

Nežiaduce účinky očkovania proti SARS-CoV-2 a ich patofyziologické vysvetlenie

MUDr. Ján Lakota, CSc.

Centrum experimentálnej medicíny
SAV

Vznik trombov, príznaky

- Silné, pretrvávajúce bolesti hlavy
- Bolesti na hrudníku
- Ťažkosti pri dýchaní
- Opuch/bolest' končatiny
- Bolesti brucha
- Zmätenosť
- Poruchy videnia
- Krče

Vznik trombov, príčiny

Patofyziológia je **multifaktoriálna**:

- i) Imunologické – VITT (vakcínou indukovaná trombotická trombocytopénia)
- ii) Bolo zistené, že S1 subjednotka indukovala u makrofágov (hlodavcov) sekréciu pro zápalových cytokínov cestou aktivácie Toll Like Receptora (TLR4). TLR4 je tiež vysoko exprimovaný na trombocytoch. Väzba bakteriálneho LPS indukuje trombopéniu a akumuláciu trombocytov v pľúcach.
- iii) Pridanie S1 subjednotky ku plazme spôsobilo interakciu a modifikáciu plazmatického fibrinogénu beta a gama, complemetu 3 a protrombínu. To spôsobí zvýšenú rezistenciu voči trypsínu a prispievaku hyperkoagulačnému stavu.
- iv) Prítomnosť ACE2 receptorov v endotele ciev (dominantne arteliol a venúl) umožňuje väzbu S proteínu. To spôsobí zmenu (spomalenie) prietoku a vznik trombov. Je to spojené aj so zápalom („imunitná odpoveď“), aktiváciou komplementu a aktiváciou koagulačnej kaskády.

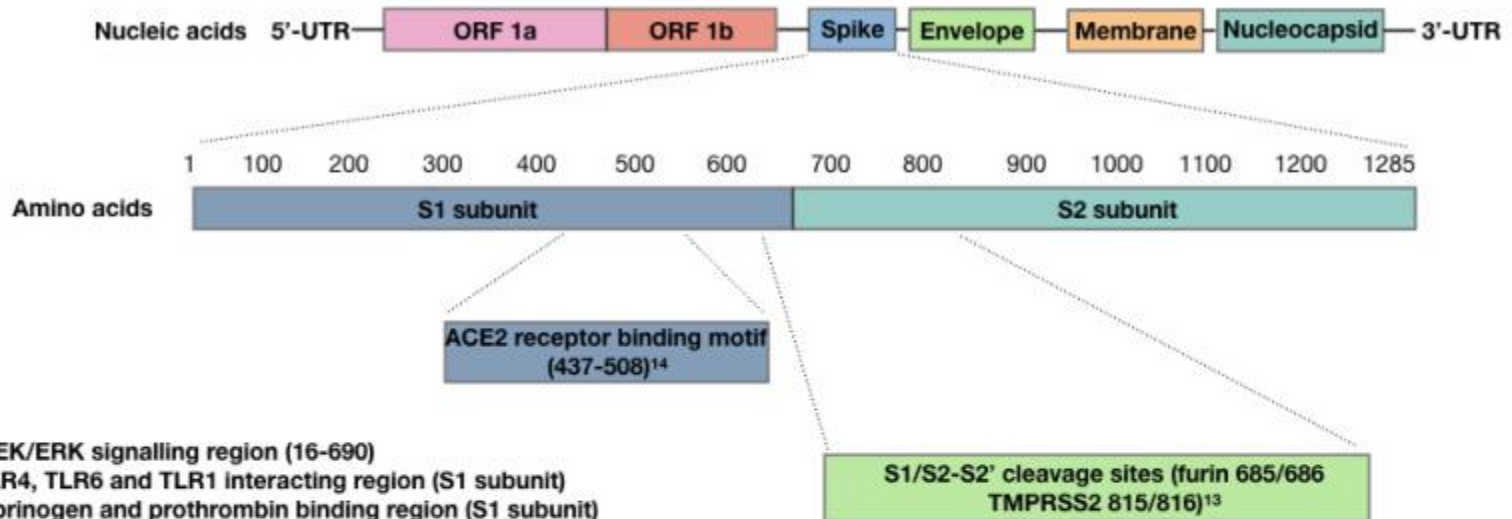
Vznik zápalu srdcového svalu, príčiny

Príčiny nie sú presne známe, ide znovu o **multifaktoriálny proces**:

