microvasculare primare ale creierului uman ar putea

cauzeaza aceste simptome. ACE2 este exprimat omniprezent in celulele endoteliale din creier

capilare. Expresia ACE2 este suprareglata in vascularizatia creierului in asociere cu dementa si hipertensiunea arteriala, ambii fiind factori de risc pentru rezultatele proaste ale COVID-19. Intr-un studiu in vitro

a barierei hematoencefalice, componenta S1 a proteinei spike a promovat pierderea integritatii barierei,

sugerand ca proteina spike care actioneaza singura declanseaza un raspuns proinflamator in creier celule endoteliale, care ar putea explica consecintele neurologice ale bolii (Buzhdygan si al., 2020). Implicatiile acestei observatii sunt tulburatoare deoarece vaccinurile ARNm induc

sinteza proteinei spike, care teoretic ar putea actiona intr-un mod similar pentru a dauna creierului. Proteina spike generata endogen de vaccin ar putea avea, de asemenea, un impact negativ pe barbat testicule, deoarece receptorul ACE2 este foarte exprimat in celulele Leydig din testicule (Verma si colab., 2020). Mai multe studii au aratat acum ca proteina spike coronavirus este capabila sa aiba acces la celulele din testiculele prin receptorul ACE2 si perturba reproducerea masculina (Navarra si colab., 2020; Wang si Xu, 2020). A fost gasita o lucrare care implica examinarea post-mortem a testiculelor a sase barbati cu COVID-19. dovezi microscopice ale proteinei spike in celulele interstitiale in testiculele pacientilor cu leziuni testicule (Achua et al., 2021). O posibila legatura cu bolile prioniene si neurodegenerarea

Bolile prionice sunt o colectie de boli neurodegenerative care sunt induse prin plierea gresita de proteine corporale importante, care formeaza oligomeri toxici care in cele din urma precipita sub forma de fibrile

provocand daune larg raspandite neuronilor. Stanley Prusiner a inventat mai intai numele prion pentru a descrie

aceste proteine pliate gresit (Prusiner, 1982). Cea mai

cunoscuta boala prionica este boala MADCOW

(encefalopatie spongiforma bovina), care a devenit o epidemie la bovinele europene incepand cu anii 1980. Situl web al CDC despre bolile prionice afirma ca bolile prionice sunt de obicei rapid

progresiv si intotdeauna fatal. (Centre pentru Controlul si Prevenirea Bolilor, 2018). Este acum

credea ca multe boli neurodegenerative, inclusiv Alzheimer, boala Parkinson si

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 59

scleroza laterala amiotrofica (ALS) poate fi boli prionice, iar cercetatorii au identificat

particule infectioase proteice legate de aceste boli (Weickenmeier si colab., 2019). In plus, cercetatorii au identificat un motiv de semnatura legat de susceptibilitatea la plierea gresita in oligomeri toxici, numit motiv de fermoar glicina. Este caracterizat printr-un model de doua glicine reziduuri distantate de trei aminoacizi intermediari, reprezentati ca GxxxG. Prionul bovin legat de MADCOW are o secventa spectaculoasa de zece GxxxG la rand (vezi uniprot.org/uniprot/P10279). Mai general, motivul GxxxG este o caracteristica comuna a proteinelor transmembranare si a glicinelor

joaca un rol esential in legarea incrucisata a elicelor din proteina (Mueller si colab., 2014). Proteinele prionice

devin toxice atunci când elicele se pliază greșit ca foi de , iar proteina este apoi afectată în capacitatea sa de a intra în membrană (Prusiner, 1982). Glicinele din glicina fermoarului motive transmembranare în proteina precursor de amiloid- (APP) joacă un rol central în plierea greșită a amiloid- legată de Boala Alzheimer (Decock et al., 2016). APP conține un total de patru motive GxxxG. Când se consideră că proteina spike SARS-CoV-2 este o proteină transmembranară și că conține cinci motive GxxxG în secvența sa (a se vedea uniprot.org/uniprot/P0DTC2), devine

extrem de plauzibil că s-ar putea comporta ca un prion. Una dintre secvențele GxxxG este prezentă în domeniul sau de fuziune membranară. Reamintim că vaccinurile ARNm sunt concepute cu o secvență alterată

care înlocuiește doi aminoacizi adiacenți în domeniul de fuziune cu o pereche de proline. Acest lucru se face

intentionat pentru a forța proteina să rămână în starea ei deschisă și pentru a-i îngreuna fuzionarea cu membrana. Acesta ni se pare un pas periculos spre plierea greșită care poate duce la boala prionilor. O lucrare publicată de J. Bart Classen (2021) a propus că proteina spike din vaccinurile ARNm

ar putea provoca boli asemănătoare prioniilor, în parte prin capacitatea sa de a se lega de multe proteine cunoscute și

determină plierea lor greșită în potențiali prioni. Idrees și Kumar (2021) au propus că vârful componenta S1 a proteinei este predispusă să acționeze ca un amiloid funcțional și să formeze agregate toxice. Autorii au scris că S1 are capacitatea de a forma agregate amiloide și toxice care pot acționa ca seminte pentru a agrega multe dintre proteinele creierului pliate greșit și poate duce în cele din urmă la neurodegenerare.

Potrivit Tetz și Tetz (2020), forma proteinei spike din SARS-CoV-2 are regiuni prionice

care nu sunt prezente în proteinele spike pentru alte coronavirusuri. În timp ce acest lucru a fost raportat într-un non-articol revizuit de colegi, autorii au publicat o lucrare anterioară în 2018 care identifică prioni

regiuni ale mai multor virusuri eucariote, deci au o expertiză considerabilă în acest domeniu (Tetz și Tetz, 2018). Un ultim punct aici se referă la informațiile despre vaccinul Pfizer în special. Raportul public de evaluare a Agenției pentru medicamente (EMA) este un document transmis pentru a obține aprobarea comercializării vaccinului în Europa. Descrie în detaliu o revizuire a procesului de fabricație precum și

o gamă largă de date de testare asociate. Una despre revelație este prezentă în fragmentat specii de ARN în soluția de injectare. Acestea sunt fragmente de ARN rezultate din timpuriu terminarea procesului de transcriere din matricea ADN. Aceste fragmente, dacă sunt traduse de către celulă după injectare, ar genera proteine spike incomplete, rezultând din nou alterate și structura tridimensională imprevizibilă și un impact fiziologic care este în cel mai bun caz neutru și în cel mai rău caz daunătoare funcționării celulare. Au fost considerabil mai multe dintre acestea fragmentate

Jurnalul internațional de teorie, practică și cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 60

forme de ARN găsite în produsele fabricate comercial decât în produsele utilizate în studii clinice. Acestea din urmă au fost produse

printr-un proces de productie mult mai strict controlat. Pfizer sustine ca fragmentele de ARN probabil... nu vor avea ca rezultat proteine exprimate din cauza lor. a presupus o degradare rapida in interiorul celulei. Nu au fost prezentate date pentru a exclude exprimarea proteinei, totusi, lasand recenzentii sa comenteze: Aceste forme [de ARN fragmentat] sunt slab

caracterizat, iar datele limitate furnizate pentru exprimarea proteinei nu abordeaza pe deplin incertitudini legate de riscul de traducere a proteinelor/peptidelor, altele decat varful intentionat

proteine (EMA 2020).

Din cate stim, nu au mai fost disponibile date de atunci. Desi nu afirmam ca proteinele fara varf generate din ARN fragmentat ar fi

pliate gresit sau altfel patologice, credem ca ar contribui cel putin la stresul celular

care promoveaza modificari conformationale asociate prionilor in proteina spike care este prezenta.1.Lectii din boala Parkinson

Boala Parkinson este o boala neurodegenerativa asociata cu depozitele de corpuri Lewy in creier, iar proteina principala gasita in acesti corpi Lewy este -sinucleina. Acea proteina, -sinucleina, este

cu siguranta asemanator prionilor, in masura in care in anumite conditii se agregeaza in oligomeri solubili toxici si fibrile (Lema Tome et al., 2013). Cercetarile au aratat ca -sinucleina pliata gresit se poate forma mai intai in intestin si apoi calatoresc de acolo la creier de-a lungul nervului vag, probabil sub forma de exozomi

eliberat din celulele moarte de unde provine proteina pliata gresit (Kakarla si colab., 2020; Steiner si

colab.,
2011).

Condițiile celulare care favorizează plierea greșită includ atât un pH acid, cât și un pH ridicat expresia citokinelor inflamatorii. Este clar că nervul vag este esențial pentru transmiterea proteinelor pliate greșit la creier, deoarece separarea nervului vag protejează de boala Parkinson. Atrofia nervului vag în asocieră cu boala Parkinson oferă dovezi suplimentare ale implicării nervului vag în transportul oligomerilor de α -sinucleina greșit pliate de la intestin la creierul (Walter et al., 2018). O altă cale este prin nervul olfactiv și o pierdere a simțului mirosului este un semn precoce al bolii Parkinson. În mod amenințător, diminuarea sau pierderea simțului mirosului este

de asemenea, un simptom comun al infecției cu SARS-CoV-2. Există multe paralele între α -sinucleina și proteina spike, sugerând posibilitatea bolii asemănătoare prionilor după vaccinare. Am arătat deja că ARNm din vaccin se termină

în concentrații mari în ficat și splină, două organe care sunt bine conectate cu vagul

nerv.

Lipidele cationice din vaccin creează un pH acid propice plierii greșite și ele, de asemenea, induc un răspuns inflamator puternic, o altă afecțiune predispozantă. Centrii germinale sunt structuri din splină și din alte organe limfoide secundare în care celulele dendritice foliculare prezintă antigene celulelor B, care, la rândul lor, își perfecționează răspunsul la anticorpi.

dezvoltarea robustă a anticorpilor neutralizanti la acești centri germinativi din splină (Lederer și colab., 2020). Cu toate acestea, acest lucru înseamnă și că vaccinurile ARNm induc o situație ideală pentru formarea prionilor

din proteina spike și transportul acestuia prin exozomi de-a lungul nervului vag până la creier. Studiile au arătat că prionul răspândit de la un animal la altul apare pentru prima dată în limfoid.

tesuturile, în special splină. Celulele dendritice foliculare diferențiate sunt esențiale pentru proces, deoarece

ele acumuleaza proteine prionice pliate gresit (Al-Dybiat si colab., 2019).

Un raspuns inflamator

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 61

regleaza pozitiv sinteza -sinucleinei in aceste celule dendritice, crescand riscul formarii prionilor. Prionii care se acumuleaza in citoplasma sunt impachetati in corpuri lipidici care sunt eliberati ca

exozomi (Liu et al., 2017). Acesti exozomi ajung in cele din urma la creier, provocand boala.2. Eliminarea vaccinului

Pe Internet s-a vorbit considerabil despre posibilitatea vaccinarii persoanelor

provocand boli la persoanele nevaccinate aflate in imediata apropiere. Desi acest lucru poate parea greu de crezut,

exista un proces plauzibil prin care s-ar putea produce prin eliberarea exozomilor din dendritice celule din splina care contin proteine spike pliate gresit, in complex cu alti prioni reformati proteine. Acesti exozomi pot calatori in locuri indepartate. Nu este imposibil sa ne imaginam ca sunt

fiind eliberat din plamani si inhalat de o persoana din apropiere.

Vezicule extracelulare, inclusiv

exozomi, au fost detectati in sputa, mucus, lichid de captuseala epiteliala si lavaj bronhoalveolar

fluid in asociere cu boli respiratorii (Lucchetti et al., 2021). Un studiu de faza 1/2/3 intreprins de BioNTech asupra vaccinului ARNm Pfizer implicat in studiul lor

protocol ca au anticipat posibilitatea expunerii secundare la vaccin (BioNTech, 2020). Protocolul includea cerinta ca expunerea in timpul sarcinii sa fie raportata de catre participantii la studiu. Apoi au dat exemple de expunere a mediului in timpul sarcinii

care a inclus expunerea la interventia de studiu prin inhalare sau contact cu pielea. Ei chiar a sugerat doua niveluri de expunere indirecta: Un membru al familiei de sex masculin sau un furnizor de asistenta medicala care are

a fost expus la interventia de studiu prin inhalare sau contact cu pielea apoi isi expune partenera inainte sau in preajma conceptiei.

Aparitia unor variante noi ale SARS-CoV-2

O ipoteza interesanta a fost propusa intr-o lucrare publicata in Nature, care a descris un caz

de boala grava COVID-19 la un pacient cu cancer care lua cancer de suprimare a sistemului imunitar medicamente pentru chimioterapie (Kemp et al., 2021). Pacientul a supravietuit timp de 101 zile dupa admiterea la spital, cedand in cele din urma in lupta impotriva virusului. Pacientul elimina in mod constant virusi toate cele 101 zile si, prin urmare, el a fost mutat la o presiune negativa infectioasa cu schimbare de aer ridicata

camera de izolare a bolii, pentru a preveni raspandirea contagioasa. Pe parcursul spitalizarii, pacientul a fost

tratat cu Remdesivir si ulterior cu doua reprize de plasma care contine anticorpi luate de la indivizi care si-au revenit COVID-19 (plasma convalescenta). Abia dupa tratamentele cu plasma a inceput virusul muta rapid si in cele din urma a aparut o noua tulpina dominanta, verificata din probe prelevate de la nasul si gatul pacientului. Un pacient imunocompromis ofera putin sprijin fata de citotoxice celule T pentru a elimina virusul. Un experiment in vitro a demonstrat ca aceasta tulpina mutanta a redus sensibilitatea la mai multe unitati.

de plasma convalescenta prelevata de la mai multi pacienti recuperati. Autorii au propus ca anticorpii administrati au accelerat efectiv rata de mutatie in virus, deoarece pacientul nu a putut elimina complet virusul din cauza raspunsului lor imun slab.

Acest lucru a permis o supravietuire a cel mai potrivit program sa se instaleze, populand in cele din urma corpul pacientului cu un nou rezistent la anticorpi. Replicarea virala prelungita la acest pacient a condus la scapare imuna virala si rezistenta similara.

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 62

tulpinile s-ar putea raspandi foarte repede intr-o populatie expusa (Kemp si colab., 2021). Intr-adevar, un proces similar ar putea avea loc in mod plauzibil pentru a produce noile tulpini extrem de contagioase.

care apar acum in Regatul Unit, Africa de Sud si Brazilia. Exista cel putin doua preocupari pe care le avem cu privire la acest experiment, in legatura cu ARNm. Primul este ca, prin infectia continua a pacientilor cu imunocompromis, ne putem astepta aparitia continua a mai multor tulpini noi care sunt rezistente la anticorpii indusi de vaccin, astfel incat vaccinul poate deveni rapid invechit si ar putea exista cereri pentru

populatia sa fie supusa unei alte campanii de vaccinare in masa.

Deja un studiu publicat de

cercetatorii de la Pfizer au aratat ca eficacitatea vaccinului este redusa pentru multe dintre aceste variante

tulpini. Vaccinul a fost doar cu 2/3 la fel de eficient impotriva tulpinii sud-africane decat impotriva originalului

tulpina (Liu et al., 2021). A doua consideratie mai de rau augur este sa ne gandim la ce se va intampla cu un imun-

pacient compromis in urma vaccinarii. Este de imaginat ca vor raspunde la vaccin prin

producand anticorpi, dar acesti anticorpi nu vor putea contine boala dupa expunere

la COVID-19 din cauza functiei afectate a celulelor T citotoxice. Acest scenariu nu este mult diferit de la administrarea de plasma convalescenta la pacientii imunocompromisi si asa s-ar putea

genereaza evolutia tulpinilor rezistente la anticorpi in acelasi mod, doar la o scara mult mai mare. Aceasta posibilitate va fi folosita cu siguranta pentru a argumenta pentru runde repetate de vaccinuri la fiecare cateva luni, cu

un numar tot mai mare de variante virale codificate in vaccinuri.

Aceasta este o cursa a inarmarilor pe care o vom face probabil pierd. Potential de incorporare permanenta a genei Spike Protein in ADN-ul uman

S-a sustinut ca vaccinurile pe baza de ARNm sunt mai sigure decat vaccinurile cu vector ADN care functioneaza incorporand codul genetic pentru proteina antigenica tinta intr-un virus ADN, deoarece ARN-ul

nu poate fi incorporat din greseala in genomul uman. Cu toate acestea, nu este deloc clar

ca acest lucru este adevarat. Modelul clasic de ADN ARN proteina este acum cunoscut a fi fals. Este acum

indiscutabil ca exista o clasa mare de virusi numiti retrovirusuri care poarta gene care se inverseaza transcrie ARN-ul inapoi in ADN complementar (ADNC). In 1975, Howard Temin, Renato

Dulbecco si David Baltimore au impartit Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicina in 1975 pentru descoperirea transcriptazei inverse si sinteza acesteia de catre retrovirusuri (cum ar fi uman

virusul imunodeficienței (HIV)) pentru a obține ADN din ARN (Temin și Mizutani, 1970, Baltimore,

1970). Mult mai târziu, s-a descoperit că revers transcriptaza nu este unică pentru retrovirusuri. Mai mult de a

o treime din genomul uman este dedicată elementelor ADN mobile misterioase numite SINE și LINE (elementele nucleare scurte și, respectiv, lungi intercalate). LINE furnizează invers capacitățile transcriptazei de a converti ARN-ul în ADN, iar SINE-urile oferă suport pentru integrarea

ADN-ul în genom. Astfel, aceste elemente oferă instrumentele necesare pentru a converti ARN-ul în ADN și să-l încorporeze în genom pentru a menține noua genă prin generațiile viitoare

(Weiner, 2002). SINE-urile și LINE-urile sunt membri ai unei clase mai mari de elemente genetice numite retrotranspozoni. Retrotranspozonii își pot copia și lipi ADN-ul într-un nou loc din genom printr-un ARN.

Jurnalul internațional de teorie, practică și cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 63

intermediar, în timp ce poate introduce modificări genetice în proces (Pray, 2008). Retrotranspozonii, cunoscuți și sub denumirea de gene saritoare, au fost identificați pentru prima dată de geneticianul Barbara.

McClintock de la Cold Spring Harbor Laboratory din New York, acum peste 50 de ani (McClintock, 1965). Mult mai târziu, în 1983, a fost recunoscută cu un premiu Nobel pentru această lucrare. În mod remarcabil, retrotranspozonii par să-și extindă domeniul de la o

generatie la alta.

generatie. Liniile si SINE-urile colaboreaza pentru a invada noi site-uri genomice prin traducerea lor ADN la ARN si inapoi la o copie proaspata a ADN-ului, care este apoi inserata intr-o regiune bogata in AT a genomului. Aceste LINE-uri si SINE-uri au fost considerate mult timp ca fiind ADN-ul deschis, o idee absurda care a fost acum risipita, deoarece constientizarea functiilor lor critice a crescut. In special, acum a

devin clar ca pot importa si ARN dintr-o sursa exogena in gazda unui mamifer

ADN. Elemente repetate de tip retroviral gasite in genomul soarecelui numite particule A intracisternale

(IAP) s-a dovedit a fi capabil sa incorporeze ARN viral in genomul soarecelui. Recombinarea dintre un virus ARN nonretroviral exogen si un retrotransposon IAP a rezultat in transcrierea inversa a ARN-ului viral si integrarea in genomul gazdei (Geuking si colab., 2009).

Mai mult, asa cum vom vedea mai tarziu, ARNm din noile vaccinuri SARS-CoV-2 ar putea fi transmisa din generatie in generatie, cu ajutorul LINE-urilor exprimate in spermatozoizi, prin non-CADN integrat incapsulat in plasmide. Implicatiile acestui fenomen previzibil sunt neclar, dar cu potential de anvergura. 1. Retrovirusuri exogene si endogene

Exista, de asemenea, ingrijorarea ca ARN-ul din vaccinurile ARNm ar putea fi transferat la om genomului cu asistenta de la retrovirusuri. Retrovirusurile sunt o clasa de virusi care isi mentin informatii genomice sub forma de ARN, dar care poseda enzimele necesare inversarii

transcrie ARN-ul lor in ADN si insereaza-l intr-un genom gazda. Apoi se bazeaza pe naturale existente instrumente de la gazda pentru a produce copii ale virusului prin translatarea ADN-ului inapoi in ARN si pentru a produce proteinele pentru care ARN-ul viral le

codifica și pentru a le asambla într-o particulă virală proaspătă

(Lesbats et al., 2016). Retrovirusurile endogene umane (HERV) sunt secțiuni benigne din ADN-ul oamenilor care străng

seamă cu retrovirusurile și se crede că au devenit secvențe permanente la om

genomului printr-un proces de integrare din ceea ce a fost inițial un retrovirus exogen.

Retrovirusurile endogene sunt abundente la toate vertebratele cu falci și se estimează că ocupă 5-8% din

genomul uman. Proteina sincitina, care a devenit esențială pentru fuziunea placentară cu peretele uterin și pentru etapa de fuziune dintre spermatozoizi și ovul la fertilizare, este un bun exemplu a unei proteine retrovirale endogene. Sincitina este gena învelisului unui om recent identificat.

retrovirus endogen defect, HERV-W (Mi et al., 2000). În timpul gestației, fătul exprimă

niveluri ridicate ale altui retrovirus endogen, HERV-R, și se pare că protejează fătul de atac imunitar de la mama (Luganini și Gribaudo, 2020). Elemente retrovirale endogene

seamă foarte mult cu retrotranspozoni. Reverse transcriptaza lor, atunci când este exprimată, are teoretic

capacitatea de a converti ARN-ul proteinei de varf din vaccinurile ARNm în ADN. Jurnalul Internațional de Teorie, Practică și Cercetare a Vaccinului 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 64

2. Integrarea permanentă a ADN-ului a genelor retrovirusurilor exogene

Oamenii sunt colonizati de o mare colectie de retrovirusuri exogene care in multe cazuri provoaca nu dauneaza gazdei si poate fi chiar simbiotica (Luganini si Gribaudo, 2020).

Virusii exogeni pot

fi convertite in virusuri endogene (incorporate permanent in ADN-ul gazdei) in laborator, ca

demonstrat de Rudolf Jaenisch (Jaenisch, 1976), care a infectat embrioni de soarece preimplantati

cu virusul leucemiei murine Moloney (M-MuLV). Soarecii generati din acestia infectati embrionii au dezvoltat leucemie, iar ADN-ul viral a fost integrat in linia lor germinativa si transmis la descendenti lor. Pe langa incorporarea ADN-ului viral in genomul gazdei, s-a mai aratat inca din 1980, plasmidele ADN puteau fi microinjectate in nucleeele embrionilor de soarece pentru a produc soareci transgenici care se reproduc adevarat (Gordon si colab., 1980). ADN-ul plasmid a fost incorporat in genomul nuclear al soarecilor prin procesele naturale existente, pastrand astfel noul

a dobandit informatii genetice in genomul descendentilor. Aceasta descoperire a stat la baza multor

experimente de inginerie genetica pe soareci transgenici proiectati pentru a exprima umanul nou dobandit genele de atunci (Bouabe si Okkenhaug, 2013).

3.LINE-1 este larg exprimata

Numai LINE-urile reprezinta peste 20% din genomul uman. Cea mai comuna LINE este LINE-1, care

codifica o revers transcriptaza care regleaza procesele biologice fundamentale. LINE-1 este exprimata in multe tipuri de celule, dar la niveluri deosebit de ridicate in spermatozoizi. Celulele spermatozoizilor pot fi folosite ca vectori ai ambelor ADN exogen si molecule de ARN exogen prin teste de transfer de gene mediate de spermatozoizi. Spermatozoizii pot transcrie inversa ARN-ul exogen direct in ADNc si poate furniza plasmide

ambalarea acestui ADNc in oul fertilizat. Aceste plasmide sunt capabile sa se propage singure

in cadrul embrionului in curs de dezvoltare si sa populeze multe tesuturi ale fatului. De fapt, ele supravietuiesc in varsta adulta ca structuri extracromozomiale si sunt capabile de a fi transmise descendentilor. Aceste plasmidele sunt competente din punct de vedere transcriptional, ceea ce inseamna ca pot fi utilizate pentru a sintetiza proteine

codificate de ADN-ul pe care il contin (Pittoggi si colab., 2006). Pe langa spermatozoizi, embrionii exprima si transcriptaza inversa inainte de implantare si

inhibitia determina stoparea dezvoltarii. LINE-1 este, de asemenea, exprimata de celulele canceroase si ARN tacere mediata de interferenta a LINE-1 umana induce diferentierea in multe linii de celule canceroase. celulele canceroase si in celulele germinale. S-a descoperit ca multe tesuturi tumorale exprima niveluri ridicate de LINE-1 si sa contina multe plasmide extracromozomiale in nucleul lor. Gliomele maligne sunt tumori primare ale sistemului nervos central. S-a demonstrat experimental ca aceste tumori

elibereaza exozomi care contin ADN, ARN si proteine, care ajung in circulatia generala (Vaidya

si Sugaya, 2020). LINE-1 este, de asemenea, foarte exprimata in celulele imune in mai multe boli autoimune.

cum ar fi lupusul eritematos sistemic, Sjogrens si psoriazisul (Zhang et al., 2020). 4. Integrarea genei Spike Protein in genomul uman

In mod remarcabil, s-a demonstrat ca neuronii din creierul pacientilor cu Alzheimer adapostesc

multiple variante ale genei pentru proteina precursor de amiloid APP, incorporate in genom, care sunt create printr-un proces numit recombinare a genelor somatice (SGR) (Kaeser et al., 2020).

SGR necesita transcrierea genelor, rupturi ale catenei ADN si activitate de revers transcriptaza, toate acestea

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 65

poate fi promovat de factorii de risc cunoscuti ai bolii Alzheimer. Codificarea ADN-ului pentru APP este

transcris invers in ARN si apoi transcris inapoi in ADN si incorporat in genomul la un loc de rupere a catenei. Deoarece ARN-ul este mai susceptibil la mutatii, ADN-ul din acestea copiile mozaic contin multe variante mutante ale genei, astfel incat celula devine un mozaic, capabil de producand mai multe variante de APP. Neuronii de la pacientii cu Alzheimer au continut pana la 500

milioane de perechi de baze de ADN in exces in cromozomii lor (Bushman et al., 2015). Cercetatorii de la MIT si Harvard au publicat o lucrare tulburatoare in 2021, in care au furnizat

dovezi puternice ca ARN-ul SARS-CoV-2 poate fi transcris invers in ADN si integrat

in ADN-ul uman (Zhang et al., 2021). Au fost condusi sa investigheze aceasta idee dupa ce au observat

ca multi pacienti continua sa fie testati pozitiv pentru COVID-19 dupa ce virusul a fost deja eliminat

din corpul lor.

Autorii au descoperit transcrieri himerice care contineau secvente virale de ADN fuzionate

la secventele de ADN celular la pacientii care s-au

vindecat de COVID-19. De la COVID-19 adesea induce o furtuna de citokine in cazurile severe, au confirmat posibilitatea unei inversari sporite activitatea transcriptazei printr-un studiu in vitro folosind medii conditionate care contin citokine in celula

Au descoperit o reglare in sus de 2-3 ori a expresiei endogene LINE-1 ca raspuns la citokine.ARN-ul exogen din virus incorporat in ADN-ul uman ar putea produce

fragmente de proteine virale pe termen nelimitat dupa ce infectia a fost eliminata, iar acest lucru genereaza un fals-

pozitiv la un test PCR.5.Diareea virala bovina: un model perturbator

Diareea virala bovina (BVD) este o boala virala infectioasa care afecteaza bovinele in intreaga lume. este un membru al clasei de pestivirusuri, care sunt ARN mici, sferici, monocatenar, inveliti. virusuri.Boala este asociata cu boli gastrointestinale, respiratorii si de reproducere.

A

caracteristica unica a BVD este ca virusul poate traversa placenta unei femele gravide infectate. Acest lucru poate duce la nasterea unui vitel care poarta particule virale intracelulare pe care le confunda drept

sine. Sistemul sau imunitar refuza sa recunoasca virusul ca o invazie straina si, ca urmare, vitelul elimina virusul in cantitati mari de-a lungul vietii sale, potential infectand intregul efectiv

a devenit o practica raspandita de a identifica astfel de vitei purtatori si de a-i sacrifica din turma intr-un incercarea de a reduce infectia (Khodakaram-Tafti & Farjanikish, 2017). Pare plauzibil ca poate aparea o situatie periculoasa in viitor in care o femeie primeste o

Vaccinul ARNm pentru SARS-CoV-2 si apoi concepe un copil la scurt timp dupa aceea. Spermatozoizii ar fi liber sa preia lipozomii incorporati in ARN din vaccin si sa-i transforme in ADN folosind

LINE-1. Ei ar produce apoi plasmide care contin codul pentru proteina spike care ar produce fi preluat de ovulul fecundat prin procesul descris mai sus.

Pruncul care se naste este atunci potential incapabil sa monteze anticorpi la proteina spike, deoarece sistemul lor imunitar considera

sa fie sine. In cazul in care copilul se infecteaza cu SARS-CoV-2 in orice moment al vietii sale,

sistemul imunitar nu ar monta o aparare impotriva virusului, iar virusul ar fi probabil liber sa se inmulteasca in corpul copilului fara retinere. Copilul ar deveni logic un super-imprastiat intr-o astfel de situatie. Desigur, aceasta este speculatie in acest moment, dar exista dovezi din

ce stim despre retrotranspozoni, spermatozoizi, fertilizare, sistemul imunitar si virusi, ca un astfel de scenariu nu poate fi exclus. A fost deja demonstrat in experimente cu soarece ca elementele genetice din vaccinurile vector ADN, care sunt in esenta plasmide, se pot integra in gazda

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 66

genomului (Wang et al., 2004). De fapt, un astfel de proces a fost sugerat ca baza pentru Lamarckian evolutia definita ca mostenirea trasaturilor dobandite

(Steele, 1980).

Constientizarea ca ceea ce era numit anterior ADN nedorit nu este gunoi, este doar unul dintre rezultate

iesirea din noua paradigma filozofica in limbajul uman, biologia si genetica pe care se bazeaza despre genomica fractala (Pellionisz, 2012) o paradigma pe care Pellionisz a legat-o de implicarea

reprezentari narative adevarate (TNR; Oller, 2010), realizate ca iteratii ale unui sablon fractal in procesele extrem de repetitive de dezvoltare normala a numeroaselor structuri ramificate ale corpului uman. Aceste procese sunt numeroase in plamani, rinichi, vene si artere si majoritatea important in creier. Vaccinurile ARNm sunt o terapie genetica experimentală cu potential

pentru a incorpora codul pentru proteina spike SARS-CoV-2 in ADN-ul uman. Acest cod ADN

ar putea instrui sinteza unui numar mare de copii ale particulelor infectioase proteice si asta

are potentialul de a introduce mai multe semnale false in naratiunea care se desfasoara, rezultand in rezultate imprezibile.

Concluzie

Vaccinurile experimentale cu ARNm au fost anuntate ca avand potentialul de a avea mari beneficii, dar acestea

adaposteste, de asemenea, posibilitatea unor consecinte neprevazute potential tragice si chiar catastrofale.

Vaccinurile ARNm impotriva SARS-CoV-2 au fost implementate cu fanfara, dar sunt multe aspecte ale utilizarii lor pe scara larga care merita ingrijorare. Am analizat unele dintre ele, dar nu toate aceste preocupari aici si dorim sa subliniem ca aceste preocupari sunt potential grave si ar putea sa nu fie evident de ani de zile sau chiar transgenerational. Pentru a exclude in mod adecvat negativul

potentialitatile descrise in aceasta lucrare, recomandam, cel putin, ca urmatoarele cercetari si sa se adopte practici de supraveghere:

Un efort national de a colecta date detaliate despre evenimentele adverse asociate cu ARNm

vaccinuri cu alocatie abundenta de finantare, urmarite cu mult peste primele doua saptamani

dupa vaccinare. Testarea repetata cu autoanticorpi a populatiei vaccinate.

Autoanticorpii testati

ar putea fi standardizate si ar trebui sa se bazeze pe anticorpi documentati anterior si autoanticorpi potential provocati de proteina spike.

Acestea includ autoanticorpi impotriva

fosfolipide, colagen, actina, tiroperoxidaza (TPO),

proteina de baza a mielinei, tesut

transglutaminaza si, probabil, altele. Profilul

imunologic legat de echilibrul citokinelor si efectele biologice aferente. Teste

ar trebui sa includa, cel putin, IL-6, INF-, D-dimer, fibrinogen si proteina C reactiva. Studii care compara populatiile care au fost vaccinate cu vaccinurile ARNm si cele

care nu trebuiau sa confirme rata scazuta de infectie asteptata si simptomele mai usoare ale

grupul vaccinat, comparand in acelasi timp ratele diferitelor autoimune

boli si boli prionice in aceleasi doua populatii. Studii

pentru a evalua daca este posibil ca o persoana

nevaccinata sa dobandeasca vaccin specific

forme ale proteinelor spike de la o persoana vaccinata in imediata apropiere.

Studii in vitro pentru a evalua daca nanoparticulele de ARNm pot fi preluate de sperma si convertite in plasmide ADNc. Jurnalul International de Teorie, Practica si Cercetare a Vaccinului 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 67

Studii la animale pentru a determina daca vaccinarea cu putin timp inainte de conceptie poate duce la

descendentii care poarta plasmide care codifica proteine pic in tesuturile lor, eventual integrate in genomul lor. Studiile in vitro au urmarit sa inteleaga mai bine toxicitatea proteinei spike pentru creier,

inima, testiculele etc.

Politica publica privind vaccinarea in masa a procedat, in general, pe ipoteza ca Raportul risc/beneficiu pentru noile vaccinuri ARNm este un slam dunk. Cu vaccinarea masiva campanie bine desfasurata ca raspuns la urgenta internationala declarata COVID-19, noi s-au grabit in experimente cu vaccinuri la scara mondiala. Cel putin, ar trebui sa luam

profita de datele care sunt disponibile din aceste experimente pentru a afla mai multe despre acest nou si

tehnologie netestata anterior.

Si, in viitor, indemnăm guvernele sa continue cu mai mult prudenta in fata noilor biotehnologii. In cele din urma, ca sugestie evidenta, dar ignorata in mod tragic, guvernul ar trebui sa incurajeze

populatia sa ia masuri sigure si accesibile pentru a-si intari sistemul imunitar in mod natural, cum ar fi

iesiti la lumina soarelui pentru a creste nivelul de

vitamina D (Ali, 2020) si mancati in principal organic intreg alimente, mai degraba decat alimente procesate incarcate cu chimicale (Rico-Campa et al., 2019). De asemenea, consumul de alimente care sunt surse bune de vitamina A, vitamina C si vitamina K2 ar trebui incurajate, deoarece deficientele in aceste vitamine sunt legate de rezultate negative ale COVID-19 (Goddek, 2020; Sarohan, 2020). Multumiri

Aceasta cercetare a fost finantata partial de Quanta Computers, Inc., Taiwan, sub auspiciile Proiect Qmulus. Interese concurente

Autorii nu au interese concurente sau conflicte de declarat. Referinte

Achua, J. K., Chu, K. Y., Ibrahim, E., Khodamoradi, K., Delma, K. S., Ramsamy, R. ... Arora, H. (2021). Histopatologie

si descoperiri ultrastructurale ale infectiilor fatale cu COVID-19 pe testicule. The world Journal of Men's Health 39(1): 65-74. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200170>. Al-Dybiat, I., Moudjou, M., Martin, D., Reine, F., Herzog, L., Truchet, S., ... Sibille, P. (2019) Prion Strain-dependent

Tropismul este mentinut intre splina si granulom si se bazeaza pe structurile limfocelulare.

Rapoarte 9: 14656.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-51084-1>. Ali, N.

(2020). Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity. *Journal of Infection*

and *Public Health* 13(10): 1373-1380.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>. Ansari, B., Rosen, L. B., Lisco, A., Gilden, D., Holland, S. M., Zerbe, C. S., ... Cohen, J. I. (2020). Primar și Dobândit

Imunodeficiente asociate cu infecții severe cu virusul varicela-zoster. *Boli infectioase clinice* august

28 [Epub înainte de
tipărire]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1274>.
Arvin, A. M., Fink, K., Schmid, M. A., Cathcart, A., Spreafico, R., Havenar-Daughton, C. ... Virgin, H. W. (2020). A

Perspectivă asupra potențialei îmbunătățiri dependente de anticorpi a SARS-CoV-2. *Nature* 584(7821): 353-363.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8>. Aslam, R., Kapur, R., Ege, G. B., Guo, L., Zufferey, A., Ni, H. & Semple, J. W. (2016). Splina dictează trombocitele

Distrugerea, productia de anticorpi antiplachetari si
modelele de distributie a limfocitelor intr-un model
murin de

Trombocitopenie imuna.Hematologie experimentală 44(10):
924-930.

<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.07.004>.Baden, L.
R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S.,
Novak, R. ... Zaks , T. (2021). Eficacitatea si siguranta

mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine.The New England Journal of
Medicine 384: 403-416.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.Bahl, K., Senn, J.
J., Yuzhakov, O., Bulychev, A., Brito, L. A., Hasset, K.
J.
... Ciaramella, G. (2017).Preclinic and

Demonstrarea clinica a imunogenitatii prin vaccinuri ARNm
impotriva virusurilor gripale H10N8 si H7N9. Molecular
Therapy 25(6): 1316-1327.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035>.Baker, A.
N., Richards, S.-J., Guy, C. S., Congdon, T. R., Hasan,
M., Zwetsloot, A. J., Gibson, M. I. (2020).The

Proteina Spike SARS-COV-2 leaga acizii sialici si permite

detectarea rapida intr-un punct de ingrijire cu flux lateral

Dispozitiv de diagnosticare. ACS Central Science 6(11): 2046-2052.

<https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00855>. Baltimore, D. (1970). Viral ARN-dependent DNA Polymerase: ARN-dependent DNA Polymerase in visions of ARN

Tumor Viruses. Nature 226(5252): 1209-1211.

<https://doi.org/10.1038/2261209a0>. Bardina, S. V., Bunduc, P., Tripathi, S., Duehr, J., Frere, J. J., Brown, J.A.... Lim, J. K. (2017). Enhancement of Zika

Virus Pathogenesis by Preexisting Antiflavivirus Immunity. Science 356(6334): 175-180.

<https://doi.org/10.1126/science.aal4365>.

Beltramello, M., Williams, K. L., Simmons, C. P., Macagno, A., Simonelli, L., Ha Quyen, N. T. ... Sallusto, F. (2010).

Raspunsul imun uman la virusul dengue este dominat de anticorpi foarte reactivi incrucisati, dotati cu

Neutralizing and Enhancing Activity. Cell Host Microbe 8(3): 271-83.

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.08.007>. Bertin, D., Brodovitch, A., Beziane, A., Hug, S., Bouamri, A., Mege, J. L. ... Bardin, N. (2020). IgG anticardiolipina

Nivelul de autoanticorpi este un factor de risc independent pentru severitatea COVID-19. Artrita si reumatologie, 72(11),

1953-1955.

<https://doi.org/10.1002/art.41409>.Bhattacharjee, S. & Banerjee, M. (2020). Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review SN

Comprehensive Clinical Medicine 2: 2048-2058.

<https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8>.BioNTech (2020). O faza 1/2/3, controlat cu placebo, randomizat, observator-orb, studiu de evaluare a dozei

Siguranta, tolerabilitatea, imunogenitatea si eficacitatea candidatilor la vaccinul ARN Sars-CoV-2 impotriva COVID-19

la indivizi sanatosi.

PF-07302048 (BNT162 ARN-Based COVID-19 Vaccines) Protocol C4591001.November.https://media.tghn.org/mediaLibrary/2020/11/c4591001_Clinical_Protocol_Nov2020_Pfizer, C.BioNTluehal, C.BioNT. Jr., Shenoy, E. S., Banerji, A., Landman, A.B., Wickner, P. (2021)

Reactii alergice acute la vaccinurile ARNm COVID-19. Jurnalul Asociatiei Medicale Americane

325(15):1562-1565.

<https://doi.org/10.1001/jama.2021.3976>.Bonsell, D. (2021, 10 ianuarie). Cel mai mare complex de distributie cu mai multe locatii din Departamentul de Aparare livreaza pentru operatiune

Warp.Defense Logistics Agency.Preluat la 27 ianuarie 2021, de la

<https://www.dla.mil/AboutDLA/News/NewsArticleView/Article/2467282/largest-warehouse-in-defense->

departament-livreaza-pentru-operare-viteza-warp/

Bouabe, H. & Okkenhaug, K. (2013). Gene Targeting in Mice: a Review. *Methods in Molecular Biology* 2013; 1064: 315-336. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-601-6_23. Brown, R. B. (2021) Prejudicati de raportare a rezultatelor in studiile clinice de vaccin ARNm COVID-19. *Medicina (Kaunas)* 57(3):

199.
<https://www.doi.org/10.3390/medicina57030199>. Buonsenso, D., Riitano, F., & Valentini, P. (2020). Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Related

cu SARS-CoV-2: Asemănări imunologice cu febra reumatică acută și sindromul șocului toxic. *Frontiere*

in *Pediatrie* 8: 574.

<https://doi.org/10.3389/fped.2020.00574>. Bushman, D. M., Kaeser, G. E., Siddoway, B., Westra, J. W., Rivera, R. R., Rehen, S. K. ... Chun, J. (2015). Genomic

Mozaicism cu creșterea numărului de copii ale genei proteinei precursoră de amiloid (APP) în neuronii unici din sporadic

Alzheimers Disease Brains. *eLife* 4:

e05116. <https://doi.org/10.7554/eLife.05116>. Buzhdygana, T. P., DeOrec, B. J., Baldwin-Leclair, A., Bullock, T. A., H. M. ... Ramirez, S. H. (2020). The

Proteina Spike SARS-CoV-2 modifica functia de bariera in
modelele in vitro 2D statice si 3D microfluidice ale

Bariera umana hematoencefalica.
Neurobiology of Disease 146: 105131.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131>. CDC COVID-19
Response Team; Food and Drug Administration (2021, 15
ianuarie). Reactii alergice, inclusiv

Anafilaxia dupa primirea primei doze de vaccin
Pfizer-BioNTech COVID-19 Statele Unite, decembrie

1423, 2020. Morbidity and Mortality weekly Report 70(2):
46.
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>. CDC
Echipa de raspuns la COVID-19; Food and Drug
Administration (2021, 29 ianuarie). Reactii alergice,
inclusiv

Anafilaxie dupa primirea primei doze de vaccin Moderna
COVID-19-Statele Unite ale Americii. 21 decembrie 2020 --

10 ianuarie 2021. MMWR. Morbidity and Mortality weekly
Report 70(4): 125-129.

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm>. Campo
s, J. Slon, L., Mongkolsapaya, J., & Screatton, G. R.
(2018). Raspunsul imun impotriva flavivirusurilor. Natura

immunologie 19(11): 1189-1198.

<https://doi.org/10.1038/s41590-018-0210-3>. Carsetti, R., Zaffina, S., Piano Mortari, E., Terreri, S., Corrente, F., Capponi, C., . . . & Locatelli, F. (2020).

Diferit

Raspunsuri imune innascute si adaptive la infectia cu SARS-CoV-2 asimptomatice, usoare si severe

Cases. *Frontiers in immunology*, 11, 3365.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.610300/full>

Carter, M. J., Fish, M., Jennings, A., Doores, K. J., Wellman, P., Seow, J., Shankar-Hari, M. (2020). Imunofenotipuri la copiii cu sindrom inflamator multisistem asociat cu SARS-CoV-2. *Infection.Nature Medicine*, 26(11), 1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. [https://covid.cdc.gov/covid-data-](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations)

[tracker/#vaccinations](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations). Accesat 2/6/21. Centers for Disease Control and Prevention, Prion Diseases. 9 octombrie 2018. <https://www.cdc.gov/prions/index.html>. Centers for Disease Control and Prevention (1990). Vaccine Adverse Events Reporting System [baza de date]. Recuperat

11 februarie 2021 de la <https://vaers.hhs.gov/about.html>

Chen, W., Yang, B., Li, Z., Wang, P., Chen, Y.

& Zhou, H. (2020). Sudden Severe Thrombocytopenia in a Patient in the

Etapa de recuperare a COVID-19. *Lancet Hematology* 7(8): e624. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30175-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30175-7). Cifuentes-Diaz, C., Delaporte, C., Dautreux, B., Charron, D. & Fardeau, M. (1992) Class II MHC Antigens in Normal

Human Skeletal Muscle. *Muscle Nerve* 15(3): 295-302. <https://doi.org/10.1002/mus.880150307>. Classen, J.B. (2021). Review of COVID-19 Vaccines and the Risk of Chronic Adverse Events Including Neurological

Degeneration. *Journal of Medical-Clinical Research and Reviews* 5(4): 1-7.

<https://foundationforhealthresearch.org/review-of-covid-19-vaccines-and-the-risk-of-chronic-adverse-events/>. Corbett, K. S., Edwards, D.K., Leist, S. R., Abiona, O. M., Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, R. A.... Graham, B. S. (2020)

Designul vaccinului ARNm SARS-CoV-2 activat de pregătirea prototipului patogenului. *Nature* 586(7830): 567-571.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>. Danielsson, R. & Eriksson, H. (2021, 7 ianuarie).

Adjuvanți de aluminiu în vaccinuri -- o modalitate de a modula imunitatea

Raspuns.Seminare de biologie celulara si dezvoltare.(Epub inainte de tiparire)

<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.008>.Decock, M, Stanga, S., Octave, J.-N., Dewachter, I., Smith, S. O., Constantinescu, S. N. si Kienlen -Campard, P.

(2016).Glycines from the APP GXXXG/GXXXA Transmembran Motifs Promote Formation of Patogenic A

Oligomers in Cells. *Frontiers in Aging Neuroscience* 8: 107. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00107>.Dicks, M. D. J., Spencer, A. J., Edwards, N. J., Wadell, G., Bojang, %K., Gilbert , S.C., ... Cottingham, M. G. (2012).A

Novel vector de adenovirus al cimpanzeului cu seroprevalenta umana scazuta: sisteme imbunatatite pentru vector

Derivatie si imunogenitate comparativa.PLOS ONE 7(7): e40385.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040385>.Doshi , P. (2020).Will COVID-19 Vaccines Save Lives?Current Trials Aren' t Proiectat sa ne spuna.BMJ 371: m4037.<https://doi.org/10.1136/bmj.m4037>. Doshi, P. (2021a).Peter Doshi: Vaccinurile 95% eficiente ale Pfizer si Moderna avem nevoie de mai multe detalii si de date brute.Blog BMJ.Accesat 20/02/2021.<https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-vaccinuri-eficiente-avem-nevoie-mai-mai-detalii-si-date-brute/>

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a
vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 70

Doshi, P. (2021b). Clarificare: Vaccinurile 95% eficiente
ale Pfizer si Moderna -- Avem nevoie de mai multe detalii
si de cele brute

Data.Blog BMJ.Accesat
02/20/21.[https://blogs.bmj.com/bmj/2021/02/05/clarificati
on-pfizer-and-modernas-
95-vaccinuri-eficiente-avem-nevoie-mai-mai-detalii-si-dat
e-brute/](https://blogs.bmj.com/bmj/2021/02/05/clarificati
on-pfizer-and-modernas-
95-vaccinuri-eficiente-avem-nevoie-mai-mai-detalii-si-dat
e-brute/)

Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., Cattalini, M.,
Greenbaum, A., Kanduc, D. ... Shoenfeld,
Y. (2020). COVID-19

si Autoimmunity. Autoimmunity Reviews 19(8): 102597.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289100/>

Raportul public de evaluare EMA privind vaccinul Pfizer-BioNTech. (2020). Accesat 5/2/21. <https://www.documentcloud.org/documents/20516010-ema-assessment-report-12-21-2020#document/p35/a2023027>

Eroshenko, N., Gill, T., Keaveney, M. K., Church, G. M., Trevejo, J. M. & Rajaniemi, H. (2020). Implicatii ale

Imbunatatirea dependenta de anticorpi a infectiei pentru contramasurile SARS-CoV-2. Nature Biotechnology 38(7): 789-791.

<https://doi.org/10.1038/s41587-020-0577-1>. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Raport de evaluare. COVID-

19 Vaccine Moderna. Denumire comuna: Vaccin ARNm COVID-19 (modificat cu nucleozide)

Procedura. Nr. EMEA/H/C/005791/0000. 11 martie 2021. p. 47. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)

[report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Firdessa-Fite, R. & Creusot, R. J. (2020). Nanoparticule versus celule dendritice ca vehicule pentru a furniza codificarea ARNm

Epitopi multipli pentru imunoterapie. Terapia moleculara: Metode si dezvoltare clinica 16: 50-62.

<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.10.015>.

Franke, C., Ferse, C., Kreye, J., Reincke, S. M., Sanchez-Sendin, E., Rocco, A., ... & Pruess, H. (2021). High Frequency

de autoanticorpi ai lichidului cefalorahidian la pacientii cu COVID-19 cu simptome neurologice. Creier, comportament si

Imunitatea 93: 415-419.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>. Fujiwara, Y., Wada, K. & Kabuta, T. (2017). Lysosomal Degradation of

Intracellular Nucleic Acids -- Multiple

Autophagic Pathways. *The Journal of Biochemistry* 161(2): 145-154. <https://doi.org/10.1093/jb/mvw085>. Furer, V., Zisman, D., Kibari, A., Rimar, D., Paran, Y., & Elkayam, O. (2021). Herpes zoster Urmand BNT162b2

Vaccinarea mRNA Covid-19 la pacientii cu boli reumatice inflamatorii autoimune: o serie de cazuri. *Rheumatology* keab345. April 12 [Epub inainte de tiparire] <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab345>. Galeotti, C., & Bayry, J. (2020). Boli autoimune si inflamatorii in urma COVID-19. *Recenzii din natura*

Reumatologie, 16(8), 413-414. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>. Gallie, D. R., (1991) Functia Cap and Poly(A) Tail Synergistically to Regulate mRNA Translational Efficiency. *Genes & Development* 5: 2108-2116. <https://doi.org/10.1101/gad.5.11.2108>. Ganson, N. J., Povsic, T. J., Sullenger, B. A., Alexander, J. H., Zelenkofske, S. L., ... Hershfield, M. S. (2016). Preexistent

Anticorp anti-poli(et)ilenglicol legat de reactiile alergice la prima expunere la pegnivacogin, un PEGilat

ARN Aptamer. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137(5): 1610-1613. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.034>. Garvey, L. H., & Nasser, S. (2020, 17 decembrie) Reactii alergice la primul vaccin COVID-19: este polietilena

Glycol (PEG) the Culprit?British Journal of Anaesthesia.Epub înainte de tiparire.<https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.020>.Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S., & Ma, K. (2020). O revizuire sistematica a infectiilor asimptomatice

cu COVID-19.Journal of Microbiology, Immunology and Infection 54(1): 12-16.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301134>.
Gao, Z. W., Zhang, H. Z., Liu, C. si Dong, K. (2021). Autoantibodies in COVID-19: Frequency and Function.Autoimmune Reviews 20(3): 102754.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102754>.Geuking, M. B., Weber, J., Dewannieux, M., Gorelik, E., Heidmann, T., Hengartner, H., Hangartner, L. (2009). Recombinarea retrotransposonului si exogenului ARN Virus Results in Nonretroviral cDNA Integration.Science 323(5912): 393-6.
<https://doi.org/10.1126/science.1167375>.Goddek, S. (2020).Vitamin D3 and K2 and Their Potential Contribution

to Reducing the COVID-19 Mortality Rate. *International Journal of Infectious Diseases* 99: 286-290.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.080>. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 71

Gordon, J. W., Scangos, G. A., Plotkin, D. J., Barbosa, J.A. & Ruddle, F.H. (1980). Genetic Transformation of Mouse

Embrioni prin microinjectare de ADN purificat. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 77: 7380-84.

<https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7380>.

Grady, D. & Mazzei, P. (2021). Moartea doctorului dupa ce vaccinul COVID este investigat. *New York Times* 12 ian.

<https://www.nytimes.com/2021/01/12/health/covid-vaccine-death.html>. Grady, D. (2021). Cativa beneficiari ai vaccinului Covid au dezvoltat o boala de sange rara. *New York Times* feb. 8.

<https://www.nytimes.com/2021/02/08/health/immune-thrombocytopenia-covid-vaccine-blood.html>. Haidere, M. F., Ratan,

Z.A., Nowroz, S., Zaman, S. B., Jung, Y. J. ,
Hosseinzadeh, H. și Cho, J. Y. (2021).COVID-19

Vaccin: întrebări critice cu răspunsuri complicate.
Biomoleculă și terapii, 29(1), 1.
<https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.178>.Hamad, I.,
Hunter, A. C., Szebeni, J.& Moghimi, S. M. (2008).Poly
(Etilen Glicol)s Generate Complement

Produse de activare în serul uman printr-un turnover
crescut al căii alternative și un dependent de MASP-2

Proces.Imunologie moleculară 46(2): 225-232.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.08.276>.
Hawkes, R. A. (1964). Enhancement of the Infectivity of
Arboviruses by Specific Antisera Produced in Domestic
Fowls.Australian Journal of Experimental Biology and
Medical Science 42(4): 465-482.
<https://doi.org/10.1038/icb.1964.44>.Ho, W., Gao, M.,Li,
F., Li, J., Zhang, X.-Q.& Xu, X.(2021, ianuarie 18).
Vaccinuri de generație următoare: Nanoparticule-

Livrare mediata de ADN si ARNm. Materiale de asistenta medicala avansata 10(8): e2001812.<https://doi.org/10.1002/adhm.202001812>. Hong, L., Wang, Z., Wei, X., Shi, J. & Li, C. (2020). Anticorpi impotriva polietilenglicolului in sangele uman: A

Literature Review. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 102: 106678. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106678>. Hubert, B. Reverse Engineering codul sursa al vaccinului BioNTech/Pfizer SARS-CoV-2. Dec. 25, 2020.

<https://berthub.eu/articles/posts/reverse-engineering-source-code-of-the-biontech-pfizer-vaccine/>

Idrees D, Kumar V. Interactiunile proteinei spike SARS-CoV-2 cu proteinele amiloidogene: indicii potentiale pentru

Neurodegenerare.

Comunicatii de cercetare biochimica si biofizica.2021;
554: 94-98.

<https://www.doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.100>. Jackson,
L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C.,
Makhene, M., Coler, R. N. ... Beigel, J. H. (2020). An

Vaccinul ARNm impotriva SARS-CoV-2 Raport preliminar. The
New England Journal of Medicine 383: 1920-31.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>. Jacobs, J. &
Armstrong, D. (2020, 29 aprilie) Operatiunea Warp Speed a
lui Trump are ca scop sa precipite vaccinul impotriva
coronavirusului

Bloomberg. Recuperat pe 11 februarie de la

[https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-29/trump-s-](https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-29/trump-s-operation-warp-speed-aims-to-rush-coronavirus-vaccine)

[operation-warp-speed-aims-to-rush-coronavirus-vaccine](https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-29/trump-s-operation-warp-speed-aims-to-rush-coronavirus-vaccine). Jae
nisch R. (1976). Germ Line Integration and Mendelian
Transmission of the Exogenous Moloney Leukemia
Virus. Proceedings of the National Academy of Sciences of
the United States of America 73 : 1260-1264.

<https://doi.org/10.1073/pnas.73.4.1260>. Jansen, A. J. G.,
Spaan, T., Low, H. Z., Di Iorio D., van den Brand, J.,
Malte Tieke, M., ... van der Vries, E. (2020).

Trombocitopenia indusa de gripa este dependenta de subtip
si de receptorul sialoglicanului si creste cu

Virus Patogenicity. Blood Advances 4(13): 2967-2978.

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>. Jiang,
Y., Arase, N., Kohyama, M., Hirayasu, K., Suenaga, T.,
Jin, H., ... Hisashi Arase, H. (2013) Transport of
Proteinele reticulului endoplasmatic pliate gresit la
suprafata celulei de catre moleculele MHC clasa II.
International

Imunologie 25(4): 235-246.

<https://doi.org/10.1093/intimm/dxs155>

Kaeser, G. E. & Chun, J. (2020). Recombinarea genelor somatice mozaice ca ipoteza potential unificatoare pentru

Alzheimers Disease. *Frontiers in Genetics* 11: 390.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00390>. Kakarla, R., Hur, J., Kim, Y. J., Kim, J. si Chwae, Y.-J .(2020). Apoptotic Cell- derived Exosomes: Messages from

Dying Cells. *Experimental & Molecular Medicine* 52: 16
<https://www.doi.org/10.1038/s12276-019-0362-8>.
Kariko, K., Muramatsu, H., Welsh, F. A., Ludwig, J.,
Kato, H., Akira, S. & Weissman, D. (2008).

Pseudouridina în ARNm produce un vector neimunogen
superior cu capacitate de translație crescută și

Stabilitate biologica. Terapia moleculara 16(11):
1833-1840. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>. Kelso, J.
M. (2021) Reactii anafilactice la Novel ARNm
SARS-CoV-2/COVID-19 Vaccines. *Vaccine* 39(6): 865

867. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.084>. Kemp,
S. A., Collier, D. A. Datir, R. P., Ferreira, I.A. T. M.
Gayed, S., Jahun, A.... Gupta, R. K. (2021) SARS-CoV-2

Evolutia in timpul tratamentului infectiei cronice. *Nature*
2021 Apr;592(7853):277-282.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y>. Khodakaram-Taf
ti, A. & Farjanikish, G. H. (2017) Infectia la bovine cu
virusul diareei virale bovine persistente (BVDV)

turme.
Jurnalul Iranian de Cercetare Veterinara, Universitatea
Shiraz 18(3): 154-163.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674437/>. Kos
uri, S. & Church, G. M., Large-Scale de Novo DNA
Synthesis: Technologies and Applications. *Nature Methods*

2014; 11 (5):
499507. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2918>. Koupenova, M.,
Corkrey, H. A., Vitseva, O., Manni, G., Pang, C. J.,
Clancy, L. ... Freedman, J. E. (2019). The Role of
Trombocitele in medierea unui raspuns la infectia cu
gripa umana. *Nature Communications* 2019;10: 1780.

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x>. Kozma, G. T.,
Meszaros, T., Vashegyi, I., Fulop, T., Orfi, E., Dezsi,
L., ... Szebeni, J. (2019). Pseudo-anafilaxie la

Lipozomi acoperiti cu polietilenglicol (PEG): rolurile
IgM anti-PEG si activarea complementului la un porc

Model of Human Infusion Reactions. *ACS Nano* 13(8):
9315-9324. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b03942>. Ku,
C.-C., Chang, Y.-H., Chien, Y., & Lee, T.-L. (2016).
Interferonul de tip I inhiba replicarea virusului
varicelo-zosteric de catre

Interfereaza cu interactiunea dinamica dintre Mediator si
IE62 in compartimentele de replicare.
Celula si

Bioscience 6: 21.
<https://doi.org/10.1186/s13578-016-0086-6>. Kuba, K., Imai,
Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B.... Penninger, J.
M. (2005). A Crucial Role of Angiotensin

Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Natural Medicine* 11: 875-879.
<https://doi.org/10.1038/nm1267>. Kudła, G., Lipinski, L., Caffin, F., Helwak, A., Zylicz, M. (2006) Continutul ridicat de guanina si citozina creste ARNm

Levels in Mammalian Cells. *PLOS Biology* 4(6): e180. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040180>. Kullaya, V., de Jonge, M. E., Langereis, J. D., van der Gaast-de Jongh, C. E., Bull, C., Adema, G. J.... van der Ven, A. J. (2018). Desialilarea trombocitelor prin neuraminidaza A pneumococica induce trombocitele dependente de ADP Hyperreactivity. *Infection and Immunity* 86(10): e00213-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00213-18>. Lambrecht, B. N., Kool, M., Willart, M. A. M. & Hammad, H. (2009) .Mecanismul de actiune al Aprobate clinic

Adjuvanti.

Opinie actuala in imunologie 21.1 (2009): 23-29.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.01.004>. Lazzaro, S.,

Giovani, C., Mangiavacchi, S., Magini, D., Maione, D., Baudner, B., .. Buonsanti, C. (2015). CD8 T-cell

Amorsarea la vaccinarea ARNm este restrictionata la celulele prezentatoare de antigen derivate din maduva osoasa si poate

Implica transfer de antigen din miocite. *Immunology* 146: 312-326. <https://doi.org/10.1111/imm.12505>. Michael Klompas, Steve Bernstein si Harvard Pilgrim Health Care, Inc. 2010. Sprijin electronic pentru sanatatea publica Sistemul de raportare a evenimentelor adverse ale vaccinurilor (ESP-VAERS). Rockville, MD: Harvard Pilgrim Health Care, Inc. <https://healthit.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf>. Lederer, K., Castano, D., Gomez Atria, D., Oguin T. H. , III, Wang, S., Manzoni, T. B., ... (2020). ARNm SARS-CoV-2 Vaccinurile promoveaza raspunsuri puternice ale centrului germinal specific antigenului asociate cu anticorpii de neutralizare

Generatia. *Imunitatea* 53: 1281-1295. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.009>. Lee, S. H., Cha, J. M., Lee, J. I., Joo, K. R., Shin, H. P., Baek, I. H. ... Cho, J. L. (2015). Socul anafilactic cauzat de

Ingestia de polietilen glicol. *Cercetare intestinala* 13(1): 90-94. <https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.90>. Lee, W. S., Wheatley, A. K., Kent, S. J. & DeKosky, B. J. (2020). Antibody-Dependent Enhancement and SARS-CoV-2

Vaccins and Therapies. Nature Microbiology 5(10):
1185-1191.

<https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>. Lema Tome, C. M., Tyson, T., Rey, N. L., Grathwohl, S., Britschgi, M. si Brundin, P. (2013). Inflamatie si - Comportament asemanator cu prionii sinucleinei in boala Parkinson Exista o legatura? Neurobiologie moleculara 47: 561-574.

<https://www.doi.org/10.1007/s12035-012-8267-8>. Lesbats, P., Engelman, A. N. & Cherepanov, P. (2016). Retroviral DNA Integration. Chemical Reviews 2016 116(20):

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 73

12730012757. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00125>. Liang, J., Zhu, H., Wang, X., Jing, B., Li, Z., Xia, X.... Sun, B. (2020). Adjuvans for Coronavirus Vaccines. Frontiers in

Immunology 11: 2896.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589833>. Lila, A. S., Shimizu, A. T. & Ishida, T. (2018). PEGylation and Anti-PEG Antibodies. Engineering of Biomaterials for

Drug Delivery Systems. Woodhead Publishing 51-68.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101750-0.00003-9>. Limanaqi, F., Letizia Busceti, C., Biagioni, F., Lazzeri, G., Forte, M., Schiavon, S. ... Fornai, F. (2020). Cell Clearing

Sisteme ca tinte ale polifenolilor in infectiile virale: Implicatii potentiale pentru patogeniza COVID-19. Antioxidants 9: 1105.
<https://doi.org/10.3390/antiox9111105>. Lindsay, K. E., Bhosle, S. M., Berla, C. J., Zurlasdorf, C. ., Rogers, K. A., Vanover D. & Xiao, P. (2019). Visualization of

Evenimente timpurii in livrarea de vaccin ARNm la primate non-umane prin PET-CT si imagistica in infrarosu apropiat. Ingineria biomedicala a naturii 3: 371-380.
<https://doi.org/10.1038/s41551-019-0378-3>. Lipp, E., von Felten, A., Sax, H., Müller, D. & Berchtold, P. (1998). Anticorpi impotriva glicoproteinelor plachetare si

Anticorpii antifosfolipidici in trombocitopenia autoimuna. Jurnalul European de Hematologie 60(5): 283-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1998.tb01041.x>. Liu, L., Wei, Q., Lin, Q., Fang, J., Wang, H., Kwok, H., ... Chen, Z. (2019). IgG anti-spike cauzeaza plamani acut sever Leziuni prin deformarea raspunsurilor macrofagelor in timpul infectiei acute cu SARS-CoV. ARNm ca tehnologii de vaccinare. Vaccines (Basel) 7(2): 37.

<https://doi.org/10.3390/vaccines7020037>. Liu, S., Hossinger, A., Gbbels, S. si Ina M. Vorberga, I. M. (2017). Prions on the Run: How Extracellular Vesicles

Servește ca vehicule de livrare pentru agregatele proteice auto-templăte. *Prion* 11(2): 98-112.
<https://www.doi.org/10.1080/19336896.2017.1306162>.
Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Zhang, X., Fontes-Garfias, C. R., Swanson, K. A.... Shi, P.-Y. (2021). Activitatea de neutralizare a

BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med* 384: 1466-1468.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017>. Louis, N., Eveleigh, C., Graham, F. L. (1997) Clonarea și secvențierea

jonctiunilor celular-virale de la om

Adenovirus Type 5 Transformed 293 Cell Line. *Virology* 233: 423-429. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8597>. Lu, J., Lu, G., Tan, S., Xia, J., Xiong, H., Yu, X.... Lin, J. (2020). Un vaccin ARNm COVID-19 care codifica SARS-CoV-2

Particulele asemănătoare virusului induc un răspuns imun puternic asemănător antiviral la soareci. *Cell Research* 30: 936-939. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00392-7>. Lu, L., Li, J., Moussaoui, M. & Boix, E. (2018). Immune Modulation by Human Secreted RNases at the Extracellular

Space. *Frontiers in Immunology* 9: 1012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01012>. Lu, L. L., Suscovich, T. J., Fortune, S. M. & Alter G. (2018b). Beyond Binding: Antibody Effector Functions in

Boli infectioase.

Nature Reviews Immunology 18(1): 46-61. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.106>. Lucchetti, D., Santini, G., Perelli, L., Ricciardi-Tenore, C., Colella, F., Mores, N., ... Montuschi, P. (2021). Detectie și

Caracterizarea veziculelor extracelulare în condensatul respirației expirate și sputa de BPOC și severe

Asthma Patients. *European Respiratory Journal* 1 apr; 2003024. [Epub ahead of print]. <https://www.doi.org/10.1183/13993003.03024-2020>. Lu ganini, A. & Gribaudo, G. (2020). Retroviruses of the Human Virobiota: The Recycling of Viral Genes and cel

Avantajele rezultate pentru gazdele umane in timpul evolutiei. *Frontiers in Microbiology* 11: 1140.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01140>.Lyons-weiler, J.(2020).Pathogenic Priming Likely Contributes the Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-

19 via Autoimmunity.*Journal of Translational Autoimmunity* 3: 100051.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909020300186>.Mahose, E. (2021) Covid-19: Va fi necesara doza de rapel in toamna pentru a evita cresterea iernii, spune guvernul

Consilier.

BMJ 372: n664.<https://doi.org/10.1136/bmj.n664>.Marino, M., Scuderi, F., Provenzano, C. & Bartoccioni, E. (2011) Skeletal Muscle Cells: from Local Inflammatory

Raspuns la imunitatea activa.Gene Therapy 18: 109-116.
<https://doi.org/10.1038/gt.2010.124>.International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 74

Matsuno, H., Yudoh, K., Katayama, R., Nakazawa, F., Uzuki, M., Sawai, T., ... Kimura, T. (2002).The Role of TNF- în

Patogenia inflamatiei si distrugerii articulatiilor in artrita reumatoida (AR): un studiu folosind un om

RA/SCID Mouse Chimera.Rheumatology (Oxford) 41(3): 329-37.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.3.329>.McClintock, B.(1965).Components of Action of the Regulators Spm and Ac.Carnegie Institution of Washington Year

Cartea 64: 527-536.

<http://repository.cshl.edu/id/eprint/34634/>.McNeil, M. M., Weintraub, E. S., Duffy, J., Sukumaran, L., Jacobsen, S. J., Klein, N. P. ... DeStefano, F. (2016).
Risc de

Anafilaxia dupa vaccinare la copii si adulti. Jurnalul de alergie si imunologie clinica 137(3): 868-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>.Mehta, N., Sales, R. M., Babagbemi, K., Levy, A. D., McGrath, A. L., Drotman, M. & Dodelzon.K. (2021).Unilateral

Adenopatie axilara in contextul vaccinului COVID-19.Clinical Imaging 75: 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.01.016>.Mi, S., Lee, X., Li, X., Veldman, G. M., Finnerty, H., Racie, L. ... McCoy, J. M. (2000). Sincitina este un retroviral captiv

Envelope Protein Involved in Human Placentare Morphogenesis.Nature 403(6771): 785-9. <https://doi.org/10.1038/35001608>.Moderna.mRNA Platform: Enabling Drug Discovery & Development.2020. <https://www.modernatx.com/mrna->

tehnologie/mrna-platform-enabling-drug-discovery-development

Mohamed, M., Lila, A. S., Shimizu, T., Alaaeldin, E., Hussein, A., Sarhan, H. A., Szebeni, J. & Ishida, T.

(2019).Lipozomi PEGilati: raspunsuri imunologice. Stiinta si tehnologia materialelor avansate 20(1): 710-724.
<https://doi.org/10.1080/14686996.2019.1627174>.Morens, D. M. (1994).Antibody-dependent Enhancement of Infection and the Patogenesis of Viral Disease.Clinical

Infectious Diseases 19(3): 500-512,
<https://doi.org/10.1093/clinids/19.3.500>.Mueller, B. K., Subramaniam, S., and Senes, A. (2014).A Frequent, GxxxG-mediated, Asociatia Transmembranara

Motivul este optimizat pentru formarea legaturilor de hidrogen interhelical C-H.PNAS E888-E895.Proceedings of The Natural Academy of Sciences USA 111(10): E888-95.<https://doi.org/10.1073/pnas.1319944111>.National Institutes of Health (11 decembrie 2020).NIH-Moderna

COVID-19 Vaccine Shows Promising Interim .Rezultate.NIH Record Vol.LXXII, No.25.Preluat la 27 ianuarie 2021 de la

<https://nihrecord.nih.gov/2020/12/11/nih-moderna-covid-19-vaccine-shows-promising-interim-results>

Navarra, A., Albani, E., Castellano, S., Arruzzolo L., & Levi-Setti P. E. (2020).

Infectia cu boala coronavirus-19:

Implications on Male Fertility and Reproduction.

Frontiers in Physiology 11: 574761.

<https://www.doi.org/10.3389/fphys.2020.574761>.Ndeupen, S., Qin, Z., Jacobsen, S., Estambouli, H., Bouteau, A., & Igyarto, B.Z.(2021) The mRNA - Platforma LNP

Componenta de nanoparticule lipidice utilizata in studiile preclinice de vaccinuri este foarte inflamatorie.biorxiv

2021.03.04.430128.

<https://doi.org/10.1101/2021.03.04.430128>.Norling, K., Bernasconi, V., Hernandez, V. A., Parveen, N., Edwards, K., Lycke, N. Y.... Bally.M. (2019).Faza Gel

Lipozomii pe baza de

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina sunt superiori lipozomilor in faza fluida la

Cresterea atat a prezentarii antigenului pe complexul major de histocompatibilitate Clasa II, cat si a costimulatorului

Molecule Display by Dendritic Cells in Vitro. *ACS Infectious Diseases* 5(11): 1867-1878.
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00189>. Oller, J. W., Jr. (2010). The Antithesis of Entropy: Biosemiotic Communication from Genetics to Human Language with Accent deosebit pe sistemul imunitar. *Entropia* 12: 631-705.
<https://www.doi.org/10.3390/e12040631>. Palucka, A. K., Blanck, J. P., Bennett, L., Pascual, V., Banchereau, J. (2005) Cross-regulation of TNF and IFN- in

Autoimmune Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 102: 3372-3377.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0408506102>. Pellionisz, A. J. (2012). The Decade of Fractogene: From Discovery to Utility - Proofs of Concept Open Genome-Based

Aplicatii clinice. *Jurnalul International de Sistemica, Cibernetica si Informatica* 12-02: 17-28.
http://www.junkdna.com/pellionisz_decade_of_fractogene.pdf. Peron, J. P. S. & Nakaya, H. (2020). Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression,

Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). *Clinics (Sao Paulo)* 75: e1912. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 75

<https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1912>.Pittoggi, C., Beraldi, R., Sciamanna, I., Barberi, L., Giordano, R., Magnano, A. R. & Spadafora C (2006) .

Generarea de Retro-gene biologice active la interactiunea spermatozoizilor de soarece cu ADN-ul exogen. Molecular

Reproducere si dezvoltare 73(10): 1239-46.

<https://doi.org/10.1002/mrd.20550>.Povsic, T. J., Lawrence, M. G., Lincoff, A. M., Mehran, R., Rusconi, C. P. ... REGULATE-PCI Investigators.(2016).Pre-existing Anti - Anticorpii PEG sunt asociati cu reactii alergice imediate severe la pegnivacogin, o

PEGylated Aptamer. Journal of Allergy and Clinical Immunology 138(6): 1712-1715.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.058>.Pray, L. (2008) Transposons, or Jumping Genes: Not Junk DNA? Nature Education 1(1): 32.

<https://www.nature.com/scitable/topicpage/transposons-or->

jumping-genes-not-junk-dna-1211/.Prusiner, S. B. (1982).
Noile particule infectioase proteinacee cauzeaza scrapie
Science 216 (4542): 136-44.

<https://www.doi.org/10.1126/science.6801762>.Puga, I.,
Còls, M., Barra, C. M., He, B., Cassis, L., Gentile, M.
... Cerutti, A .(2011).B Cell-helper Neutrophils
Stimulate

Diversificarea si producerea de imunoglobuline in zona
marginala a splinei.
Imunologie naturala

13(2): 170-80.
<https://doi.org/10.1038/ni.2194>.Pushparajah, D.,
Jimenez, S., Wong, S., Alattas, H., Nafissi, N. &
Slavcev, R. A. (2021) Advances in Gene-Based

Platforme de vaccinare pentru a aborda pandemia COVID-19.
Evaluari avansate de livrare a medicamentelor 170:

113-141.

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.003>. Rico-Campa, A., Martinez-Gonzalez, M. A., Alvarez-Alvarez, I., de Deus Mendonca, R., de la Fuente-Arrillaga, C.,

Gomez-Donoso, C. & Bes-Rastrollo, M. (2019). Asociatia între consumul de alimente ultraprocesate și

Mortalitatea tuturor cauzelor: SUN Prospective Cohort Study. *Journal of Infection and Public Health* 13(10): 1373-1380.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31142450/>

Rocha, E. P. C. și Danchin, A. (2002). Prejudecatile compozitiei de baza ar putea rezulta din competitia pentru resursele metabolice. *Trends in Genetics*, 18(6), 291-294. (02)02690-2

Sarohan, A. R. (2020).
COVID-19: Teoria acidului retinoic endogen si sindromul
de epuizare a acidului retinoic. Medical

Ipoteze 144: 110250.
<https://www.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110250>. Schiaffino
, M. T., Di Natale, M., Garcia-Martinez, E., Navarro, J.,
Munoz-Blanco, J. L. , Demelo-Rodriguez, P., &

Sanchez-Mateos, P. (2020). Detectarea imunoserologica si
relevanta diagnostica a reactivitatii incrucisate
Autoanticorpi in pacientii cu boala cu coronavirus 2019.
Jurnalul de boli infectioase, 222(9), 1439-1443.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa485>. Schlake, T.,
Thess, A., Fotin-Mleczek, M. & Kallen,
K.-J. (2012). Developing mRNA-vaccine technologies, ARN

Biologie 9:
13191330. <https://doi.org/10.4161/rna.22269>. Sellaturay,
P., Nasser, S., & Ewan, P. (2020). Reactie anafilactica
indusa de polietilen glicol (PEG) in timpul Intestin

Pregătire. ACG Case Reports Journal 2(4) 216-217.
<https://doi.org/10.14309/crj.2015.63>. Sellaturay, P.,
Nasser, S., & Ewan, P. (2020). Reacții alergice sistemice
induse de polietilen glicol (anafilaxie).
Jurnalul de alergie și imunologie clinică: în practică
9(2): 670-675.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.029>. Shaw,
C.A. (2021). The Age of COVID-19: Fear, Loathing, and the
New Normal. International Journal of Vaccine

Teorie, practică și cercetare 1: 98-142.
<https://ijvtpr.com/index.php/IJVTPR/article/view/11>. Shukla,
R., Ramasamy, V., Shanmugam, R. K., Ahuja, R. &
Khanna, N. (2020). Antibody-Dependent Immunization: A

Provocare pentru dezvoltarea unui vaccin sigur împotriva
dengue. Frontiere în microbiologia celulară și a
infecțiilor 10: 572681.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572681>. Slimani, Y.,
Abbassi, R., El Fatoiki, F. Z., Barrou, L., & Chiheb, S.
(2021). Systemic Lupus Erythematosus and Varicella

Ca o erupție cutanată după COVID-19 la un pacient
anterior sănătos. Journal of Medical Virology 93(2):
1184-1187.

<https://doi.org/10.1002/jmv.26513>. Steele, E. J.,
Gorczynski, R. M., Lindley, R. A., Liu, Y., Temple, R.,
Tokoro, G., ... Wickramasinghe, N. C. (2019). Lamarck
și Panspermia - Despre răspândirea eficientă a sistemelor
vii de-a lungul Cosmosului.
Progres în

Biofizică și biologie moleculară 149: 10-32.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.08.010>. International
Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research

Steiner, J.A., Angot, E. si Brundin, P. (2011). A Deadly Spread: Cellular Mechanisms of α -Synuclein Transfer. Cell

Moartea si diferentierea 18: 1425-1433.
<https://www.doi.org/10.1038/cdd.2011.53>. Stokes, A., Pion, J., Binazon, O., Laffont, B., Bigras, M., Dubois, G. ... Rodriguez L .-A.(2020). Siguranta nonclinica

Evaluarea administrarii repetate si a biodistribuirii unui vaccin nou cu ARNm cu autoamplificare impotriva rabiei in

Rats. Regulatory Toxicology and Pharmacology 113: 104648.

<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104648>. Su, J. R., Moro, P. L., Ng, C. S., Lewis, P. W., Said, Can M. A. V, & Can M. A.. (2019). Anafilaxia dupa vaccinare raportata

la sistemul de raportare a evenimentelor adverse la vaccin, 1990-2016. Jurnalul de alergie si imunologie clinica 143(4): 1465-1473. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1003>. Sun, R.-J. & Shan, N.-N. (2019). Disfunctia megacariocitara in trombocitopenia imuna este legata de autofagie

Cancer Cell International 19: 59. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0779-0>. Suzuki, Y. J. & Gychka, S. G. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein determina semnalizarea celulara in celulele gazda umane :

Implicatii pentru posibilele consecinte ale vaccinurilor COVID-19. Vaccinuri 9: 36.

<https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>. Suzuki, Y. J. (2020). The Viral Protein Fragment Theory of COVID-19 Pathogenesis. *Medical Hypotheses* 144: 110267.

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110267>. Suzuki, Y. J., Nikolaienko, S. I., Dibrova, V. A., Dibrova, Y. V., Vasylyk, V. M., Novikov, M. Y.... Gychka, S. G.. (RS2021). -CoV-2 Spike Protein-Mediated Cell Signaling in Lung Vascular Cells. *Vascular Pharmacology* 137: 106823. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>. Suzuki, Y.J., Nikolaienko, S.I., Dibrova, V.A., Dibrova, Y.V., Vasylyk, V.M., Novikov, M.Y.... Gychka, S.G. (2020).. SARS-CoV-2 Spike Protein-Mediated Cell Signaling in Lung Vascular Cells. *Vascular Pharmacology* 137: 106823. <https://www.doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>. Takada, A., Feldmann, H., Ksiazek, T. G. & Kawaoka, Y. (2003). Antibody-Dependent Enhancement of Ebola Virus

Infection.Virology 77(13): 7539-7544. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.13.7539-7544.2003>. Temin, H. M. and Mizutani, S. (1970). RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous Sarcoma Virus. *Nature* 226:

12113.<https://www.doi.org/10.1038/2261211a0>.Tetz, G. si Tetz, V. (2020).SARS-CoV-2 Prion-Like Domains in Spike Proteins Enable Higher Affinity to ACE2.Preprints 2020030422.
<https://www.doi.org/10.20944/preprints202003.0422.v1>.Tetz , G. and Tetz,V (2018).Prion-like Domains in Eukaryotic Viruses.Scientific Reports 8: 8931.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-27256-w>.

Departamentul de Sanatate si Servicii Umane din SUA,
Administratia pentru Alimente si Medicamente. Centrul
pentru Evaluare si Evaluare a Produselor Biologice

Cercetare.

(2020, iunie) Dezvoltarea si acordarea de licente a vaccinurilor pentru prevenirea COVID-19 Ghid pentru industrie. Preluat la 11 februarie 2021 de la [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19)

[documente/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19).US Food and Drug Administration (2021).Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Fact Sheet for Healthcare

Furnizori care administreaza vaccin (furnizori de vaccinare).<https://www.fda.gov/media/144413>

Verma, S., Saksena, S. & Sadri-Ardekani, H. (2020). ACE2 Receptor Expression in Testes: Implications in Coronavirus

Disease 2019 Patogenesis. *Biology of Reproduction* 103(3): 449-451.
<https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa080>. Vlachoyiannopoulos, P. G., Magira, E., Alexopoulos, H., Jahaj, E., Theophilopoulou, K., Kotanidou, A., & Tzioufas, A.

G. (2020). Autoanticorpi legati de bolile reumatice autoimune sistemice la pacientii grav bolnavi cu

COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(12): 1661-1663. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>.

Vaidya, M. si Sugaya, K (2020). ADN asociat cu exosomii circulatori ca biomarker pentru gliom. *Genele* 11:

1276. <https://www.doi.org/10.3390/genes11111276>. Vojdani, A., & Kharrazian, D. (2020). Potential Antigenic Cross-Reactivity Between SARS-CoV-2 and Human Tissue

cu o posibila legatura cu o crestere a bolilor autoimune. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* 217: 108480.

<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>. Vojdani, A., Vojdani, E., & Kharrazian, D. (2021). Reactia anticorpilor monoclonali umani la proteinele SARS-CoV-2

cu Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology* 11: 3679.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>. Wadhwa, A., Aljabbari, A., Lokras, A., Foged, C. & Thakur, A. (2020). Opportunities and challenges in the delivery of

Vaccinuri bazate pe ARNm. *Pharmaceutics* 12(2): 102.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020102>. Wallukat, G., Hohberger, B., Wenzel, K., Furst, J., Schulze-Rothe, S., Wallukat, A.... Müller, J. (2021).

Autoanticorpi împotriva receptorilor cuplați cu proteina G la pacienții cu simptome persistente post-COVID-19. *Journal of Translational Autoimmunity* 4: 100100.
<https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>. Walter, U., Tsiberidou, P. ., Kersten, M., Storch, A. și Lohle, M. (2018). Atrophy of the Vagus Nerve in Parkinsons

Boala dezvaluita de ultrasonografia de inalta rezolutie.
Frontiers in Neurology 9:805.
<https://www.doi.org/10.3389/fneur.2018.00805>. Wan, Y.,
Shang, J., Sun, S., Tai, W., Chen, J., Geng, Q., ... &
Li, F. (2020). Molecular Mechanism for Antibody-

Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. Journal of
virology, 94(5).[https://doi.org/10.1128/JVI.02015-](https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19)
19. Wang, C.-Y., Ma, S., Bi, S.-J., Su, L., Huang, S.-Y....
Peng, J. (2019). Imbunatatirea autofagiei protejeaza
trombocitele in Imun

Pacientii cu trombocitopenie.
Ann Transl Med 7(7): 134.
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.04>. Wang, Z., Troilo,
P. J., Wang, X., Griffiths, T.G.II, Pacchione, S. J.,

Barnum , A.B., ... Ledwith, B. J.(2004).Detection

a integrării ADN-ului plasmidic în ADN-ul genomic gazda în urma injectării intramusculare și electroporării.Gene Therapy 11: 711-721.

<https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302213>.Wang, Z.& Xu, X.(2020).SCRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals Presence of the ACE2 Receptor, a target

pentru infecția cu SARS-CoV-2 în celulele Spermatogonia, Leydig și Sertoli.Cells 9: 920.

<https://doi.org/10.3390/cells9040920>.weickenmeier, J., Jucker, M., Goriely, A. și Kuhl, E. (2019). Un model bazat pe fizică explică caracteristicile asemănătoare prionilor

de neurodegenerare în boala Alzheimer, boala Parkinson și scleroza laterală amiotrofică.

Mecanica și Fizica Solidelor 124: 264-281.

<https://doi.org/10.1016/j.jmps.2018.10.013>.Weiner, A. M. (2002).SINES and LINES: the Art of Biting the Hand that Feeds You.

Opinii curente în biologia celulară

14(3): 343-50.

[https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(02\)00338-1](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(02)00338-1).wikipedia contributors.(2021, 13 februarie).ELISA.Recuperat la 16 februarie 2021, de pe wikipedia, The Free

Encyclopedia.<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=ELISA&oldid=1006455262>.world Health Organization (2021, 19 ianuarie).mRNA-1273 Vaccine (Moderna) Against COVID-19 Background

Document: Proiect intocmit de Grupul consultativ strategic de experti (SAGE) privind grupul de lucru privind imunizarea

privind vaccinurile

COVID-19.Nr.WHO/2019-nCoV/vaccines/mRNA-1273/2021.1.<https://policycommons.net/artifacts/1424630/mrna-1273-vaccine-moderna-against-covid-19-background-document/>

Organizatia Mondiala a Sanatatii. (2021, 14 ianuarie).
Document de baza privind vaccinul ARNm BNT162b2 (Pfizer-

BionTech) impotriva COVID-19. Licenta: CC BY-NC-SA 3.0
IGO.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/338671>. Wrapp,
D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J.
A., Hsieh, C.-L., Abiona, O.... Graham, B. S.
(2020). Cryo-EM

Structura Spike-ului 2019-nCoV in conformatia
prefuziei. Science 2020; 367: 1260-3.
<https://doi.org/10.1126/science.abb2507>. Wu, F., Yan, R.,

Liu, M., Liu, Z., Wang, Y., Luan, D., ... Huang, J
(2020). Antibody-Dependent Enhancement (ADE) of

Infectia cu SARS-CoV-2 la pacientii recuperati cu
COVID-19: studii bazate pe biologie celulara si
structurala

Analysis.medRxiv

preprint.<https://doi.org/10.1101/2020.10.08.20209114>.wyl

n, K. Sabine Dolle, S., & Margitta Worm, M. (2016).

Polietilen glicol ca cauza a anafilaxiei. Alergie,

Asthma & Clinical Immunology 12(1): 1-3.

<https://doi.org/10.1186/s13223-016-0172-7>. Xu, S., Yang,

K., Li, R. & Zhang, L. (2020) mRNA Vaccine Era --

Mechanisms, Drug Platform and Clinical

Prospection. International Journal of Molecular Science

21(18): 6582. <https://doi.org/10.3390/ijms21186582>. Yang,

Q. & Lai, S. K. (2015). AntiPEG Immunity: Emergence,

Characteristics, and Unaddressed Intrebari. Wiley

Recenzii interdisciplinare: Nanomedicine and
Nanobiotechnology 7(5): 655-677.

Jurnalul international de teorie, practica si cercetare a
vaccinurilor 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 78

<https://doi.org/10.1002/wnan.1339>.

Young, R., Bekele, T., Gunn, A., Chapman, N., Chowdhary, V., Corrigan, K., ... Yamey, G. (2018).

Tehnologii de sanatate pentru boli neglijate: o revizuire a portofoliului de conducte si model de cost. Gates Open Res 2:23.

<https://doi.org/10.12688/gatesopenres.12817.2>. Zaman, M. (2021). Vin injectarile de amplificare a vaccinului COVID Iata ce trebuie sa stiti. <https://www.msn.com/en-noi/health/medical/covid-vaccine-booster-shots-are-coming-here-s-what-to-know/ar-BB1foY4s>. Accesed

01.05.2021. Zamani, B., Moeini Taba, S.-M. & Shayestehpour, M. (2021). Manifestarea lupusului eritematos sistemic in urma

COVID-19: A Case Report. Journal of Medical Case Reports 15(1): 1-4. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02582-8>. Zeng, C., Zhang, C, Walker, P. G. & Dong, Y. (2020). Tehnologii de formulare si livrare pentru vaccinuri ARNm. Subiecte curente in microbiologie si imunologie 2 iunie. [Epub inainte de imprimare]. https://doi.org/10.1007/82_2020_217. Zhang, L., Richards, A., Barrasa, M, I., Hughes, S. H., Young, R. A. & Jaenisch, R. (2021). SARS transcris invers-

ARN-ul CoV-2 se poate integra in genomul celulelor umane cultivate si poate fi exprimat in derivate de la pacient

Tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences 118(21): e2105968118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>. Zhang, X. W. & Yap, Y. L. (2004). The 3D Structure Analysis of S1 SARS-CoV Proteinele dezvaluie o legatura cu gripa

Neuraminidaza virala si implicatii pentru descoperirea de medicamente si anticorpi. Theocchemistry 681(1): 137-141.

<https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.04.065>. Zhou, Z.-H., Stone, C. A., Jr., Jakubovic, B., Phillips, E. J., Sussman, G., Park, J. .-M. ... Kozłowski, S. (2020). Anti-PEG

IgE in anafilaxia asociata cu polietilen glicol. Jurnalul de alergie si imunologie clinica in

Practica ;9(4): 1731-1733.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.011>. Z immer, C., Corum, J., Wee, S.-L. Coronavirus Vaccine Tracker. New York Times. Actualizat 28 ianuarie 2021.

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. Zuo, Y., Estes, S. K., Ali, R. A., Gandhi, A.A., Yalavarthi, S., Shi, H., ... si Knight, J. S. (2020). Protrombotic

Autoanticorpi in ser de la pacientii spitalizati cu COVID-19. Science Translational Medicine, 12(570):

eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>. Legal Disclaimer

Informatiile de pe site si din IJVTPR nu sunt destinate unui diagnostic, tratament recomandat, prevenire,

sau vindecare pentru orice conditie umana sau procedura medicala la care se poate face referire in orice mod. Utilizatori si cititori care pot

sa fie parinti, tutori, ingrijitori, clinicieni sau rude ale persoanelor afectate de oricare dintre afectiunile morbide, procedurile sau protocoalele la care se poate face referire trebuie sa foloseasca propria lor judecata cu privire la aplicatii specifice

autorii, editorii si persoanele care contribuie, in orice calitate, cu site-ul web si/sau cu revistei declina responsabilitatea

orice raspundere sau responsabilitate fata de orice persoana sau entitate pentru orice vatamare, pierdere financiara, vatamare fizica sau alta penalizare care

poate rezulta din orice utilizare sau aplicare in orice context de informatii, concluzii, rezultate ale cercetarii, opinii, erori sau

orice declaratii gasite pe site sau in IJVTPR. Materialul prezentat este oferit gratuit tuturor utilizatorilor care pot

se intereseaza sa o examineze, dar modul in care pot alege sa aplice orice parte a acestuia este responsabilitatea exclusiva a

vizualizator/utilizator. Daca materialul este citat sau retiparit, utilizatorii sunt rugati sa acorde credit

sursei/autorului si sa se conformeze

necomercial, fara derivate, cerinte ale licentei Creative Commons 4.0 NC ND. International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research 2(1), 10 mai 2021 Pagina | 79

Un studiu recent a aratat ca ARN-urile SARS-CoV-2 pot fi transcrise invers si integrate in genomul celulelor umane [25]. Acest lucru da nastere la intrebarea daca acest lucru poate aparea si cu BNT162b2, care codifica SARS-CoV-2 ARN. In datele de farmacocinetica furnizate de Pfizer Agentiei Europene a Medicamentului (EMA), biodistributia BNT162b2 a fost studiata la soareci si sobolani prin injectie intramusculara cu LNP radiomarcate si modRNA cu luciferaza. Radioactivitatea a fost detectata in majoritatea tesuturilor din primul moment (0,25 h), iar rezultatele au aratat ca locul de injectare si ficatul au fost principalele locuri de distributie, cu concentratii maxime observate la 8-48 ore dupa doza [26]. Observate, incluzand ficatul marit, vacuolizare, niveluri crescute de gamma glutamil transferaza (GT) si niveluri crescute de aspartat transaminaze (AST) si fosfataza alcalina (ALP) [26]. Efecte hepatice tranzitorii induse de L. Sistemele de eliberare a NP au fost raportate anterior [27, 30], cu toate acestea, s-a demonstrat, de asemenea, ca LNP-ul gol fara modARN singur nu introduce nicio leziune hepatica semnificativa [27].

Prin urmare, in acest studiu, ne propunem sa examinam efectul BNT162b2 asupra unei linii celulare hepatice umane in vitro si sa investigam daca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN prin mecanisme endogene. Vaccin ARN (modRNA) si codifica lungimea completa a proteinei SARS-CoV-2 spike (S), modificata de doua mutatii de prolina pentru a asigura o conformatie optima din punct de vedere antigenic de prefuziune, care imita virusul intact pentru a genera anticorpi de neutralizare a virusului [3]. In concordanta cu studiile clinice randomizate, BNT162b2 a aratat o eficienta ridicata intr-o gama larga de rezultate legate de COVID-19 intr-un cadru real [5]. Cu toate acestea, raman multe provocari, inclusiv monitorizarea sigurantei si eficacitatii pe termen lung a vaccin. Acest lucru necesita evaluari si investigatii suplimentare. Profilul de siguranta al BNT162b2 este disponibil in prezent numai din studii clinice pe termen scurt. Au fost raportate efecte adverse mai putin frecvente ale BNT162b2, inclusiv pericarditis, aritmie, tromboza venoasa profunda, embolie pulmonara, infarct miocardic, hemoragie intracraniana si trombocitopenie [4 20].

Exista, de asemenea, studii care raporteaza efecte adverse observate in alte tipuri de vaccinuri [21-24]. Pentru a intelege mai bine mecanismele care stau la baza efectelor adverse legate de vaccin, sunt necesare investigatii clinice, precum si analize celulare si moleculare. Au fost mai multe vaccinuri pentru COVID-19 dezvoltate, cu accent deosebit pe vaccinuri cu ARNm (de Pfizer-BioNTech si Moderna), vaccinuri cu vectori adenoviral recombinant cu replicare defectuoasa (de Janssen-Johnson si Johnson, Astra-Zeneca, Sputnik-V si CanSino) si vaccinuri inactivate (de Sinopharm, Bharat Biotech si Sinovac). Vaccinul ARNm are avantajele de a fi flexibil si eficient in proiectarea si fabricarea imunogenului, iar in prezent, numerosi candidati la vaccin se afla in diferite stadii de dezvoltare si aplicare. In mod specific, vaccinul ARNm COVID-19 BNT162b2 dezvoltat de Pfizer si BioNTech au fost evaluate in studii clinice de succes [2-4] si administrate in campanii nationale de vaccinare impotriva COVID-19 in diferite regiuni din jur. d lumea [5-8].

Boala coronavirus 2019 (COVID-19) cauzata de sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a fost anuntata de Organizatia Mondiala a Sanatatii (OMS) ca o pandemie globala la 11 martie 2020 si a aparut ca o criza de sanatate devastatoare. In februarie 2022, COVID-19 a dus la peste 430 de milioane de cazuri de infectie raportate si la 5,9 milioane de decese in intreaga lume [1]. Sunt necesare urgent vaccinuri eficiente si sigure pentru a reduce ratele de morbiditate si mortalitate asociate cu COVID-19.

ADN-ul genomic a fost extrase din pelete celulare cu tampon PBD (10 mM Tris-HCl pH 8,3, 50 mM KCl, 2,5 mM MgCl₂, 0,45% NP-40, 0,45% Tween-20) conform protocolului descris anterior [32]. Pentru a elimina ARN rezidual din preparatul de ADN, RNaza (100 g/mL, Qiagen, Hilden, Germania) a fost adaugat la preparatul de ADN si incubat la 37 C timp de 3 ore, urmat de 5 minute la 95 C. PCR a fost apoi efectuata folosind primeri care vizeaza BNT162b2 (secventele sunt prezentate in Tabelul 1), cu urmatorul program: 5 min la 95 C, 35 cicluri de 95 C timp de 30 s, 58 C timp de 30 s si 72 C timp de 1 min; in cele din urma, 72 C timp de 5 min si 12 C timp de 5 min.

Produsele PCR au fost rulate pe gel de agaroză 1,4% () . Au fost taiate benzile corespunzatoare ampliconilor de dimensiunea asteptata (444 bps) si ADN-ul a fost extras folosind kit-ul de purificare QIAquick PCR (Qiagen, 28104, Hilden, Germania), urmand instructiunile producatorului. instructiuni. Secventa ampliconului ADN a fost verificata prin secventierea Sanger (Eurofins Genomics, Ebersberg, Germania). Celulele Huh7 au fost

cultivate in lame cu opt camere (LAB-TEK, 154534, Santa Cruz, CA, SUA) cu o densitate de 40.000 celule/godeu, cu sau fara BNT162b2 (0,5, 1 sau 2 pg/mL) timp de 6 ore. Imunohistochimia a fost efectuata utilizand anticorp primar anti-LINE-1 ORF1p anticorp monoclonal de soarece (Merck, 3574308, Kenilworth, NJ, SUA), anticorp secundar Cy3 Donkey anti-soarece (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, SUA) si Hoechst (Life tehnologii, 34850, Carlsbad, CA, SUA), urmand protocolul de la Thermo Fisher (Waltham, MA, SUA). Au fost realizate doua imagini per conditie folosind un obiectiv Zeiss LSM 800 si un obiectiv de imersie in ulei 63X, iar intensitatea colorarii a fost cuantificata pe zona individuala a intregii celule si zona nucleului pe 15 celule per imagine prin ImageJ 1.53c.

Intensitatea colorarii LINE-1 pentru citosol a fost calculata prin scaderea intensitatii nucleului din cea a intregii celule. Tuturor imaginilor celulelor li s-a atribuit un numar aleator pentru a preveni partinirea. Pentru a marca nucleele (determinate de coloratia Hoechst) si celulele intregi (determinate de marginile fluorescentei LINE-1), a fost utilizat instrumentul de selectie Freehand. Aceste zone au fost apoi masurate, iar intensitatea medie a fost utilizata pentru a compara grupurile. Celule Huh7 (JCRB Cell Bank, Osaka, Japonia) au fost cultivate la 37 C la 5% CO cu mediu DMEM (HyClone, HYCLSH30243.01) suplimentat cu 10% () ser fetal bovin (Sigma-Aldrich, F7524-500ML, Burlington, MA, SUA) si 1% () penicilina -Streptomicina (HyClone, SV30010, Logan, UT, SUA). Pentru tratamentul BNT162b2, celulele Huh7 au fost insamantate cu o densitate de 200.000 celule/godeu in placi cu 24 de godeuri. Vaccin mARN BNT162b2 (Pfizer BioNTech, SUA) New York a fost diluat cu injectie sterila de clorura de sodiu 0,9%, USP la o concentratie finala de 100 g/mL ca de descrise in ghidul producatorului [31].

Suspensia BNT162b2 a fost apoi adaugata in mediul de cultura celulara pentru a ajunge la concentratii finale de 0,5, 1,0 sau 2,0 g/mL. Celulele Huh7 au fost incubate cu sau fara BNT162b2 timp de 6, 24 si 48 de ore. Celulele au fost spalate temeinic cu PBS si recoltate prin tripsinizare si depozitate la -80 C pana la utilizarea ulterioara. Un studiu anterior a aratat ca intrarea proteinei LINE-1 in nucleu este asociata cu retrotranspunerea [35]. In experimentul de colorare prin imunofluorescenta descris. mai sus, niveluri crescute de LINE-1 in nucleu au fost observate deja la cea mai mica concentratie de BNT162b2 (0,5 g/mL). Pentru a examina daca BNT162b2 este transcris invers in ADN cand LINE-1 este crescut, am purificat ADN-ul genomic din celulele

Huh7. tratat cu 0,5 pg/mL de BNT162b2 timp de 6, 24 si 48 de ore. ADN-ul purificat a fost tratat cu RNaza pentru a indeparta ARN-ul si supus la PCR utilizand primeri care vizeaza BNT162b2, asa cum este ilustrat in Figura 1. Fragmentele de ADN amplificate au fost apoi vizualizate prin electroforeza si purificate cu gel (Figura 5). Ampliconii ADN BNT162b2 au fost detectati in toate cele trei timpi. puncte (6, 24 si 48 h). Secventierea Sanger a confirmat ca ampliconii ADN au fost identici cu secventa BNT162b2 flancata de primeri (Tabelul 2). Pentru a ne asigura ca ampliconii ADN sunt derivati din ADN, dar nu din ARN BNT162b2, am efectuat si PCR pe ARN purificat din celule Huh7 tratate cu 0,5 g/mL BNT162b2 timp de 6 ore, cu sau fara tratament cu RNaza (Ctrl 5 si 6 in Figura 5) si nu a fost detectat niciun amplicon in probele de ARN supuse PCR. In continuare, am studiat efectul BNT162b2 asupra nivelului proteinei LINE-1. LINE-1 de lungime completa consta dintr-o regiune netradusa (UTR) de 5, doua cadre de citire deschise (ORF), ORF1 si ORF2 si un UTR de 3, din care ORF1 este o proteina de legare a ARN cu activitate de insotitor. S-a demonstrat ca activitatea de retrotranspunere a LINE-1 implica translocarea ORF1 la nucleu [35]. Celulele Huh7 tratate cu sau fara BNT162b2 (0,5, 1,0 si 2,0 g/mL) timp de 6 ore au fost fixate si colorate cu anticorpi care se leaga la LINE-1 ORF1p si sonda specifica ADN-ului Hoechst pentru vizualizarea nucleului celular (Figura 4 a). Cuantificarea intensitatii colorarii prin imunofluorescenta a aratat ca BNT162b2 a crescut nivelul proteinei LINE-1 ORF1p atat in intreaga zona celulara, cat si in nucleu la toate concentratiile testate (Figura 4 bd). Aici am examinat efectul expresiei ongenului BNT162b2. S-a efectuat RT-qPCR. pe ARN purificat din celule Huh7 tratate cu BNT162b2 (0, 0,5, 1,0 si 2,0 g/mL) timp de 6, 24 si 48 de ore, folosind tintirea primerilor. Expresia crescuta semnificativ in comparatie cu controlul a fost observata la 6 ore cu 2,0 g/mL BNT162b2, in timp ce concentratiile mai mici de BNT162b2 au scazut expresia in toate momentele (Figura 3). Rezultatele RT-qPCR au aratat ca celulele Huh7 tratate cu BNT162b2 au avut niveluri ridicate de ARNm BNT162b2 in comparatie cu genele de intretinere la 6, 24 si 48 de ore (Figura 2, prezentata). in logged 2 din cauza nivelurilor exceptional de ridicate). Cele trei concentratii de BNT162b2 au condus la niveluri intracelulare de ARNm BNT162b2 similare la diferite momente, cu exceptia faptului ca diferenta semnificativa intre 1,0 si 2,0 g/mL a fost observata la 48 h. Nivelurile de ARNm BNT162b2 au scazut semnificativ la 24 de ore comparativ cu 6 ore, dar

au crescut din nou la 48 de ore.

Pentru a determina dacă BNT162b2 intra în celulele hepatice umane, am expus linia de celule hepatice umane Huh7 la BNT162b2.

Într-un studiu anterior privind cinetica de absorbție a eliberării LNP în celulele Huh7, eficacitatea biologică maximă a LNP a fost observată între 4-7 ore [33]. Prin urmare, în studiul nostru, celulele Huh7 au fost cultivate cu sau fără concentrații crescute de BNT162b2 (0,5, 1,0 și 2,0 μg/mL) timp de 6, 24 și 48 de ore. ARN-ul a fost extras din celule și a fost efectuată o reacție în lant a polimerazei cu transcripție inversă cantitativă în timp real (RT-qPCR) folosind primeri care vizează secvența BNT162b2, așa cum este ilustrat în Figura 1. Secvența completă a BNT162b2 este disponibilă public [34] și conține o capă cu două nucleotide; 5- regiune netradusă (UTR) care încorporează 5-UTR al unei gene a-globinei umane; lungimea completă a proteinei SARS-CoV-2 S cu două mutații de prolina; 3-UTR care încorporează segmentul ARNr 12S mitocondrial uman (mtrNR1) și segmentul genei AES/TLE5 umană cu două mutații CU; coada poli(A). Analiza detaliată a secvenței proteinei S în BNT162b2 a dezvăluit 124 de secvențe care sunt 100% identice cu secvențele genomice umane și trei secvențe cu o singură nepotrivire de nucleotide (nt) în 19-26 nts (Tabelul S1, vezi Materiale suplimentare). Pentru a detecta nivelul de ARN BNT162b2, am proiectat primeri cu primer direct localizat în regiunile proteinei SARS-CoV-2 S și primer invers în 3-UTR, care permite detectarea ampliconului PCR unic pentru BNT162b2 fără legarea nespecifică a primerilor de regiunile genomice umane. .4. Discuție

În acest studiu prezentăm dovezi că vaccinul ARNm COVID-19 BNT162b2 este capabil să intre în linia celulară hepatică umană Huh7 in vitro. ARNm-ul BNT162b2 este transcris invers intracelular în ADN la 6 ore după expunerea la BNT162b2. Un posibil mecanism de transcriere inversă este prin revers transcriptază endogenă LINE-1, iar distribuția proteinei nucleului LINE-1 este crescută de BNT162b2. Acumularea intracelulară de LNP în hepatocite a fost demonstrată in vivo [36]. Un studiu preclinic asupra BNT162b2 a arătat că BNT162b2 intra în linia celulară umană. celulele HEK293T și duce la o expresie robustă a antigenului BNT162b2 [37]. Prin urmare, în acest studiu, am investigat mai întâi intrarea BNT162b2 în celulele Huh7 din linia de celule hepatice umane.

Alegerea concentrațiilor de BNT162b2 utilizate în acest

studiu justifica o explicatie. BNT162b2 se administreaza ca o serie de doua doze la trei saptamani distanta si fiecare doza contine 30 g de BNT162b2 intr-un volum de 0,3 ml, ceea ce face ca concentratia locala la locul injectarii la cea mai mare 100 g/mL [31]. Un studiu anterior asupra vaccinurilor ARNm impotriva virusurilor gripale H10N8 si H7N9 folosind un sistem similar de livrare LNP a aratat ca vaccinul ARNm se poate distribui destul de nespecific la mai multe organe cum ar fi ficatul, splina, inima, rinichii, plamani si creier, iar concentratia in ficat este de aproximativ 100 de ori mai mica decat cea a locului de injectare intramusculara [38]. In raportul de evaluare a BNT162b2 furnizat EMA de catre Pfizer, studiile de distributie farmacocinetica la sobolani au demonstrat ca un proportie relativ mare (pana la 18%) din doza totala se distribuie in ficat [26]. Prin urmare, am ales sa folosim 0,5, 1 si 2 g/mL de vaccin in experimentele noastre pe celulele hepatice. Cu toate acestea, e efectul unei game mai largi de concentratii mai mici si mai mari de BNT162b2 ar trebui, de asemenea, verificat in studiile viitoare.

In studiul actual, am folosit o linie de celule hepatice umane pentru investigatii in vitro. Merita sa investigam daca celulele hepatice prezinta si proteina spike SARS-CoV-2 derivata din vaccin, care ar putea face celulele hepatice tinte pentru amorsate anterior. celule T citotoxice reactive la proteina spike. Au existat rapoarte de caz la indivizi care au dezvoltat hepatita autoimuna [39] dupa vaccinarea BNT162b2. Pentru a obtine o mai buna intelegere a efectelor potentiale ale BNT162b2 asupra functiei hepatice, sunt dorite modele in vivo pentru studii viitoare. Raport de toxicitate BNT162b2, nu au fost furnizate studii de genotoxicitate sau carcinogenitate [26]. Studiul nostru arata ca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN-ul din linia celulara hepatica Huh7, iar acest lucru poate da nastere la ingrijorarea daca ADN-ul derivat din BNT162b2 poate fi integrat in genomul gazda si afecteaza integritatea ADN-ului genomic, care poate media potential efecte secundare genotoxice. In aceasta etapa, nu stim daca ADN-ul este transcris invers din B. NT162b2 este integrat in genomul celulei.

Sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra efectul BNT162b2 asupra integritatii genomice, inclusiv secventierea intregului genom al celulelor expuse la BNT162b2, precum si tesuturile de la subiecti umani care au primit vaccinarea BNT162b2. numarul de repetari in tandem (VNTR), precum si pseudogenele procesate cu ARNm celular, sunt retrotranspuse de proteinele de retrotranspunere LINE-1 care lucreaza in trans [43,46,

expresia genei LINE-1 a fost detectata la cea mai mare concentratie de BNT162b2 (2 g/mL). Este de remarcat faptul ca transcriptia genelor este reglata de modificarile cromatinei, reglarea factorului de transcriptie si rata de degradare a ARN, in timp ce reglarea translationala a proteinei implica recrutarea ribozomilor pe codonul de initiere, modularea alungirii peptidei, terminarea sinteza proteinelor sau biogeneza ribozomilor. Aceste doua procese sunt controlate de mecanisme diferite si, prin urmare, este posibil sa nu prezinte intotdeauna aceeasi modificare modele ca raspuns la provocarile externe.

Reglarea exacta a activitatii LINE-1 ca raspuns la BNT162b2 merita un studiu suplimentar. Retrotranspozonul autonom uman LINE-1 este o revers transcriptaza endogena celulara si singurul transpozon activ ramas la om, capabil sa se retrotranspuna pe sine si alte elemente neautonome [40 41], si ~17% din genomul uman sunt compuse din secvente LINE-1 [42]. pseudogenele procesate, sunt retrotranspuse de proteinele de retrotranspunere LINE-1 care lucreaza in 44].Un studiu recent a aratat ca LINE-1 endogen mediaza transcriptia inversa si integrarea secventelor SARS-CoV-2 in genomul celulelor umane infectate [25]. , expresia LINE-1 endogene este adesea crescuta la infectia virala, inclusiv infectia cu SARS-CoV-2 [45 47]. Studiile anterioare au aratat ca activitatea de retrotranspunere a LINE-1 este reglata de metabolismul ARN [48]. 49], raspunsul la deteriorarea ADN-ului [50] si autofagie [51].

Retrotranspunerea eficienta a LINE-1 este adesea asociata cu descompunerea ciclului celular si a anvelopei nucleare in timpul mitozei [52,53], precum si retrovirusuri exogene [54,55], care promoveaza intrarea LINE-1 in nucleu. In studiul nostru, am observat a crescut distributia LINE-1 ORF1p determinata de imunohistochimie in nucleu de catre BNT162b2 la toate concentratiile testate (0,5, 1 si 2 g/mL), in timp ce expresia crescuta a genei a fost detectata la cea mai mare concentratie de BNT162b2 (2 g/mL). de remarcat faptul ca transcriptia genelor este reglata de modificarile cromatinei, reglarea factorului de transcriptie si rata degradarii ARN, in timp ce reglarea translationala a proteinei implica recrutarea ribozomilor pe codonul de initiere, modularea alungirii peptidei, terminarea sintezei proteinelor sau biogeneza ribozomului. doua procese sunt controlate de mecanisme diferite si, prin urmare, este posibil sa nu prezinte intotdeauna aceleasi modele de schimbare ca raspuns la provocarile externe. reglarea exacta a activitatii LINE-1 ca raspuns la BNT162b2 merita un studiu suplimentar.

Modelul celular pe care l-am folosit in acest studiu este o linie celulara de carcinom, cu replicare activa a ADN-ului, care difera de celulele somatice care nu se divid. [56].Cu toate acestea, proliferarea celulara este activa si in mai multe tesuturi umane, cum ar fi maduva osoasa sau straturile bazale ale epiteliului, precum si in timpul embriogenezei si, prin urmare, este necesar sa se examineze efectul BNT162b2 asupra integritatii genomice in astfel de conditii. , retrotranspunerea eficienta a LINE-1 a fost, de asemenea, raportata in celulele nedivizate si diferite terminal, cum ar fi neuronii umani [57 58]. JavaScript nu este disponibil. Am detectat ca JavaScript este dezactivat in acest browser. Va rugam sa activati JavaScript sau sa comutati la un browser acceptat pentru a continua sa utilizati twitter.com. Puteti vedea o lista de browsere acceptate in Centrul nostru de ajutor.Centrul de ajutor
\$\begingroup\$

Lucrarea poate fi de incredere in constatarea ca

ARNm BNT162b2 este transcris invers intracelular in ADN in 6 ore dupa expunerea la BNT162b2,

cu toate acestea, autorii se pare ca s-au abtinut sa incerce sa gaseasca integrarea in genomul celulelor hepatice. Nu pretind ca au gasit integrarea in genom. Ei spun,

(f) sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra efectul BNT162b2 asupra integritatii genomice, inclusiv secventierea intregului genom al celulelor expuse la BNT162b2, precum si tesuturile de la subiecti umani care au primit vaccinarea BNT162b2. In acest context, ele nu se refera la un studiu anterior care - inainte ca intrebarea sa fi fost editata din nou - a fost legat de: Zhang si colab., ARN-ul SARS-CoV-2 transcris invers se poate integra in genomul celulelor umane cultivate si poate fi exprimat in tesuturi derivate de la pacient. Interesant, acest studiu nu a folosit tesuturi de la subiecti umani care au primit vaccin (sau au fost infectati), cu toate acestea, in configuratia lor, a folosit secventierea intregului genom pentru a detecta ADN-ul virus-gazda recombinat.

Acest studiu nu. Nu este usor de facut secventierea intregului genom in zilele noastre? A existat o lipsa de tesuturi de la subiecti umani? -analiza (date existente) atunci cand incearca sa afle despre celulele normale, dupa ce acestea au examinat artificial celulele

suprareglate LINE1 in vitro. Acest lucru poate sugera ceea ce nu este de la sine inteles, ceea ce nici studiul nu l-a contestat prin intrebare si nici in co-studiu. mentionat mai sus explica si detaliaza si numai expertilor li se pare evident si evident:

Studiul chestionat nu s-a angajat sa demonstreze daca ADN-ul retrotranscris - care a fost gasit fara discutie - este de origine a genomului celulei gazda (post integrare) sau de origine virala (post retro-transcriptie). Ambele studii nu vorbesc de ADN celular viral liber. Acesta poate fi o modalitate directa de a descrie problema, totusi, in primul rand, tehnica vaccinului ADN recombinant arata foarte clar (si foarte neasteptat) ca ADN-ul in celule poate exista fara a fi integrat in genomul celulei gazda. Tehnica vectorului de adenovirus se bazeaza pe ADN-ul viral din celule care nu sunt integrate in genom (Nu s-a constatat ca ADN-ul recombinant al vaccinului sa fie retro-transcibat in genom (dupa transcrierea la m-ARN)). In al doilea rand, se stie ca mai multe speciile de virus persista latent in celulele gazda in asa-numita forma epizomala. De exemplu, ADN-ul virusului herpes este cunoscut ca persista epizomal in nucleu, fara a se integra in genomul celulei gazda. Urmatorul citat se refera la virusul asociat adeno (diferit de Adenovirusul utilizat in vaccin): Desi genomii vectorului AAV pot persista in celule ca epizomi, integrarea vectorului a fost observata in diferite setari experimentale, fie in locuri neomologe in care s-ar fi putut produce deteriorarea ADN-ului, fie prin recombinare omoloaga. Deyle si Russell, Integrarea vectorului virusului adeno-asociat. ; vezi, de asemenea, de exemplu, Chong et al. Tipuri de transfectie (...): Transfectia stabila se refera la (...) integrarea ADN-ului strain in genomul nuclear gazda sau mentinerea unui vector epizomal in nucleul gazda ca element extra-cromozomial. (...). Transgena poate fi apoi exprimata constitutiv chiar si cu replicarea celulelor (...). In schimb, transfectia tranzitorie nu necesita integrarea acizilor nucleici in genomul celulei gazda (...)"

Acest lucru arata ca retrotranscriptia ca prim pas poate fi foarte bine distinsa si dovedita independent de integrarea in genom. Studiul in cauza aici a dovedit retrotranscriptia ARNm-ului vaccinului. Diferit de Zhang si colab., nu au facut nicio intreg. secventierea genomului" pentru a afla despre integrare. Autorii nu dau motive. In cazul unor constatari pozitive, inca nu am sti daca CoV-ADN se integreaza in tesutul normal. In timp ce

primul studiu a cautat

transcrieri himerice

adica secvente de ADN care cuprind citati secventa partiala (...) subgenomica de ARN care a fost flankata de o secventa tinta ADN duplicata a celulei gazda pentru a face dovada integrarii in genom, studiul contestat aici nu a facut-o. Nu veti gasi cuvantul transcriere himerica fiind mentionata in descrierea metodelor folosite:

ADN-ul genomic a fost extras din pelete celulare... PCR a fost apoi efectuata folosind primeri care vizeaza BNT162b2 (secventele sunt prezentate in tabelul 1) (Remarca: nu exista secvente himerice printre)... Benzi corespunzatoare ampliconilor de dimensiunea asteptata (444 bps).) au fost taiate si a fost extras ADN-ul... Secventa ampliconului ADN a fost verificata prin secventierea Sanger. Cu toate acestea, pare unanim acceptat ca transcrierile himerice sunt o dovada valida a integrarii - daca au fost gasite in mod valid. Acestea din urma au fost puse la indoiala de evaluarea inter pares in ceea ce priveste studiul realizat de Zhang si colab. Pentru a rezuma: nu exista niciun motiv pentru a nu folosi tehnica de secventiere lunga care ar fi putut gasi transcrieri himerice. In mod alternativ, studiul ar fi putut oferi motive pentru care transcrierile himerice nu pot fi acceptate ca dovada a integrarii. Studiul chestionat aici pare sa fie singur. -sa se restranga in semnificatie si intindere. Poate fi o opinie partinitoare sa ne gandim ca studiul anterior a fost revizuit ca fiind nevalid din punct de vedere tehnic in ceea ce priveste constatarile sale privind transcrierile himerice, ca motiv pentru care studiul contestat aici s-a abtinut de la tehnica secventei lungi (Remarca : studiul anterior mentionat nu a efectuat nici in ceea ce priveste tesutul de la pacienti, in urmarirea sa non in vitro, deoarece apoi a folosit date preexistente care au rezultat din ARN , nu cautarea si secventierea ADN care, in opinia mea, ar putea explica artefactele pentru care au fost acuzati). Observatii finale: Meritele acestui studiu pot consta in utilizarea nano-lipidelor in combinatie cu celulele canceroase. Sa demonstrat inainte ca orice celula poate absorbi nanolipidele; cu toate acestea, in ceea ce priveste studiul anterior al lui Zhang si colab., acest studiu are ca rezultat un argument puternic pentru ca expresia LINE1 sa nu fie dependenta nici de supraexpresia indusa artificial si nici - deoarece a folosit nano lipide - de infectia virala (virus gazda). fuziunea membranei sau endocitoza mediata de receptor). Infectia

naturala poate aparea foarte bine ca o conditie prealabila pentru reglarea in crestere a LINE1. Totusi, orice studiu ar putea fi contestat pentru ca nu este de incredere sau serios (citati versiunea pre-editata a acestei intrebari), in opinia mea, atata timp cat mecanismul de activare a LINE1, de inducere a LINE1, ramane necunoscut. Nu exista efecte secundare cunoscute ale ADN-ului care integreaza LINE1 si nu au fost cautate de studiul chestionat si nici nu exista alte studii. pana in prezent asupra efectelor integrarii CoV-ADN. Este dincolo de scopul acestui studiu sa ofere indicii care sugereaza transcrierile himerice (integrarea) care corespund (nu efectelor secundare, ci) severitatii bolii (Zhang et al.

: ...in unele tesuturi derivate de la pacienti... o mare parte din transcrierile virale ar fi putut fi transcrise din secventele SARS-CoV-2 integrate in genomul gazdei.
10333/J XXVII.GP

Primit la 24.03.2022

Acest text a fost transmis electronic. Sunt posibile abateri de la original. CERERE

deputatul Mag. Gerald Hauser

si alti parlamentari

catre ministrul federal pentru afaceri sociale, sanatate, ingrijire si protectia consumatorilor

In ceea ce priveste Un nou studiu stiintific din Suedia avertizeaza asupra deteriorarii ADN-ului de catre proteinele spike 2

Studiul mentionat la intrebarea 9182/J (disponibil in limba engleza la: [Viruses | Free Full-Text | SARSCoV2 Spike Impairs ADN Damage Repair and Inhibs V\(D\)J Recombination In Vitro | HTML \(mdpi.com\)](#)) a fost evident retras, dupa cum afirma ministrul federal in raspunsul sau:

Studiul de fata este binecunoscut. Pe de o parte, pentru simpla interpretare gresita a rezultatelor autorilor si inselarea rezultata, pe de alta parte, pentru faptul ca metodele alese nu permit tragerea de concluzii cu privire la ipotezele pe care le Din acest motiv, autorii: Pe plan intern, am retras acest studiu la mijlocul lunii noiembrie, iar universitatile din Stockholm si Umea s-au distantat si de el.

O alta versiune este disponibila in prezent:

Disponibil la: CIMB | Text complet gratuit | Transcriere inversa intracelulara a vaccinului ARNm BNT162b2 Pfizer BioNTech COVID-19 in vitro in linia celulara a ficatului uman (mdpi.com)

Acest studiu nu exclude posibilitatea ca ADN-ul uman sa fie afectat de vaccinurile ARNm si solicita investigatii suplimentare in aceasta directie.

Rezumatul studiului:

Am detectat niveluri ridicate de BNT162b2 in celulele Huh7 si modificari ale expresiei genei a Elementului nuclear lung intercalat-1 (LINE-1), care este o transcriptaza inversa endogena. Imunohistochimia utilizand un anticorp directionat catre proteina de legare a ARN (ORFp1) a cadrului de citire deschis LINE-1 pe celulele Huh7 expuse la BNT162b2 a dezvaluit o distributie crescuta a LINE-1 in nucleu. PCR pe ADN-ul genomic din celulele Huh7 expuse la BNT162b2 a amplificat secventa unica de ADN pentru BNT162b2. Rezultatele noastre indica o absorbtie rapida. a BNT162b2 in linia de celule hepatice umane Huh7, ceea ce duce la modificari in expresia si distributia LINE-1. De asemenea, aratam ca ARNm BNT162b2 este transcris in ADN intracelular si, desi, in 6 ore dupa expunerea la BNT162b2.

Liniile de celule Huh-7 derivate din celule hepatice maligne derivate din tumori hepatice au fost utilizate pentru a efectua acest studiu.

De ce au fost folosite celule Huh-7 pentru realizarea acestui studiu, dar si nivelul dozei de vaccin BNT162b2 utilizat in experiment, este suficient de justificat de oamenii de stiinta. Potrivit autorilor, nu au existat studii in raportul privind toxicitatea. a BNT162b2 asupra genotoxicitatii si nici asupra carcinogenitatii. Acest fapt este important pentru autorii studiului pentru ca il subliniaza in mod expres. Acest fapt a fost consemnat si in Raportul de evaluare EMA - Comirnaty 19.02.2021, la pagina 55 si mai avem in intrebarea noastra 9250 /J (XXVII.GP) a subliniat deja aceasta problema. Studiul din Suedia arata ca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN in linia celulara hepatica Huh7. Acest lucru ar putea ridica ingrijorarea ca ADN-ul derivat din BNT162b2 va fi integrat in genomul gazdei si ar putea compromite integritatea ADN-ului genomic, provocand potential efecte secundare genotoxice Potrivit oamenilor de stiinta, in prezent nu se stie daca ADN-ul transcris invers de

BNT162b2 va fi integrat in genomul celulei.

Potrivit oamenilor de stiinta, sunt studii suplimentare

- asupra efectelor BNT162b2 asupra integritatii genomice,
- la intreaga secventiere a genomului celulelor expuse la BNT162b2 si
- din tesuturi de la persoane vaccinate cu BNT162b2,

necesar. In studiul mentionat din Suedia s-a aratat ca vaccinul ARNm COVID-19 BNT162b2 poate patrunde in linia celulara hepatica umana Huh7 in vitro. Diferentele dar si asemanarile dintre celulele Huh7 si celulele nedegenerate sunt examinate de oamenii de stiinta din acest studiu a explicat:

Modelul celular pe care l-am folosit in acest studiu este o linie celulara de carcinom cu replicare activa a ADN-ului, distincta de celulele somatice care nu se divizeaza. S-a demonstrat, de asemenea, ca celulele Huh7 au expresii genetice si proteine semnificativ diferite, inclusiv proteinele suprareglate implicate in metabolismul ARN. Cu toate acestea, proliferarea celulara este activa si in mai multe tesuturi umane, cum ar fi maduva osoasa sau straturile bazale ale epiteliilor, precum si in timpul embriogenezei, prin urmare efectul BNT162b2 asupra integritatii genomice in astfel de conditii trebuie investigat.

In plus, retrotranspunerea puternica a LINE-1 a fost observata, de asemenea, in celulele nedivizate si differentiate terminal, cum ar fi neuronii umani. Raportul de evaluare EMA al Pfizer a aratat, de asemenea, ca BNT162b2 a fost exprimat in splina (<1,1%), glandele suprarenale (<0,1%) si radioactivitate scazuta si masurabila in ovare si testicule (<0,1%)."

De exemplu, conform Public Health Scotland, a existat deja o crestere a cazurilor de cancer ovarian pana la 14.06.2021 comparativ cu 2019 si 2021. <https://scotland.shinyapps.io/phs-covid-wider-impact/>

Intrucat continutul prezentului studiu din Suedia este de o importanta cruciala in ceea ce priveste siguranta vaccinului ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty, se presupune o revizuire urgenta de catre Ministerul Federal. In acest context, deputatii subsemnati se adreseaza ministrului federal pentru Afaceri sociale, sanatate, ingrijire si protectia consumatorilor

Ancheta

- 1) Acest studiu a fost sau va fi verificat in vreun fel in Austria?
 - a) Daca da, cu ce rezultat?
 - b) Daca da, unde pot fi citite rezultatele?
 - c) Daca nu, de ce nu?
- 2) Care este declaratia Ministerului Federal cu privire la constatările prezentate in acest studiu?
- 3) Care sunt declaratiile scrise de la EMA cu privire la constatările citate in acest studiu?
- 4) Au verificat laboratoarele europene de reglementare a drogurilor (OMCL) constatările citate in acest studiu, care declaratiile scrise exista?
- 5) Care dintre cele scrise Exista declaratiile din Directia Europeana pentru Calitatea Medicamentului si Ingrijirea Sanatatii (EDQM) cu privire la constatările prezentate in acest studiu?
- 6) Care este declaratia BASG/AGES MEA cu privire la constatările prezentate in acest studiu?
- 7) Poate Ministerul Federal sa excluda ca ARNm vaccinurile vor duce la o schimbare a ADN-ului uman?
- 8) Vaccinarea cu vaccini ARNm va fi oprita pana la finalul cl din continutul de mai sus al studiului expus?
- 9) Care studii, analize, confirmari si documente de la EMA, de la laboratoarele europene de reglementare a medicamentelor (OMCL), de la Directia Europeana pentru Calitatea Medicamentului si Ingrijirea Sanatatii (EDQM) demonstreaza ca nu exista nicio modificare a ADN-ului uman prin Vaccinurile ARNm pot veni?
- 10) A aflat Ministerul Federal de ce vaccinul Covid-19 de la Pfizer/BioNTech Comirnaty trebuie pastrat la -90 pana la -60 de grade Celsius?
 - a) Care componenta a vaccinului necesita aceasta temperatura extrem de scazuta?
 - b) Ce s-ar intampla daca acest vaccin ar fi pastrat mai cald?
 - c) Daca nu, de ce nu, pentru ca este o temperatura neobisnuit de scazuta?
 - d) Ce informatii scrise sunt disponibile cu privire la aceste aspecte de la Laboratoarele Europene de Reglementare a Drogurilor (OMCL), de la Directia europeana pentru calitatea medicamentelor si asistentei medicale (EDQM) disponibile?
 - e) Ce informatii scrise sunt disponibile de la BASG/AGES MEA cu privire la aceste aspecte r?
- 11) A aflat Ministerul Federal ce modificari sufera vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech Corminaty atunci cand acest vaccin este expus la temperatura medie a corpului uman?
 - a) Daca da, ce raspuns ati primit?
 - b) Daca nu, exista studii si Informatii din afara Ministerului Federal cu privire la acest subiect?
 - c) Daca nu, de ce nu?
 - d) Ce informatii scrise despre aceste aspecte sunt disponibile de la laboratoarele europene de reglementare a medicamentelor (OMCL) si de la Directia Europeana pentru

Calitatea Medicamentului si Asistentei Sanatate (EDQM)?
e) Ce informatii scrise sunt disponibile de la BASG/AGES MEA cu privire la aceasta chestiune?12) Conform Raportului de evaluare EMA (pagina 17) 19.02.2021 privind vaccinul ARNm (Pfizer)/BioNTech Comirnaty BNT162b2, robustetea a etapei de digestie a ADN-azei pentru a produce ARNm sintetic, asa cum nu a fost detectat cuprinzator. Cu toate acestea, conform expertilor, ADN-ul conta ionii eliminati eficient, inclusiv moleculele foarte fragmentate.

Potrivit expertilor, ADN-ul trebuie indepartat din produsul final din cauza unui posibil efect oncogen.a) Care este declaratia Ministerului Federal in aceasta privinta?b) Ce informatii si confirmari scrise din laboratoarele europene de reglementare a drogurilor (OMCL) documenteaza ca Robustetea etapei de digestie a ADNazei a fost demonstrata in mod cuprinzator? c) A confirmat Directia Europeana pentru Calitatea Medicamentului si Asistentei Sanatate (EDQM) ca este complet inofensiva in ceea ce priveste aceasta problema?d) Ce informatii, documente si confirmari scrise cu privire la la Contaminarea ADN-ului sunt disponibile de la Directia Europeana pentru Calitatea Medicamentului si Asistenta Sanatatii (EDQM) cu referire la aceasta problema? e) Ce informatii si confirmari cu privire la contaminarea ADN-ului in medicament pot fi gasite in certificatele UE pentru vaccin loturi?f) Ministerul Federal sau BASG/AGES MEA au documente gene care confirma ca etapa de digestie a ADNazei a fost pe deplin detectata sau o posibila contaminare a ADN-ului in medicament? g) Ministerul Federal sau BASG/AGES MEA au documente privind contaminarea legata de proces si de produs in vaccinurile Covid-19? h) Care este declaratia BASG/AGES MEA cu privire la aceasta problema?i) Deoarece loturile din UE/SEE, conform informatiilor de la Ministerul Federal, sunt testate de laboratoarele farmaceutice inainte de a fi oricum introduse pe piata, din punctul de vedere al BASG, testarea ulterioara nu pare adecvata. verificat de Ministerul Federal sau BASG/AGES MEA pentru proprietati oncogene si impuritati legate de produs si proces examinate?i. Exista analize corespunzatoare? ii. Exista confirmari scrise? 13) Conform Raportului de evaluare EMA 19.02.2021 (pagina 20), ARNm dublu catenar din substanta activa, care provine din reactia de transcriptie in vitro, a fost abordata ca o impuritate legata de produs.mARN-ul dublu catenar din vaccin ar putea avea un efect negativ asupra eficacitatii produsului.a) Care este declaratia Ministerului Federal in aceasta privinta?

b) Exista informatii, documente si confirmari scrise de

la laboratoarele oficiale europene de control al drogurilor (OMCL) despre ARNm dublu catenar din medicament si exista analize ale efectului asupra eficacitatii medicamentului? c) Ce informatii si confirmari despre dublu -ARNm catenar sunt in certificatele UE loturile de vaccin?d) Ce declaratie scrisa a publicat Directia Europeana pentru Calitatea Medicamentului si Ingrijirea Sanatatii (EDQM) cu privire la ARNm dublu catenar cu referire la eficacitatea medicamentului?e) Ministerul Federal sau BASG/AGES MEA detin informatii si documente care confirma ca ARNm dublu catenar din medicament nu duce la nicio afectare a eficacitatii?14) In ce perioada exacta de timp este ARNm sintetic al Covid-19 vaccinurile s-au degradat din nou complet dupa producerea proteinei spike?a) Ce informatii, documente si scris Exista confirmari oficiale din partea laboratoarelor europene de control al drogurilor (OMCL) cu privire la aceasta intrebare? b) Ce informatii, documente si confirmari scrise de la Directia Europeana pentru Calitatea Medicamentului si Ingrijirea Sanatatii (EDQM) sunt disponibile cu privire la aceasta intrebare? c) Ce informatii si confirmari cu privire la aceasta intrebare pot fi gasite in certificatele UE pentru loturile de vaccin? 15) ARNm sintetic se afla in miezul nanoparticulelor lipidice impreuna cu componentele lipidice cationice si apa,

a) ARNm sintetic este protejat de apa? b) cum este ARNm sintetic protejat de apa? c) este posibil ca ARNm sintetic sa interactioneze cu apa si care ar putea fi consecintele? d) cum fac actualele formulari de vaccin ARNm? stabilitatea vaccinului ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty in timpul depozitarii?e) Ce informatii, documente si confirmari scrise are Ministerul Federal cu privire la aceste intrebari?f) Ce informatii, documente si confirmari scrise cu privire la aceste intrebari sunt disponibile de la medicamentul oficial european laboratoare de control (OMCL) inainte? g) Ce informatii, documente si confirmari scrise cu privire la aceste intrebari sunt disponibile de la Directia Europeana pentru Calitatea Medicamentului si Asistenta Sanatatii (EDQM)? h) Ce informatii si confirmari cu privire la aceste intrebari sunt in certificatele UE pentru loturile de vaccin care se gasesc ?i) Ce informatii, documente si confirmari scrise are BASG/AGES MEA cu privire la aceste intrebari?16) Componentele lipidice cationice din miezul nanoparticulelor lipidice pot interactiona cu ARNm sintetic, care se afla si in miezul nanoparticulelor lipidice ?a) Daca da, care ar putea fi consecintele

acestei interactiuni?b) Daca nu, pe ce dovezi stiintifice va bazati afirmatia?c) Ce informatii, documente si confirmari scrise are Ministerul Federal cu privire la aceste intrebari?d) La ce informatii, documente si confirmari scrise din laboratoarele europene de reglementare a drogurilor (OMCL) se refera aceste intrebari inainte?

e) Ce informatii, documente si confirmari scrise de la Directia Europeana pentru Calitatea Medicamentului si Asistentei Sanatate (EDQM) sunt disponibile in legatura cu aceste intrebari? f) Ce informatii si confirmari in legatura cu aceste intrebari sunt in certificatele UE pentru vaccin loturi de gasit?g) Ce informatii, documente si confirmari scrise are BASG/AGES MEA cu privire la aceste intrebari?17) Conform Raportului de evaluare EMA 19.02.2021 (pagina 32), vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech Comirnaty BNT162b2 contine specii trunchiate de ARN. Speciile trunchi de ARN au fost considerate contaminanti de catre EMA. Cu toate acestea, deoarece descrierea generala a speciilor trunchiate era inca limitata conform Raportului de evaluare EMA 19.02.2021 (pagina 33), analize suplimentare ale speciilor trunchiate ar trebui sa fie furnizate pentru a demonstra ca demonstreaza performanta clinica, in ceea ce priveste siguranta si/sau eficacitatea. Conform Raportului de evaluare EMA 19.02.2021 (pagina 35) reflectat proportia mare a acestor impuritati reflecta instabilitatea ARN-ului.

Conform Raportului de evaluare EMA 19.02.2021 (pagina 33), ar trebui furnizata o descriere suplimentara a proteinelor traduse pentru a demonstra ca acestea nu afecteaza performanta clinica in ceea ce priveste siguranta si/sau eficacitatea. Conform Raportului de evaluare EMA 02 /19/2021 (pag. 137), datele au sustinut prezenta formelor trunchiate/alterate de ARNm la niveluri putin mai mari in loturile produse prin procedeul comercial comparativ cu materialul utilizat in studiile clinice Aceste forme nu au fost bine caracterizate, desi date limitate furnizate pentru exprimarea proteinelor care nu au eliminat complet incertitudinile legate de riscul de translatie a proteinelor/peptidelor, altele decat proteina spike intentionata, conform EMA, cantitatea de astfel de proteine poate fi prea mica pentru a prezice o declansare biologica. raspuns imun relevant. In raspunsul 9101/AB la anf-ul nostru varsta 9250/J (XXVII.

GP) cu privire la intrebarea privind ARNm trunchiat in vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech Comirnaty BNT162b2, s-a explicat: Ca parte a testarii oficiale pe lot de catre OMCL responsabil, in conformitate cu specificatiile Directiei Europene pentru Calitatea Produselor

Medicamentale. (Directia europeana pentru calitatea medicamentelor si asistenta medicala, EDQM) pentru vaccinurile ARNm pandemice COVID-19, inclusiv integritatea ARNm continuta in fiecare lot de Comirnaty determinata experimental. In Raportul de evaluare EMA din 14 octombrie 2021 privind anual reinnoirea autorizatiei conditionate de introducere pe piata a vaccinului ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty conform obligatiei specifice punctului S01(a) puteti gasi din nou, mai ales informatii relevante pentru siguranta cu referire la ARNm scurtat. Pentru mai multe detalii, va rugam sa consultati intrebarea noastra privind obligatie specifice S01(a).a) Detine Ministerul Federal Documente de informatii si confirmari scrise pentru prescurtat? Speciile de ARNm si proteinele traduse din vaccinurile ARNm?

b) Ce informatii, documente si confirmari scrise de la laboratoarele europene de reglementare a medicamentelor (OMCL) sunt disponibile in aceasta privinta? aceasta problema ?d) Ce informatii si confirmari referitoare la aceasta problema pot fi gasite in certificatele UE pentru loturile de vaccin? e) Ce informatii, documente si confirmari scrise detine BASG/AGES MEA cu privire la aceasta problema?18) Potrivit EMA Raportul de evaluare 19.02.2021 (pagina 33), ar trebui furnizata o descriere suplimentara a contaminantilor legati de lipide si a posibilelor specii de ARN lipidic pentru a demonstra ca acestea nu afecteaza performanta clinica, siguranta si/sau eficacitatea. ancheta noastra 9250/J (XXVII.GP) cu privire la problema legata de contaminantii legati de lipide Conditiiile din vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty au fost explicate: Asa cum se detaliaza in raportul de evaluare EMA (EPAR - Public Assessment Report), loturile Comirnaty contineau impuritati legate de lipide, care, totusi, au fost clasificate ca sigure din punct de vedere toxicologic datorita nivelului scazut.

In ceea ce priveste revizuirea reglementara si eliberarea fiecarui lot, va rugam sa consultati raspunsul la intrebarea 14. Conform Raportului de evaluare EMA din 14.10.2021 privind reinnoirea anuala a autorizatiei de introducere pe piata conditionata pentru vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty, impuritatile legate de lipide sunt conform obligatiei specifice de intrare S02 (f) inca prezente in substanta activa. Pentru mai multe detalii, va rugam sa consultati intrebarea noastra privind obligatia specifice S02 (f). In Raportul de evaluare EMA din 14.10. 2021 privind reinnoirea anuala a autorizatiei conditionate de introducere pe piata a vaccinului ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty (pagina 5), Angajamentul specific 1 (S01): specifice:

Descriere (domeniu de aplicare): Pentru a completa descrierea substantei active si produsul finit Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty vaccin mRNA, detinatorul autorizatiei de punere pe piata trebuie sa furnizeze date suplimentare. 2021, data depunerii: 08/02/2021, stare actuala: neindeplinit

a) Care este declaratia Ministerului Federal privind nerespectarea obligatiei specifice 1 (OS1)?

b) Descrierea substantei active vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech si produsul finit BNT162b2 Comirnaty nu era, de asemenea, completa la momentul reinnoirii anuale a autorizatiei conditionate de introducere pe piata a medicamentului, detinatorul autorizatiei trebuie sa prezinte date suplimentare. Obligatia specifica 1 (S01) a fost definit ca neindeplinit. De ce acest medicament este descris ca fiind eficient si sigur in ciuda acestui fapt?

c) Care sunt declaratiile scrise de la laboratoarele europene de reglementare a drogurilor (OMCL) din Austria, Germania, Tarile de Jos, Belgia si Franta privind neindeplinirea obligatiei specifice 1 (S01)? (Solicitati documente/confirmari relevante.) d) Obligatia specifica 1 (OS1) nu a fost indeplinita, de ce au fost si continua sa fie emise certificate UE pentru loturile de vaccin? e) Obligatia specifica 1 (S01) nu a fost indeplinita, de ce corespundea Vaccinului Mai esti ingrijorat de procesul de fabricatie aprobat in aprobare si caietul de sarcini?

f) Care este opinia scrisa a Directiei Europene pentru Calitatea Medicamentului si Asistentei Sanatate (EDQM) cu privire la nerespectarea obligatiei specifice 1 (OS1)? (Solicitati documente/confirmari relevante.) g) Care au fost opiniile BASG/ AGES MEA privind nerespectarea obligatiei specifice 1 (S01)?

19) Raportul de evaluare EMA din 14.10.2021 privind reinnoirea anuala a autorizatiei de introducere pe piata conditionata a vaccinului ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Obligatie specifica a comunitatii S01(a) (pagina 5) Descriere (domeniul de aplicare) arata: Se vor furniza date suplimentare pentru a caracteriza in continuare speciile de ARNm trunchiate si modificate prezente in produsul final. Este de asteptat ca datele sa se refere la loturile utilizate in studiile clinice (pentru care datele de caracterizare vor fi disponibile mai devreme). ar putea) si se refera la loturile PPQ. Aceste date ar trebui sa se refere la rezultatele Io perechea RP-HPLC in ceea ce priveste continutul capacului 5 si prezenta cozii poli(A).

Aceste date ar trebui sa ia in considerare, de asemenea, potentialul de implementare in proteine/peptide S1S2 trunchiate sau alte proteine/peptide. Ar trebui furnizate date relevante de caracterizare a proteinelor/peptidelor

pentru speciile predominante. Orice omologie între proteinele traduse (cu excepția proteinei spike avute în vedere) și proteinele umane care ar putea declanșa un proces autoimun din cauza mimetării moleculare ar trebui evaluate. Data limită dată în Anexa II iulie 2021, Data depunerii: 02/08/2021 Starea actuală: în curs .În microbiologie, mimetismul molecular descrie camuflajul de microorganisme (de exemplu, virusi și bacterii) folosind structuri de suprafață care imită componentele moleculare ale gazdei. Acest camuflaj permite acestor microbi să se sustragă apărării imune a organismului deoarece nu sunt recunoscuți ca straini (evaziune imuna). nu duc la distrugerea organului afectat din cauza reacțiilor inflamatorii severe și în anumite cazuri cu o evoluție severă (cu implicare sistemică) până la moarte - IMD Institute for Medical Diagnostics - Berlin. De asemenea, s-a demonstrat că majoritatea bolilor autoimune cresc riscul de cancer pentru cei afectați Centrul German de Cercetare a Cancerului Declarațiile EMA cu privire la obligația specifică S01(a) sunt în mare contradicție cu afirmația: Ca parte a testării oficiale pe lot, de către OMCL responsabil, în conformitate cu Specificațiile Direcției Europene pentru Calitatea Medicamentului și Asistenței Sanatate (EDQM) pentru vaccinurile ARNm pandemice COVID-19, inclusiv integritatea ARNm continuă determinată experimental pentru fiecare lot de Comirnaty.

a) Care este declarația Ministerului Federal cu privire la faptele din obligația specifică S01(a) și la declarațiile legate de siguranța din raportul EMA? b) De ce medicamentul este descris ca fiind eficient și sigur în ciuda acestui fapt ?c) Care sunt declarațiile scrise ale laboratoarelor europene de reglementare a drogurilor (OMCL) din Austria, Germania, Țările de Jos, Belgia și Franța cu referire la faptele din obligația specifică S01(a)? (Solicitați documentele/confirmațiile relevante.) d) Conținutul angajamentului specific S01(a) prezintă un risc potențial major pentru siguranța pacienților, de ce au fost și continua să fie emise certificate UE pentru loturi de vaccinuri? e) Conținutul din angajamentul specific angajamentul S01 (a) reprezintă o potențială amenințare la adresa siguranței pacienților, de ce loturile de vaccin au respectat în continuare procesul de fabricație și specificațiile aprobate în autorizația de introducere pe piață? f) Care este avizul scris al Direcției Europene pentru Calitate of Medicines & HealthCare (EDQM) cu referire la faptele din obligația specifică S01 (a)? (Solicitați documente/confirmații

relevante.)g) Care au fost declaratiile BASG/AGES MEA cu referire la faptele din obligatia specifica SO1 (a)?20) Raportul de evaluare EMA din 14.10.2021 privind reinnoirea anuala a autorizatiei conditionate de introducere pe piata pentru Pf Vaccin izer/BioNTech ARNm BNT162b2 Comirnaty - Angajamentul specific 2 (SO2) (pagina 6) este Descrierea (Domeniul de aplicare): Pentru a asigura o calitate consecventa a produsului, detinatorul autorizatiei de punere pe piata ar trebui sa furnizeze informatii suplimentare pentru a imbunatati strategia de control, inclusiv API si caietul de sarcini al produsului finit, data scadenta indicata in Anexa II: iulie 2021; Data depunerii: 08.02.2021; starea actuala: neindeplinita.

a) Care este declaratia Ministerului Federal privind nerespectarea obligatiei specifice 2 (SO2), deoarece detinatorul autorizatiei de introducere pe piata ar trebui sa furnizeze informatii suplimentare pentru a imbunatati strategia de control, inclusiv specificatiile substantei active si ale produsului finit, pentru a asigura consecventa produsului calitate? b) De ce vaccinul ARNm Pfizer/ BioNTech BNT162b2 Comirnaty este descris ca fiind eficient si sigur in ciuda nerespectarii obligatiei specifice 2 (SO2)? c) Care sunt declaratiile scrise ale laboratoarelor europene de reglementare a medicamentelor (OMCL) in : Austria, Germania, Tarile de Jos, Belgia si Franta privind nerespectarea angajamentului specific 2 (SO2)? (Solicitati documentele/confirmarilor relevante.)d) Angajamentul specific 2 (SO2) nu a fost respectat, de ce UE a au fost si sunt inca eliberate certificate pentru loturile de vaccinuri? e) Angajamentul specific 2 (SO2) a fost De ce nu au fost indeplinite, de ce loturile de vaccin inca corespundeau procesului de fabricatie si specificatiilor aprobate in autorizatia de introducere pe piata? f) Care este opinia scrisa a Directiei Europene pentru Calitatea Medicamentului si Asistentei Sanatate (EDQM) cu privire la nerespectarea obligatiei specifice 2 (SO2)? (Solicitati documente/confirmari relevante.) g) Care este opinia BASG/ AGES MEA privind nerespectarea angajamentului specific 2 (SO2)?21) Raportul de evaluare EMA din 14.10.2021 privind reinnoirea anuala conditionata a autorizatiei de introducere pe piata a vaccinului ARNm Pfizer/BioNTech Comirnaty BNT162b2 - Angajament specific SO2 (b) (pagina 6) Descriere (domeniul de aplicare) spune: Lungimea cozii Poly(A) este considerata o caracteristica critica care ar trebui controlata pentru fiecare lot, desi pana in prezent s-au obtinut rezultate comparabile. Ar trebui introdusa o specificatie API pentru a controla lungimea poli(A) O metodologie adecvata

ar trebui dezvoltate si trebuie stabilite criterii de acceptare adecvate. Data scadentei a indicat in Anexa II: iulie 2021, Data depunerii: 08/02/2021, Starea actuala: in curs.

Calitatea ingredientelor active si a produselor medicamentoase finite se caracterizeaza prin specificatiile acestora, acestea sunt planificate in timpul dezvoltarii si garantate de conformitatea cu cerintele GMP, cum ar fi controale in proces, controale de mediu si procese validate in timpul productiei. O specificatie uniforma la nivel international reprezinta o calitate standard care este comparabil cu produsele farmaceutice la nivel mondial, care face, de asemenea, siguranta si eficacitatea mult mai transparente in ceea ce priveste siguranta farmaceutica - Pharmazeutische Zeitung In Raportul de evaluare EMA din 14 octombrie 2021 privind reinnoirea anuala a autorizatiei de introducere pe piata conditionata pentru ARNm Pfizer/BioNTech vaccin BNT162b2 Comirnaty, EMA afirma ca lungimea cozii poli(A) este considerata o caracteristica critica care ar trebui controlata pentru fiecare lot. Trebuie stabilita o specificatie API pentru a controla lungimea poli(A). O metoda adecvata e sa fie dezvoltate si trebuie stabilite criterii de acceptare adecvate.

Prin urmare, lungimea cozii poli(A), pe care EMA o considera o caracteristica critica, nu este, prin urmare, verificata de catre producator pentru fiecare lot. Conform EMA, nu exista nici o specificatie a ingredientului activ pentru controlul lungimii poli(A) notate in mod continuu. Aceste declaratii ale EMA nu dau in niciun caz impresia ca substanta activa poate fi descrisa ca fiind eficienta si sigura. Care este declaratia Ministerului Federal cu privire la faptele din obligatia specifica SO2 (b)? a) De ce este medicamentul produs in ciuda acestui fapt (a se vedea mai sus) descris ca fiind eficient si sigur? b) Care sunt declaratiile scrise de la laboratoarele europene de reglementare a drogurilor (OMCL) din: Austria, Germania, Tarile de Jos, Belgia si Franta cu referire la faptele din obligatia specifica SO2 (b)? (Va rugam sa furnizati documentele/confirmarile relevante.) c) Lungimea cozii Poly(A) a fost identificata de EMA ca fiind un Me critic caracteristica care trebuie verificata pentru fiecare lot.

Ar trebui introdusa o specificatie API pentru controlul lungimii poli(A). Ar trebui dezvoltata o metoda adecvata si trebuie stabilite criterii de acceptare adecvate. De ce au fost si continua sa fie emise certificate UE pentru loturile de vaccinuri? d) De ce au fost eliberate toate vaccinurile? loturile respecta in ciuda acestui fapt in

ceea ce privește obligația specifică SO2 (b) procesul de fabricație și specificațiile aprobate în autorizația de introducere pe piață? faptul în obligația specifică SO2 (b)? (Solicitați documente/confirmări relevante.) f) Care este opinia BASG/AGES MEA cu privire la faptele din obligația specifică SO2 (b)? 22) Raportul de evaluare EMA al 14.10.2021 privind reînnoirea anuală a autorizației condiționate de introducere pe piață pentru ARNm-I Pfizer/BioNTech Vaccinul BNT162b2 - Angajament specific SO2 (d) (Pagina 7) Descriere (domeniu): Deoarece integritatea ARNm și polidispersitatea sunt CQA (atribute critice de calitate) pentru eficacitatea medicamentului Pfizer/BioNTech Comirnaty, criteriile de acceptare pentru produsul finit ar trebui revizuite pentru acești parametri de îndată ce devin disponibile date suplimentare din studiile clinice în desfășurare, în conformitate cu capacitățile procesului de fabricație. Data scadenței date în Anexa II: iulie 2021, Data depunerii: 02.08.2021, starea curentă: în curs.

a) Care este declarația Ministerului Federal cu privire la faptele din obligația specifică SO2 (d)? b) Integritatea ARN a fost recunoscută de EMA ca o caracteristică de calitate critică pentru eficacitatea ingredientului activ Pfizer/BioNTech (Vaccinul ARNm BNT162b2 Comirnaty) desemnat, starea actuală a fost remarcată de EMA ca fiind continuă, de ce medicamentul este încă descris ca fiind eficient? c) Care sunt declarațiile scrise de la laboratoarele europene de reglementare a medicamentelor (OMCL) din Austria, Germania, Țările de Jos, Belgia și Franța cu referire la faptele din obligația specifică SO2 (d)? (Solicitați documentele/confirmările relevante.) d) De ce și în ciuda acestui fapt privind obligația specifică SO2 (d) au certificate UE pentru loturile de vaccinuri să continue să fie emise? e) De ce în ciuda acestui fapt, loturile de vaccin au respectat obligația specifică SO2 (d). în procesul de producție și în specificațiile aprobate de aprobare?

f) Care este opinia scrisă a Direcției Europene pentru Calitatea Medicamentului și Asistenței Sanatate (EDQM) cu referire la faptele din obligația specifică SO2 (d)? (Solicitați documentele/confirmările relevante.) g) Care au fost opiniile a BASG/AGES cu referire la faptele din obligația specifică SO2 (d)? 23) Raportul de evaluare EMA din 14.10.2021 privind reînnoirea anuală a autorizației condiționate de introducere pe piață pentru vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty - Obligație specifică (SO2) (f) (Pagina 7) Descriere (domeniu): Contaminanții legați de lipide din vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty ar trebui evaluat în continuare, ar

trebui implementata o strategie de control adecvata, justificata in mod adecvat si prezentata pentru evaluare in trimestrul II 2021. dat in Anexa II: iulie 2021, data depunerii: 26.07.2021, starea actuala: in curs Raspunsul Federal Mini steriums cu referire la ancheta noastra a fost: Dupa cum se mentioneaza in raportul de evaluare EMA (EPAR - Raport de evaluare publica), loturile Comirnaty contineau impuritati legate de lipide, care, totusi, au fost clasificate ca fiind inofensive din punct de vedere toxicologic datorita nivelului scazut. Din raportul de evaluare EMA din 14.

Cu toate acestea, 10.2021 privind reinnoirea anuala a autorizatiei conditionate de introducere pe piata pentru vaccinul ARNm Pfizer/BioNTech BNT162b2 Comirnaty indica acum ca ar trebui efectuate evaluari suplimentare cu privire la contaminantii legati de lipide si o strategie de control adecvata pusa in aplicare si justificata in mod corespunzator si prezentata pentru evaluarea ar trebui.a) Care este opinia Ministerului Federal cu

privire la faptele din obligatia specifica (SO2) (f)?b) In ceea ce priveste contaminarea legata de lipide, ar trebui efectuate evaluari suplimentare si o strategie de control adecvata puse in aplicare si justificate in mod corespunzator si prezentate pentru evaluare, de ce medicamentul este inca descris ca sigur si eficient? c) Care sunt declaratiile scrise de la laboratoarele europene de reglementare a drogurilor (OMCL) din Austria, Germania, Tarile de Jos, Belgia si Franta cu referire la expert primit in obligatia specifica (SO2) (f)?

(Solicitati documentele/confirmarile relevante.)d) De ce au continuat sa fie emise certificate UE pentru loturile de vaccinuri in ciuda acestei probleme legate de obligatie (SO2) (f)? e) De ce s-au conformat loturile de vaccinuri in ciuda acestei probleme legate de la obligatia (SO2) (f) procesul de fabricatie si specificatiile aprobate in autorizatia de introducere pe piata? f) Care este opinia scrisa a Directiei Europene pentru Calitatea Medicamentului si Asistentei Sanatate (EDQM) cu privire la faptele din obligatia specifica (SO2) (f)?(Solicitati documentele/confirmarile relevante.)g) Care este opinia BASG/AGES MEA cu privire la faptele din obligatia specifica (OS2) (f)?

Rezumat COVID-19 nu este inofensiv pentru adultii tineri, lipsa justificarii afirmatiei de transcriere inversa a ARN-ului SARS-CoV-2 si lipsa dovezilor pentru cresterea transmiterii prin noi variante in Regatul Unit. Rezumatul episodului

Impartasese dragostea

Un studiu suedez a aratat ca vaccinul Pfizer COVID-19 a

modificat ADN-ul celulelor hepatice umane in doar 6 ore?! Arunca o privire la afirmatia virala si afla care sunt faptele cu adevarat! Afirmatie: Studiul arata ca vaccinul Pfizer modifica ficatul ADN in 6 ore! Expunerea se intoarce din nou, cu inca o expunere falsa a vaccinului Pfizer COVID-19. De data aceasta, ei recicleaza o poveste falsa din februarie 2022 pe care am verificat-o mai devreme. Iata fragmente selectate din lung- articol socrat. Simtiti-va liber sa treceti peste el si sa mergeti la urmatoarea sectiune pentru fapte. Un studiu suedez a demonstrat si confirmat ca ARNm din injectiile Pfizer/BioNTech Covid se infiltreaza in celule si isi transcrie mesajul pe ADN-ul uman in decurs de 6 ore, modificand propriul nostru ADN. Descoperirile vin dupa ce un studiu anterior publicat in octombrie 2021 din Suedia a descoperit ca proteina spike patrunde in nucleeele celulelor noastre si afecteaza mecanismul pe care celulele il au pentru a repara ADN-ul deteriorat. Din cauza constatarilor studiilor pe animale si ale studiului MIT, un grup de oameni de stiinta suedezi de la Universitatea Lund au efectuat un studiu pentru a investiga efectul pe care injectia Pfizer/BioNTech (BNT162b2) l-a avut asupra celulelor hepatice umane si daca ARN-ul proteic codificat Pfizer poate fi transcris invers in ADN.

Studiul, Transcriptia inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 in vitro in linia celulara a ficatului uman, a fost publicat pe 25 februarie 2022. In acest studiu, am investigat efectul BNT162b2 asupra liniei de celule hepatice umane Huh7. in vitro, au scris autorii studiului. Studiul a constatat ca injectia de ARNm este capabila sa intre in linia celulara a ficatului uman Huh7 si ca ARNm-ul injectiilor este transcris invers in ADN la sase ore dupa ce celulele au fost expuse la acesta. Un posibil mecanism pentru transcrierea inversa este prin intermediul transcriptazei inverse endogene [intracelulare] LINE-1, iar distributia proteinei nucleului LINE-1 este crescuta de BNT162b2, au scris autorii studiului. Huh, celulele sunt celule tumorale hepatice nemuritoare si creste ad-infinitum daca le oferi dragoste, a explicat Jessica Rose, LINE-1 este o transcriptaza inversa pe care o purtam si cuprinde ~17% din genomul nostru! Studiul nostru arata ca [injectia de ARNm a lui Pfizer]... poate fi transcris invers in ADN... si acest lucru poate da nastere la ingrijorarea daca ADN-ul derivat din [injectie] poate fi integrat in genomul gazdei si poate afecta integritatea ADN-ului genomic, care poate pot avea efecte secundare genotoxice. Arata mai mult Afiseaza mai putin

Citeste mai mult: 800 de oameni au renuntat la testarea vaccinului Pfizer pentru moarte/ranire?!

Adevar: Studiul nu a aratat ca vaccinul Pfizer modifica ADN-ul hepatic in 6 ore

Acesta este inca un exemplu de stiri false despre vaccin bazate pe interpretarea gresita intentionata a unui singur studiu stiintific. Iata ce trebuie sa stiti cu adevarat despre acest studiu de la Universitatea Lund... si The Expose. Fact #1: The Expose este un site web de stiri false

The Expose este renumit pentru crearea si propagarea de stiri false cu privire la orice, de la COVID-19 la vaccinuri si razboiul din Ucraina. Am investigat mai multe articole pe care le-au scris si s-au dovedit ca toate sunt complet false sau intentionate inselatoare. Totul postat de The Expose trebuie sa fie considerate stiri false, pana cand se dovedeste contrariul. Fapt #2: Studiul NU a spus ca vaccinul Pfizer ne modifica ADN-ul

In primul rand, studiul de la Universitatea Lund se numeste Transcriere inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 in vitro in linia celulara a ficatului uman si il puteti citi in intregime aici. Daca cititi doar discutia, veti observa ca autorii studiului au subliniat de fapt ca studiul lor NU arata ca vaccinul Pfizer se integreaza cu ADN-ul celulei hepatice sau il modifica in vreun fel.

In aceasta etapa, nu stim daca ADN-ul transcris invers din BNT162b2 este integrat in genomul celulei. Pentru a fi clar, studiul nu ofera nicio dovada ca vaccinul Pfizer COVID-19 ne modifica ADN-ul in vreun fel sau forma. Fapt #3: A fost un studiu de laborator

De asemenea, ar trebui sa subliniez faptul evident ca acesta a fost un studiu in vitro un studiu de laborator, nu un studiu clinic. Studiile in vitro sunt importante, dar nu pot fi extrapolate pentru a trage concluzii despre ceea ce se intampla de fapt intr-un organism uman. De exemplu, studiile in vitro au aratat ca hidroxiclorochina si ivermectina au un efect inhibitor asupra virusului SARS-CoV-2; dar odata testate pe fiinte umane reale s-a dovedit ca nu au niciun beneficiu clinic. Cu alte cuvinte ceea ce functioneaza intr-un laborator, poate sa nu functioneze intr-o fiinta umana reala. Faptul #4: Studiul s-a bazat pe celulele canceroase la ficat

Cititorul obisnuit al studiului Universitatii Lund nu isi va da seama ca celulele Huh7 (sau Huh-7) nu sunt celule

hepatice obisnuite pe care le avem tu sau eu. Celulele Huh7 au fost derivate din tumora hepatica a unui barbat japonez in varsta de 57 de ani si sunt speciale pentru ca:

sunt celule nemuritoare de cancer hepatic care se pot inmulti in continuare

sunt foarte susceptibili la infectia cu virusul hepatitei C (VHC).

sunt diferite genetic, cu un numar anormal de cromozomi (intre 55 si 63, celulele umane normale au 46)

Linia celulara Huh7 este utila pentru studiul cancerului hepatic si al hepatitei C, precum si al medicamentelor care pot combate HCV; dar este important sa intelegem ca celulele Huh7 nu sunt reprezentative pentru celulele umane normale. Fapt #5: Celulele hepatice Huh7 au fost cultivate in placi

Pentru un studiu mai relevant din punct de vedere fiziologic al virusilor, aceste celule Huh7 trebuie cultivate intr-un bioreactor 3D Rotating Wall Vessel (RWV) proiectat de NASA. Acesti bioreactoare RWV creeaza agregate 3D de celule Huh7 care sunt mai similare ca structura si functie. fata de omologii lor in vivo, cu modele de expresie si diferentiere a genelor complet modificate. Cu alte cuvinte, aceste celule Huh7 cultivate cu RWV arata si se comporta diferit, mai mult ca celulele umane obisnuite in comparatie cu celulele Huh7 cultivate pe placi.

Pentru inregistrare, studiul de la Universitatea Lund a folosit celule Huh7 cultivate in placi, si nu celule Huh7 cultivate in RWV. Nu este nimic gresit in asta, dar ar trebui sa retinem ca aceste celule nu sunt o reprezentare ideala a celulelor umane. 6: Celulele umane normale nu produc enzima LINE-1

Oamenii de stiinta au ales sa foloseasca aceste celule Huh7 pentru ca, la fel ca multe celule canceroase, ele exprima (produc) enzima LINE-1. LINE-1 este o transcriptaza inversa care transforma ARNm in ADN, asa ca nu este surprinzator ca studiul ar arata ca aceasta se transforma. ARNm din vaccinul Pfizer COVID-19 in ADN. Acesta este literalmente ceea ce trebuie sa faca. Celulele umane normale au gena LINE-1, dar nu este exprimata. Celulele umane normale nu produc enzima LINE-1, care Acesta este motivul pentru care nu au putut folosi celule umane obisnuite in acest studiu. De aceea,

este, de asemenea, nepotrivit sa se utilizeze cultura de celule Huh7 pentru a evalua modul in care vaccinurile ARNm ar functiona sau s-ar comporta efectiv la oameni. Fapt #7: ADN-ul transcris nu a intrat in nucleu

Studiul a analizat doar daca ARNm din vaccinul Pfizer COVID-19 poate fi transcris in ADN de catre enzima LINE-1.

Dupa cum a aratat studiul - da, se poate... pentru ca asta face enzima LINE-1. Dar studiul nu arata ca ADN-ul transcris a intrat in nucleul celulei si a modificat ADN-ul uman. Desi acest lucru este plauzibil, ar necesita o alta enzima numita integraza, pe care virusii o produc, pentru a muta acel ADN in nucleul celular insusi. Fara enzima integraza, ADN-ul transcris de enzima LINE-1 va pluti doar in exterior si nu se va integra niciodata cu ADN-ul din interiorul nucleului celular. Fapt #8 : Vaccinurile ARNm nu ne modifica genele

Un vaccin ARNm contine doar un numar limitat de nanoparticule lipidice care contin acele instructiuni delicate de ARNm. Deci, doar un numar limitat de celule sunt implicate in procesul de vaccinare. Chiar daca este cumva posibil ca instructiunile ARNm din vaccin sa intre in nucleul celulei si se integreaza cu ADN-ul din interior, va afecta doar acele celule. Celulele noastre mor si sunt inlocuite cu celule noi tot timpul, asa ca chiar daca ipotetic vaccinul infecteaza si modifica ADN-ul a cateva sute de mii de celule, acele celule vor in cele din urma mor si fi inlocuit cu celule noi fara ADN-ul modificat.

Pur si simplu nu este posibil ca vaccinurile ARNm sa ne modifice genele. Fapt #9: Virusii se integreaza cu ADN-ul celular

Virusi precum SARS-CoV-2 si HIV-1 (diagrama de mai jos) isi integreaza genele cu ADN-ul celulei gazda, pentru a deturna celula si a o folosi pentru a produce copii ale ei insisi. Puteti vedea cum un virus ARN tipic ar infecta o celula gazda. , isi transforma ARN-ul in ADN care este mutat in nucleul celulei folosind enzima integraza. Odata inaintea, ADN-ul viral se integreaza cu ADN-ul celulei gazda, care este transcris in instructiuni pentru ca celula sa produca copii ale virusului. Acesta este acelasi lucru. modul in care virusul SARS-CoV-2 ne infecteaza celulele, pentru a produce copii ale lui insusi pentru a infecta si mai multe celule. Daca sunteti cu adevarat ingrijorat de ceva care modifica ADN-ul celulei dvs., ar trebui sa incercati sa evitati infectiile virale precum COVID-19. Mai bine inca

vaccineaza-te si protejeaza-te impotriva COVID-19! Tot ceea ce este postat de The Expose trebuie privit ca STIRI FALSE, pana cand se dovedeste contrariul. Va rugam sa ne ajutati LUPTA STIRILOR FALSA distribuind acest articol si sustinandu-ne munca!

Va rugam sa-mi sustineti munca! Sustineti munca mea printr-un transfer bancar / PayPal / card de credit! Nume : Adrian Wong

Transfer bancar: CIMB 7064555917 (Cod Swift: CIBBMYKL)

Card de credit / Paypal : <https://paypal.me/techarp> Dr. Adrian Wong a scris despre tehnologie si stiinta din 1997, publicand chiar si o carte cu Prentice Hall numita Breaking Through The BIOS Barrier (ISBN 978-0131455368) in timp ce era in medicina El continua sa dedice nenumarate ore in fiecare zi scriind despre tehnologie, medicina si stiinta, in cautarea faptelor intr-o lume post-adevar. Lectura recomandata

Srijiniti Tech ARP! Va rugam sa ne sustineti vizitand sponsorii nostri, participand la forumurile Tech ARP sau donand la fondul nostru. Va multumim!
Revendicarea si verdictul nostru

Verificarea faptelor: O postare de pe Facebook a citat un studiu si sustine ca studiul a dovedit ca ARNm din vaccinul Pfizer-BioNTech COVID-19 poate fi inserat in cromozomii primitorilor. Cu toate acestea, studiul este un experiment in vitro realizat in conditii de laborator. nu reflecta situatia celulelor din corpul uman dupa primirea vaccinului Pfizer-BioNTech COVID-19. Verdictul nostru: Studiul nu demonstreaza ca ARNm din vaccinul Pfizer-BioNTech COVID-19 poate fi inserat in cromozomii primitorilor. Stiri Scurt

O postare pe Facebook publicata pe 3 martie 2022 sustine ca un studiu a demonstrat ca ARNm din vaccinul Pfizer-BioNTech COVID-19 poate fi inserat in cromozomii primitorilor. Postarea traditionala in limba chineza se traduce astfel: S-a spus ca ARNm in BNT162b2 poate fi convertit in ADNC si inserat in cromozomi. Un studiu a constatat ca ARNm din BNT162b2 este convertit in ADNC in ficat si inserat in cromozomi... Se poate estima ca, dupa primirea BNT162b2, numarul de ARNm viral convertit in ADNC si apoi inserat in cromozomi este mult mai mare decat infectia naturala. Postarea este insotita de o captura de ecran cu un link catre un articol intitulat Transcriptia inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 in vitro in linia

celulara a ficatului uman, ca dovada. Vaccinul BNT162b2 este un vaccin cu acid ribonucleic mesager (ARNm) dezvoltat in comun de compania germana de biotehnologie BioNTech si compania americana Pfizer. Denumirea comerciala a acestui vaccin este Comirnaty. Cromozomii sunt purtatorii genelor situate in nucleul unei celule. de la publicarea acestui raport, postarea de pe Facebook a fost distribuita de 159 de ori si a primit 42 de comentarii si 377 de aprecieri sau reactii.

studiul a fost publicat pe 25 februarie 2022 in al treilea numar din 2022 al Journal of Molecular Biology. Nu dovedeste ca ARNm din vaccinul Pfizer-BioNTech COVID-19 poate fi inserat in cromozomii primitorilor.

Obiectivul cercetarii a fost de a studia daca vaccinul Pfizer-BioNTech COVID-19 este capabil sa finalizeze o transcripție inversa (ARN fiind transcris invers in ADN) in interiorul liniei de celule hepatice umane Huh7 in vitro in conditii de laborator. Totusi, cercetarea a efectuat un experiment in vitro. Spre deosebire de experimentele in vivo pe animale sau oameni, rezultatele experimentului in vitro efectuat intr-un mediu de laborator nu pot reflecta situatia celulelor din corpul uman dupa obtinerea Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccin. In plus, echipa de cercetare a scris in lucrare despre rezultatele studiului: In aceasta etapa, nu stim daca ADN-ul transcris invers din BNT162b2 este integrat in genomul celulei. Sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra efectul BNT162b2 asupra integritatea genomica, inclusiv secventierea intregului genom a celulelor expuse la BNT162b2, precum si tesaturile de la subiecti umani care au primit vaccinarea BNT162b2. Rezultatele studiului nu au confirmat efectul vaccinului Pfizer-BioNTech COVID-19 asupra genelor primitorilor. Prin urmare, sustine ca se poate estima ca dupa primirea BNT162B2, ARNm viral este convertit in ADNc si apoi inserat. in cromozom este falsa. In plus, exista si voci de indoiala in comunitatea stiintifica cu privire la designul experimental si rezultatele studiului. Archa Fox, profesor asociat la scoala de stiinte umane, Universitatea din Australia de Vest si Stephen Turner, seful departamentului de microbiologie, Universitatea Monash, a declarat pentru Australian Broadcasting Corporation (ABC) ca au existat o serie de probleme cu studiul, cum ar fi o doza artificial mare de vaccin pe care s-a bazat studiul si absenta controalelor pentru utilizarea de catre studiu a celulelor cultivate. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) din SUA afirma clar pe site-ul sau oficial ca vaccinurile ARNm

COVID-19 nu afecteaza si nici nu modifica genele primitivelor, deoarece ARNm nu intra in nucleul celulei in care se afla ADN-ul nostru. Cromozomii , ca purtatori de gene, sunt distribuite inegal in nucleu, astfel incat afirmatia ca ARNm din vaccinul Pfizer-BioNTech COVID-19 poate fi inserat in cromozomii primitivelor este falsa. Accesati o pagina care poate fi citita de masina. Pentru a putea fi citita de om, va rugam sa instalati un cititor RSS. Toate articolele publicate de MDPI sunt puse imediat la dispozitie in intreaga lume sub o licenta de acces deschis. Nu este necesara nicio permisiune speciala pentru a reutiliza integral sau partial articolul publicat de MDPI, inclusiv figuri si tabele. Pentru articolele publicate sub o licenta Creative Common CC BY cu acces deschis, orice parte a articolului poate fi reutilizata fara permisiune, cu conditia ca articolul original sa fie citat in mod clar. Lucrarile de referinta reprezinta cea mai avansata cercetare cu un potential semnificativ pentru un impact ridicat in domeniu. Lucrarile de referinta sunt trimise la invitatia individuala sau la recomandarea editorilor stiintifici si sunt supuse unei evaluari inter pares inainte de publicare. mai multe tehnici sau abordari, sau o lucrare de revizuire cuprinzatoare cu actualizari concise si precise cu privire la cele mai recente progrese in domeniul care trece in revista sistematic cele mai interesante progrese din literatura stiintifica. Acest tip de lucrare ofera o perspectiva asupra directiilor viitoare de cercetare sau a posibilelor aplicatii.

Raport de caz - (2022) Volum , Numar

Transcrierea inversa intracelulara a vaccinului ARNm COVID-19 in vitro in celula umana

1 Farmacolog aplicat, profesor de toxicologie, academia IMA, Italia

2 Profesor, Departamentul de Fiziologie/Colegiul de Medicina, Universitatea din Babylon, Irak

3 Presedinte, Fundatia T & L de Beaumont Bonelli pentru Cercetarea Cancerului, Napoli, Italia

4 Profesor, Departamentul de Hematologie si Oncologie, Universitatea din Aden, Yemen

5 Profesor, Departamentul de Farmacologie, Colegiul Medical Jawaharlal Nehru, AMU, Aligarh, India

6 Profesor, Departamentul de Chimie, Universitatea din Benghazi, Libia

7 Profesor, Departamentul de Stiinte Medicale si Sanatatii pentru Femei, Universitatea Populara de Stiinte Medicale si Sanatatii pentru Femei, Pakistan

8 Ahmadabadi Nano Drug Delivery, (o firma de dezvoltare de produse), SUA

9 Farmacolog, cercetator independent, Italia

10 Laborator Biomedical, Torino, Italia

11 Dhaka Residential Model College, Dhaka, Bangladesh

12 Specializare in Stiinte biologice Sanatate si boli umane, Universitatea din Nebraska-Lincoln, SUA

13 Presedinte, Academia IMA Marijnskaya, Rusia

Farmacolog aplicat, profesor de toxicologie, Academia IMA, Italia
Profesor, Departamentul de Fiziologie/Colegiul de Medicina, Universitatea din Babylon, Irak
Presedinte, Fundatia T & L de Beaumont Bonelli pentru Cercetarea Cancerului, Napoli, Italia
Profesor, Departamentul de Hematologie si Oncologie, Universitatea din Aden, Yemen
Profesor, Departamentul de Farmacologie, Colegiul Medical Jawaharlal Nehru, AMU, Aligarh, India
Profesor, Departamentul de Chimie, Universitatea din Benghazi, Libia
Profesor, Departamentul de Stiinte Medicale si Sanatatii pentru Femei, Universitatea Populara de Stiinte Medicale si Sanatatii pentru Femei, Pakistan
Ahmadabadi Nano Drug Delivery, (o firma de dezvoltare de produse), SUA
Farmacolog, Cercetator independent, Italia
Laborator biomedical, Torino, Italia
Dhaka Residential Model College, Dhaka, Bangladesh
Specializare in stiinte biologice - Sanatate si boli umane, Universitatea Nebraska-Lincoln, SUA
Presedinte, IMA Marijnskaya Academy, Rusia
A primit: 22-feb-2022, Manuscrisul Nr. jgdr-22-58058; Redactor repartizat: 25-Feb-2022, Pre QC Nr.P-58058; Revizuit: 07-mar-2022, QC Nr.Q-58058; Revizuit: 12-mar-2022, Manuscris Nr.R-58058; Publicat: 21-mar-2022, DOI: 10.37421/jgdr.2022.6.116

Referire: Mauro I, Luisetto Mauro, Naseer Almkhthar, Tarro Giulio si Gamal Abdul Hamid si colab. Transcriptia inversa intracelulara a vaccinului ARNm COVID-19 in vitro in celulele umane. J Genet DNA Res 6 (2022): 116.
Drepturi de autor: 2022 Mauro I LM, et al. Acesta este un

articol cu acces deschis distribuit in conformitate cu termenii licentei de atribuire Creative Commons, care permite utilizarea, distribuirea si reproducerea fara restrictii in orice mediu, cu conditia ca autorul si sursa originala sa fie creditate. Rezumat Profilul de actiune in vitro al unui vaccin ARNm COVID nu numai pentru a produce se traduce pentru producerea proteinei Spike, ci si pentru transcrierea inversa intracelulara in unele celule umane. In acest studiu s-a verificat efectul in diferiti timpi: la 6- 24- 48 de ore si rezultatele sunt clare. Legat de aceste aspecte este necesar sa se verifice in timpul 3-6- 12 - 24 ore si mai mult timp luna ceea ce se intampla. Acest lucru poate fi util pentru completarea profilului de securitate pentru inductorii de productie a moleculelor de proteine pice legate de acest aspect. Cuvinte cheie

si Oleg Yurevich Luisetto Mauro Mauro, Farmacolog aplicat, Profesor de toxicologie, Academia IMA, Italia, +393402479620,

Vaccin ARNm COVID-19 Transcriere inversa intracelulara
Celule umane In vitro Toxicologie Biologie moleculara

Introducere

Vaccinul m-ARN inrudit este relevant sa observam ca au fost introduse intr-un mod rapid pentru a combate raspandirea COVID-19. Acesta a primit mai intai aprobarea de urgenta de catre autoritatile sanitare si apoi aprobarea completa de FDA pe 18 decembrie 2020. Timpul in curs de evaluare clinica a fost mai scurt decat necesar vaccinul clasic. Mecanismul implicat in aceste noi produse implica o transducere a codului genetic al m-ARN-ului folosit pentru a produce proteina SPIKE de catre ribozomi umani. studiu in vitro asupra efectului vaccinului ARNm COVID-19 BNT162b2 asupra liniei de celule hepatice umane [1].

Dovezile prezente privind intrarea rapida a BNT162b2 in celule si transcrierea inversa intracelulara ulterioara a ARNm BNT162b2 in ADN. Aceasta cercetare a fost efectuata la 6-24-48 de ore si rezultatul arata acest efect in aceasta perioada. Dar ce se intampla in aceasta perioada mai mult prelungit cu 3-6-12-24 luni sau mai mult? Potrivit lui Kajan GL, et al. [2] Virusii si-au infectat celulele gazda inca de la inceputul vietii, iar aceasta coevolutie extrem de lunga a dat nastere unor consecinte surprinzatoare pentru intregul arbore al vietii. Se presupune ca virusii ar fi putut contribui la formarea

primei celule celulare. - forma de viata sau ca chiar si celula eucariota-nucleul provine dintr-o infectie cu un virus acoperit. Lupta continua dintre virusi si gazdele lor pentru a mentine cel putin un nivel de fitness constant a dus la dezvoltarea unei curse neintrerupte a inarmarilor, unde armele sunt adesea transportat intre participantii. Este in general acceptat ca o lume bazata pe ARN a precedat-o pe cea de astazi bazata pe ADN si proteine.

Virusii ARN si mai ales viroizii fara capsid ar putea sa semene cu aceasta lume antica. Evolutia virusilor - care a fost deosebit de rapida pentru virusii ARN - a distrus posibilul semnal al intruziei genetice cu mult timp in urma, facand reconstructia filogenetica deja imposibila. Endogen elementele virale (EVE) sunt gene virale sau, uneori, genomi complete inserate in genomurile gazda. Intrucat integrarea genomului este o etapa obligatorie in replicarea retrovirala, majoritatea acestor elemente sunt de origine retrovirala, dar au fost detectate si alte familii de virusuri: hepa-dnavirusuri, virusuri adeno-asociate, virusuri herpes si altele. Daca insertia are loc in linia de celule germinale, secventa inserata poate fi mostenita. Si daca ofera un avantaj selectiv, de exemplu, protectia impotriva unei infectii virale, modificarea genomica va fi fixat in populatie. In cazul in care acest avantaj dispare, intinderea inserata s-ar putea muta in timp si isi poate pierde natura protectoare. O perspectiva virocentrica asupra evolutia vietii Eugen V Koonin si Valerian V Dolja.

Desi virusii fac schimb extensiv de gene cu gazdele lor, exista un set de semne distinctive virale - gene care sunt impartasite de grupuri extrem de diverse de virusi, cu excluderea formelor de viata celulare. Coevolutia virusilor si a sistemelor de aparare a gazdei este un aspect cheie in evolutia atat virusurile, cat si celulele, iar genele virale sunt adesea recrutate pentru functiile celulare. Impreuna cu inevitabilitatea fundamentala a aparitiei parazitilor genomici in orice sistem replicator in evolutie, aceste multiple linii de dovezi releva rolul central al virusurilor in intreaga evolutie a vietii. Virusii ca laborator genomic al naturii. Toate formele de viata celulara folosesc o singura strategie strict definita pentru replicarea si exprimarea genomului, prin care ADN-ul dublu catenar (ds) este forma de replicare a genomului care este transcris in ARN monocatenar (ss). dintre care este apoi tradus pentru a produce proteine. Singura variatie pe aceasta tema este transcriptia inversa ocazionala a ARN-ului care de obicei nu este n-essential pentru replicarea genomului, o exceptie importanta fiind sinteza telomerilor la

eucariote.

Intr-un contrast puternic, virusii exploateaza in mod eficient toate combinatiile posibile de interconversii ADN si ARN: genomul de replicare care este incorporat in virioni poate fi reprezentat fie de ARN, fie de ADN, iar ciclurile de replicare-expresie ale virusurilor ARN pot include un intermediar ADN si invers. Observatia cheie asupra semnului distinctiv al virusului - genele este ca ele poseda doar omologi indepartati in formele de viata celulare (de cate ori sunt detectati omologi apropiati ai acestor gene, ele par a fi de origine virala) si totusi formeaza o retea care conecteaza aproape intregul Virusworld. Explicatia parcimonioasa a acestor descoperiri pare sa fie ca genele distinctive au fost izolate din genomul celular in primele etape ale evolutiei si de atunci au cuprins cadrul lumii virale in expansiune, continua si temporal, spatial (Figura 1). 1. Reteaua de gene distinctive care conecteaza diferite clase de virusi si elemente egoiste fara capsid. Cercurile colorate arata clasa virusii si elementele egoiste inrudite fara capsid si alte forme arata clase distincte de elemente egoiste non-virale.

Marimea fiecărei forme reflecta aproximativ abundența și diversitatea clasei respective. Marginile codificate cu culori care leaga formele denota genele distinctive comune; grosimea fiecărei linii reflecta aproximativ prevalența genei respective în clasele corespunzătoare de virusi și elemente egoiste (în cele mai multe cazuri, orice gena distinctă este prezentă doar într-un subset de membri ai clasei). Linia intrerupta reflecta tentativa legatura dintre ARN polimerazele dependente de ARN ale virusurilor ARN cu catena pozitiva și catena negativa. JRC, Jelly Roll Capsid protein; RdRp, ARN polimeraza dependenta de ARN; RT, transcriptaza inversa; S3H, superfamilia 3 helicaza; Int, integrase; ATPase, ambalaj ATPase din familia FtsK; Pro, tiol proteaza din familia C5; RCRE, endo-nucleaza de replicare a cercului rulant (initiere). În comparație cu lista originala de gene distinctive virale, integraza și tiol proteazele au fost incluse în plus, în timp ce mai multe gene care sunt răspândite printre diverse virusi dsDNA, dar care nu sunt găsite în alte clase de elemente egoiste, nu sunt incluse. afisate.

Gena Int este prezentă în numeroși, dar nu în toți, transpozoni de ADN-uri procariote și eucariote. Helitronii sunt transpozoni eucarioti care se replic prin mecanismul RCR. Polintonii sunt transpozoni eucarioti mari, autoreplicabili [3]. Materiale și metode

Din punct de vedere observational, sunt raportate unele

literaturi relevante pentru sfera acestei lucrari si toate aceste articole provin din baze de date stiintifice. 4], viata s-a dezvoltat intr-un ADN, cel mai probabil precedat de un ARN, lume. Toti traим in aceasta lume ADN, incepand din curtile noastre, cand sapam pamantul cu nenumarate microorganisme si ADN-ul lor ingropat in resturi vechi de animale in descompunere. si ramasitele de plante. Luati in considerare doar frunzisul varsat anual. Cu aprovizionarea noastra zilnica cu hrana, preluam ADN strain in cantitati uriase, care nu este digerat momentan in mononucleotide, dar persista tranzitoriu sub forma de fragmente care sunt capabile sa intre in organismul uman si sa devina distribuite. in diferite sisteme de organe umane.

ADN-ul este o molecula foarte stabila. Potrivit Forterre P, et al.[5] tranzitia de la ARN la lumea ADN a fost un eveniment major in istoria vietii. Inventia ADN-ului a necesitat aparitia unor activitati enzimaticе atat pentru sinteza precursorilor ADN-ului, cat si pentru retrotranscriptia sablonelor de ARN si replicarea moleculelor de ADN monocatenar si dublu. (Figura 2). Figura 2. Evolutia mecanismelor de replicare a ADN-ului in lumea virala. Figura 2 ilustreaza un scenariu de coevolutie a celulelor si virusilor in tranzitia de la ARN la lumea ADN. Cercurile sau ovalele gri mari indica celule; in timp ce micile cercuri gri deschise ovale (unele cu cozi) indica virusi. In acest scenariu, diferite mecanisme de replicare (cercuri interioare cu culori diferite) au aparut printre diferite linii virale dupa inventia ADN-ului U si ADN-ului T de catre virusi (RNR=ribonucleotide). Reductaza, Tds=Thymidilate Synthase). Aceste mecanisme au evoluat prin recrutarea independenta a enzimelor celulare sau virale implicate in replicarea sau transcriptia ARN (polimeraze, helicaze, proteine de legare a nucleotidelor) pentru a produce enzime implicate in replicarea ADN-ului (sageti subtiri). Doua mecanisme diferite de replicare a ADN-ului (cercuri albe si negre) au fost in cele din urma transferate independent in celule (sageti groase). Aceste doua transferuri pot avea loc fie inainte, fie dupa LUCA. In primul caz, cele doua sisteme ar fi putut fi prezente in LUCA prin fuziunea celulara sau transferurile succesive. Un sistem l-ar fi putut inlocui pe celalalt intr-o anumita linie celulara (de la Origin and Evolution of DNA and DNA Replication Machineries). constitutia lor genetica, genomii virali sunt replicati, exprimati si asamblati in asociere cu celulele gazda vii. Aceste entitati nu sufera diviziune, ci mai degraba genereaza noi particule prin asamblarea componentelor preformate. Unii virusi merg mai departe prin modificarea

metabolismului celular pentru a crea un mediu mai favorabil pentru exprimarea genelor virale. In cateva cazuri, aceste strategii inteligente faciliteaza si evadarea din apararile gazdei. e raspunsuri. Procesul de replicare este de obicei impartit in fazele de atasare, intrare, neacoperire, replicare si exprimare a genomului, asamblare, maturare si, in final, iesire sau eliberare din celula gazda. In acest capitol, ne referim la replicarea si exprimarea genomului, inclusiv strategii multiple care servesc pentru a controla expresia genelor si pentru a asigura propagarea preferentiala a virusului. Originile si evolutia virusurilor eucariotelor de Eugene V si colab.[3], conform ipotezei larg acceptate a lumii ARN, ciclul de replicare numai cu ARN este antecedenta inversa. transcriptie si replicare bazata pe ADN [6-10]. Conform lui Desfarges S, et al.[11] prin definitie, virusii ARN nu sunt capabili sa-si integreze genomul in cromozomul gazda, deoarece informatiile lor genetice rezida in moleculele de ARN si nu in ADN. o molecula liniara de ADN dublu catenar (intermediar ADN viral) si astfel substratul pentru integrarea ulterioara a genomului viral in genomul gazda. Pentru retrovirusuri, integrarea este un pas obligatoriu pentru infectia productiva. In afara de retrovirusuri, genomul altor virusuri ARN a fost recent identificat in genomul gazdei. Rezultate

Conform raportului lui Alden M, et al.[1] Transcrierea inversa intracelulara a vaccinului Pfizer BioNTech COVID-19 ARNm BNT162b2 in vitro in linia celulara de ficat uman. Rezultatele RT-qPCR au aratat ca celulele Huh7 tratate cu BNT162b2 au avut niveluri ridicate de ARNm BNT162b2 in comparatie cu genele menajere la 6, 24 si 48 h (Figura 2, prezentata in 2CT inregistrata datorita nivelurilor exceptional de ridicate). Cele trei concentratii de BNT162b2 au condus la niveluri de ARNm BNT162b2 intracelulare similare la diferite momente, cu exceptia faptului ca diferenta semnificativa intre 1,0 si 2,0 g/mL a fost observata la 48 de ore. . Nivelurile de ARNm BNT162b2 au scazut semnificativ la 24 de ore comparativ cu 6 ore, dar au crescut din nou la 48 de ore [1]. Aratam aici ca ARN-ul SARS-CoV-2 poate fi transcris invers si integrat in genomul celulei infectate si poate fi exprimate ca transcrieri himerice fuzionand secventele virale cu celulare.

Este important ca astfel de transcrieri himerice sunt detectate in tesuturile derivate de la pacient. Datele noastre sugereaza ca, in unele tesuturi ale pacientilor, majoritatea tuturor transcriptelor virale sunt derivate din secvente integrate. Datele noastre ofera o

perspectiva asupra consecintelor infectiilor cu SARS-CoV-2. care poate ajuta la explicarea de ce pacientii pot continua sa produca ARN viral dupa recuperare [12]. SARSCoV2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination in vitro by Jiang H, et al. [13]. Sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a dus la pandemia bolii coronavirus 2019 (COVID-19), afectand grav sanatatea publica si economia globala. Imunitatea adaptativa joaca un rol crucial in lupta impotriva SARS-CoV-2 infectie si influenteaza direct rezultatele clinice ale pacientilor. Studiile clinice au indicat ca pacientii cu COVID-19 sever prezinta raspunsuri imune adaptative intarziate si slabe; cu toate acestea, mecanismul prin care SARS-CoV-2 impiedica imunitatea adaptativa ramane neclar. Aici, prin utilizarea unei linii celulare in vitro, raportam ca proteina SARS-CoV-2 inhiba in mod semnificativ repararea daunelor ADN, care este necesara pentru V eficienta. Recombinarea (D)J in imunitatea adaptativa. Din punct de vedere mecanic, am constatat ca proteina cu varf se localizeaza in nucleu si inhiba repararea daunelor ADN, impiedicand recrutarea proteinei cheie de reparare a ADN-ului BRCA1 si 53BP1 la locul de deteriorare. Descoperirile noastre dezvaluie un mecanism molecular potential prin care proteina in varf ar putea impiedica imunitatea adaptativa si subliniaza efectele secundare potentiale ale vaccinurilor pe baza de varfuri de lungime completa. Potrivit Proal AD, et al. [14] Un numar tot mai mare de studii arata ca unii pacienti infectati cu SARS-CoV-2 nu elimina cu succes virusul pe perioade lungi de timp [15-17]. In astfel de studii, confirmarea SARS-CoV-2 in mostrele de pacienti este, in general, evaluata prin identificarea ARN-ului viral si/sau a proteinelor. In timp ce identificarea ARN-ului SARS-CoV-2 ar putea reprezenta din punct de vedere tehnic ARN inert, posibilitatea este putin probabila, deoarece ARN-ul inert din corpul uman este degradat rapid [18]. Conform panoului A. Ciuffi, virusul ARN Retroviruses, inclusiv Virusul Imunodeficientei Umane (HIV), sunt renumite pentru doua etape esentiale ale replicarii lor virale: transcrierea inversa si integrare. Aceasta ultima proprietate este considerata a fi esentiala pentru replicarea productiva si asigura insertia stabila pe termen lung a secventei genomului viral in cromatina gazda, conducand astfel la asocierea pe tot parcursul vietii a virusului cu celula infectata. Utilizarea HIV ca prototip De exemplu, prezenta revizuire isi propune sa ofere o imagine de ansamblu asupra modului si unde are loc integrarea, precum si sa prezinte consecinte generale atat pentru virus, cat si pentru

gazda infectata [19]. Conform lui Katzourakis A, et al. [20] integrarea in genomul nuclear al celulelor liniei germinale poate duce la mostenirea verticala a genelor retrovirale ca alele gazda. Pentru alte virusi, integrarea liniei germinale a fost doar rar documentata. Cu toate acestea, am identificat elemente virale endogene (EVE) derivate din zece non-retrovirale. familii prin screening-ul sistematic in silico a genomului animal, inclusiv primii reprezentanti endogeni ai ARN-ului dublu catenar, ADN-ului cu transcriptie inversa si virusurilor ARN segmentate si primii virusuri ADN endogen din genomul mamiferelor.

Kazachenka A si Kassiotis G, [21] virusii deturnezeaza celula gazda pentru a-si replica genomul ARN sau ADN si pentru a crea virioni descendenti. O forma extrema de parazitism viral este integrarea unei copii ADN-ului genomului viral in ADN-ul celulei gazda [22,23]. Studii recente au raportat o frecventa ridicata a transcriptiei inverse si a integrarii ARN-ului sindromului respirator acut sever coronavirus 2 (SARSCoV-2) in celulele infectate [12, 24]. Frecventa ridicata a integrarii somatice a virusului ARN sindromul respirator acut sever coronavirus 2. (SARS-CoV-2) in ADN-ul celulelor infectate a fost sugerat recent, pe baza unui numar de observatii. O observatie cheie a fost prezenta citirilor de secventiere himeric a ARN (ARN-seq) intre ARN si ARN SARS-CoV-2. transcris din ADN-ul gazdei umane. Potrivit lui Pistello M, et al. [25] Pana acum cativa ani, integrarea era considerata o necesitate doar pentru retrovirusuri. Mai recent si, dupa parerea noastra, destul de neasteptat, s-a demonstrat ca integrarea are loc pentru multi virusi, chiar si pentru acele virusi ARN care se reproduc in intregime in citoplasma si nu transforma genomul lor de ARN in ADN.

Comunitatea stiintifica se straduieste sa gaseasca un model mecanic care sa explice modul in care are loc integrarea pentru, de exemplu, bornavirusuri, filovirusuri, flavivirusuri, picornavirusuri si rabdovirusuri, care au genomi de ARN monocatenar (polaritate negativa sau pozitiva) si a caror replicare este in intregime. citoplasmatic [26]. Mai putin surprinzator, avand in vedere replicarea lor nucleara, dar totusi greu de explicat, este cazul membrilor Orthomixoviridae, al caror genom ARN cu polaritate negativa monocatenar segmentat, a fost gasit integrat in celule de insecte [27]. Aceeasi consideratie se aplica si diferitelor virusuri ADN monocatenar (circovirusuri si parvovirusuri) [26,27]. Conform diferitelor ceasuri moleculare, integrarea a avut loc in urma cu cateva milioane de ani si, asa cum sa intamplat pentru

retrovirusurile endogene, genomurile virale au suferit o rearanjare grosolana cu pierderi vizibile. a materialului genetic. Analize dincolo de mai multe puncte de identificare a locurilor de integrare si secventierea genomului r a intarit ideea ca integrarea are mai multe avantaje pentru celula decat pentru virus. Ca rezultat probabil al presiunii gazdei, unele retrovirusuri endogene s-au pierdut in cele din urma cu o rata de declin care difera intre descendenta mamiferelor si este deosebit de rapida la om [28]. Discutie si concluzie

Este confirmat de cercetarile publicate, ca efectul in vitro al unor vaccinuri ARNm COVID legat de transcriptia inversa intracelulara in linia celulara hepatica umana. Deoarece aceasta cercetare ofera informatii intr-un timp fereastră de numai 6-48 de ore si este relevant si de observat. Modelul de persistenta in timpul mai multor timp al acestei activitati (3-6-12-24-48 luni si mai mult). Acest lucru face posibila completarea profilului de siguranta al inductorilor de proteine spike prin M-rna de origine exogena. Potrivit autorului in aceasta lucrare, se impune verificarea pe teren a profilului toxicologic complex in timpul si timpul efectiv de 5-10 ani si investigarea profunda a entitatii prin metode cantitative a activitatii de transcriptie in timp.

Referinte

Oricat de repetitiv am fost in aceasta privinta, nu exista nimic nou sub soare cand vine vorba de mituri, dezinformare si dezinformare impotriva vaccinurilor, iar asta se aplica vaccinurilor impotriva COVID-19. Daca oficialii si mesagerii din domeniul sanatatii publice ar fi acordat mai multa atentie tacticile si tropii miscarii antivaccin, inclusiv teoria sa centrala a conspiratiei, poate ca ar fi fost mai pregatiti pentru atacul de dezinformare antivaccin care a fost dezlantuit pe masura ce vaccinurile cu ARNm COVID-19 erau supuse unor teste clinice si cand au fost in cele din urma aprobate initial in conformitate cu o autorizatie de utilizare de urgenta (EUA) aproape de sfarsitul anului 2020. Nu au facut-o, si iata-ne, motiv pentru care, dupa ce am vazut-o de mai multe ori anul trecut, ma confrunt cu revenirea razbunarii minciunii antivaccinice. ca vaccinurile COVID-19 pe baza de ARNm iti altereaza permanent ADN-ul (nu fac, nici nu hack software-ul vietii, nici nu sunt cu adevarat terapie genetica) de data aceasta de la Jessica Rose, care este afiliata cu J institutul antivaccin al lui ames Lyons-weiler cu numele umil de Institutul pentru Cunoastere Pura si Aplicata (IPAK). Din pacate, sambata am vazut aceasta minciuna zombie

reinviata din nou sub forma unui articol pe Substack (unde merg toti cei care au fost interzis de pe Twitter, Facebook, YouTube etc.) de Rose intitulat Se incorporeaza in ADN-ul uman. Si probabil ca incurca embriogeneza, subtitrat, Aceste produse injectabile covid-1984 sunt arme biologice perfecte fie prin proiect, fie accidental. Cui ii pasa care. Rezultatul este acelasi. Inca o data la incalcare, cred! Presupun ca, in timp ce sunt aici, ar trebui sa fac legatura cu cele doua studii publicate saptamana trecuta si citate de Rose in Substack-ul ei pentru a-si sustine afirmatiile absurde conform carora (1) descoperirea unei secvente scurte de nucleotide in secventa de ARNm a proteinei spike folosita in vaccinul Moderna este zguduita. dovezi ca SARS-CoV-2 a fost proiectat si ca ipoteza scurgerii de laborator pentru SARS-CoV-2 este adevarata si (2) ca SARS-CoV-2 iti altereaza permanent ADN-ul, fiind transcris invers si integrat in ADN-ul in cromozomii primitorului sau. Sa spunem doar ca Nici studiul citat de Rose de la Universitatea Lund din Suedia despre presupusa transcriere inversa a vaccinului pe baza de ARNm Pfizer/BIONTECH in ADN-ul celulelor umane, nici studiul lui Ambati si colab. despre omologia MSH3 nu sustin aceste afirmatii isterice.

Inainte de a continua, sa reiteram doar ca ideea ca vaccinurile va pot altera ADN-ul in mod permanent nu este noua pentru vaccinurile COVID-19 pe baza de ARNm, desi natura acestor vaccinuri face ca aceasta afirmatie sa fie mai usor de vandut de catre antivaxxers ca fiind plauzibila celor care nu familiarizat cu biologia moleculara. Intr-adevar, daca te uiti cu atentie la ea, afirmatia ca vaccinurile iti schimba cumva ADN-ul dateaza chiar inainte ca oamenii de stiinta sa inteleaga ADN-ul ca baza a ereditatii, asa cum este ilustrat, de exemplu, de acest faimos Vaca- Pock din 1802 de satiristul James Gillray despre vaccinul impotriva variolei:

Cititorii intelepti vor observa cat de mult o meme care se desfasura cu aproximativ un an in urma despre vaccinurile ARNm este foarte multa parte cu acest desen animat de 220 de ani:

In mod similar, ideea ca un virus proiectat, fie eliberat intentionat sau scurtat accidental dintr-un laborator, a provocat pandemia este aceeasi teorie a conspiratiei care apare in timpul fiecarei epidemii si pandemii, de la diferite pandemii de gripa la SIDA la Ebola.

Desigur, in era biologiei moleculare si geneticii sofisticate, antivaxxerii pot gasi intotdeauna un caz special care pare sa arate ca imposibilul este de fapt

posibil, iar Jessica Rose doar continua in aceasta traditie antivax de a folosi gresit stiinta, asa cum voi incerca. pentru a explica. Dogma centrala a biologiei moleculare sau: De ce vaccinurile ARNm nu altereaza ADN-ul tau

Inainte de a discuta cele doua studii si afirmatiile facute despre ele nu doar de catre Jessica Rose, ci si de un numar de antivaxxers, sa aruncam o privire asupra biologiei de baza si a biologiei moleculare, astfel incat sa intelegeti de ce afirmatiile ei sunt atat de peste masura. Imi dau seama ca am mai facut asta, dar a trecut ceva timp; asa ca, in loc sa includ doar link-uri catre discutiile mele anterioare, voi include o scurta explicatie a ceva din Biology 101, astfel incat sa fim toti pe aceeasi pagina. Daca stiti toate acestea, probabil ca puteti sari la urmatorul sectiunea. Daca nu, sa continuam. Vaccinurile cu ARNm se bazeaza pe dogma centrala a biologiei moleculare. Dupa cum am spus de multe ori inainte, intotdeauna am urat folosirea cuvintului dogma asociat stiintei, dar nu mai putin un luminator decat Francis Crick a declarat-o pentru prima data in 1958 si a fost reformulat de-a lungul anilor in diferite moduri.

Poate ca versiunea mea preferata a dogmei centrale a fost afirmata succint de Marshall Nirenberg in 1958 si de atunci a fost parafrazata in mod obisnuit pentru a spune: ADN-ul face ARN-ul face proteine, care a rezumat aproape toata biologia moleculara in cinci cuvinte. (De ce am folosit timpul trecut intr-un moment.) In orice caz, in scopul intelegerii elementelor de baza ale vaccinurilor ARN, aceasta este secventa principala pe care trebuie sa o intelegeti. Este adevarat, desigur, ca ADN-ul se reproduce dintr-un sablon ADN si are ca rezultat un molecula dublu catenara care este foarte stabila, deoarece are secvente complementare care se leaga strans intre ele intr-o maniera specifica secventei. Acest sablon ADN este desfasurat de enzime care folosesc sablonul pentru a produce ARN, care este monocatenar. cand este folosit pentru a codifica o proteina numita ARN mesager sau ARNm este apoi folosit de un ribozom pentru a face proteine din aminoacizi. Din nou, pentru a spune simplu, fiecare nucleotida este egala cu o litera a codului; fiecare secventa de trei nucleotide (codon) este egala cu un cuvint care se traduce printr-un aminoacid. Avand in vedere ca exista patru nucleotide, exista 64 de codoni posibili. Deoarece exista doar 20 de aminoacizi, asta inseamna ca majoritatea aminoacizilor sunt codificati de mai mult de o combinatie de nucleotide sau de mai mult de un codon; adica, codul genetic este

redundant. Desigur, așa cum este cazul în aproape orice în biologie, este mai complicat decât atât, așa cum arată aceste diagrame:

Există mai multe complicații la această schemă aparent simplă, desigur. ARNm nu începe întotdeauna complet format. Adesea este făcut ca o moleculă precursoră mai lungă, din care părți sunt despicate de enzime, pentru a produce secvența finală de ARNm înainte de ARNm. Molecula este folosită ca șablon pentru a produce proteine. Există, de asemenea, alte complexități care depășesc dogma centrală, cum ar fi retrovirusurile, care produc ADN folosind șabloane ARN și microARN, care poate regla expresia genelor prin legarea la secvențe specifice de pe ARNm și blocarea transcrierii și/sau inducerea defalcării moleculei de ARNm, de exemplu. Nu trebuie să cunoașteți cu adevărat detaliile sangeroase ale acestor procese sau altele, cu excepția retrovirusurilor, a caror capacitate de a inversa fluxul de informații, astfel încât să vorbim, prin transcrierea ADN-ului dintr-un șablon de ARN folosind o enzimă cunoscută sub numele de transcriptază inversă va fi foarte relevantă pentru discuția lucrării suedeze.

HIV este retrovirusul cel mai cunoscut datorită capacității sale de a provoca SIDA. Cu excepția, vaccinurile cu ARN constau în principal din, ei bine, ARN. totul, un mesager. Nu trebuie să persista mai mult decât trebuie făcut mesajul. În soluție apoasă, moleculele de ARN se degradează rapid. Într-adevăr, instabilitatea ARN-ului este motivul pentru care experții în sănătate publică au fost îngrijorati de distribuirea vaccinurilor ARN. Atât Pfizer/BioNTech, cât și Moderna au adoptat o strategie similară în proiectarea ARNm pentru a codifica proteina spike SARS-CoV-2 cu mutații stabilizatoare adăugate pentru a bloca această proteină de suprafață într-o formă ușor de recunoscut de sistemul imunitar și, prin urmare, să o facă un antigen mai bun. Pfizer și Moderna au folosit, de asemenea, nucleozide modificate (echivalentul ARN cu nucleotidele ADN) care sunt mai stabile pentru a-și produce ARN și și-au plasat ARN-ul într-un sistem de livrare a nanoparticulelor lipidice (LNP) în care LNP-urile fuzionează cu celula. membrana pentru a furniza ARN-ul în citoplasmă. ARNm gol de tipul folosit în vaccinurile Pfizer/BioNTech și Moderna se bazează pe un mecanism foarte simplu în care LNP-urile furnizează ARNm pentru proteina de varf SARS-CoV-2 către celulele musculare, care apoi folosesc ARNm ca șablon pentru a produce varf. , care este apoi afișat pe suprafața celulei pentru a fi recunoscut de sistemul imunitar. Unele dintre vaccinuri reușesc să

ajunga la ganglionii limfatici regionali, unde incita si o reactie imuna. Acesta este o parte din motivul pentru care COVID-19. S-a constatat ca 19 vaccinuri produc fals pozitive in mamografia facuta prea devreme dupa vaccinare, provocand marirea temporara a ganglionilor limfatici de sub brat, motiv pentru care recomandarile mamografiei s-au schimbat pentru a include asteptarea de cel putin sase saptamani dupa administrarea intramusculara a COVID-19. vaccin in muschiul deltoid inainte de a fi supus mamografiei de screening. Inainte de a continua, permiteti-mi sa subliniez ca, desi SARS-CoV-2 este un virus ARN, nu este acelasi lucru cu un retrovirus si ARNm din LNP-uri nu este este acelasi lucru cu ARN-ul in retrovirusuri.

In timp ce SARS-CoV-2, ca majoritatea virusurilor bazate pe ARN, utilizeaza o enzima numita ARN polimeraza dependenta de ARN (RdRp) pentru a face copii ale genomului sau ARN dintr-un sablon ARN, retrovirusurile folosesc o enzima numita transcriptaza inversa pentru a produce un ADN. copie a informatiilor lor genetice, care apoi se pot integra in genomul uman. De aceea, pentru a produce o naratiune adecvata care sa creeze frica, antivaxxerii trebuie de obicei sa caute foarte mult experimente extrem de neobisnuite, artificiale sau cu cazuri speciale. Ghici ce? Rose le-a gasit. Temutul Cow-Pock din nou

Deci, sa vedem ce a scris Jessica Rose despre aceste studii. Mesajul ei este, fara a fi surprinzator, foarte asemanator cu cel al antivaxxerilor de acum 220 de ani:

Am inceput sa scriu acest articol ieri, dar nu una, ci doua lucrari de mare interes pentru mine au fost publicate recent si necesita disectie si diseminare. Acestea sunt intitulate: MSH3 Homology and Potential Recombination Link to SARS-CoV-2 Furin Cleavage Site si, respectiv, Transcrierea inversa intracelulara a vaccinului ARNm BNT162b2 Pfizer BioNTech COVID-19 in vitro in linia celulara a ficatului uman. Permiteti-mi sa fiu clar aici: Aceste produse injectabile COVID-19 sunt arme biologice perfecte fie prin proiectare, fie prin accident. Cui ii pasa care. Rezultatul este acelasi. In ceea ce priveste prima lucrare, Rose scrie:

Context pentru viitor: MSH3 (Muts Homolog 3) este gena care codifica o proteina care este responsabila de mentinerea stabilitatii genomului nostru si de suprimarea formarii tumorii. Aceasta proteina este proteina de reparare a nepotrivirii ADN (MMR), ceea ce inseamna ca

recunoaste si repara baza proasta. (nucleotide) insertii, deletii si incorporatii gresite care apar in mod inerent ca parte a recombinarii si replicarii ADN-ului, precum si a repararii ADN-ului. Poate m-ati auzit vorbind despre acest lucru in unele dintre prezentarile mele cu referire la lucrarea recent publicata care descrie 2 enzime caracterizate a fi inhibitate de proteina spike... am descoperit ca proteina spike se localizeaza in nucleu si inhiba repararea daunelor ADN prin impiedicarea proteinei cheie de reparare a ADN-ului BRCA1 si 53BP1 la locul de deteriorare. Aceasta lucrare mai recenta arata prezenta unui secventa lunga de 19 nucleotide (19mer) care, de fapt, contine secventa care codifica locul de clivaj al furinei proteinei spike SARS-nCoV-2.

De altfel, acest 19mer are identitate de secventa de 100% (coperta de interogare 100% si complementaritate anti-paralela de identitate potrivita 5-3) cu secvente patentate inca din 2015. (Verific linkul catre MSH3.) Aha !Exista teoria conspiratiei! (Mai multe despre asta mai tarziu.) In primul rand, totusi, voi observa doar ca aceasta este departe de prima data cand vad afirmatia ca vaccinurile COVID-19 interfereaza cumva cu repararea ADN-ului. Ultima data in jur, a fost afirmatia ca vaccinul interfereaza cumva cu un proces cunoscut sub numele de imbinare a capatului neomolog (NHEJ) si, prin urmare, ii face pe cei care il primesc mult mai susceptibili la cancer. Aceasta afirmatie a fost inselatoare. Intr-adevar, studiul a fost de foarte slaba calitate si nu a avut nicio relevanta biologica pentru riscul de cancer uman, desi a contribuit la afirmatia fascista antivax conform careia vaccinurile polueaza cumva sangele, facand sange pur nevaccinat. Deloc surprinzator, este exact lucrarea citata de Rose. In ceea ce priveste cel de-al doilea studiu, Rose. nu este mai putin... in afara bazei:

Poate si mai deranjant din punct de vedere biologic, este ceva despre care multi dintre noi am presupus ca este posibil, acum sa dovedit ca este cazul.

O alta lucrare noua (link de mai sus) confirma ca ARNm-ul Pfizer se incorporeaza in ADN-ul uman. IN CAT 6 ORE. Am detectat niveluri ridicate de BNT162b2 in celulele Huh7 si modificari ale expresiei genice ale elementului nuclear 1 (LINE-1) lung intercalate. , care este o revers transcriptaza endogena. Nu este corect. Celulele sunt celule tumorale hepatice nemuritoare si cresc la infinit daca le oferi dragoste. Sunt bune pentru a fi utilizate in teste care implica propagarea virala.LINE-1 este un revers transcriptaza pe care o purtam si cuprinde ~17% din genomul nostru! Retrotranspozonii LINE-1 sunt

neaparat activi in timpul embriogenezei sunt activi in mod aberant in tumorigeneza. Aceasta afirmatie, asa cum a fost adesea cazul, se bazeaza pe un fel de experiment care a fost facut o serie de ori inainte de a incerca sa demonstrez ca virusul ARN SARS-CoV-2 poate imita cumva un retrovirus si poate introduce secventa sa genetica in genomul uman, la fel ca HIV. De aceea voi discuta mai intai despre acest studiu. Artificial, numele tau este acest studiu

Inainte de a discuta acest studiu, sa reiteram doar ca, pentru toate avertismentele si exceptiile de la dogma centrala a biologiei moleculare, pentru marea majoritate a cazurilor din biologia celulara normala a mamiferelor, informatiile nu curg inapoi de la ARN la ADN. Una dintre aceste exceptii, HIV si alti retrovirusuri, necesita doua enzime diferite pentru a realiza acest flux inapoi de informatii genetice. Prima este reversul transcriptaza mentionata mai sus, care transcrie invers secventele de ARN in ADN, distrugand matrita de ARN in acest proces. Totusi, acest lucru nu este suficient, deoarece transcriptaza inversa nu integreaza catenele de ADN astfel produse in genomul uman. Este necesara o a doua enzima, o integreaza retrovirală. Integrezele introduc ADN-ul dublu catenar produs de transcriptaza inversa in ADN-ul cromozomial al gazdei ; Puteti vedea acest lucru ca un punct fara intoarcere, dupa care ADN-ul viral devine parte a ADN-ului gazda, o forma in care se numeste provirus si o proprietate a retrovirusurilor care le permite sa persista atat de mult in interiorul lor. gazde. Retrovirusurile nu sunt singura sursa de revers transcriptaza, dupa cum a observat Jessica Rose. Celulele de mamifere au niveluri foarte scazute de activitate a revers transcriptazei, atat de scazute incat de obicei nu sunt detectabile in circumstante normale. O sursa este telomeraza, care adauga secvente cunoscute sub numele de secvente repetate de telomere la capetele cromozomilor folosind un sablon ARN, pentru a preveni scurtarea obligatorie a cromozomilor care are loc la fiecare runda de replicare celulara. (Activitatea excesiva a telomerazei este asociata cu potentialul de replicare nelimitat al cancer.) Apoi exista LINE-1, mentionata de Rose si in centrul lucrarii. LINE reprezinta elemente nucleare intercalate lungi (LINE). Sunt ceea ce sunt cunoscuti sub denumirea de retrotranspozoni, cunoscuti si sub denumirea de elemente transpozonabile de clasa 1 sau transpozoni prin ARN intermediari. Practic, retrotranspozonii se pot copia si lipi in diferite locatii din genom facand ARN si transformand acel ARN inapoi in ADN prin transcriptie

inversa. Pentru ca este simplu, voi imprumuta o ilustrare a modului in care functioneaza de pe wikipedia:

S-ar putea sa va intrebati in mod rezonabil in acest moment ce legatura ar putea avea LINE-1 cu secventele genetice ale vaccinului care patrund cumva in genomul uman, alterandu-va astfel ADN-ul permanent. Ai fi corect sa te intrebi si probabil te-ai intreba si mai mult daca ti-as spune ca majoritatea LINE-urilor din genomul nostru sunt inactivate si nu produc nicio enzima functionala si ca prefera cu mult propriul ARN si nu transcriu invers la intamplare orice. ARN vechi. La urma urmei, retrotranspozitia (procesul) necesita ca retrotranspozonii sa se poata replica si apoi sa lipeasca noile copii in alta parte a genomului. Nu conteaza ca, asa cum subliniaza Rose, LINE-1 alcatuieste aproximativ 17 % din genomul uman. Foarte putin este activ in fiziologia normala, desi cresterea LINE-1 este asociata cu cancerul, tulburarile neuropsihiatrice si bolile retiniene. al doilea studiu citat de Rose sustine? Ce au facut anchetatorii? In primul rand, sa ne uitam la rationamentul anchetatorilor:

Un studiu recent a aratat ca ARN-urile SARS-CoV-2 pot fi transcrise invers si integrate in genomul celulelor umane [25]. Acest lucru da nastere la intrebarea daca acest lucru poate aparea si cu BNT162b2, care codifica partial SARS-CoV-2 ARN.

In datele de farmacocinetica furnizate de Pfizer Agentiei Europene a Medicamentului (EMA), biodistributia BNT162b2 a fost studiata la soareci si sobolani prin injectare intramusculara cu LNP radiomarcate si luciferaza modRNA. iar rezultatele au aratat ca ficatul si splina au fost principalele locuri de distributie, cu concentratii maxime observate la 8-48 ore dupa doza [26]. ficatul marit, vacuolare, niveluri crescute de gamma glutamil transferazei (GT) si niveluri crescute de aspartat transaminaze (AST) si fosfataza alcalina (ALP) [26]. Efectele hepatice tranzitorii induse de sistemele de eliberare a LNP au fost raportate anterior [27,28, 29,30], cu toate acestea, s-a demonstrat, de asemenea, ca LNP-ul gol fara modRNA nu introduce nicio leziune hepatica semnificativa [27]. Prin urmare, in acest studiu, ne propunem sa examinam e efectul BNT162b2 asupra unei linii celulare hepatice umane in vitro si investigati daca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN prin mecanisme endogene.

Acesta este un rationament subtire. Observ ca am discutat anterior despre studiul citat, care a implicat injectarea intravenoasa a unei cantitati mari de LNP cu un ARNm

diferit de ARNm-ul proteinei spike a vaccinului, din nou un design artificial menit sa faca determinarea. a biodistributiei LNP-urilor este posibila, avand in vedere ca intr-o injectie intramusculara marea majoritate a ARNm a ramas la locul injectarii si in ganglionii limfatici din apropiere. De asemenea, observ ca nu este o afirmatie noua ca SARS-CoV-2 in sine este transcris invers in celula infectata sa se integreze cu genomul gazdei.

Acesta este un studiu din vara trecuta pe care antivaxxerii l-au folosit anterior pentru a sustine ca, pe baza capacitatii presupuse a SARS-CoV-2 de a transcrie invers, vaccinul ar putea face acelasi lucru. sa spunem ca acest studiu a fost criticat dur in mod justificat ca nereproducibil, foarte rar si aproape sigur artefacte ale conditiilor experimentale utilizate, avand in vedere ca nu au fost utilizate controale adecvate. Pentru a-l cita din nou pe Ed Nirenberg, nu, SARS-CoV-2 nu este transcris invers intr-o masura semnificativa, in ciuda publicarii studiului in PNAS.

Obtin aceleasi vibratii din acest nou studiu. Deci, ce au facut autorii? Au luat intr-adevar celule hepatice Huh7 si le-au expus la vaccinul Pfizer/BioNTech (BNT162b2), la 200.000 de celule/godeu in placi cu 24 de godeuri. Apoi au fa asta:

Suspensia BNT162b2 a fost apoi adaugata in mediul de cultura celulara pentru a ajunge la concentratii finale de 0,5, 1,0 sau 2,0 g/mL. Celulele Huh7 au fost incubate cu sau fara BNT162b2 timp de 6, 24 si 48 de ore. Celulele au fost spalate temeinic cu PBS si recoltate prin tripsinizare si pastrate la -80 C pana la utilizare ulterioara. Dupa 48 de ore, celulele au fost recoltate. ARN-ul a fost extras pentru PCR si, in alte experimente, ADN-ul genomic a fost extras din celule. Cu toate acestea, importanta este ca segmentul de acid nucleic pentru proteina spike care a fost amplificat prin PCR a fost urmatorul:

De ce au ales primeri care au amplificat doar acest segment al genei pentru proteina spike? Eficienta PCR scade cu cat este mai lung segmentul care este amplificat, iar un segment de baza de 444 este de fapt destul de lung pentru PCR cantitativ in timp real. In orice caz, aceasta alegere inseamna ca singurul lucru care se poate spune este ca, probabil, acest segment de varf a fost transcris invers. Un alt lucru de remarcat este ca a fost folosita o concentratie foarte mare de vaccin, cantitati de micrograme pentru doar 200.000 de

celule. si in sine este foarte artificial, dar asta nu este tot ceea ce este artificial. Dupa cum subliniaza Ed Nirenberg, Huh7 a fost derivat dintr-un cancer la ficat. Deloc surprinzator, genomul Huh7 este, asa cum este cazul multor linii celulare derivate din cancer, intr-adevar dezordonat. El observa, de asemenea, ca expresia L-1 este substantial supraexprimata in cancer (adica, celulele canceroase au mult mai mult decat celulele normale). De fapt, genomul celulelor canceroase supraexprima substantial L1: <https://t.co/uDDgSrly46> L1
Expresia este direct legata de raspunsul la deteriorarea ADN-ului celulei: <https://t.co/LV9NcaQVX7> Nivelurile L1 sunt chiar propuse ca biomarker pentru screening-ul cancerului: <https://t.co/30f4JFnqYV> - Edward Nirenberg (@ENirenberg) 26 februarie 2022

Cu alte cuvinte, anchetatorii au stivuit puntea folosind o linie celulara care are un nivel ridicat de LINE-1. Daca as fi fost un evaluator colegial pentru acest studiu, le-as fi cerut anchetatorilor sa foloseasca o linie celulara mai normala din punct de vedere genomic. Nicio linie celulara care este nemuritoare se poate propaga la infinit nu are un genom normal, dar unii au genom care sunt mai putin dezordonate decat altele. Exista o serie de linii celulare respiratorii, de exemplu, care ar putea functiona, sau cum ramane cu culturile primare simple de celule endoteliale vasculare, cum ar fi HUVEC-urile (celule endoteliale ale venei ombilicale umane)? De ce au folosit doar o singura linie celulara? In general, daca vedeti o lucrare care foloseste doar o singura linie celulara, fiti foarte, foarte sceptici, nu doar pentru COVID-19, ci si pentru orice studii stiintifice de baza. Deci, reveniti la lucrare. Ce au descoperit autorii? Da, ei au descoperit ca vaccinul, asa cum era de asteptat, a condus expresia ARNm in varf, ducand la niveluri ridicate in celule, in timp ce nu a avut un efect prea mare asupra expresiei LINE-1, ajungand la concluzia ca expresia LINE-1 crescuta in comparatie cu martor a fost observata la 6 ore. cu 2,0 g/mL BNT162b2, in timp ce concentratii mai mici de BNT162b2 a scazut expresia LINE-1 in toate momentele. Daca te uiti la figura, o numesc zgomot, pentru ca nu are prea mult sens fiziologic ca concentratiile mai scazute ale vaccinului ar scadea expresia LINE-1, dar ar duce la o expresie crescuta doar la momentul de 6 ore. In mod hilar, aceasta diagrama este chiar acelasi inclus in articolul lui Rose, dar ea nu reuseste sa-si vada deficientele. In mod amuzant, autorii au folosit testele t Student cu doua cozi pentru a compara aceste diferente, care nu este testul statistic corect pentru comparatii

multiple dependente de timp si constatarea acestui rezultat este cel mai in concordanta cu zgomotul. Daca as fi fost un evaluator colegial, cu siguranta as fi evocat statisticile utilizate. Dar cum ramane cu ADN-ul transcris invers pentru spike? Da, autorii au detectat asta in ADN-ul genomic izolat din celule. Ei chiar au secventiat segmentul amplificat si au descoperit ca era aceeaasi secventa de spike vizata de primerii PCR. Checkmate, oameni de stiinta! Nu chiar, iar autorii adauga chiar cateva cuvinte de nevastuica:

In acest studiu prezentam dovezi ca vaccinul ARNm COVID-19 BNT162b2 este capabil sa intre in linia de celule hepatice umane Huh7 in vitro. ARNm BNT162b2 este transcris invers intracelular in ADN la 6 ore dupa expunerea la BNT162b2. Un posibil mecanism de transcriptie inversa este prin reversul transcriptaza endogene LINE-1, iar distributia proteinei nucleului LINE-1 este crescuta de BNT162b2. Retineti ca acest studiu cu siguranta nu a aratat ca aceasta transcriere inversa a avut vreo legatura cu LINE-1, lasand autorii sa speculeze. Ei ar fi putut prezenta dovezi ca LINE-1 a fost responsabil, poate prin eliminarea acesteia pentru a produce celule care nu o fac. sau folosind siARN care vizeaza ARNm LINE-1 pentru a-si scadea nivelul si aratand ca a blocat transcrierea inversa a spike. Ei nu au facut asta. Asa ca speculeaza, iar antivaxxerii ignora ca aceasta este o speculatie pentru a o prezenta ca un faptul ca SARS-CoV-2 este transcris invers prin activitatea transcriptazei inverse a LINE-1. In continuare:

Studiul nostru arata ca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN-ul din linia de celule hepatice Huh7, iar acest lucru poate da nastere la ingrijorarea daca ADN-ul derivat din BNT162b2 poate fi integrat in genomul gazdei si poate afecta integritatea ADN-ului genomic, care poate avea potential genotoxic. efecte secundare. In aceasta etapa, nu stim daca ADN-ul transcris invers din BNT162b2 este integrat in genomul celulei. Sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra efectul BNT162b2 asupra integritatii genomice, inclusiv secventierea intregului genom al celulelor expuse la BNT162b2, precum si tesaturile din subiecti umani care au primit vaccinarea BNT162b2. Acest lucru a dus la unele semne epice de mana:

Modelul celular pe care l-am folosit in acest studiu este o linie celulara de carcinom, cu replicare activa a ADN-ului, care difera de celulele somatice care nu se

divid. [56].Cu toate acestea, proliferarea celulara este activa si in mai multe tesuturi umane, cum ar fi maduva osoasa sau straturile bazale ale epiteliului, precum si in timpul embriogenezei si, prin urmare, este necesar sa se examineze efectul BNT162b2 asupra integritatii genomice in astfel de conditii. , retrotranspunerea eficienta a LINE-1 a fost, de asemenea, raportata in celulele nedivizoare si diferite terminal, cum ar fi neuronii umani [57,58].

Sigur, baieti, dar nu. Acesta este, asa cum am spus, doar o fluturare a mainii. Dupa cum intreaba Ed Nirenberg, de ce nu s-au oboisit sa faca experimentele ulterioare necesare pentru a determina daca aceasta secventa de ADN este de fapt integrata in genom? Daca ma gandesc bine, de ce nu au facut PCR pentru intreaga secventa de varf pentru a arata ca secventa de lungime completa a fost transcrisa invers? Sau chiar pur si simplu au facut PCR pentru diferite fragmente din secventa de spike? asta o opreste pe Rose sa mearga direct de la capatul stiintei la aceasta concluzie:

Retrotranspozoni LINE-1 sunt, de asemenea, implicati in timpul dezvoltarii embrionare timpurii. Deoarece nivelurile de expresie LINE-1 sunt semnificativ crescute, atunci ce efect are aceasta supra-expresie asupra embriogenezei? Am descoperit ca prea multa sau prea putina expresie LINE-1 a determinat dezvoltarea o oprire. Aceasta inseamna ca momentul precis si nivelul expresiei retrotranspozonului este critic pentru dezvoltarea embrionului. Am nevoie de o plimbare. Acest articol va fi actualizat.

Abia astept actualizarile lui Rose, avand in vedere cat de departe a trebuit sa ajunga pentru a gasi o ratiune pentru a face un experiment extrem de artificial care aproape sigur nu arata ca ARNm pentru varful SARS-CoV-2 folosit in COVID-19 vaccinurile sunt transcrise invers in conditii normale, cu atat mai putin integrate in genomul celulelor in care se gaseste. Banuiesc ca actualizarile ei vor fi la fel de hilar ca postarea ei initiala. Dar cum ramane cu prima studiul?Moderna si scurgerea de laborator

A doua lucrare citata de Rose se dovedeste a fi vorba despre teoriile conspiratiei scurgeri de laborator. Nu este vorba despre varianta mai plauzibila a conceptului de scurgere de laborator (dar inca foarte putin probabil in comparatie cu o origine naturala) in care un produs natural coronavirusul liliecilor a scapat cumva din laboratorul de virologie de la Wuhan, declansand astfel pandemia, ci mai degraba ideea total nebuneasca ca

SARS-CoV-2 este un coronavirus proiectat care a scapat din laborator, datorita cercetarii castigului de functionare. versiunea este o intorsatura diferita a aceleiasi idei, in special ca descoperirea unei secvente scurte de ADN dintr-o secventa mai mare brevetata de Moderna cu ani in urma, ca parte a efortului sau de cercetare a cancerului, in secventa din ARNm-ul proteinei spike folosita in vaccinul Moderna este gresita. -dovezi duk pentru ipoteza scurgerii de laborator. Sa spunem doar ca nu este. Articolul este un articol de perspectiva, ceea ce inseamna ca este practic echivalentul stiintific evaluat de colegi al unui articol de opinie. De asemenea, nu pot sa nu ma intreb cum au facut autorii sa publice asa ceva pe baza de a efectua niste cautari BLAST in baza de date Genbank, ceva practic poate face oricine cu o conexiune la Internet pentru a vedea daca secventele de nucleotide si proteine exista in toate cele raportate in baza de date. Obisnuiam sa fac cautari BLAST tot timpul si chiar am facut-o. cateva drumuri, pana la inceputul pandemiei, cand James Lyons-Weiler a incercat sa demonstreze ca exista secvente dintr-o plasmida comuna in SARS-CoV-2, demonstrand astfel ca a fost proiectata. (Sugestie: a esuat.) Editura de opinie afirma:

O caracteristica particulara a secventei de nucleotide care codifica site-ul de clivaj a furinei PRRA din proteina SARS-CoV-2 s sunt cei doi codoni CGG consecutivi ai sai. 0, in lilieci CoV 0,08, in SARS-CoV 0,19, in MERS-CoV 0,25 si in SARS-CoV-2 0,299 (9). O cautare BLAST pentru insertia de 12 nucleotide ne-a condus la o potrivire inversa de 100% intr-o secventa proprietara (SEQ ID11652, nt 2751-2733) gasita in brevetul SUA 9.587.003 dupa la 4 februarie 2016 (10) (Figura 1). Examinarea SECV ID11652 a aratat ca potrivirea se extinde dincolo de insertia de 12 nucleotide la o secventa de 19 nucleotide: 5-CTACGTGCCCGCCGAGGAG-3 (nt 2733-2751 din SECV ID11652), astfel incat ARNm rezultat ar avea 33-ARN GAUGCACGGGCGGCUCCUC-5, sau echivalent 5- CU CCU CGG CGG GCA CGU AG-3 (nucleotidele 23547-23565 din genomul SARS-CoV-2, in care cei patru codoni indrazneti produc PRRA, aminoacizii 681684 din spike protein). Acest lucru este foarte rar in baza de date NCBI BLAST. Corelatia dintre aceasta secventa SARS-CoV-2 si complementul invers al unei secvente de ARNm proprietare este de origine incerta. Analiza biostatistica conventionala indica faptul ca probabilitatea ca aceasta secventa sa fie aleatorie prezent intr-un genom viral de 30.000 de nucleotide este de 3,21 10⁻¹¹ (Figura 2). Uau. Suna al naibii da, nu-i

asa?

Desigur, cei care urmaresc diverse ipoteze de scurgere de laborator pentru originea SARS-CoV-2 vor recunoaste imediat referinta la locul de scindare a furinei. O caracteristica interesanta a proteinei spike SARS-CoV-2 este ca este formata din doua subunitati. si, intre aceste doua subunitati, S1 si S2, se afla un loc in care o proteina umana numita furina scindeaza proteina, rezultand cele doua subunitati functionale. De fapt, s-ar putea chiar sa recunoasteti afirmatia ca cei doi codoni CGG succesivi, codifica doi reziduurile de arginina din locul de scindare a furinei, este o utilizare rara a codonilor. Sa spunem doar ca, in ceea ce priveste pandemia, acesta este un vechi fragment al conspiratiei SARS-CoV-2 care dateaza de la inceputul pandemiei si popularizat de catre Nicholas Wade, un scriitor de stiinta devenit teoretician al conspiratiei despre COVID-19. In plus, termenul prezent aleatoriu intr-un genom viral de 30 kb face o multime de lucruri grele, in principal pentru ca nimeni nu spune ca este intamplator. Cred ca autorii acele coronavirusuri beta (dintre care SARS-CoV -2 este unul) sunt alcatuite din secvente aleatorii care nu au legatura intre ele?

Bineinteles ca nu! Sunt foarte inrudite. Intr-adevar, s-a subliniat cat de nefondat este argumentul probabilitatii:

Lawrence Young, Ph.D., un virolog la Universitatea din Warwick, a spus ca a fost interesant, dar probabil ca nu suficient de semnificativ pentru a sugera ca virusul a fost manipulat intr-un laborator. Vorbim despre o piesa foarte, foarte, foarte mica facuta. pana la 19 nucleotide. Deci nu inseamna prea mult sa fiu sincer, daca faci aceste tipuri de cautari poti gasi intotdeauna potriviri. Uneori aceste lucruri se intampla intamplator, alteori este rezultatul evolutiei convergente (cand organismele evolueaza independent pentru a avea trasaturi similare pentru a se adapta la mediul lor). Este o observatie ciudata, dar nu as numi-o o arma fumegatoare pentru ca este prea mica. Nu ne duce mai departe cu dezbaterea daca COVID a fost conceput. Simon Clarke, Ph.D., microbiolog la Universitatea Reading, a pus la indoiala statisticile de unul din trei trilioane, spunand: Poate exista doar un anumit numar de [combinatii genetice in] locurile de clivaj a furinei. Ele functioneaza ca un lacat si o cheie in celula, iar cele doua se potrivesc doar intr-un numar limitat de combinatii. Deci, este o coincidenta interesanta, dar aceasta este cu siguranta in intregime coincidenta.

Daca esti un teoretician al conspiratiei, desigur, nu

exista o coincidenta, cel puțin dacă este vorba despre ceva ce vrei să crezi că este adevărat. În orice caz, acest lucru este exact corect. Argumentul greșit de făcut este cum o astfel de secvență de 19 nucleotide ar apărea aleatoriu într-un genom viral. Trebuie să luați în considerare funcția, care limitează foarte mult secvențele pe care le puteți găsi, plus cât de scurtă este această secvență, ceea ce face mult mai probabil să apară într-adevăr. întâmplător. După cum am discutat înainte, se dovedește că o secvență CGGCGG nu este chiar atât de neobișnuită. A fost găsită în alte coronavirusuri, de exemplu, unele izolate de coronavirus MERS. alte coronavirusuri, așa cum s-a discutat în acest articol recent de recenzie. Deși mai puțin frecvente, locurile de scindare a furinei nu sunt atât de neobișnuite în cazul coronavirusurilor încât să constituie un fel de dovadă puternică a manipularii în laborator.

În plus, există mecanisme naturale cunoscute prin care o astfel de secvență ar fi putut apărea, așa cum s-a discutat pe larg pe Twitter și în alta parte. Dar cum rămâne cu acea secvență de 19 nucleotide? este o întorsătură destul de interesantă la aceleași afirmații vechi despre site-ul de scindare a furinei SARS-CoV-2, deoarece nu l-am văzut până acum. În acest caz, autorii susțin că această secvență de 19 nucleotide găsită în MSH3, o reparatie a ADN-ului gena, este aceeași secvență brevetată de Moderna în urma cu șapte ani și găsită în locul de clivaj al furinei din secvența de varf folosită în vaccinul Moderna, cu implicația că SARS-CoV-2 a fost proiectat:

Secvența proprietară SEQ ID11652, citită în direcția înainte, codifică o potrivire de 100% aminoacizi cu omologul 3 al mutului S uman (MSH3) (9). MSH3 este o proteină de reparare a nepotrivirii ADN (parte a complexului beta Muts) (11).).SEQ ID11652 este transcris la un ARNm MSH3 care pare a fi codon optimizat pentru oameni (12). Nu am găsit secvența de 19 nucleotide CTCCTCGGCGGGCACGTAG în niciun genom eucariotic sau viral, cu excepția SARS-CoV-2 cu acoperire și identitate de 100%. în baza de date BLAST (Tabelele suplimentare 13). O afirmație pe care autorii o fac explicită:

Absența CTCCTCGGCGGGCACGTAG din orice genom eucariotic sau viral din baza de date BLAST face ca recombinația într-o gazdă intermediară să fie o explicație puțin probabilă pentru prezența sa în SARS-CoV-2. Ergo, această secvență trebuie să fi fost proiectată. Adăugați la asta brevetul Moderna. și săh-mat, nu? Nu atât de mult. În

primul rand, aceasta secventa este complementul invers al secventei gasite pe locul de clivaj a furinei. Ce inseamna asta? Este pe catena opusa, catena care nu codifica proteina. Autorii fac multe semne de mana pentru a incerca sa explice acest lucru, in principal sustinand ca celulele co-transfectate cu un virus asemanator SARS care exprima RdRp s-ar putea atasa la aceasta secventa de 19 nucleotide (15) si ar permite integrarea unui fragment din negativul, catena in genomul viral, inclusiv FCS, in ciuda faptului ca se afla pe catena opusa cadrului deschis de citire, RdRp fiind ARN polimeraza dependenta de ARNza mentionata la inceputul acestei postari. Poate, dar acest lucru mi se pare mai degraba ca o incercare de a val a in felul criticii foarte substantiale ca o secventa care nu este catena care codifica proteina reala.

Doar pentru naiba, am facut si eu cateva cautari BLAST si, dupa ce am facut cateva dintre ele, am ajuns la concluzia ca acest rezultat nu a fost usor de gasit. A trebuit sa caut secventa brevetata de Moderna versus SARS-CoV-2 cu cel mai liber parametrii care au permis cel mai mic grad de similitudine; altfel nu au existat potriviri, in mare parte pentru ca parametrii mai stricti gasesc doar secvente mai lungi de asemanare a secventei. De aceea acum banuiesc mai degraba ca anchetatorii au cautat secventa pentru SARS-CoV-2 in comparatie cu fiecare secventa brevetata vreodata de Moderna si cel mai bine au putut veni. a fost aceasta potrivire scurta de 19 aminoacizi, dupa care, desi a fost complementul invers si nici macar pe firul care codifica proteina, a inceput sa caute alte brevete Moderna pentru acelasi 19mer si a mai gasit cateva rezultate. si mai sigur ca acest lucru este intamplator sunt observatiile ulterioare ale lui Rose:

Cel mai deranjant, insa, este ca HZ246785.1 a fost brevetat acum 7 ani de MODERNA THERAPEUTICS (2015) si mai recent de ModernaTX Inc (2017/2018).

Alte brevete pentru acelasi 19mer au fost depuse de CAMBIA (2015) si CureVac AG (2021). O versiune mai scurta cu 89% interogare si 100% identitate potrivita a fost gasita in brevetele depuse de Monsanto Technology LLC (2016) si Metanomics GmbH (2015). .Notand doar cateva nume cunoscute aici. Nu a facut nicio afirmatie. Apoi, din fericire, bioinformaticianul Moreno Colaiacovo a oferit o explicatie lunga, datand din decembrie, de ce nu este nimic de vazut aici; asa ca voi cita scurta lui discutie in intregime:

In primul rand, secventa de nucleotide este intr-adevar acolo. Este situata in secventa 11652 din brevetul US

9587003, pozitia 2733-2751 (casina inversa). ID-ul Genbank este KH664781.2/<https://t.co/JKr4Mt05ip> Moreno Colaiacovo (@emmecola) 8 decembrie 2021

Secventa 11652 este adnotata ca fiind artificiala, totusi, daca o analizam folosind blastx, gasim o potrivire aproape perfecta pe lungime completa cu NP_002430.3 (MSH3), care este o proteina umana implicata in repararea ADN-ului. In mod clar, are sens, deoarece brevetul se ocupa de terapia cancerului.
4/ pic.twitter.com/xAXh4zdZ21 Moreno Colaiacovo (@emmecola) 8 decembrie 2021

In concluzie, in ciuda numelui Moderna, aceasta secventa nu are nimic de-a face cu locurile de clivaj a furinei, vaccinurile sau coronavirusurile. Este doar o molecula de ARN care codifica o proteina umana care, intamplator, are o scurta intindere de nucleotide identice cu SARS-CoV-2. Moreno Colaiacovo (@emmecola) 8 decembrie 2021

Cand a fost contestat, Colaiacovo a remarcat:

Si totusi se poate intampla..Iata secventa intr-o transcriere de pasare<https://t.co/psYcV6da1J> Moreno Colaiacovo (@emmecola) 23 februarie 2022

Dar acesta este ideea.. Gasesti acea secventa la multe alte specii si o gasesti si intr-un brevet Moderna. Este o secventa destul de scurta si o gasesti in mai multe locuri. Sunt de acord ca este o coincidenta izbitoare, dar este o secventa slaba. dovezi pentru sustinerea unei legaturi intre cei doi.. Moreno Colaiacovo (@emmecola) 23 februarie 2022

Si:

19-nt este identic doar in brevetul Moderna. In MSH3 uman, doar 13 nt sunt identice.
In afara acelu segment (20 nt in amonte si in aval), practic nu exista nicio similitudine in ambele versiuni ale transcriptiei MSH3. Moreno Colaiacovo (@emmecola) 26 februarie 2022

Ganditi-va la asta in acest fel. Oricine a gasit initial aceasta secventa de 19 nucleotide a muncit mult pentru a o gasi. Cu toate acestea, acesta este cel mai bun lucru pe care l-au putut gasi ca dovada slam dunk ca SARS-CoV-2 a fost conceput de Moderna, pana la punctul in care trebuie sa faca contorsionari serioase sa faca o intindere atat de scurta sa para nefasta? Un alt mod de a

ne ganditi la asta este cat de putin probabil este ca acest 19-mer partajat sa fie dovada unui fel de inginerie sau despre care Moderna stia SARS in 2016. Ganditi-va din nou la cat de putin probabil ar fi scenariul necesar implicit: cumva, in timpul unui experiment, celulele transfectate cu secventa din brevet au fost infectate cu un virus asemanator SARS si apoi a avut loc un eveniment de recombinare care a dus la SARS-CoV-2 cu un situs de clivaj furin care contine acea secventa - si nici macar pe catena sa codificatoare, ci pe catena sa complement inversa!

Se ajunge la niveluri de improbabilitate ale homeopatiei. Tot ce este vechi este din nou nou

Dupa cum imi place sa spun, in Antivaxland, totul vechi este din nou nou in epoca COVID-19. Cu toate acestea, pe masura ce pandemia se macina, intrand in al treilea an, chiar si tot ce era vechi, care era din nou nou cand a lovit COVID-19, devine vechi. .Ideea ca vaccinurile COVID-19 iti altereaza permanent ADN-ul a dat nastere acum o serie de variante daca imi scuzati folosirea termenului . La fel si versiunea ipotezei scurgerii de laborator care afirma ca SARS-CoV-2 a fost cumva proiectat, aceasta varianta adaugand o teorie a conspiratiei care implica faptul ca unul dintre producatorii primelor vaccinuri de succes COVID-19 trebuie sa fi cunoscut cumva secventa SARS-CoV-2 cu aproape patru ani inainte de pandemie. .Ceea ce Jessica Rose promoveaza, ajutata si incurajata de aceste studii ingrozitoare publicate in reviste de alimentatie de jos, pur si simplu ajuta la raspandirea variantelor acestor doua teorii ale conspiratiei.
Biologie Moleculara Share

Cercetare care studiaza biologia moleculara a virusului sau gazdei

Aceasta postare este prezentata de partenerul nostru media The New Agora

Vezi articolul original aici.thefreethoughtproject.com

De cand vaccinul Pfizer-BioNTech a fost aprobat pentru prima data in conformitate cu autorizatia de utilizare de urgenta a FDA pe 11 decembrie 2020, lumii s-a spus ca tehnologia ARNm utilizata in vaccin nu se va integra in sau modifica ADN-ul celor care l-au luat. au fost multiple verificari ale faptelor ale acestei afirmatii in mai multe magazine principale, cum ar fi Reuters, Factcheck.org si altele. Multi dintre ei si-au propus sa dezmenti un studiu pre-tiparit al Institutului de

Tehnologie din Massachusetts (MIT) care a afirmat ca Noul coronavirus ar putea modifica ADN-ul uman, dar a fost interpretat gresit online de oameni care au sustinut ca vaccinurile au modificat ADN-ul. Problema a devenit foarte controversata, deoarece acest studiu nu a fost revizuit de catre colegi si nu a spus nimic despre vaccinul real. A fost un caz usor de facut de catre verificatorii faptului, deoarece autorii nu si-au propus niciodata sa studieze vaccinurile in primul rand. Acum, totusi, totul s-a schimbat odata cu publicarea unui nou studiu din Suedia, in care autorii studiului sustin ca au gasit acest lucru. proces ry.

Studiul, intitulat Transcriptia inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 in vitro in linia celulara a ficatului uman, nu este o pre-tiparire si a fost revizuit de colegi si a publicat Current Issues in Molecular Biology 44, nr.3. a subliniat ca acesta este primul studiu in vitro privind efectul vaccinului ARNm COVID-19 BNT162b2 asupra liniei de celule hepatice umane.

Potrivit cercetatorilor, studiile preclinice ale vaccinului ARNm COVID-19 BNT162b2, dezvoltat de Pfizer si BioNTech, au aratat efecte hepatice reversibile la animalele care au primit injectia cu BNT162b2. In plus, un studiu recent a aratat ca ARN-ul SARS-CoV-2 poate fi invers. -transcris si integrat in genomul celulelor umane. In acest studiu, am investigat efectul BNT162b2 asupra liniei de celule hepatice umane Huh7 in vitro.

Oamenii de stiinta au expus celulele hepatice Huh7, donate de la un japonez, la BNT162b2 (vaccinul Pfizer) si, ulterior, au efectuat un test PCR cantitativ pe ARN-ul extras din celule. Testul PCR a fost folosit pentru a amplifica materialul ARN, astfel incat cercetatorii sa poata vedea efectul, daca este cazul, pe care l-a avut vaccinul asupra celulelor hepatice. Efectul observat a fost profund. Am detectat niveluri ridicate de BNT162b2 in celulele Huh7 si modificari in expresia genica a elementului nuclear 1 (LINE-1), care este o revers transcriptaza endogena, au scris cercetatorii. In termeni profani, vaccinul a facut ca nucleul celulelor sa exprime, intr-o abundenta anormala, o gena LINE-1 (denumita in mod obisnuit gena de menaj datorita rolurilor lor in mentinerea functiilor celulare de baza). Gena este endogena (ceea ce inseamna gasit in corpurile noastre) si transcriptaza inversa (ceea ce inseamna ca poate lua o bucata de ARN si o poate acoperi in ADN). vaccin) ARNm in ADN - si a durat doar 6 ore. In acest studiu prezentam dovezi ca vaccinul ARNm COVID-19

BNT162b2 este capabil sa intre in linia de celule hepatice umane Huh7 in vitro. ARNm-ul BNT162b2 este transcris invers intracelular in ADN-ul la 6 ore dupa expunerea la BNT162b2.

Un posibil mecanism pentru transcrierea inversa este prin reversul transcriptaza endogene LINE-1, iar distributia proteinei de nucleu a LINE-1 este crescuta de BNT162b2. au spus autorii studiului. In studiu, autorii nu trag concluzii cu privire la efectele nocive ale unui astfel de proces, dar ei avertizeaza ca poate genera ingrijorare cazuri de efecte secundare genotoxice si sugereaza mai multe studii pentru a exclude efectele potential cancerigene sau toxice. Studiul nostru arata ca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN-ul din linia de celule hepatice Huh7, iar acest lucru poate da nastere la ingrijorarea daca ADN-ul derivat din BNT162b2 poate fi integrat in genomul gazdei si poate afecta integritatea ADN-ului genomic, care poate media efecte secundare genotoxice, au avertizat cercetatorii. Ei au continuat: In aceasta etapa, nu stim daca ADN-ul transcris invers din BNT162b2 este integrat in genomul celulei. Sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra efectul BNT162b2 asupra integritatii genomice, inclusiv secventierea intregului genom a celulelor expuse la BNT162b2, precum si tesuturile de la subiecti umani care au primit vaccinarea BNT162b2.

Pentru a intelege mai bine mecanismele care stau la baza efectelor adverse legate de vaccin, sunt necesare investigatii clinice, precum si analize celulare si moleculare, au adaugat ei.

Mai jos este un videoclip foarte informativ al Dr. Mobeen Syed (DrBeen), care explica procesul mai in profunzime. Therapeutic Goods Administration (TGA) a aprobat astazi provizoriu primul vaccin COVID din Australia, vaccinul Pfizer, deschizand calea pentru ca lansarea sa sa inceapa la mijlocul pana la sfarsitul lunii februarie in randul grupurilor cu risc ridicat. Vor fi necesare doua doze, cel putin trei saptamani distanta. Vaccinul poate fi administrat persoanelor cu varsta peste 16 ani. Vaccinul Pfizer se bazeaza pe tehnologia ARNm, o modalitate de a oferi organismului instructiunile genetice de care are nevoie pentru a produce proteina cu varf de coronavirus. Ideea este sa va stimulati sistemul imunitar. pentru a crea un raspuns imunitar de protectie daca intampinati virusul SARS-CoV-2. Deoarece acesta este primul vaccin ARNm aprobat pentru oameni, unii oameni au apelat la retelele de socializare pentru a-si exprima ingrijorarea. Dar puteti dezvalui aceste patru mituri despre Vaccinurile ARNm direct din lista dvs. Mitul 1: va intra

in ADN si va schimba genomul

Genomul nostru este setul complet de instructiuni pentru a face toate moleculele de care celulele noastre au nevoie pentru a functiona. Genomul nostru este format din ADN, un tip diferit de molecula fata de ARN din vaccinurile ARNm.

In general, nu este posibil ca ARN-ul sa devina parte din genomul nostru. Mitul vaccinurilor ARNm care modifica genomurile poate sa fi aparut deoarece unele tipuri de retrovirusuri ARN, cum ar fi HIV, contin gene care produc o proteina numita reverse transcriptaza. Un retrovirus este un tip de virus care insereaza o copie a genomului sau ARN in ADN-ul unei celule gazda pe care o invadeaza, modificand prin urmare genomul acelei celule. Luand exemplul HIV, transcriptaza inversa poate converti ARN-ul HIV in ADN, astfel incat genele HIV pot intra in genomul nostru. Dar SARS-CoV-2 nu este un retrovirus si vaccinurile ARNm COVID-19 nu produc transcriptaza inversa. Ele contin doar o gena: gena pentru proteina spike virala SARS-CoV-2. Citeste mai mult: Explicativ: ce este ARN-ul? Deci, singurul mod in care ARNm-ul vaccinului COVID-19 ar putea intra in ADN-ul tau este daca ai avea ghinionul sa fii infectat exact in acelasi timp cu HIV sau un alt tip de retrovirus, iar acest virus a fost activ pentru cele cateva ore scurte in care mRNA-ul vaccinului a fost prezent in celulele tale. Momentele in care se intampla acest lucru sunt in mod disparut de mici.

Spre deosebire de ADN, ARNm-ul nu dureaza mult in celulele noastre. ARNm dureaza suficient de mult pentru a instrui celula sa produca proteina virala, dar apoi se va descompune, la fel ca toate celelalte mii de molecule de ARNm pe care celulele noastre le produc tot timpul. Mitul 2: te conecteaza la internet

Vaccinul ARNm Pfizer contine o bucata de ARNm care este acoperita intr-o picatura de lipide (grasa). Lipidele ajuta vaccinul sa intre in celulele noastre, deoarece membrana care tine celulele noastre impreuna este, de asemenea, facuta in mare parte din lipide. Vaccinul si membrana pot fuziona cu usurinta, depunand ARNm in interiorul celulei. Alte companii, care dezvoltate diferite vaccinuri ARNm, exploreaza amestecarea vaccinurilor lor cu materiale numite hidrogeluri. Hidrogelurile ar putea ajuta la dispersarea lent a vaccinului in celulele noastre. Marton Monus/AP

Bioinginerii au folosit hidrogeluri similare de multi ani in moduri diferite. De exemplu, le-au folosit pentru a

ajuta celulele stem sa supravietuiasca dupa ce au fost introduse in corpul nostru. Utilizarea hidrogelurilor pentru aceste implanturi de celule stem (si alte) a creat un mit pe care il au creat. Sunt necesare pentru implanturile electronice, care pot fi conectate la internet.

Teoreticienii conspiratiei au trecut de la implanturi la hidrogeluri la vaccinuri ARNm pe baza nicio dovada. Deoarece vaccinurile ARNm COVID de la Pfizer nu includ hidrogelurile ca componenta (si nici pe cele ale Moderna), aceasta nu este o ingrijorare. Desi aceasta nu ar fi o preocupare valabila chiar daca aceste vaccinuri au folosit hidrogeluri. Cititi mai multe: Cum functioneaza vaccinurile ARNm de la Pfizer si Moderna, de ce sunt un progres si de ce trebuie sa fie pastrate atat de reci

Mitul 3: provoaca boli autoimune

Bolile autoimune, cum ar fi artrita si scleroza multipla, sunt boli cronice (pe termen lung) in care sistemul nostru imunitar ne ataca propriile celule. Nu este complet clar de unde provine aceasta credinta, dar nu avem dovezi care sa sugereze vaccinuri cu ARNm. poate provoca boli autoimune. Faptul ca ARNm are o durata foarte scurta in interiorul celulelor noastre indica faptul ca acest lucru este foarte putin probabil, deoarece, de obicei, ai avea nevoie de un agent strain cu viata lunga pentru a declansa un raspuns autoimun cronic. In mod interesant, vaccinurile ARNm sunt acum concepute si livrate. pentru a trata bolile autoimune, cum ar fi scleroza multipla.

Cu toate acestea, acestea sunt inca intr-un stadiu incipient de dezvoltare. Mitul 4: te fac infertil

Discutiile recente pe Twitter au sugerat ca anticorpii impotriva proteinei spike SARS-CoV-2 ar putea reactiona incrucisat si, de asemenea, sa vizeze o proteina din placenta. Daca sistemul imunitar ataca placenta, asa cum spune argumentul, asta ar putea face femeile infertile. Baza acestei idei este ca proteinele cu varf de coronavirus, inclusiv cea a SARS-CoV-2, au o regiune foarte scurta de asemanare cu o proteina numita sincitin-1 gasita in placenta umana. Aceasta inseamna o scurta intindere de cinci sau sase aminoacizi. , unde trei sau patru aminoacizi sunt identici intre proteinele cu varf de coronavirus si sincitina-1. Proteinele atata timp cat proteina cu varf va impartasi intotdeauna regiuni minuscule de similitudine cu alte proteine umane. Sistemul nostru imunitar este antrenat sa ignore acest

lucru. Șansele de a face anticorpii care reacționează încrucișat cu sincitina-1 sunt foarte mici. Nu există dovezi că anticorpii împotriva vreunui coronavirus cauzează infertilitate. Dacă proteinele cu vârf de coronavirus au determinat sistemul imunitar să atace placentă, am vedea o deducere larg răspândită. Infertilitate după anotimpurile reci obișnuite, care sunt cauzate de o serie de virusi, inclusiv coronavirusuri. Este adevărat că femeile însărcinate nu au fost incluse în studiile clinice pentru vaccinul Pfizer. Excluderea acestui grup din studiile clinice este o practică standard, dar mulți au susținut că mai multe teste de vaccin COVID ar trebui să includă femeile însărcinate. Citește mai mult: Lansarea vaccinului în Australia va începe acum luna viitoare. Iată de ce vom avea nevoie

Toate tehnologiile au fost noi cândva

Dintre toate tehnologiile de vaccinare explorate împotriva COVID-19, vaccinurile ARNm s-au dovedit cele mai eficiente în reducerea incidenței bolilor severe COVID. Cu toate acestea, încă nu înțelegem pe deplin siguranța lor pe termen lung, ca și în cazul tuturor medicamentelor noi. Aprobarea TGA este valabilă doi ani și va continua să monitorizeze siguranța vaccinului atât în Australia, cât și în străinătate. Grandi și Tramontano, 2017 Grandi N.

Tramontano E. Integrarea retrovirusului endogen uman de tip W (HERV-W) și mobilizarea lor de către mașina L1: contribuție la transcriptomul uman și impactul asupra fiziopatologiei gazdei. Retrovirusurile endogene umane (HERV) sunt resturi genetice incorporate în genomul uman (~8%), ca urmare a infecțiilor retrovirale antice, printre care subgrupul HERV-W a fost investigat amănunțit. Dacă HERV-urile nu sunt exprimate în timus în timpul dezvoltării toleranței imunologice, acestea pot fi confundate cu neoantigene și, în plus, au o secvență comună omologă cu stramosii lor după ce deriva din virusuri străine, care ar putea avea ca rezultat recunoașterea epitopilor antigenici de către limfocite (mimică moleculară). Hiperexpresia HERV-W a fost dezvăluită într-o gamă largă de stări patologice, inclusiv patologii placentare, autoimune, neurologice și neuropsihiatrice; totuși, profilurile de expresie observate nu au fost conectate la nicio secvență specifică HERV-W, interzicând o corelație definită (). HERV-W a fost, de asemenea, asociat cu disimunitatea și inflamația în scleroza multiplă (SM).

Lima si colab., 2020 Lima M.

Siokas V.

Aloizou AM.Liampas I.

Mentis A.F.A.Tsouris Z.

Papadimitriou A.

Mitsias P.D.Tsatsakis A.

Bogdanos D.P.et al.Balestrieri et al., 2021 Balestrieri E. Unraveling the possible routes of SARS-COV-2 invasion into the central nervous system.

Procesul verbal A.

Petrone V.

Fanelli M.

Iannetta M.

V. Malagnino.

Iordan M.

Vitale P.

Charvet B.

Horvat B.

et al.Dovezi ale expresiei anvelopei HERV-W patogene in limfocitele T in asociere cu rezultatul respirator al pacientilor cu COVID-19. Tovo si colab., 2021 Tovo P.A.Garazzino S.

Dapra V.

Pruccoli G.

Calvi C.

Mignone F.

Alliaudi C.

Denina M.

C. Scolfaro.

Zoppo M.

et al. Finsterer, 2022 Finsterer J. SARS-CoV-2 a declansat recidiva sclerozei multiple. Michelena si colab., 2022 Michelena G.

et al.

semn de intrebare inversat Poate COVID-19 sa exacerbeze simptomele de scleroza multipla? O analiza a unei serii de cazuri. Sindromul respirator acut sever Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a fost identificat dintr-un grup de cazuri de pneumonie din Wuhan, China, si a dus la boala cu coronavirus 2019 (COVID-19), fiind diagnosticata la nivel global de mai bine de 2 ani, in timp ce strategiile globale de vaccinare sunt evidente de mai bine de un an, acum. Cu toate acestea, exista mai multe cai posibile prin care SARS-CoV-2 poate intra in sistemul nervos central (SNC), precum si imunitatea incrucisata cu mielina a fost, de asemenea, discutata (). Un studiu a dezvaluit ca proteina invelisului HERV-W a fost extrem de exprimata in leucocitele pacientilor cu COVID-19 si ar putea promova anumite patognomonice ale bolii, precum si la un alt nivel. in masura in care, ar putea fi un potential biomarker pentru un COVID-19 sever (). Un alt studiu a relevat o reglare in crestere a HERV la copiii cu COVID-19 usor sau moderat, dar o scadere a celor cu o boala severa (). Cu toate acestea, datele din literatura evidentiaza un pos exacerbaria posibila a afectiunilor neurologice in cazurile cu COVID-19 si, in special, o analiza recenta a unei serii de cazuri a concluzionat ca infectia cu SARS-CoV-2 poate afecta SM sau chiar poate provoca o recidiva ().

Zhang si colab., 2021 Zhang L.

Richards A.

Barrasa M.I. Hughes S.H. Young R.A.

Jaenisch R. ARN-ul SARS-CoV-2 transcris invers se poate integra in genomul celulelor umane cultivate si poate fi exprimat in tesuturi derivate de la pacient. Mouliou si Gourgouljanis, 2021 Mouliou D.S. Gourgouljanis K.I. COVID-19 fals pozitiv si fals negativ cazuri: strategii de prevenire si management respirator, vaccinare si alte perspective. Alden et al., 2022 Alden M.

Olofsson Falla F.

Yang D.

Barghout M.

Luan C.

Rasmussen M.

De Marinis Y. Transcrierea inversa intracelulara a vaccinului Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA BNT162b2 in vitro in linia celulara hepatica umana. Un studiu a aratat ca ARN-ul SARS-CoV-2 poate fi reverstranscris si integrat in genomul celulelor umane cultivate si poate fi exprimat in tesuturi derivate de la pacient, ceea ce sugereaza ca aceste dovezi explica adevarata pozitivitate a testelor lungi de diagnosticare in anumite cazuri (). Un alt studiu recent a constatat ca ARNm BNT162b2 este transcris invers intracelular in ADN, in vitro in linia celulara hepatica umana si acest lucru ar putea ridica ingrijorari daca ADN-ul derivat din BNT162b2 este incorporat in genomul gazdei (). Hartung si colab., 2022 Hartung H.P.Derfuss T.

Cree B.A.Sormani M.P.Selmaj K.

Se balbaie J.

Prados F.

MacManus D.

Schneble H.M.

Lambert E.

et al.Eficacitatea si siguranta temelimabului in scleroza multipla: rezultatele unui studiu randomizat de faza 2b si extensie.Temelimab (GNbAC1) este un anticorp monoclonal imunoglobulina (Ig)G4 care vizeaza proteina HERW-w; S-a dovedit ca aceasta imunoterapie nu are niciun efect asupra inflamatiei imune adaptative acute, desi a aratat indicatori radiologici preliminari ai beneficiilor anti-neurodegenerative, iar datele actuale sustin ca tratamentul pentru SM progresiva ().GeNeuro a inceput sa lucreze cu centre medicale de top din Europa si Statele Unite sa evalueze temelimab ca tratament terapeutic, atat pentru a preveni hiperactivarea sistemului imunitar la pacientii nou infectati, cat si pentru a trata sindroamele neurologice si psihiatrice severe la

pacientii cu sindrom COVID de lunga durata. Combinand faptele ca multe persoane au fost infectate cu SARS-CoV-2 si ca anumite cazuri arata pozitivitate prelungita la testul PCR, cateva au fost vaccinate impotriva COVID-19 si ca SARS-CoV-2 poate influenta evolutia bolii SM sau aparitia clinica, subliniem necesitatea ca temelimab sa fie studiat urgent in special pentru Pacienti vaccinati cu SM si nevaccinati cu COVID-19. Desi sunt necesare mai multe studii pentru a dezvalui relatia dintre COVID-19 si exacerbarile SM, dovezile actuale sugereaza o potentiala legatura, prin urmare pot fi necesare diferite scheme de tratament si doze cu temelimab. In cele din urma, subliniem necesitatea urmatorului pas dupa studiile clinice cu temelimab, sa se considere ca medicamentul va fi administrat in cazurile de SM care au fost vaccinate sau nevaccinate, precum si la cei cu sau fara antecedente de COVID-19, astfel incat potentiala eficacitate-dozare a medicamentului la pacientii cu SM ar putea fi influentata de acestea. factori. Finantare Niciunul. Declaratie de contributie a autorului CREDIT Dimitra S. Mouliou: Conceptualizare, scriere revizuire si editare.

Informatii articol Istoricul publicatiei Identificare
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103938>
Copyright 2022 Elsevier B.V. Toate drepturile rezervate. ScienceDirect Accesati acest articol pe ScienceDirect
Portofoliu de sanatate

6 aprilie 2022

Completarea CAPTCHA demonstreaza ca sunteti un om si va ofera acces temporar la proprietatea web. Ce pot face pentru a preveni acest lucru in viitor? Daca aveti o conexiune personala, ca acasa, puteti rula o scanare antivirus pe dispozitivul dvs. pentru a va asigura ca nu este infectat cu programe malware. Daca va aflati intr-o retea de birou sau partajata, puteti cere administratorului de retea sa execute o scanare in retea in cautarea dispozitivelor configurate gresit sau infectate.

TY - JOUR

T1 - Comentariu la Alden et al. Transcrierea inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 in vitro in linia celulara ficatului uman. Curr. Issues Mol. Biol. 2022, 44, 11151126

AU - Comerciant, Hamid

PY - 2022/4/11

Y1 - 2022/4/11

N2 - Transcrierea inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 a fost demonstrata recent in vitro intr-o linie de celule hepatice umane (Huh7) si a ridicat ingrijorari semnificative in mass-media cu privire la potentialul consecintelor de genotoxicitate in randul subiectilor vaccinati. Noul COVID-19 vaccinuri au fost subiect de controverse inca de la inceput, iar preocuparile cu privire la potentialul lor de a fi incorporate in genomul uman sau de a modifica ADN-ul uman au fost o preocupare majora a publicului, exploatate si de activistii anti-vaccin si au afectat in mod semnificativ absorbtia vaccinurilor. si a coroborat ezitarea vaccinului la nivel global. Acest articol explica de ce un astfel de fenomen, demonstrat recent in vitro, poate sa nu se manifeste clinic in vivo si, prin urmare, nu poate fi generalizat la populatia sanatoasa.

AB - Transcrierea inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 a fost demonstrata recent in vitro intr-o linie de celule hepatice umane (Huh7) si a ridicat ingrijorari semnificative in mass-media cu privire la potentialul consecintelor de genotoxicitate in randul subiectilor vaccinati. Noul COVID-19 vaccinuri au fost subiect de controverse inca de la inceput, iar preocuparile cu privire la potentialul lor de a fi incorporate in genomul uman sau de a modifica ADN-ul uman au fost o preocupare majora a publicului, exploatate si de activistii anti-vaccin si au afectat in mod semnificativ absorbtia vaccinurilor. si a coroborat ezitarea vaccinului la nivel global. Acest articol explica de ce un astfel de fenomen, demonstrat recent in vitro, s-ar putea sa nu se manifeste clinic in vivo si, prin urmare, nu poate fi generalizat la populatia sanatoasa.

KW - Vaccin COVID-19

KW - vaccin ARNm

KW - Pfizer BioNTech

KW - BNT162b2

KW - hepatita autoimuna

KW - hepatita colestatica

UR -

<http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85128779252&p>

artnerID=8YFLogxK

U2 - 10.3390/cimb44040113

DO - 10.3390/cimb44040113

M3 - Comentariu/dezbatere

VL - 44

SP - 1661

EP - 1663

JO - Probleme curente in biologia moleculara

JF - Probleme curente in biologia moleculara

SN - 1467-3037

IS - 4

ER -

Fotografie de fisier

Descoperirile sunt in contradictie cu afirmatia CDC ca
vaccinul nu intra niciodata in nucleu

Art Moore

Centrul de stiri WND

Spre deosebire de afirmatia CDC conform careia
vaccinurile ARNm COVID-19 nu schimba si nu
interactioneaza cu ADN-ul tau in niciun fel, un nou
studiu suedez descopera ca vaccinul lui Pfizer intra in
celulele hepatice si se transforma in ADN. Este prima
data cand cercetatorii au demonstrat in vitro sau in
interiorul unei placi Petri modul in care un vaccin ARNm
este convertit in ADN pe o linie de celule hepatice
umane, a raportat Epoch Times. Este exact ceea ce
expertii in sanatate si verificatorii de fapte au spus ca
de mai bine de un an nu ar putea avea loc. Dr. Peter
McCullough, medic internist, cardiolog si epidemiolog,
care este unul dintre cei mai importanti critici ai
vaccinurilor COVID, a spus ca descoperirile au implicatii
enorme ale modificarilor cromozomiale permanente care ar
putea conduce la un gen cu totul nou de boli cronice.

CDC ii asigura pe americani ca ARNm si proteina de varf

pe care le produce in vaccinurile COVID-19 pentru a crea un raspuns imunitar nu dureaza mult in organism. Pe site-ul sau, agentia afirma: Celulele noastre descompun ARNm si scapa de el in cateva zile dupa vaccinare. Oamenii de stiinta estimeaza ca proteina de varf, ca si alte proteine create de corpul nostru, poate ramane in organism pana la cateva saptamani.

In plus, CDC spune pe o pagina web intitulata Mituri si fapte despre vaccinurile COVID-19 ca materialul genetic furnizat de vaccinurile ARNm nu intra niciodata in nucleul celulelor tale.

Cu toate acestea, cercetatorii de la Universitatea Lund din Malmo, Suedia, au descoperit ca vaccinul ARNm intra in celulele ficatului uman si declanseaza ADN-ul celulei in nucleu pentru a creste productia de expresie a genei LINE-1 pentru a produce ARNm. Intregul proces a avut loc rapid, in termen de sase ore, a concluzionat studiul, care a fost publicat de Departamentul de Stiinte Clinice al universitatii. Pfizer nu a comentat rezultatele studiului, a raportat Epoch Times, afirmand doar ca vaccinul sau ARNm nu modifica genomul uman. Covid-ul nostru. Vaccinul 19 nu modifica secventa ADN a unei celule umane, a declarat un purtator de cuvnt al Pfizer pentru ziar intr-un e-mail. Ii prezinta organismului doar instructiunile pentru a construi imunitatea.

La inceputul acestei luni, dupa cum a raportat WND, un studiu revizuit de colegi, publicat in prestigioasa jurnala Cell de catre cercetatorii de la Universitatea Stanford, a descoperit ca proteina de varf creata de vaccinurile COVID ramane in organism mult mai mult decat se crede si la niveluri mai mari decat cele ale severului. bolnavi de COVID-19.

Cercetatorii de la Stanford au testat durata proteinei din organism timp de 60 de zile si au descoperit ca aceasta a durat cel putin atat de mult. Dr. Robert Malone, inventatorul cheie al platformei tehnologice ARNm care a fost folosita mai tarziu in vaccinurile Pfizer-BioNTech si Moderna, a descris implicatiile studiului de la Stanford drept un potential cosmar de politica publica in domeniul sanatatii intr-o analiza pe pagina sa Substack. Cercetatorii au concluzionat, de asemenea, ca proteinele cu varf exprimate pe suprafata celulelor hepatice prin vaccin ar putea viza sistemul imunitar si ar putea provoca hepatita autoimuna. Studiul a citat cazul unei femei sanatoase, in varsta de 35 de ani, care a dezvoltat hepatita autoimuna la o saptamana dupa prima doza de vaccin Pfizer COVID-19. afectiuni autoimune la indivizi

predispusi.

Citeste si:

In numarul din martie 2022 a revistei Parents PACK, am discutat despre cateva conceptii gresite comune despre stiinta si oameni de stiinta, iar in numarul din aprilie 2022, am discutat despre cateva descoperiri surprinzatoare care initial nu au fost crezute, dar care in cele din urma s-au dovedit ca ne schimba intelegerea stabilita anterior asupra stiintei. partea a III-a a acestei serii, ne vom aprofunda cateva dintre lucrurile pe care trebuie sa le cautati atunci cand evaluam afirmatiile despre un anumit studiu. interpretarea, pe ce s-a bazat si de ce nu a fost corecta. Nu. Acest studiu nu demonstreaza ca vaccinurile COVID-19 provoaca o imbunatatire dependenta de anticorpi. Studiu

Ricke DO. Doua riscuri diferite de imbunatatire dependenta de anticorpi (ADE) pentru anticorpii SARS-CoV-2. Front Immunol. 2021 Feb 24;12:640093. Scurt rezumat

Aceasta lucrare a sugerat ca vaccinurile COVID-19 care provoaca productia de anticorpi pot provoca o afectiune cunoscuta sub numele de imbunatatire dependenta de anticorpi (ADE).

Autorul a descris doua mecanisme potentiale prin care acest lucru ar putea aparea. Conceptie gresita

ADE este o afectiune in care anticorpii impotriva unui agent patogen maresc capacitatea agentului patogen de a patrunde in celule. Anticorpii se leaga de agentul patogen, dar in loc sa-l blocheze sa patrunda in celule, faciliteaza intrarea agentului patogen in celule. Aceasta conditie nu este obisnuit, dar dupa cum indica autorul, au aparut preocupari cu privire la ADE pentru alte coronavirusuri. Prin urmare, majoritatea oamenilor de stiinta monitorizau in mod critic datele pentru orice probleme potentiale pe masura ce au fost dezvoltate vaccinuri impotriva COVID-19.

Conceptia gresita legata de aceasta lucrare a fost ca oamenii au crezut ca a dovedit ca ADE poate aparea dupa primirea vaccinului COVID-19. Lucrarea nu ofera astfel de dovezi. Iata de ce:

Aceasta lucrare nu este un studiu de cercetare; este, in cel mai bun caz, un studiu de modelare. Un studiu de modelare foloseste o serie de fapte si ipoteze pentru a prezice ce s-ar putea intampla. Ca atare, prin definitie,

un studiu de modelare nu poate servi drept dovada. Intr-adevar, daca te uiti la articolul din jurnalul in care a fost publicat, *Frontiers in Immunology*, veti vedea ca este clasificat drept articol Ipoteza si Teorie. Potrivit informatiilor revistei pentru autori, articolele de ipoteza si teorie prezinta un nou argument, interpretare sau model menit sa introduca o noua ipoteza sau teorie. Desi doar acest punct este suficient pentru a confirma ca aceasta lucrare nu ofera dovezi ca vaccinurile COVID-19 cauzeaza ADE, este de remarcat si faptul ca sectiunea Metode a lucrarii contine doar cinci propozitii, iar autorul descrie analiza proteinelor online. banci si comparand secventa proteinei spike SARS-CoV-2 cu secventele altor proteine. De asemenea, sectiunea Rezultate are cinci propozitii. Intrucat articolele Ipoteza si teorie din acest jurnal nu necesita metode sau sectiuni de rezultate, aceasta lucrare a indeplinit criteriile de publicare. Cu toate acestea, pentru cineva care incearca sa discerne daca lucrarea spune ceea ce sugereaza altii, o comparatie a sectiunilor de metode si rezultate cu subtitlurile utilizate in sectiunea de discutii va dezvalui rapid ca subiectele abordate in discutie merg mult dincolo de discutarea secventelor de proteine. Si, din nou, in timp ce acest jurnal permite prezentarea unei teorii, alegerea autorului de a folosi sectiuni care sugereaza un studiu de cercetare (metode, rezultate, discutii) este oarecum inselatoare. Problema cu interpretarea

Clasificare gresita a articolului

Nu. Acest studiu nu demonstreaza ca COVID-19 sau vaccinurile cauzeaza boli severe sau ADE prin autoimunitate. Studiu

Lyons-Weiler J. Amorsarea patogenă contribuie probabil la boli grave și critice și mortalitate în COVID-19 prin autoimunitate. *J Transl Autoimmun*. 2020 Apr 9;3:100051. Scurt rezumat

Aceasta lucrare a comparat secventele de proteine de la virusul SARS-CoV-2 cu secventele de proteine la oameni și a descris unde se gasesc acestea din urma în organism. Cu aceste informații, autorul a sugerat ca cantitatea de suprapunere în unele secvente ar putea determina sistemul imunitar să atace propriile proteine, numite autoimunitate, ceea ce duce la boli mai severe. Conceptie gresita

Ca si in lucrarea Ricke, acest raport prezinta o teorie, dar nu o dovada a faptului ca se intampla ceva. In acest caz, autorul a comparat secventele de gene pentru a identifica sectiuni de proteine umane care au portiuni similare cu proteinele SARS-CoV-2 si a facut o predictie ca asemanarile ar determina raspunsuri imune impotriva propriei persoane.

Pentru a intelege de ce este putin probabil, trebuie sa cunoasteti putin despre chimia proteinelor:

In primul rand, toate proteinele sunt formate din blocuri de constructie cunoscute sub numele de aminoacizi.

Oamenii au 20 de aminoacizi utilizati in mod obisnuit si doi care sunt utilizati mai rar. Corpurile noastre au, de asemenea, zeci, daca nu sute, de mii de proteine diferite. realizati ca, cu 20 de blocuri de constructie si zeci sau sute de mii de proteine, este posibil sa apara intinderi mici (uneori chiar mari) de suprapunere.

De asemenea, proteinele de la agenti patogeni vor impartasi uneori si intinderi similare cu proteinele noastre. Ca atare, Gasirea unor segmente similare de gene nu este noua, putin probabila sau deosebit de surprinzatoare. Ar fi ca si cum ai spune ca doua persoane au acelasi numar de securitate sociala, deoarece ambele contin numarul 5. Un alt aspect al chimiei proteinelor este, de asemenea, important. structura dimensionala (3D). Odata ce sirul de aminoacizi este creat in celula, fortele chimice si fizice, cum ar fi sarcinile si formele aminoacizilor din secventa, precum si alti factori din celula mediu ular, fac ca proteina nou formata sa se plieze intr-o forma 3D.

Ca atare, chiar si o intindere destul de lunga de aminoacizi partajati nu va face ca doua proteine sa fie recunoscute automat de aceiasi anticorpi, deoarece una sau alta dintre portiunile similare pot fi ascunse in forma 3D. In cele din urma, formele proteinelor se schimba in medii diferite. , asa ca, desi poate fi interesant sa comparam in ce parti ale corpului sunt localizate aceste proteine cu intinderi similare, nu putem sti cu adevarat daca reactivitatea incrucisata ar fi o problema pur si simplu comparand secventele genelor sau chiar lucrand cu proteinele. pe banca de laborator. O analiza ca cea din aceasta lucrare poate permite sa se creeze o ipoteza interesanta, dar nu ofera dovada unei preocupari. Alte trei puncte despre aceasta lucrare merita remarcate:

Lucrarea a fost publicata in aprilie 2020, care a fost foarte devreme in timpul pandemiei. Doi ani mai tarziu, avem dovezi ample ca persoanele infectate anterior sau

vaccinate anterior nu se îmbolnăvesc mai grav. Lucrarea a fost publicată în Journal of Translational Autoimmunity. În timp ce articolele din această revistă sunt revizuite de colegi și orice revistă poate publica o lucrare puternică sau slabă, această revistă are un clasament scăzut în comparație cu multe reviste, ceea ce înseamnă că tinde să publice articole mai puțin influente. Dacă această lucrare a fost într-adevăr prezentată un caz puternic bazat pe dovezi, ar fi fost publicat într-un jurnal mai notabil, astfel încât mai mulți oameni de știință să-l vada. O privire asupra afilierei autorului și declarației de interese concurente, precum și o căutare online a numelui și locului sau de muncă indică faptul că probabil are o părținire anti-vaccin. După cum am discutat în partea I a acestei serii, oamenii de știință care încep un studiu având în vedere finalul sunt mai puțin probabil să aducă contribuții științifice semnificative. Problema cu interpretarea

Clasificare greșită a studiului și erori logice (generalizare grabită și apel la ignoranță)

Nu. Acest studiu nu demonstrează că ARN-ul din vaccinul COVID-19 modifică ADN-ul. Studiu

Alden M, Falla FO, Yang D și colab. Transcrierea inversă intracelulară a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 in vitro în ficat uman.

Probleme curente în biologia moleculară. 2022;44(3):1115-26. Scurt rezumat

În studiu, autorii au infectat o linie de celule hepatice umane cu versiunea Pfizer a vaccinului COVID-19. Au folosit diferite concentrații ale vaccinului și mai multe momente pentru a măsura:

Conversia ARN-ului în ADN în celule

Cantitatea unui instrument genetic numit LINE-1

Prezența secvențelor de ADN similare cu ARN-ul vaccinului în nucleeele acestor celule

Conceptie greșită

Unii au indicat această lucrare ca dovadă că vaccinurile COVID-19 modifică ADN-ul. Cu toate acestea, aceasta nu este o concluzie adecvată din această lucrare din mai multe motive:

Poate cel mai important, acest experiment a fost facut pe celule crescute intr-un laborator. Altfel spus, a fost un experiment in vitro. Experimentele in vitro se fac tot timpul si sunt importante pentru a oferi informatii si indicii cu privire la ceea ce ar putea se intampla intr-o persoana (in vivo). Cu toate acestea, pentru a trage o concluzie despre ceea ce se intampla la oameni, trebuie sa avem niste dovezi ca se intampla de fapt la oameni, nu doar ca ar putea fi posibil.

Autorii au recunoscut acest lucru cand au scris: In aceasta etapa, nu stim daca ADN-ul transcris invers din BNT162b2 este integrat in genomul celulei. Sunt necesare studii suplimentare... (p. 1122). Ei continua sa sugereze doua alternative experimentale. metode pentru a obtine mai multe informatii. Autorii au folosit o linie de celule hepatice canceroase. Acest lucru este important din doua motive; ambele au fost recunoscute de autori. In primul rand, liniile celulare canceroase se replic, in timp ce celulele noastre hepatice de obicei nu se replic. Ca atare, chiar daca ADN-ul care reprezinta ARN-ul viral a fost integrat in celula, nicio alta celule cu ADN-ul modificat nu ar fi. De asemenea, autorii au subliniat ca aceasta linie celulara s-a dovedit a avea diferente genetice si de expresie a proteinelor specifice metabolismului ARN (p. 1123). Aceasta inseamna ca ceea ce se vede in aceste celule poate sa nu fie reprezentativ pentru ceea ce s-ar intampla in -celule hepatice canceroase (sau chiar o linie diferita de celule hepatice canceroase). In al doilea rand, au masurat activitatea LINE-1. Important, LINE-1 a fost asociat cu diferite afectiuni legate de boli, inclusiv cancer.

De asemenea, sa demonstrat ca afecteaza raspunsurile imune. Din aceste motive, desi modificarile legate de LINE-1 sunt interesante, nu putem fi siguri ca efectele vor fi aceleasi intr-o linie celulara necanceroasa. De asemenea, autorii au facut acest lucru afirmand: Reglementarea exacta a activitatii LINE-1 ca raspuns la BNT162b2 merita un studiu suplimentar. (p. 1123). In cele din urma, dupa cum au subliniat autorii, s-a demonstrat ca expresia LINE-1 creste in timpul infectiilor virale, inclusiv cu virusul SARS-CoV-2. De fapt, unii oameni de stiinta au sugerat ca integrarea SARS-CoV -2 material genetic in celulele umane ar putea fi motivul pentru care unii oameni inca testeaza pozitiv prin PCR dupa ce si-au revenit dupa infectie. Cu toate acestea, este important de retinut ca ar fi necesare mai multe informatii pentru a demonstra si aceasta ipoteza. Explicatia mai probabila. este ca virusul trece printr-un ciclu incomplet de replicare, in care materialul genetic (ARN) este produs, dar particulele intregi de virus nu sunt. Problema cu

interpretarea

Eroarea logica numita generalizare grabita (Este important de remarcat, in acest caz, ca conceptia gresita nu a fost din cauza calitatii stiintei sau a mesajelor autorilor, ci mai degraba pentru ca altii au scos descoperirile din context.)

Da, acest studiu a aratat eliminarea virala. Nu, asta nu inseamna ca persoanele vaccinate sunt la fel de contagioase ca si persoanele nevaccinate.

Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ, si colab. Cinetica virusologica si serologica a infectiilor avansate ale vaccinului variantei SARS-CoV-2 Delta: un studiu de cohorta multicentric. Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):612.e1-612.e7. Scurt rezumat

Acest studiu a 218 persoane infectate cu COVID-19 a comparat starea lor de vaccinare, severitatea bolii si probele de sange. Probele de sange au fost analizate pentru virusul care provoaca COVID-19, supunandu-le la teste de reactie in lant a polimerazei (PCR). Nivelurile de anticorpi au fost masurate si in teste separate. Conceptie gresita

In centrul conceptiilor gresite despre aceasta lucrare se afla figura 1, care arata eliminarea virala in randul persoanelor vaccinate (verde) si nevaccinate (rosii). Fiecare punct de pe tabel reprezinta un subiect de studiu. Punctele sunt plasate in functie de ziua bolii (axa x) si ceva numit pragul ciclului, care este o masura a numarului de cicluri in PCR necesare pentru a detecta ARN viral (axa y).

Cu cat mai mult virus intr-o proba, cu atat ar fi nevoie de mai putine cicluri pentru a detecta ARN. Un lucru important de observat cand privim aceasta cifra este ca, spre deosebire de majoritatea numerelor de axa, cele de pe axa y care arata pragul ciclului scad in numar pe masura ce merg mai sus pe grafic. Autorii probabil au optat pentru a arata datele in acest fel, deoarece un prag de ciclu mai scazut inseamna ca o proba a avut mai mult virus, asa ca atunci cand ei pun datele, cele mai sus pe grafic reprezinta mostre cu mai mult virus in comparatie cu cele mai mici de pe grafic. Odata ce toate probele au fost reprezentate grafic, o medie a probelor a fost adaugata prin inserarea unui grafic cu linii. Pe figura, cele doua linii (comparand datele pacientului vaccinat si nevaccinat) sunt aproape in acelasi loc in primele patru sau cinci zile ale boala, dar apoi se separa, iar grupul vaccinat necesita mai

repede un numar mai mare de cicluri PCR pentru a detecta ARN viral, ceea ce inseamna ca a existat mai putin virus in acele probe. In interpretarea acestor date, unii oameni au ales sa se concentreze doar pe o valoare similara. este in primele cateva zile ale curbei si folositi-o pentru a sugera ca persoanele vaccinate au la fel de probabil sa raspandeasca virusul in comparatie cu persoanele nevaccinate.

Si, desi acest lucru poate fi cazul devreme in timpul infectiei, exista cateva consideratii suplimentare atunci cand ne gandim la aceste date:

Datele reprezinta niveluri de ARN, nu particule virale, asa ca, in timp ce mostrele pacientului au necesitat cicluri egale de PCR pentru a detecta ARN, nu putem vorbi despre contagiozitatea unei persoane, deoarece acest studiu nu ne spune cat de mult virus intreg a fost prezent in pasajele lor nazale. Acest lucru, desigur, nu inseamna ca aceste date nu sunt importante. Cu siguranta ne spun ceva ce nu stiam fara studiu, dar este important sa intelegem limitarile datelor. Studii care compara cantitatea de virus viu varsat in timpul infectiei cu cantitatea de ARN detectata prin PCR nu a aratat ca cele doua masuri sunt bine corelate. De asemenea, chiar daca aceste date s-au dovedit a fi reprezentative pentru capacitatea cuiva de a raspandi virusul, nu este adecvat sa se respinga restul curbei, care arata diferente intre persoanele vaccinate si cele nevaccinate dupa ziua a patra sau a cincea. Deci, chiar daca oamenii au fost la fel de contagiosi in primele zile de infectie, persoanele vaccinate, in general, ar fi fost contagioase pentru o perioada mai scurta. perioada de timp.

In cele din urma, doar examinarea figurii 1 respinge celelalte date din lucrare, cum ar fi faptul ca persoanele care au fost vaccinate au avut mai multe sanse sa fie asimptomatice, iar persoanele nevaccinate au avut tendinta de a fi mai grav bolnave in comparatie cu persoanele vaccinate. Problema cu interpretarea

Date de cules de cirese

Concluzie

Speram ca aceste exemple au demonstrat unele dintre modalitatile in care ar trebui examinata o lucrare. Erorile de interpretare pot proveni de la autori partinitori, lipsa de intelegere a stiintei sau a metodologiei stiintifice sau chiar decizia de a denatura in mod intentionat lucrarea. Ca atare, consumatorii de informatiile ar trebui sa ia in considerare intotdeauna

mesajele cu o atitudine intrebatoare. Acest lucru este cu atat mai necesar astazi, deoarece informatiile sunt usor de creat si chiar mai usor de partajat. Daca nu aveti timp (sau interes) in revizuirea sursei primare a informatiilor, este adesea cel mai bine este sa lasati informatiile sa moara in feedul dvs. sau in casuta dvs. de e-mail. Aceasta serie din trei parti a avut ca scop descrierea mai multor aspecte importante ale stiintei. In partea I, ne-am concentrat pe imaginea de ansamblu. In partea a II-a, am vazut ca uneori apar mari descoperiri, dar ele nu ne schimba in mod magic gandirea peste noapte. Este nevoie de timp si de o acumulare semnificativa de dovezi pentru a le confirma. Si, in aceasta luna, am vazut cateva dintre numeroasele moduri in care stiinta poate fi interpretata gresit si utilizata gresit. Daca luati doar un singur lucru din aceasta serie, speram ca veti fi ajuns sa realizati ca stiinta nu se potriveste cu usurinta intr-un sunet si, de cele mai multe ori, nu este o propunere ori sau, asa ca daca ceva suna prea simplu, probabil ca trebuie sa puneti mai multe intrebari. Resurse

Aceste instrumente pentru evaluarea informatiilor pot fi utile:

Descarcati o versiune PDF a acestui articol.

Fals. Autorii studiului au spus ca aceasta nu a fost concluzia muncii lor, care a examinat daca ARNm din vaccin ar putea fi schimbat in ADN in celulele canceroase hepatice. Un videoclip distribuit pe retelele de socializare sustine ca un studiu recent de la o universitate suedeza arata ca vaccinul Pfizer/BioNTech COVID-19 intra in nucleul celulelor umane si modifica ADN-ul unei persoane. Cu toate acestea, studiul a fost denaturat pe scara larga. Autorii studiului nu au constatat ca vaccinul are vreun efect asupra genomului si geneticii unei persoane. Cercetatorii din alte parti au spus ca studiul este denaturat. Afirmatia este facuta intr-un interviu video pe un podcast auto-descrie controversat din SUA numit Flyover Conservatives, care spune ca examineaza evenimentele prin prisma valorilor conservatoare, crestine. Invitatul, cardiologul american Peter McCullough sustine ca ... o lucrare a lui Alden si a colegilor, de la Universitatea Lund din Suedia, despre liniile de celule hepatice umane, a demonstrat ca de fapt vaccinul, codul genetic pentru proteina spike, nu ramane doar in citosol din reticulul endoplasmatic dur, de fapt intra in nucleul uman.

Iar credinta este ca este o instalare permanenta in ADN-ul uman (marca video 2min 8sec). Dr. McCullough a

fost verificat in mod repetat de alte mass-media cu privire la impartasirea de dezinformari despre COVID. El a fost dat in judecata de un fost angajator pentru ca si-a folosit numele in timp ce continua pentru a promova teorii controversate despre COVID. Studiul de la Universitatea Lund, intitulat Transcrierea inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 in vitro in linia celulara a ficatului uman, exploreaza modul in care vaccinul Pfizer/BioNTech COVID ar putea afecta celulele canceroase ale ficatului uman din cutiile Petri in conditiile de laborator. Introducerea studiului afirma ca autorii isi propun sa examineze efectul BNT162b2 (cunoscut si ca vaccinul Pfizer-BioNTech pentru COVID) asupra unei linii de celule hepatice umane in vitro si sa investigheze daca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN. prin mecanisme endogene.

Transcriptia inversa este procesul din celule prin care o enzima face o copie a ADN-ului (molecula care poarta instructiuni genetice in organismele vii) din ARN (o molecula similara care poate indeplini diverse sarcini in functia genetica obisnuita sau boli). De exemplu, HIV foloseste transcriptia inversa pentru a-si transforma ARN-ul in ADN viral. Mijloacele endogene produse intr-un organ si linie celulara se refera la celulele utilizate in mod special in scopuri de cercetare. Huh7, linia celulara utilizata in acest studiu, deriva din tesutul cancerului hepatic prelevat din un barbat japonez in 1982. Vaccinul Pfizer foloseste tehnologia ARNm mesager (ARNm). Vaccinurile ARNm determina organismul sa produca o proteina cu varf care declanseaza un raspuns imunitar, conform Centrelor pentru Controlul si Prevenirea Bolilor din SUA (CDC). Ele nu va modifica ADN-ul, au declarat in mod repetat Departamentul Australian de Sanatate si multe alte autoritati din domeniul sanatatii. Expertii subliniaza ca ARNm nu poate intra in nucleul unei celule in care este stocat ADN-ul. Afirmatii despre studiul Universitatii Lund de la publicarea sa la sfarsitul lunii februarie au fost distribuite rapid pe internet de catre organizatii, inclusiv Epoch Times si apoi amplificate pe alte site-uri. O propozitie care a fost preluata din Sectiunea 4 a studiului si distribuita in mod repetat online afirma: Studiul nostru arata ca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN-ul din linia de celule hepatice Huh7, iar acest lucru poate da nastere la ingrijorarea daca ADN-ul derivat din BNT162b2 poate fi integrat in genomul gazdei si poate afecta integritatea ADN-ului genomic, care poate avea potential efecte secundare

genotoxice.

Expresia efecte secundare genotoxice a fost evidentiata cu caractere aldine. Postarile virale omit urmatoarea propozitie, care afirma in mod explicit: In aceasta etapa, nu stim daca ADN-ul transcris invers din BNT162b2 este integrat in genomul celulei.

Dr. Rhys Parry, cercetator la Universitatea din Queensland care studiaza evolutia virala, a declarat ca studiul a fost interpretat gresit. Afirmatia facuta pe retelele sociale este falsa si denatureaza concluziile studiului, a spus el intr-un e-mail catre AAP. FactCheck. Studiul Lund nu arata ca ARNm-ul vaccinului intra deloc in nucleul uman. Arata doar ca s-a produs transcriptia inversa a ARNm.

Doi autori ai studiului Universitatii Lund, profesorul asociat Yang de Marinis si profesorul Magnus Rasmussen, au lansat, de asemenea, un intrebare si raspunsuri ca raspuns la atentia pe care munca lor a generat-o pe retelele sociale. Rezultatele au fost in multe cazuri interpretate gresit, au spus acestia. Acest studiu nu investigheaza daca vaccinul Pfizer ne modifica genomul, a confirmat de Marinis.

Profesorul Rasmussen a mai declarat: Nu exista niciun motiv pentru ca cineva sa-si schimbe decizia de a lua vaccinul pe baza acestui studiu.

Studiul a fost realizat intr-un laborator pe celule dintr-o cutie Petri, ceea ce nu este acelasi lucru cu un studiu pe subiecti umani, deoarece liniile celulare difera de celulele din organismele vii, a scris Rasmussen. Dr. Parry a mai spus ca linia celulara Huh7 este foarte diferit de celulele umane sanatoase. Huh-7 este o linie celulara nemuritoare, tumorigena, a spus el. Acesta abia este un sistem adecvat pentru a face vreo afirmatie la persoanele sanatoase.

Alti experti medicali au contestat sfera si rezultatele limitate ale studiului Lund, inclusiv utilizarea liniei celulare Huh7, intr-un interviu acordat ABC. Dr Parry a spus ca studiul pare sa arate ca ADN-ul a fost convertit din vaccin prin transcriere inversa in mostre de sistem de linie celulara de cancer hepatic, dar nu a prezentat dovezi ca acesta a patruns in nucleul celulei, asa cum sustine Dr. McCullough in videoclip. Afirmatiile false ca vaccinurile COVID modifica ADN-ul circula de ceva timp si mai multe au fost dezmintite anterior de AAP FactCheck aici, aici si aici.

Verdictul Un studiu asupra faptului ca vaccinul ARNm

Pfizer COVID-19 se poate transforma in ADN prin transcriptie inversa a fost efectuat pe celulele canceroase hepatice intr-un experiment in vitro. In timp ce studiul a gasit unele dovezi ca acest lucru ar putea avea loc, studiul nu arata schimbarea. afirmat de Peter McCullough si nu arata un proces care are loc la subiectii vii. Autorii studiului si expertii cu care a discutat AAP FactCheck spun ca cercetarea a fost inteleasa gresit si nu a investigat si nici nu a demonstrat ca vaccinul Pfizer modifica ADN-ul uman. afirmatia este inexacta.* AAP FactCheck este un membru acreditat al Retelei Internationale de Verificare a Faptelor. Pentru a fi la curent cu ultimele noastre verificari ale faptelor, urmariti-ne pe Facebook, Twitter si Instagram. Toate informatiile, textele si imaginile incluse pe site-urile AAP sunt destinate numai pentru uz personal si nu poate fi rescris, copiat, revandut sau redistribuit, incadrat, legat, partajat pe retelele de socializare sau utilizat in alt mod indiferent daca este sau nu pentru compensare de orice fel, cu exceptia cazului in care aveti permisiunea prealabila scrisa a AAP.

Pentru mai multe informatii, va rugam sa consultati termenii si conditiile noastre standard.

PREVENTIA ARNm-ului vaccinului COVID-19 este convertit in ADN si intra in nucleul celulei, astfel incat vaccinurile ne pot schimba ADN-ul mai mult in ceea ce priveste cadrul de evaluare. nu arata ca ADN-ul transcris invers intra in nucleu. De asemenea, nu a aratat ca ADN-ul a fost integrat in genomul celulei. Nesuportat: sistemul experimental utilizat in studiul Universitatii Lund este artificial. De exemplu, a folosit celule de cancer hepatic care cresc in laborator, care nu sunt reprezentative pentru celulele sanatoase sau pentru o fiinta umana, pentru a studia daca ARNm-ului vaccinului a fost transcris invers. Prin urmare, rezultatele studiului nu pot fi extrapolate la oameni. folosit ca sablon pentru a produce ADN. Este mediat de o enzima cunoscuta sub numele de transcriptaza inversa. In teorie, in timp ce ARNm din vaccinuri poate fi convertit in ADN prin transcriere inversa, nu exista dovezi stiintifice demonii aratand ca acest proces are loc la oameni sau ca duce la integrarea ADN-ului in genom.

REVENTIA COMPLETA: ARNm-ului vaccinului care se transforma in ADN si este gasit in nucleul celulei este ceva despre care Centrele pentru Controlul si Prevenirea Bolilor (CDC) au spus ca nu se va intampla.; ARNm de vaccin este incorporat in genomul nostru; Este pentru prima data cand cercetatorii au aratat in vitro sau in interiorul unei placi Petri cum un vaccin ARNm este convertit in ADN pe o

linie de celule hepatice umane si este ceea ce expertii in sanatate si verificatorii de fapte au spus ca de peste un an nu ar putea avea loc.

REVIZUIRE

Un studiu publicat de cercetatorii de la Universitatea Lund din Suedia a facut circulatia la sfarsitul lunii februarie 2022[1], multi utilizatori de retele sociale l-au impartasit ca dovada ca vaccinurile ARNm COVID-19 ne schimba ADN-ul (vezi exemple aici si aici). Articole, cum ar fi acesta publicat de Epoch Times, a raportat si el despre studiu intr-un mod similar, facand cititorii sa creada ca studiul a contrazis declaratiile facute de Centrele pentru Controlul si Prevenirea Bolilor din SUA, asa cum se vede din actiunile articolului de aici si aici. sustin ca vaccinurile ARNm COVID-19 ne schimba ADN-ul circula de la jumatatea anului 2020, asa cum a documentat aceasta analiza de feedback privind sanatatea. Iar studiul recent realizat de cercetatorii de la Universitatea Lund nu reuseste sa aduca dovezi contrare. Aceasta revizuire explica ce a raportat studiul, ce inseamna concluziile (si ce nu) si arata de ce afirmatia este inexacta si inselatoare. studiul si ceea ce a raportat studiul

Studiul, intitulat Transcriptia inversa intracelulara a vaccinului ARNm Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 in vitro in linia celulara a ficatului uman, se bazeaza pe un studiu controversat anterior al lui Zhang si colab., publicat in mai 2021 in jurnalul PNAS[2], in care oamenii de stiinta au raportat ca celulele infectate cu SARS-CoV-2 transportau copii ADN ale materialului genetic al virusului. Zhang si colab. au raportat in continuare ca prezenta acestor copii ADN in genomul celulelor a fost activata datorita actiunii unui transpozabil. element numit LINE-1, care este prezent in ADN-ul uman. Elementele transpozabile, descoperite de geneticianul Barbara McClintock, sunt cunoscute si sub denumirea de gene saritoare datorita capacitatii lor de a se muta dintr-un loc in altul in genom. Aceasta capacitate se datoreaza partial unei enzime numita transcriptaza inversa, pentru care elementul LINE-1 codifica. Transcriptaza inversa permite producerea de ADN din ARN. Prin urmare, ARN-ul viral ar putea fi, teoretic, transcris invers in ADN in prezenta inversa. Activitatea transcriptazei din LINE-1. Ceea ce a facut ca studiul lui Zhang si colab. sa fie controversat a fost faptul ca alti oameni de stiinta nu au fost capabili sa reproduca rezultatele[3]. Intr-o scrisoare catre PNAS[4],

un alt grup de oameni de stiinta a pus sub semnul intrebarii concluziile studiului realizat de Zhang si colab., evidentinand mai multe defecte ale experimentului, sugerand ca rezultatele studiului s-au datorat probabil unor artefacte experimentale mai degraba decat unui fenomen autentic. Scrisoarea a cerut prudenta in interpretarea studiului:

Avand in vedere interpretarea inadecvata a metodelor de secventiere cu randament ridicat si designul experimental necorespunzator de catre autori, cerem retinere cu privire la concluziile prezentate de studiu. Ramane putin probabil ca retrotranscriptia si integrarea genomului SARS-CoV-2 la pacienti sa aiba loc la orice frecventa notabila, sau chiar deloc.

Conflictul despre studiul lui Zhang et al. cu toate acestea, Alden si colab. de la Universitatea Lund au formulat ipoteza ca ADN-ul transcris invers in celulele infectate cu SARS-CoV-2 s-ar putea intampla si in contextul vaccinurilor ARNm. O astfel de ipoteza, asa cum au subliniat autorii, are implicatii pentru vaccin. siguranta, deoarece integrarea ADN-ului strain in genom ar putea duce la probleme precum cancerul. Nicio referire la studiul care nu a reusit sa reproduca rezultatele de la Zhang si colab. nu a fost facuta in studiul Universitatii Lund. In studiul recent, oamenii de stiinta au adaugat cantitati diferite. a vaccinului Pfizer-BioNTech COVID-19 la o cultura celulara de celule hepatice umane derivate dintr-un hepatocarcinom (cancer hepatic). Aceasta linie de celule hepatice umane este numita Huh7. Oamenii de stiinta au masurat apoi cantitatea de LINE-1 din celule si prezenta ADN-ului transcris invers corespunzator ARNm din vaccin. Ei au raportat ca celulele au continut mai mult LINE-1 dupa expunerea la ARNm si ca au fost prezente cel putin copii partiale ale ADN-ului ARNm al vaccinului. Pe baza acestor rezultate, ei au sugerat ca vaccinul ar putea afecta integritatea genomului uman, ducand la probleme de sanatate, asa cum atesta aceasta linie: Studiul nostru arata ca BNT162b2 poate fi transcris invers in ADN-ul din linia de celule hepatice Huh7, iar acest lucru poate da nastere la ingrijorarea daca ADN-ul derivat din BNT162b2 poate fi integrat in genomul gazdei si poate afecta integritatea ADN-ului genomic, care ar putea avea efecte secundare genotoxice.

Studiul nu a aratat ca ADN-ul transcris invers a intrat in nucleu; sistemul sau experimental este artificial si nu reprezentativ pentru celulele normale

Afirmatia ca studiul a aratat ca vaccinurile cu ARNm COVID-19 ne schimba ADN-ul sau intra in nucleu este inexacta si nu intelege rezultatele studiului. Spre deosebire de rapoarte precum cea din Epoch Times, studiul nu a aratat ca ARNm sau ADN-ul transcris invers intra in nucleul celulelor. Nucleul este locul unde este stocat ADN-ul unui organism. Rhys Parry, cercetator postdoctoral la Universitate din Queensland, care studiaza evolutia virala, a declarat pentru Health Feedback ca experimentul de imunofluorescenta al studiului a aratat ca LINE-1 (in rosu; nucleul este marcat cu albastru) este prezenta predominant in citoplasma celulei, iar acest lucru este cazul chiar si in absenta a vaccinului. [Vezi comentariile complete ale lui Parry de mai jos. Nota editorului: In interesul dezvaluirii complete, Parry se numara printre oamenii de stiinta care au scris scrisoarea catre PNAS mentionata mai sus.] O tehnica numita imunofluorescenta a fost folosita de cercetatori pentru a vizualiza locatia vaccinului. LINE-1 si nucleul din celule [1]. Culoarea rosie indica LINE-1, in timp ce culoarea albastra marcheaza nucleul. [Nu exista semnal crescut in regiunile care corespund nucleului atunci cand ARNm este creste Ed, de fapt, puteti vedea golurile clare in care se afla nucleul, a subliniat Parry. De aceea, nu as fi de acord ca studiul arata in mod convingator o crestere a locatiei nucleare a LINE-1. In orice caz, arata doar ca expresia LINE-1 creste in citoplasma celulelor. Doar pentru ca aveti mai multa expresie a unei proteine, nu inseamna ca distributia acelei proteine se schimba in mod fundamental, a explicat el. Mai important, studiul nu a aratat niciodata ca ADN-ul transcris invers s-a integrat in genomul celulei. [Nu exista dovezi prezentate [in studiu care sa arate] ca ARNm este integrat in genomul celulelor gazda, a spus Parry. Nu exista o secventiere de mare capacitate a liniei celulare Huh7 si nicio dovada a altor metode conventionale de detectare a ADN-ului [genomic], cum ar fi southern blot.

Intr-adevar, Alden si colab. chiar au recunoscut acelasi lucru in studiu, scriind ca In aceasta etapa, nu stim daca ADN-ul transcris invers din BNT162b2 este integrat in genomul celulei.

Alti oameni de stiinta, cum ar fi chirurgul si cercetatorul in cancer David Gorski, au subliniat probleme suplimentare cu studiul, cum ar fi faptul ca sistemul experimental utilizat de Alden si colab.

este artificiala. A implicat o linie de celule canceroase, care nu este reprezentativa pentru celulele normale. Celulele canceroase sunt, de asemenea, mai susceptibile de a supraexprima LINE-1 in comparatie cu celulele sanatoase. In plus, cantitatea de vaccin utilizata in experiment (2 micrograme/mL de vaccin la 200.000 de celule) este mult mai mare decat cantitatea pe care adultii o primesc prin vaccinare (30 de micrograme de persoana). In rezumat, contrar afirmatiilor facute de anumite institutii media si utilizatori de retele sociale, studiul cercetatorilor de la Universitatea Lund nu a aratat ca ARNm sau ADN-ul transcris invers intra in nucleu si, mai important, nu a aratat ca vaccinurile ARNm COVID-19 ne modifica ADN-ul.

Rhys Parry, cercetator postdoctoral, Universitatea din Queensland:

As spune ca stirile care acopera acest studiu in special sunt foarte inselatoare si, de asemenea, as afirma ca exista o serie de afirmatii facute de studiu care nu sunt sustinute de studiul in sine. Studiul realizat de Alden si colegii a publicat in Current Issues in Molecular Biology a sustinut ca exista transcriptie inversa a mRNA-ului Pfizer BioNTech COVID-19 in linia celulara de ficat uman, linia celulara Huh7.

In plus, exista afirmatii precum ca exista o distributie crescuta a nucleului LINE-1 ca raspuns la mRNA-ul Pfizer-BioNTech COVID-19 in linia celulara Huh7. Este incontestabil faptul ca retrotranspozizele endogene precum LINE-1 sunt exprimate in liniile celulare din afara nucleului celular si in multe sisteme in vitro. Daca introduceti ARN in sistem, acesta poate fi retrotranscris (facut in ADN) de catre retrotranspozize endogene. 4 din citoplasma, care este locul unde ar trebui sa aiba loc producerea proteinei spike din vaccinul ARNm. Cu toate acestea, dupa cum puteti vedea in aceeasi figura, nu exista un semnal crescut in regiunile care corespund nucleului atunci cand ARNm este crescut; de fapt, puteti vedea golurile clare in care se afla nucleul. Prin urmare, nu as fi de acord ca studiul arata in mod convingator o crestere a locatiei nucleare a LINE-1. In caz contrar, arata doar ca expresia LINE-1 creste in citoplasma celulele.

Doar pentru ca aveti o expresie mai mare a unei proteine, nu inseamna ca distributia acelei proteine se schimba fundamental. Ceea ce este important in raportarea acestei lucrari este ca, daca ARNm este convertit in ADN in citoplasma, nu exista niciun motiv sa credem ca ar intra apoi in nucleul dvs. si apoi se va introduce in genomul

celulei gazda. Aceasta legatura lipseste in rezultatele lucrarii, lucrarea demonstreaza doar ca este posibil ca transcriptia inversa a ARNm sa aiba loc, dar nu are loc. dovediti sau indicati unde este localizat acest ADN transcris invers. In mod important, nu exista dovezi care sa ateste ca ARNm este integrat in genomul celulelor gazda, nu exista o secventiere cu randament mare a liniei celulare HuH7, nu exista dovezi ale altora conventionale. metode de detectare a ADN-ului genomic, cum ar fi Southern blot. Cand vad rapoarte ale acestui studiu care afirma Descoperirile sunt in conflict cu afirmatia CDC ca vaccinul nu intra niciodata in nucleu, as sustine ca aceste rapoarte sunt gresite. prezinta concluziile studiului care nu a aratat niciodata categoric ca ADN-ul patrunde in nucleu.

Un studiu anterior realizat de Zhang si colab., publicat in PNAS anul trecut[2], a aratat, de asemenea, o constatare similara. Un grup de oameni de stiinta, inclusiv eu, a scris o scrisoare critica publicata in acelasi jurnal pentru a discuta interpretarea inadecvata a acestor rezultate de catre oamenii de stiinta. si sa solicite retinere cu privire la concluziile prezentate de studiu[4].Este de asemenea important de mentionat ca aceste rezultate nu au putut fi reproduse de alti cercetatori[3].REFERINTE

LinkedIn si terte parti utilizeaza module cookie esentiale si neesentiale pentru a furniza, securiza, analiza si imbunatati serviciile noastre si pentru a va afisa anunturi relevante (inclusiv anunturi profesionale si de locuri de munca) pe si in afara LinkedIn. Aflati mai multe in Politica noastra privind modulele cookie. Selectati Accept pentru consimtamant sau Respingeti pentru a refuza cookie-urile neesentiale pentru aceasta utilizare. Va puteti actualiza oricand optiunile din setari.