- i) Prítomnosť ACE2 receptorov v endotele ciev (dominantne artériol a venúl) umožňuje väzbu S proteínu. To spôsobí zmenu (spomalenie) prietoku a vznik trombov. Je to spojené aj so zápalom („imunitná odpoveď“), aktiváciou komplementu a aktiváciou koagulačnej kaskády.
- ii) Tzv. „molecular mimicry“ Ide o krížovú imunologickú reakciu medzi S proteínom a autoantigénmi (self antigens) organizmu človeka. Zároveň sa predpokladá imunitná odpoveď voči mRNA vakcíny, porucha regulácie cytokínov.
- iii) Vznik „zápalu“ v myokarde (a perikarde) ktorý je výsledkom vyššie spomenutých procesov.
- iv) Vznik depozitov „amyloidu“ v myokarde.

Miesta v S1 subjednotke spike proteínu SARS-CoV-2 a v receptor binding domain (RBD), s potvrdenou alebo predikovanou *bioaktivitou*

(Maternal COVID-19 Vaccination and Its Potential Impact on Fetal and Neonatal Development, Vaccines 2021, 9, 1351)



- MEK/ERK signalling region (16-690)
- TLR4, TLR6 and TLR1 interacting region (S1 subunit)
- Fibrinogen and prothrombin binding region (S1 subunit)
- Toxin-like $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor binding domain (375-390)
- Glycated serum albumin binding region (S1 subunit)
- Integrin $\alpha V\beta 3$ binding region (403-405)
- Probable allergenic site (437-508)
- Predicted region interacting with heparin binding amyloid forming proteins (S1 receptor binding domain)
- LPS-binding region (near furin cleavage site)
- ICAM1-like region (280-286)
- Neurotoxin-like region (299-351)
- Superantigen-like region (661-685)
- Seven predicted sites with molecular similarity to 12 pathogenic bacterial species, 2 malarial parasites and influenza A (357-527)
- Neurophilin-1 CendR motif (682-685)

„Pathogenic priming“: Heptapeptide sharing between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and the human proteins

Covid-19 and autoimmunity Autoimmun Rev . 2020 Aug;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597.

- **SSTASAL** 40S ribosomal protein S13 subunit alpha
- **KLNDLCF** Interleukin-7
- **FLPFFSN** OTU domain-containing protein 6A
- **EIDRLNE** Protein SET
- **IGAGICA** Hepatitis A virus cellular receptor 2
- **EIDRLNE** Protein SETSIP
- **LDKYFKN** Follistatin-related protein 1
- **VSGTNGT** Lysosome-associated membrane glycoprotein 1
- **FKNLREF** Isovaleryl-CoA dehydrogenase, mitochondrial
- **LPPLTD** Maestro heat-like repeat-containing protein family member 9
- **DKVFRSS** Zinc finger protein 528
- **LVKQLSS** E3 SUMO-protein ligase PIAS1
- **VTLADAG** Non-receptor tyrosine-protein kinase TNK1
- **RRARSVAS** Amiloride-sensitive sodium channel
- **SPRRARS** Hermansky-Pudlak syndrome 1 protein
- **KVEAEVQ** EMILIN-3
- **TRFQTL** Disheveled-associated activator of morphogenesis 2
- **VYSTGSN** Neural cell adhesion molecule L1-like protein
- **GLTVLPP** FH1/FH2 domain-containing protein 3
- **SLLVNN** ATP-binding cassette sub-family A member 10
- **DEDDSEPV** Unconventional myosin-XVI
- **NASVVNI** Thyroid adenoma-associated protein
- **LIRAAEI** Unconventional myosin-XVIIIa
- **TGRLQSL** Neuron navigator 3
- **DEVROIA** Histone-lysine N-methyltransferase 2C
- **SSSGWTA** Transmembrane protein KIAA1109

Možnosť prepisu mRNA vakcíny do DNA človeka

- **Polθ reverse transcribes RNA and promotes RNA-templated DNA repair** (*Science Advances*, 2021)

Polθ sa nachádza v každej ľudskej bunke

- **Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues** (*PNAS*, 2021)

SARS-CoV-2 RNA sa môže integrovať do ľubovoľného miesta ľudského genómu

Niektoré zdroje

- SARS–CoV–2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro
- Worse Than the Disease? Reviewing Some Possible Unintended Consequences of the mRNA Vaccines Against COVID-19
- SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19
- Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues
- Polθ reverse transcribes RNA and promotes RNA-templated DNA repair
- The Safety of COVID-19 Vaccinations—We Should Rethink the Policy
- Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility
- Thrombosis formation after COVID-19 vaccination Immunological Aspects
- Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity
- Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues