

# Vrodená imunitná supresia očkovaním proti mRNA SARS-CoV-2: Úloha G-kvadrantov, exozómov a mikroRNA

Stephanie Seneff<sup>1</sup>, Greg Nigh<sup>2</sup>, Anthony M. Kyriakopoulos<sup>3</sup> a Peter A McCullough<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Vedúci výskumný pracovník, Laboratórium informatiky a umelej inteligencie, MIT, Cambridge MA USA 02139

<sup>2</sup> Naturopatický onkológ, Immersion Health, Portland, OR 97214, USA

<sup>3</sup> riaditeľ a vedúci výskumu a vývoja, Nasco AD Biotechnology Laboratory, Oddelenie výskumu a vývoja, Sachtouri 11, 18536, Pireus, Grécko

<sup>4</sup> Hlavný lekársky poradca, Nadácia Pravdy pre zdravie, Tucson, AZ USA.

Januára 21, 2022

## Abstraktný

Vakcíny mRNA SARS-CoV-2 boli uvedené na trh v reakcii na široko vnímané krízy verejného zdravia covid-19. Využitie mRNA vakcín v kontexte infekčných chorôb nemalo precedens, ale zúfalé časy si zrejme vyžadovali zúfalé opatrenia. MRNA vakcíny využívajú geneticky modifikované mRNA kódujúce spike proteíny. Tieto zmeny skrývajú mRNA pred bunkovou obranou, podporujú dlhší biologický polčas rozpadu proteínov a vyvolávajú vyššiu celkovú produkciu spike proteínu. Experimentálne aj pozorovacie dôkazy však odhaľujú veľmi odlišnú imunitnú odpoveď na vakcíny, ktorésa porovnávajú s reakciou na infekciu VÍRUSOM SARS-CoV-2. Ako ukážeme, genetické modifikácie zavedené vakcínou sú pravdepodobne zdrojom týchto diferenciálnych reakcií. V tomto dokumente uvádzame dôkazy, že očkovanie na rozdiel od prirodzenej infekcie vyvoláva hlboké poškodenie signalizácie interferónu typu I, čo má rôzne nepriaznivé dôsledky na ľudské zdravie. Vysvetľujeme mechanizmus, ktorým imunitné bunky uvoľňujú do obehu veľké množstvo exozómov obsahujúcich spike proteín spolu s kritickými mikroRNA, ktoré indukujú signálnu reakciu v bunkách prijemcu na vzdialených miestach. Identifikujeme tiež potenciálne hlboké poruchy regulačnej kontroly syntézy bielkovín a dohľadu nad rakovinou. Ukázalo sa, že tieto poruchy majú silnú súvislosť s neurodegeneratívnym ochorením, myokarditídou, imunitnou trombocytopeniou, Bellovou obrnou, ochorením pečene, zhoršenou adaptívnou imunitou, zvýšenou tumorigenézou a poškodením DNA. V databáze VAERS uvádzame dôkazy zo správ o nežiaducich udalostiach, ktoré podporujú našu hypotézu. Veríme, že komplexné hodnotenie rizika/prínosu mRNA vakcín ich vylučuje ako pozitívnych prispievateľov k verejnému zdraviu, a to aj v súvislosti s pandémiou Covid-19.

## Zavedenie

Očkovanie je snaha o využitie nepatogénneho materiálu na napodobňovanie imunologickej reakcie prirodzenej infekcie, čím sa poskytuje imunita v prípade vystavenia patogénom. Tento cieľ sa sledoval predovšetkým použitím celého organizmu aj oslabených vírusových vakcín. Fragmenty vírusu alebo ich proteínových produktov, označované ako "podjednotkové vakcíny", boli technicky náročnejšie.

[1]. V každom prípade implicitným predpokladom nasadenia akejkoľvek očkovacej kampane je, že vakcína poskytuje účinky "benígnej infekcie", aktivuje imunitný systém proti budúcej expozícii a zároveň sa zabráni zdravotným vplyvom skutočnej infekcie.

Veľká časť literatúry o tom súvisiacej s COVID-19 naznačuje, že imunitná odpoveď na očkovanie na báze mRNA je podobná naturálnej infekcii. Predtlačová štúdia zistila "vysokú imunogenicitu BNT162b2 [Pfizer]

vakcína v porovnaní s prirodzenou infekciou." Autori zistili, že existuje veľa kvalitatívnych podobností, hoci kvantitatívne differences [2]. Jhaveri (2021) naznačuje, že mRNA vakcíny robia to, čo robí infekcia vírusom: "Proteín sa produkuje a prezentuje rovnakým spôsobom ako prírodná infekcia" [3]. Americké centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC) robí prípad základom na titroch protilátok generovaných predchádzajúcou infekciou vs. očkovaním, okrem produkcie pamäťových B buniek, aby tvrdilo, že imunitná odpoveď na očkovanie je analogická s reakciou na prirodzenú infekciu [4]. Práve táto podobnosť v humorálnejreakcii i mmune na očkovanie vs prirodzená infekcia, spárovaná so skúšobnými aj pozorovacími údajmi preukazujúcimi znížené riziko infekcie po očkovaní, je dôvodom masovej očkovacej kampane.

V tomto článku skúmame vedeckú literatúru, ktorá naznačuje, že očkovanie mRNA vakcínou iniciuje súbor biologických udalostí, ktoré sa nielen líšia od udalostí vyvolaných očkovaním, ale sú v niekoľkých ohľadoch preukázateľne kontraproduktívne pre krátkodobú aj dlhodobú kompetenciu i mmune a normálnu bunkovú funkciu. Ukázalo sa, že tieto očkovania teraz znižujú kritické cesty súvisiace so sledovaním rakoviny, kontrolou infekcií a bunkovou homeostázou. Zavádzajú do tela vysoko modifikovanú genetickú materiál. Predtlač lieku MedRxiv odhalila pozoruhodný rozdiel medzi charakteristikami imunitnej odpovede na infekciu SARS-CoV-2 v porovnaní s imunitnou odpoveďou na mRNA vakcínu proti ochoreniu COVID-19 [5]. Analýza diferenciálnej génovej expresie periférnych dendritických buniek odhalila dramatickú korekciu interferónov typu I aj typu II (IFN) u pacientov s COVID-19, ale nie u očkovaných. Jedným pozoruhodným pozorovaním, ktoré urobili, bolo, že došlo k rozšíreniu cirkulujúcich krvotvorných kmeňových a progenitorových buniek (HSPC) u pacientov s COVID-19, ale toto rozšírenie po očkovaní výrazne chýbalo. Výrazná expanzia cirkulujúcich plazmablastov pozorovaná u pacientov s COVID-19 sa tiež neobjavila u očkovaných. Všetky tieto pozorovania sú vsúlade s myšlienkou, že vakcíny aktívne potláčajú signalizáciu IFN typu I, ako budeme diskutovať nižšie. V tomto dokumente sa vo veľkej miere zameriame, aj keď nie výlučne, na potlačenie IFN vyvolané očkovaním a nespočetné množstvo následných účinkov, ktoré to má na súvisiacu signálnu kaskádu.

Keďže dlhodobé predklinické skúšky a bezpečnostné skúšky fázy I boli kombinované so skúškami fázy II, potom sa spojili skúšky fázy II a III [6]; a keďže aj tie boli predčasne ukončené a placebo ramená dostávali injekcie, pozeráme sa na systém farmakosurveillancie a publikované správy o bezpečnostných signáloch. Pritom zisťujeme, že tieto dôkazy nie sú povzbudivé. Biologická odpoveď na mRNA očkovanie, ako sa v súčasnosti používa, preukázateľne nie je ako prirodzená infekcia. V tomto príspevku znázorníme tieto rozdiely a popíšeme imunologické a patologické procesy, ktoré očakávame, že sa iniciujú mRNA očkovaním. Spojíme tieto základné fyziologické účinky s reálnymi a ešte nepozorovanými chorobnosťami. Predpokladáme, že zavedenie preočkovania v širokom meradle spôsobí, že všetky tieto problémy budú len akútnejšie a bude slúžiť na ďalšie narušenie antivírusových imunitných kompetencií a vrozený dohľad nad rakovinou a ochranu globálnej populácie, ktorá je vystavená týmto opakovaným posilňovačom.

MRNA vakcíny vyrábané spoločnosťami Pfizer/BioNTech a Moderna boli vnímané ako základný aspekt nášho úsilia o kontrolu šírenia ochorenia COVID-19. Krajiny okolo globe agresívne propagujú masívne očkovacie programy s nádejou, že takéto úsilie by mohlo konečne obmedziť prebiehajúcu pandémiu a obnoviť normálnosť. Zdá sa, že vlády zdržanlivo zvažujú možnosť, že tieto injekcie by mohli spôsobiť škodu neočakávanými spôsobmi, a najmä, že takéto poškodenie by mohlo dokonca prekonať výhody dosiahnuté pri ochrane pred závažnými chorobami. Teraz je jasné, že protilátky vyvolané vakcínami vyblednú už za 3 až 10 týždňov po druhej dávke [7], takže ľuďom sa odporúča, aby v pravidelných intervaloch vyhľadali posilňovacie injekcie [8]. Ukázalo sa tiež, že rýchlo sa rozvíjajúce varianty, ako je delta a teraz kmeň Omicron, vykazujú odolnosť voči protilátkam vyvolaným vakcínami prostredníctvom mutatóvých zmien v spike proteíne [9]. Okrem toho sa ukázalo, že vakcíny nezabráňujú šíreniu choroby, ale možno len tvrdiť, že znižujú závažnosť symptómov [10]. Štúdia porovnávajúca mieru zaočkovanosti s mierou infekcie COVID-19 v 68 vstupoch COUa 294 okresoch v Spojených štátoch začiatkom septembra 2021 nenašla žiadnu koreláciu medzi týmito dvoma, čo naznačuje, že tieto vakcíny nechránia pred šírením choroby [11]. Pokiaľ ide o závažnosť symptómov, aj tento aspekt začína byť v doub, čo dokazuje vypuknutie epidémie v izraelskej nemocnici, ktorá viedla k smrti piatich plne zaočkovaných nemocničných pacientov [12]. Podobne, Brosh-

Nissimov et.al. (2021) uviedol, že 34/152 (22%) plnevacinovaných pacientov zo 17 izraelských nemocníc zomrelo na COVID-19 [13].

Rastúce dôkazy o tom, že vakcíny robia málo na kontrolu šírenia chorôb a že ich účinnosť časom klesá, spôsobujú, že je ešte dôležitejšie posúdiť, do akej miery môžu vaccine spôsobiť škodu. To, že očkovanie proti mRNA modifikovaným spike proteínom SARS-CoV-2 má biologické dopady, je nepochybné. Tu sa snažíme odlíšiť tieto vplyvy od prirodzenej infekcie a vytvoriť mechanistický rámec spájajúci tieto jedinečné biologické vplyvy s patológiami, ktoré sú teraz spojené s očkovaním. Uvedomujeme si, že príčinné súvislosti medzi biologickými účinkami iniciovanými očkovaním mRNA a nepriaznivými výsledkami neboli vo veľkej väčšine prípadov stanovené.

## 2. Interferóny: Prehľad s pozornosťou na sledovanie rakoviny

Objavený v roku 1957, interferón (IFN) získal svoje meno uznaním, že bunky napadnuté oslabeným vírusom chrípky A vytvorili látku, ktorá "zasahovala" do následnej infekcie živým viru[14]. IFN je teraz chápané ako predstavuje veľmi veľkú rodinu proteínov s imunitnou moduláciou, rozdelených do troch typov, označených ako typ I, II a III na základe receptorov, s ktorými každý IFN interaguje. Ifn typu I zahŕňa IFN-a aj IFN-b a tentotype je najrozmanitejší a ďalej sa delí na sedemnást podtypov. Samotný IFN-a má trinásť podtypov, ktoré sú v súčasnosti identifikované, a každý z nich je ďalej rozdelený do viacerých kategórií [15]. Ifn typu I zohrávajú silnú úlohu v imunitnej reakcii na multiple stresory. V skutočnosti sa tešili klinickej terapeutickej hodnote ako možnosti liečby rôznych ochorení a stavov, vrátane vírusových infekcií, solídnych nádorov, myeloproliferatívnych porúch, krvotvorných novotvarov a autoimunitných ochorení, ako je roztrúsená skleróza [16].

IFN ako skupina zohrávajú mimoriadne komplikované a pleiotropné úlohy, ktoré sú koordinované a regulované prostredníctvom činnosti skupiny regulačných faktorov IFN alebo IRF [17]. IRF9 sa najviac priamo podieľa na antivírusovej, ako aj protinádorovej imunite a genetickej regulácii [18-20].

Úzko s tým súvisia plazmacytoïdné dendritické bunky (PDC), zriedkavý typ imunitných buniek, ktoré cirkulujú v krvi, ale migrujú do periférnych lymfatických orgánov počas vírusovej infekcie. Reagujú na vírusovú infekciu prudkou reguláciou produkcie IFN typu I. IFN-a uvoľnené v lymfatických uzlinách indukuje B bunky, aby diferencovali do plazmatických blastov. Následne interleukín-6 (IL-6) indukuje plazmatické blasty, aby sa vyvinuli do plazmatických buniek vylučujúcich protilátky [21]. IFN teda zohrávajú rozhodujúcu úlohu pri kontrole vírusovej proliferácie a pri podnecovaní tvorby protilátok. Ifn-a, ktorý je ústredným prvkom antivírusovej aj protirakovinovej imunity, je produkovaný makrofágmi a lymfocytmi, keď je buď napadnutý vírusovou alebo bakteriálnou infekciou, alebo sa stretne s nádorovými bunkami[22]. Jeho úloha ako silnej antivírusovej liečby bola uznaná pri liečbe komplikácií hepatitídy C [23], cytomegalovírusovej infekcie [24], chronického aktívneho vírusu ebola infekčného [25], pri ammatórnom ochorení čriev spojených s infekciou herpes vírusom [26] a ďalších.

Zhoršená signalizácia IFN typu I je spojená s mnohými rizikami ochorenia, najmä s rakovinou, pretože signalizácia IFN typu I potláča proliferáciu vírusov aj rakoviny ce lls zastavením bunkového cyklu, čiastočne prostredníctvom upregácie p53, génu supresora nádoru a rôznych inhibítorov kinázy závislých od cyklínu [27,28]. IFN-a tiež indukuje veľkú histokompatibilitu (MHC) antigénovú prezentáciu triedy I nádorovými bunkami, čo spôsobuje, že tým je ľahšie rozpoznávaný systémom dohľadu nad rakovinou [29,30]. Rozsah protirakovinových efektov iniciovaných produkciou IFN-a je ohromujúci a vyskytuje sa prostredníctvom priamych aj nepriamych mechanizmov. Priame efekty zahŕňajú zastavenie bunkového cyklu, indukciu diferenciácie buniek, začatie apoptózy, aktiváciu prirodzeného zabijaka a CD8+ T buniek a ďalšie [31].

Nepriame protirakovinové efekty sa vykonávajú prevažne prostredníctvom génovej transkripčnej aktivácie snímača signálu Janus kinázy ad aktivátor transkripčnej (JAK/STAT) dráhy. IFN-a väzba na povrchu bunky iniciuje JAK, tyrozínkinázu, na fosforylát STAT1 a STAT2 [32]. Po fosforylácii tieto STAT tvoria komplex s IRF9, jedným z rodiny IRF, ktoré zohrávajú širokú škálu úloh v regulácii onkogénu a iných bunkových funkciách [33]. Je to tento komplex, nazvaný IFN stimulovaný génový faktor 3 (ISGF3), ktorý sa translokuje do bunkového jadra, aby sa zvýšila expresia najmenej 150 génov [31]. IRF9 bol navrhnutý tak, aby bol hlavným členom rodiny proteínov IRF zodpovedných za aktiváciu IFN-a

antiproliferačné e-ects, a to sa zdá byť prostredníctvom jeho väzby na apoptózu vyvolávajúcu ligandový (TRAIL) receptor 1 a 2 (TRAIL-R1/2) súvisiaci s faktorom nekrózy nádorovej nekrózy [34]. IRF7 je ďalším kľúčovým členom rodiny proteínov IRF zapojených do reakcie na vírusovú infekciu. Zvyčajne sa vyjadruje v nízkych množstvách, ale je silne vyvolaný ISGF3. IRF7 tiež prechádza fosforyláciou serínu a jadrovou translokáciou, aby sa ďalej aktivovala imunitná odpoveď. IRF7 má veľmi krátky polčas rozpadu, takže jeho proces génovej indukcie je prechodný, možno aby sa zabránilo nadmernej expresii IFN [35].

Akonáhle je TRAIL viazaný IRF9, je potom schopný pôsobiť ako ligand pre receptor smrti 4 (DR4) alebo DR5, iniciovať kaskádu udalostí zahŕňajúcich produkciu kaskády 8 a kaspázy 3 a nakoniec spustiť apoptózu [36]. Dysregulácia tejto dráhy prostredníctvom potlačenia eIFN-a alebo IRF9 a následného zlyhania viazania TRAIL-R bola spojená s niekoľkými hematologickými malignitami [37] a ukázalo sa, že zvyšuje metastatický potenciál u zvieracích modelov melanómu, kolorektálneho karcinómu a lymfómu [38].

IFN-a iniciuje aj organizuje širokú škálu úloh potláčajúcich rakovinu. Dunn et al. (2005) ukázal, že IFN-a hrá aktívnu úlohu pri imunoeditácii rakoviny, pričom jej miestom účinku sú krvotvorné bunky, ktoré sú "naprogramované" prostredníctvom IFN-a väzby preurveillance nádoru [39]. Najmä prostredníctvom mimoriadne zložitých interakcií medzi IFN typu I a IRF7 a IRF9 sa vykonáva veľké množstvo antiproliferatívnych efektov. Svedčí o tom veľké množstvo štúdií, ktoré ukazujú zvýšený nádorový growth a / alebo metastázy spojené so širokým počtom typov rakoviny.

Napríklad Bidwell et al. (2012) zistil, že medzi viac ako 800 pacientmi s rakovinou prsníka mali tí, ktorí mali vysokú expresiu génov regulovaných IRF7, výrazne menej kostných metastáz a navrhujú hodnotenie týchto génových podpisov súvisiacich s IRF7 ako spôsob, ako predpovedať tých, ktorí sú najviac ohrození [40]. Ukázalo sa tiež, že použitie mikroRNA na zacielenie expresie IRF7 zvyšuje proliferáciu buniek rakoviny prsníka a inváziu in vitro [41]. Zhao et al. (2017) našiel podobnú úlohu pre IRF7 vo vzťahu k kostným metastázam v myšom modeli rakoviny prostaty [42]. Pokiaľ ide o protirakovinový mechanizmus, ktorý stojí za expresiou IRF7, Solis et al. (2006) zistil, že IRF7 indukuje transkripciu viacerých génov a translation ich následných proteínových produktov vrátane TRAIL, IL-15, ISG-56 a CD80 so známymi terapeutickými dôsledkami [43].

IRF9 má tiež ústrednú úlohu pri sledovaní a prevencii rakoviny. Erb et al. (2013) preukázal, že IRF9 je mediátor, prostredníctvom ktorého IL-6 zvyšuje anti-proliferáciu efektov IFN-a proti rakovinovým bunkám prostaty [44]. Tian et al. (2018) zistil, že IRF9 je kľúčovým negatívnym regulátorom proliferácie akútnej myeloidnej leukémie a úniku apoptózy [45]. Robí to, aspoň čiastočne, prostredníctvom acetylácie hlavného regulačného proteínu p53.

IFN-a aj IRF9 sú tiež zjavne potrebné pre rakovinovo-preventívne vlastnosti plne funkčného génu BRCA2. V štúdiu prezentovanej ako abstraktna Prvej Nternárodnej konferencii AACR I o hraniciach v základnom výskume rakoviny Mittal a Chaudhuri (2009) opisujú súbor experimentov, ktoré po prvýkrát ukazujú, že expresia BRCA2 vedie k zvýšeniu produkcie IFN-a a rozširuje cestu transdukcie signálu resulting v komplexizácii IRF9, STAT1 a STAT2 opísané predtým [46]. Dva roky predtým Buckley et al. (2007) stanovil, že BRCA1 v kombinácii s IFN-g podporuje IFN typu I IFN a následnú výrobu IRF7, STAT1 a STAT2 [47]. Preto sa mimoriadne dôležité regulačné gény pre rakovinu BRCA1 a BRCA2 spoliehajú na IRF7 a IRF9, aby vykonali svoje ochranné efekty.

V predtlačí Mamoor (2020) použil analýzu génovej expresie na určenie, že infekcia buď SARS-CoV-1 (vmikrofón e) alebo MERS-CoV (in vitro) vedie k zvýšenej produkcii IRF7 a IRF9 a autor špekuluje, že "IRF7 a IRF9 môžu byť dôležité pre imunitnú obranu SARS-CoV-2 u ľudí." [48] Tieto špekulácie sú trochu podvedené Rasmussenom a spol. (2021), ktorí sa pozreli na presvedčivé dôkazy, že de ciencias buď IRF7 alebo IRF9 vedú k výrazne väčšiemu riziku závažného ochorenia COVID-19 [49]. Dôležité je tiež poznamenať, že dôkazy naznačujú, že IFN typu I zohrávajú mimoriadne dôležitú úlohu pri ochrane imunity proti ochoreniu COVID-19, čo je úloha, ktorú zdieľajú viaceré cytokíny pri väčšine ostatných vírusových ochorení vrátane uzeny.

Ako bude podrobnejšie uvedené nižšie, SARS-CoV-2 spike proteín modifikuje es hostiteľská bunka exosome pro-



duction. Transfekcia buniek s hrotovým génom a následná produkcia spike proteínu vedie k tomu, že tieto bunky vytvárajú exozómy obsahujúce mikroRNA, ktoré potláčajú produkciu IRF9 a zároveň aktivujú celý rad pro-in prepisov ammatórnych génov [50]. Tietovakcíny sú špecifické na vyvolanie vysokej a pokračujúcej produkcie spike proteínov, dôsledky sú zlovestné. Ako je opísané vyššie, inhibícia IRF9 potlačí TRAIL a všetky jeho regulačné a nadväzujúce ekty vyvolávajúce apoptózu. Očakávava tiež, že potlačenie I RF9 prostredníctvom exozomálnej mikroRNA naruší rakovinu chrániace e-ects génu BRCA2 activ-ity, ktorý závisí od tejto molekuly pre jej aktivitu, ako je opísané vyššie. Rakovina spojená s BRCA2 zahŕňa rakovinu prsníka, vajčkovod a rakovinuvarianu u žien, rakovinu prostaty a prsníka u mužov, akútnu myeloidnú leukémiu u detí a ďalšie.

Ukázalo sa tiež, že očkovanie potláča IRF7 aj STAT2 [52]. Dá sa očakávať, že to bude zasahovať do rakovintovného e ects BRCA1, ako je opísané vyššie. Rakoviny spojené s poruchou aktivity BRCA1 zahŕňajú rakovinu prsníka, maternice a vaječníkov u žien; rakovina prostaty a prsníka u mužov; a mierny nárast rakoviny pankreasu u mužov aj žien [53].

Znížená expresia BRCA1 je spojená s rakovinou aj neurodegeneráciou. BRCA1 je známy gén citlivosti na rakovinu prsníka. BRCA1 inhibuje proliferáciu buniek rakoviny prsníka aktiváciou SIRT1 a následným potlačením androgénneho receptora [54]. V štúdiu uskutočnenej suberbielle et al. (2015) boli zistené znížené hladiny BRCA1 v mozgu pacientov s Alzheimerovou chorobou [55]. Okrem toho experimenty so zrazením neurónového BRCA1 v dentate gyruse myši ukázali, že dvojvláknové zlomy DNA bolincreased, spolu s neuronálnym zmršťovaním a poruchami synaptickej plasticity, učenia a pamäte.

Analýza podrobne opísaná v nedávnej prípadovej štúdiu na pacientovi s diagnózou zriedkavej formy lymfómu nazývanej angioim-munoblastický T-bunkový lymfóm poskytla silnú evidence pre neočakávanú rýchlu progresiu lymfomatózných lézií po podaní posilňovacieho výstrelu BNT162b2 mRNA [56]. Porovnanie podrobných metrik hypermetabolických lézií vykonaných bezprostredne pred a 21 dní po reeve vakcínyviedlo k ve-fold zvýšeniu po očkovaní, pričom post-posilňovací test odhalil 2-násobne vyššiu úroveň aktivity v pravom podpazuší v porovnaní s ľavým. Vakcína bola podaná na pravú stranu. V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že malignity lymfo id boli spojené s potlačením TRAIL R1 [57].

Vzhľadom na všeobecne uznávaný význam optimálne fungujúceho BRCA1/2 pre prevenciu rakoviny a vzhľadom na ústrednú úlohu cesty transdukcie signálu TRAIL pre ďalší dohľad nad rakovinou je potlačenie IRF7 a IRF9 prostredníctvom očkovania a následnej produkcie spike proteínu mimoriadne znepokojujúce pre dlhodobú kontrolu rakoviny v injekčných populáciách.

### 3. Úvahy pri návrhu mRNA vakcín

Hlavným cieľom vývojárov mRNA vakcín SARS-CoV-2 bolo navrhnuť vakcínu, ktorá by mohla vyvolať silnú protilátkovú reakciu na spike proteín. Už existujúce protilátky proti spike proteínu by mali spôsobiť, že invázne vírusy sa rýchlo vyčistia, mohli by napadnúť hostiteľské bunky, čím by sa proces ochorenia zastavil na začiatku. Ako stručne uviedol Kaczmarek et. al. (2021) [58]:

Dôvodom očkovania je poskytnúť každému očkovanému človeku ochranu pred vírusom SARS-CoV-2. Táto ochrana sa dosahuje stimuláciou imunitného systému, aby produkoval protilátky proti vírusu a vyvinul lymfocyty, ktoré si udržia pamäť a schopnosť dlhodobo sa šíriť vírusom."

Vakcíny vo všeobecnosti závisia od adjuvantov, ako jealuminum a skvalén, aby vyprovokovali imunitné bunky k migrácii do miesta vpichu bezprostredne po očkovaní. V histórii vývoja mRNA vakcíny sa pôvodne dúfalo, že samotná mRNA by mohla slúžiť ako vlastný adjuvant. Je to preto, že ľudské bunkyregnizujú vírusovú RNA ako cudziu, čo vedie k upregulácii IFN typu I, sprostredkovanej prostredníctvom mýta, ako sú receptory ako TLR3, TLR7 a TLR8 [59].

Postupom času sa však ukázalo, že s týmto prístupom existujú problémy, a to jednak preto, že intenzívne reakcieby mohli spôsobiť príznaky podobné U, ako aj preto, že IFN-a by mohla spustiť kaskádovú reakciu, ktorá by viedla k rozpadu messengerovej RNA skôr, ako by mohla produkovať dostatočné množstvo spike proteínu na

vyvolať imunitnú odpoveď [60]. Prelom prišiel, keď sa experimentálne zistilo, že mRNA kódovanie spike proteínu by mohlo byť modi ed v speci c spôsoboch, ktoré by v podstate oklamali ľudské bunky, aby ich rozpoznali ako neškodnú ľudskú RNA. Kľúčový dokument Kariko et al. (2005) dokázal prostredníctvom série experimentov in vitro, že jednoduchý modi katión k mRNA taký, že všetky uridíny boli nahradené pseudouridínom, by mohol dramaticky znížiť vrodennú imunitnú aktiváciu proti exogénnej mRNA

[59]. Andries et al. (2015) neskôr zistil, že 1-metylseoudouridín ako náhrada za uridín bol ešte ektívnejší ako pseudouridín a mohol by v podstate zrušiť reakciu TLR na mRNA, čím by sa zabránilo aktivácii dendritických buniek odvodených z krvi [61]. Tento modi katión sa uplatňuje v oboch mRNA vakcínach na trhu [62].

Pre úspešný návrh mRNA vakcíny musí byť mRNA zapuzdrená v starostlivo vytvorených časticach, ktoré môžu chrániť RNA pred degradáciou depolymérami RNA. MRNA vakcíny sú formulované ako lipidové nanočastice obsahujúce cholesterol a fosfolipidy, pričom modi ed mRNA je komplexná s vysoko modi ed polyetylénglykolom (PEG) lipidovou chrbticou na podporu jeho skorého uvoľňovania z endozómu a na jeho ďalšiu ochranu preddegradáciou [63]. Existujúca biologická mašinéria hostiteľskej bunky je kooptovaná na uľahčenie prirodzenej produkcie bielkovín z mRNA prostredníctvom endozomálneho absorpcie lipidovej častice [63]. Pridáva sa aj syntetický katiónový lipid, pretože sa experimentálne ukázalo, že funguje ako pomocný prostriedok na pritiahnutie imunitných buniek do miesta vpichu a na uľahčenie endozomálneho úniku. De Beuckelaer et al. (2016) poznamenal, že "kondenzácia mRNA do katiónových lipoplexov zvyšuje účinnosť mRNA vakcíny vyvolanej reakciou T buniek o niekoľko rádov." [60] Ďalším dôležitým modi katiómom je, že kód pre dve príľahlé aminokyseliny v genóme nahradili kódmi prolínu, čo spôsobuje, že spike proteín zostáva v prefúznej stabilizovanej forme [64].

Spike proteín mRNA je ďalej "humanizovaná" pridaním guanínu-metylovaného uzáveru, 3' a 5' nepreložených oblastí (UTR) skopírovaných z oblastí ľudských proteínov a nally dlhého poly(A) chvosta na ďalšiu stabilizáciu RNA [65]. Výskumníci šikovne vybrali najmä 3'UTR odobraté z globínov, ktoré sú produkované vo veľkých množstvách erytrocytmi, pretože je veľmi ektívne pri ochrane mRNA pred degradáciou a udržiavaní trvalej produkcie bielkovín [66]. To sa dá očakávať, since erytrocyty nemajú jadro, takže nie sú schopné nahradiť mRNA po ich zničení. Vakcíny Moderna aj P zer prijali 3'UTR z globínov a vakcína P zer tiež používa mierne modi ed globin 5'UTR [67]. De Beuckelaer et al. (2016) výstižne zhrnul dôsledky takýchto modi kati takto: "V posledných rokoch technické zlepšenia v spôsobe prípravy IVT [in vitro prepisovaných] mRNA (5' Cap modi katióny, optimalizovaný obsah GC, zlepšené polyA chvosty, stabilizácia URs) zvýšili stabilitu IVT mRNA do takej miery, že proteínová expresia sa teraz môže dosiahnuť niekoľko dní po priamom podaní mRNA." [60]

Optimalizovaná analógová tvorba stropov syntetických mRNA však nevyhnutne núti recipientové bunky podstúpiť dlhodobý preklad závislý od uzáveru, ignorujúc homeostatické požiadavky bunkovej fyziológie [65]. Päťica 2' O metyltransferáza (CMTR1) vykonávaná kapučnou 2' O metyltransferázou (CMTR1) slúži ako motív, ktorý označuje mRNA ako "self," aby sa zabránilor ekognicii proteínmi viazucimi RNA indukovanými IFN [68]. MRNA vo vakcínach, vybavená motívom metylácie cap 2' O, sa teda vyhýba detekcii ako vírusovej invázii. Okrem toho, ohromujúci impulz pre bunky, aby vykonali jednu a remeselnú akciuna preklad podľa robustného uzatvárania a syntetických metylácií mRNA vo vakcínach, je zásadne spojený s progresiou ochorenia v dôsledku diereciálnej a nie normálnej signalizácie receptorov rozpoznávania vzorov (PRR) [69].

Regul atory proces kontroly prekladu mRNA je mimoriadne zložitý a je veľmi narušený v súvislosti s mRNA vakcínami [65,69]. Brie y, myšlienka je, aby mRNA vakcíny dosiahli zamýšľaný cieľ (tj produkciu proteínu modi ed spike) prostredníctvom tajnej stratégie, ktorá obchádza prirodzenú imunologickú reakciu na vírusovú infekciu typu RNA. Injekčné lipidové nanočastice obsahujúce mRNA sa dostávajú do vnútra bunky prostredníctvom endocytózy. MRNA uniká svojmu lipidovému nosiču a migruje do ribozómu, kde sa hojne premieta do svojho produktu nal proteínu, po optimalizovanom programe na výrobu veľkého množstva proteínu speci c počas dlhšieho časového obdobia. Tieto modi ed spike proteíny potom nasledujú jednu z troch primárnych ciest. Some sú proteolyticky degradované a fragmenty sú viazané triedou MHC

I molekuly na povrchovú prezentáciu cytotoxickým T-bunkám. Druhá cesta má tie isté fragmenty hrotu, ktoré viažu mo lekuly triedy MHC II, presúvajú sa na povrch bunky a aktivujú bunky pomocného T. Nal dráha má rozpustné spike proteíny vytlačané z bunky v exozómoch, kde ich možno rozpoznať protilátkami spike-speci c aktivovanými B-bunkami [70].

Nakoniec je to prostredníctvom využitiainónov nanolipidov a sofistikovanej technológie mRNA, že normálna imunitná odpoveď na exogénnu RNA sa vyhába, aby sa vytvorila silná protilátková odpoveď proti exogénnemu vírusu RNA.

#### 4. Obohatenie GC a potenciálne štruktúry G4 (pG4) vo vakcíne mRNAs

Nedávno členovia nášho tímu skúmali možné zmeny sekundárnej štruktúry mRNA vo vakcínach PROTI SARS-CoV-2 v dôsledku kodónovej optimalizácie syntetických prepisov mRNA [71]. Táto štúdia ukázala, že v mRNA vo vakcínach dochádza k výraznému obohateniu GC content (53% v P zer BNT 162b2 a 61% v Moderna mRNA-1273) v porovnaní s pôvodnou mRNA SARS-CoV-2 (36%). Obohatený obsah GC mRNA je výsledkom kodónovej optimalizácie vykonanej počas vývoja mRNA používaných vo vakcínach SARS-CoV-2, zrejme bez stanovenia e ect na sekundárnych štruktúrach, najmä vo formácii G quadruplex [71].

Kodónová optimalizácia opisuje výrobu syntetických polypeptidov a proteínov optimalizovaných pre kodón používané v biotechnologických terapiách (ako sú syntetické mRNA používané na očkovanie proti SARS-CoV-2). Zmenené priradenia kodónu v rámci šablóny mRNA dramaticky zvyšujú množstvo produkovaných polypeptidov a/alebo proteínov [72]. Synonymná náhrada kodónu tiež vedie k zmene multifunkčných regulačných a štruktúrnych úloh výsledných proteínov [73]. Z tohto dôvodu bola optimalizácia kodónu upozornená na jej následné zmeny spôsobujúce narušenie sekundárnej konformácie produktov proteínu s potenciálne ničivými ektmi na ich výslednej imunogenicite, e kakau a funkcii [74,75]. Najmä rôzne ľudské choroby sú výsledkom synonymných nukleotidových polymorfizmov [76].

V experimente, kde GC bohaté a GC-chudobnévers ióny mRNA prepisy mRNA pre proteín tepelného šoku 70 boli kongurované v kontexte identických propagátorov a sekvencií UTR, zistilo sa, že gény bohaté na GC boli vyjadrené niekoľkonásobne až viac ako stokrát lepšie ako ich náprotivky chudobné na GC [77]. Je to čiastočne preto, že všetky preferované kodóny cicavcov majú nukleotidy G alebo C na tretej pozícii. Je tiež dobre zdokumentované, že prvky bohaté na AU v 3' UTR môžu destabilizovať mRNA [78]. Čo môže byť obzvlášť znepokojujúce, je skutočnosť, že obsah obohatenia GC vo vakcínach mRNA vedie k zvýšenej schopnosti potenciálnych formácií G quadruplex (pG4) v týchto štruktúrach, čo by mohlo spôsobiť nástup neurologických ochorení [79]. Je pozoruhodné, že genetická sekvencia ľudského priónového proteínu (PrP) obsahuje viaceré motívy tvoriace G4 a ich prítomnosť môže tvoriť chýbajúci článok v počiatkovej konverzii PrP na nesprávnu formu PrPsc [80]. PrP viazanie na vlastnú mRNA môže byť semeno, ktoré spôsobuje, že proteín je nesprávne. Toto pozorovanie je obzvlášť concerning vzhľadom na skutočnosť, že spike proteín má priónové vlastnosti [81].

Na jednej strane má obsah GC kľúčovú úlohu pri modulácii prekladu e ciency a kontrole expresie mRNA u cicavcov [82]. Najmä počas translatipri iniciácii obsah GC fungujúci ako cis-pôsobiaci prvok mRNA organizuje 43S ribozomálne prediniciačné komplexné pripojenie 43S a následne zostavu komplexu eukaryotického prekladateľského iniciačného faktora 4EF (eIF4F). Jedným z reprezentatívnych skúšoktohto systému v akcii je regulácia prejavu a a b globin mRNA prostredníctvom ich 5' nepreložených regiónov (5'UTR) [82].

Na druhej strane prítomnosť pG4s v RNA je zapojená do biológie rakoviny ako kľúčových determinantov regulácie proteínov viažucich G4 RNA, ako je helikáza [83]. Všeobecne platí, že G kvaduplexy v RNA majú základné úlohy v a) regulácii génovej expresie, b) lokalizácii ribonukleárných proteínov, c) lokalizácii mRNA a d) regulácii proto-onkogénu expresie [84].

Pokiaľ ide o SARS-CoV-2, príslušné štúdie odhaľujú ohromujúce podobnosti medzi SARS-CoV-2 pG4s, ktoré sa nachádzajú v RNA kódovaní spike proteínu, a tými, ktoré sú sekvenované v ľudskom transkripóme [85]. Teda, že

možno vyvodit', že syntetické mRNA vo vakcínach nesúcich viac štruktúr pG4 v ich kódovacej sekvencii spike proteínu zosilnia a znásobia potenciálnu post-transkripčnú dezorganizáciu v dôsledku RNA obohatenej G4 počas prirodzenej infekcie SARS-CoV-2. Okrem toho proteín viažuci bunkovú nukleovú kyselinu (CNBP), ktorý je hlavným bunkovým proteínom, ktorý sa viaže na genóm SARS-CoV-2 RNA v bunkách infikovaných človekom [86], sa viaže na vývoj SARS-CoV-2 G4 vytvorených pozitívnymi aj negatívnymi vláknami senzorevej šablóny genómu SARS-CoV-2 RNA a podporuje ich. Podobná modulácia CNBP na očkovacej mRNA G4 a podpora rovnováhy G4 smerom k rozvinutým konformáciám vytvárajú priaznivé podmienky pre väzbu miRNA, čo bude mať priamy vplyv na reguláciu génovej expresie závislej od miRNA [87].

RNA s negatívnym zmyslom sú prechodné molekuly produkované komplexom repliky transkripázy (RTC) tvorenými neštruktúrnymi proteínmi koronavírusov (vrátane SARS-COV-2), aby poskytli účinky v replikácii a transkripcii [88,89]. To však prináša ďalšiu potenciálne vážnu komplikáciu spojenú s očkovaním. Koinfekcia inými negatívnymi zmyslovými RNA vírusmi, ako je hepatitída C [90] alebo infekcia inými koronavírusmi, ktoré sú súčasne obdobiami očkovania, by poskytla potrebnú ma-chinery RTC na reprodukciu negatívnych zmyslových medziproduktov zo syntetických mRNA, a preto by zosilnila prítomnosť pG4 negatívnymi zmyslovými šablónami. To by viedlo k ďalšej dysregulácii epitranscriptomic [91].

Ak zhrnieme túto tému do tohto bodu, obohatenie obsahu GC vo vakcínach mRNA nevyhnutne povedie k zvýšeniu obsahu pG4 vo vakcínach. To zase povedie k dysregulácii systému viažucej G4-RNA-proteína širokej škále potenciálnych bunkových patológií spojených s ochorením vrátane potlačenia vrodenej imunity, neurodegenerácie a malígnej transformácie [83].

Pokiaľ ide o posttranslačnú dereguláciu v dôsledku vzniku nových štruktúr G4 v kluse vakcín, vzniká ešte jedna dôležitá otázka týkajúca sa regulácie miRNA a pG4. V štruktúrach miRNA sú stovky sekvencií pG4 identifikovaných [92]. Vo svojej rozvinutej konformite, ako aj počas viazania na svoje príslušné ciele v 3' až 5' sekvenciách mRNA, miRNA prepínajú preklad svojich príslušných cieľových mRNA. Prípadne, ak je v prítomnosti ligandu G4, podporuje sa preklad ich cieľových mRNA [93]. Okrem toho sa obrovské množstvo domnelých väzobných miest miRNA prekrýva s G4s v 3' UTR mRNA, pretože existuje najmenej 521 špecifických miRNA, o ktorých sa predpokladá, že sa viažu na aspoň jeden z týchto G4. Celkovo bolo vystopovaných 44 294 potenciálnych väzobných miest G4-miRNA, ktoré majú domnelé prekrývajúce sa G4 u ľudí [87].

Ako sa ďalej opisuje inde, počas bunkového prekladu mRNA vakcíny dôjde k zvýšenej zostave množstva proteínových helikáz viažucich RNA, ako je eIF4A viazaná na eIF4G [65]. Prítomnosť zvýšených pG4 v syntetických mRNA môže potenciálne zosilniť viazanie proteínov viažucich RNA a miRNA. Táto forma molekulárneho preplnenia proteínových zložiek (helikáz) s veľkou silou väzby G4 [87] zníži počet proteínov viažucich RNA viažuce G4, ktoré sú bežne dostupné pre reguláciu miRNA. Táto strata proteínov viažucich RNA, ako aj dostupnosť miRNA na reguláciu viazaním na G4 môžu dramaticky zmeniť translačnú reguláciu miRNA prítomných v bunkách a tým narušiť základnú reguláciu onkogénovej expresie. Príkladom je p16-dependantná regulácia proteínu supresora nádoru p53 [87,94].

Tento proces je mimoriadne komplikovaný, ale rovná sa bunkovej homeostáze. Takže opäť si zaslúži summarizing. Ak by sa pG4 nahromadili, ako by sa dalo očakávať pri zvýšenom množstve GC contentu vo vakcínach mRNA, malo by to vplyv na zvýšenie potenciálnych štruktúr G4, ktoré sú k dispozícii počas prekladateľských udalostí, a to môže ovplyvniť post-transkripčnú reguláciu. To by zase buď uprednostňovalo väčšiu expresiu onkogénov, ktoré sú ated na celý rad rakoviny, alebo by viedlo bunky k apoptóze a bunkovej smrti [95]. Prípadová štúdia opísaná skôr v tomto článku silne podporuje hypotézu, že tieto injekcie indukujú zrýchlenú progresiu lymfómu folikulárnych B buniek [56].

vzory rozpoznávania viazaných na miRNA sa nedokonale dopĺňajú s ich cieľovými regiónmi, a preto sa označujú ako "master regulators", pretože jedna miRNA určuje nepreberné množstvo rôznych cieľov.

[92]. Množstvo pG4 v mRNA vaccine by predvídateľne pôsobilo ako návnady, ktoré by odvádzali miRNA od ich normálnej funkcie pri regulácii ľudskej proteínovej expresie. Zvýšenie cieľovej skupiny G4 v dôsledku



vakcína by znížila dostupnosť miRNA na zacielenie na G4 vyjadrené človekom na reguláciu génovej expície. To môže viesť k zníženiu regulácie expície miRNA, ktorá sa podieľa na kardiovaskulárnej patológii [96], nástupe neurodegenerácie [97] a/alebo progresii rakoviny [98].

Vo väčšine aspektov v rámci epitranskriptomických mechanizmov sa miRNA podieľajú na prekladateľskej represii. Jedným z príkladov, životne dôležitých pre bunkové normálne upratovanie, je mouse double minute 2 homolog (MDM2), fyzikálny negatívny regulačný proteín p53. Samotná P53 je považovaná za hlavný regulátor bunkovej siete génov na potlačenie nádorov. P16 riadi expresiu mnohých miRNA a prostredníctvom miR-141 a miR-146b-5p väzby na MDM2 mRNA indukuje negatívnu reguláciu MDM2, čím umožňuje všadeprítomnosť p53 apro-pohyb prežitia buniek pri udalostiach poškodenia DNA [94]. Deregulácia miRNA, ktoré kontrolujú potlačenie p53 MDM2, by predvídateľne viedla k zvýšenému riziku rakoviny [99].

## 5. IFN typu I a COVID-19

IFN typu I zohrávajú zásadnú úlohu pri vírusových ghtingoch vofekciách a de ciencias v signalizácii IFN typu I boli spojené so zlými výsledkami covid-19 vo viacerých štúdiách. Tieto prípady sú často spojené s autoprotilátkami na typ I IFN. Ako sa preskúma ďalej, IFN typu I sa pri liečbe závažného ochorenia COVID-19 použili s niektorými úspechmi, najmä ak sa podávali veľmi skoro v procese ochorenia. Ak, ako už bolo uvedené, mRNA vakcíny zasahujú do signalizácie typu I, mohlo by to viesť k zvýšenej náchylnosti na COVID-19 počas dvoch týždňov po očkovaní proti rst, pred začatím odpovede na protilátky.

Bunky infikované vírusom detegujú prítomnosť replikácie vírusu prostredníctvom množstva receptorov na rozpoznávanie vzorov (PPR), ktoré slúžia ako sentinelové snímajúce nenormálne štruktúry RNA, ktoré sa často počas vírusovej replikácie znižujú. Tieto receptory reagujú oligomerizáciou a následným vyvolaním IFN typu I, čo v konečnom dôsledku zvyšuje reguláciu veľkého počtu proteínov podieľajúcich sa na potláčaní vírusovej proliferácie [100].

Multi-autorská štúdia výskumníkov v Paris vo Francúzsku, ktorá zahŕňala kohortu 50 pacientov s COVID-19 s rôznym stupňom závažnosti ochorenia, odhalila, že pacienti s ťažkým ochorením boli charakterizovaní vysoko poškodenou odpoveďou ifn typu I [101]. Títo pacienti nemali v podstate žiadnu IFN-b a nízku produkciu a aktivitu IF N-a. To bolo spojené s pretrvávajúcou vírusovou záťažou krvi a zhoršenou ammatickou odpoveďou, ktorá sa vyznačovala vysokou úrovňou faktora nekrózy nádoru a (TNF-a) a Il-6. Autori navrhli ifn terapiu typu I ako potenciálnu možnosť jedenia tr. Štúdia niekoľkých výskumníkov v Spojených štátoch tiež identifikovala jedinečnú a nevhodnú ammatórnú odpoveď u ťažkých pacientov s COVID-19, charakterizovanú nízkymi hladinami IFN typu I aj typu III spolu so zvýšenými chemokínmi a zvýšenou expresiou Il-6 [102].

IFN typu I boli dokonca navrhnuté ako možnosť liečby závažného ochorenia COVID-19. V modeli škrečka výskumníci vystavili škrečky SARS-CoV-2 a indukovali ammatantnú reakciu v pľúcach a systémovú ammaciu v ammacii vd istalových tkanivách. Zistili, že intranazálne podanie rekombinantného IFN-a viedlo k zníženiu vírusovej záťaže a zmierneniu symptómov [103]. Retrospektívna kohortová štúdia na 446 pacientoch s COVID-19 zistila, že včasné podanie IFN-a2b bolo spojené so zníženou úmrtnosťou v nemocnici. Neskorá liečba IFN však zvýšila úmrtnosť a oneskorené zotavenie, čo odhalilo, že skoré podanie liečby interferónom je nevyhnutné pre priaznivú odpoveď [104].

Prekvapujúci počet ľudí má neutralizujúcu autoproti IFN typu I, hoci základná etiológia tohto javu nie je pochopená. Štúdia s použitím pozdĺžneho pro lingu s viac ako 600 000 mononukleárnymi bunkami periférnej krvi a sekvenovaním transkripčného od 54 pacientov s kontrolami COVID-19 a 26 zistila pozoruhodný nedostatok génových reakcií typu I STIMULOVANÝCH IFN v myeloidných bunkách od pacientov s kritickým ochorením [105]. Neutralizácia autoprotilátok proti IFN typu I bola zistená u 19% pacientov s kritickým ochorením, 6% pacientov s ťažkým ochorením a 0% pacientov so stredne ťažkým ochorením. Ďalšia štúdia so sídlom v Madride v Španielsku odhalila, že 10% pacientov so závažným ochorením COVID-19 malo autoimunitné protilátky proti IFN typu I [106]. Nakoniec, Stertz a Hale (2021) poznamenávajú, že v dôsledku autoprotilátok alebo možno straty funkcie polymorfizmov spojených s génmi interferónového systému sú de ciencias v produkcii interferónu spojené až s 15% všetkých život ohrozujúcich prípadov COVID-19 [107].

## 6. Sú metylačné stratégie pre bunkové upratovanie všeobecne vynechané vakcínou

## MRNA?

Metylácia mRNA bola evolučne navrhnutá tak, aby kontrolovala preklad prepisov, a teda vyjadrenie genes komplexnou kaskádou metylátora (spisovateľa) a demetylátora (guma) a čitateľských proteínov. Kľúčová metylácia adenosínu (N6-metyladenosínu (m6A)) v 5' UTR mRNA reguluje normálnu bunkovú fyziológiu, ammatóriu odpoveď a progres rakoviny. Úloha a mechanizmy m6A pri ľudských chorobách sú rozsiahle a vynikajúco zahrnuté v iných komplexných preskúmaniach [108,109]. Predovšetkým medzi nimi molekulárne očkovanie SARS-CoV-2 indukuje bunkové stresové stavy, ako to opisuje zvýšená signalizácia NF-κB po očkovaní [52 110].

V podmienkach bunkového stresu, ktorý môže byť vyvolaný vírusovou infekciou alebo stavmi ochorenia, ako je rakovina, m6A sprostredkúva mRNA, aby sa podrobili prekladu prednostne spôsobom nezávislým od uzáveru [111]. Akouž bolo spomenuté, je to v rozpore s vplyvom očkovania mRNA SARS-CoV-2, ktoré poháňa bunky smerom k translácii závislej od čiapky. Okrem toho v rôznych podmienkach bunkového stresu dochádza k ohromujúcej indukcii additívnej prekriptómuna m6A, ktorá spôsobuje, že zvýšený počet mRNA má 5'UTR obohatených o m6A [111].

Eukaryotický translačný iniciačný faktor 4E (eIF4E) je počiatočný proteín viažuci mRNA uzáver, ktorý smeruje ribozómy do štruktúry uzáveru mRNA, aby iniprimoval tie preklad do bielkovín. Závislosť od prekladu mRNA očkovacích látok závislých od spp spotrebuje prebytok dostupnosti eIF4E potrebnej na preklad neprirodzené vysokého počtu syntetických mRNA. Preklad nezávislý od uzáveru však trvá pláca bez toho, aby sa vyžadovalo, aby bol eIF4E viazaný na eIF4F. Súťaž o ribozómy sa posunie smerom k prekladu prepisov nezávislých od uzáveru, pretože mRNA, ktoré prechádzajú prekladom nezávislým od uzáveru, sú okrem interných ribozómových vstupných miest (IRES) vybavené špeciálnymi väzbovými motívmi, ktoré sa viažu na faktory, ktoré aktívne prijímajú mRNA do translačných zosilňovačov nezávislých od ribozómu (CITE) [112].

Okrem toho to tiež znamená, že eIF4E, ktorý je silným regulátorom onkogénu a bunkovou proliferáciou modulatorom, udrží svoju činnosť touto súťažou počas neprirodzené dlhšieho časového obdobia a bude sa snažiť vyvážiť hospodársku súťaž medzi výrazne obmedzenými mRNA vo vakcínach a mRNA obsahujúcimi IRES [113,65]. Tento typ stavu results v dysregulácii ko-transkripčných m6A mRNA modi kati kati a vážne súvisí s molekulárnymi progresiami rôznych druhov rakoviny [114], ako aj vytvára predisponujúce podmienky pre následné vírusové infekcie [113].

Ďalej zvažujeme vplyv spike proteínu odvodeného z očkovania mRNA na bunkový IFN systém prostredníctvom masívnej produkcie exozómu.

## 7. Exozómy a mikroRNA

Dôležitú komunikačnú sieť medzi bunkami tvoria extracelulárne vezikuly (EV), ktoré sú neustále uvoľňované jednou bunkou aneskôr zabratá inou bunkou, ktorá by mohla byť vo vzdialenom orgáne. Malé vezikuly známe ako exozómy, tvorené vo vnútri endozómov, majú podobnú veľkosť ako vírusy a uvoľňujú sa exocytózou do extracelulárneho priestoru, aby následne cirkulovali [115]. Exozómy môžu poskytnúť rozmanitú zbierku biologicky aktívnych molekúl, vrátane mRNA, mikroRNA, proteínov a lipidov. Počas vírusovej infekcie infikované bunky vylučujú veľké množstvo exozómov, ktoré pôsobia ako komunikatívna sieť medzi bunkami, aby zorganizovali reakciu na infekciu [117].

V spolupráci s tímom výskumníkov z Arizony a Connecticutu sa zistilo, že ľudia, ktorí boli očkovaní mRNA vakcínami, získali cirkulujúci exozómsahujúci spike proteín do 14. dňa po očkovaní [118]. Zistili tiež, že štrnásť dní po prvej vakcínne neboli žiadne cirkulujúce protilátky proti spike proteínu. Po druhej vakcínne sa však počet cirkulujúcich exozómov spike-containing zvýšil až o faktor 12. Okrem toho sa protilátky proti hrotu objavili na 14. deň. Exozómy prezentovali na svojom povrchu spike proteín, ktorý, ako tvrdili autori, uľahčil tvorbu protilátok. Keď boli myši vystavené exosomesu odvodenému od očkovaných ľudí, vytvorili si protilátky proti spike proteínu. Zaujímavé je, že po vrcholnej expresii sa počet cirkulujúcich exozómov obsahujúcich hroty časom znížil, v súlade so znížením hladiny protilátok na hrot

bielkovina.

Exozómy existujú ako súčasť mechanizmu rozpadu mRNA v úzkej súvislosti v stresových podmienkach so stresovými granulami (SGs) a P-telesami (PCB) [119,120]. V podmienkach prekladu vyvolaného očkovaním mRNA, ktorý by sa dal nazvať "nadmernou závislosťou od prekladu závislého od uzáveru", existuje zjavná odolnosť voči propagácii a montáži veľkého komplexu dekapovania [65], a teda odolnosť voči fyziologickým procesom rozpadu mRNA [119]. To by znamenalo, že osud konkrétnych syntetických mRNA, ktoré by inak určila spoločná bunková stratégia obratu mRNA zahŕňajúca messenger ribonukleinproteíny (mRNP), sa vynecháva [121].

Okrem toho, v podmienkach nadmerného spoliehania sa na preklad syntetických mRNA závislých od uzáveru syntetickými mRNA vo vakcínach PROTI SARS-CoV-2 [65] si mnohé pôvodné mRNA, ktoré majú vo svojej štruktúre značné metylácie IRES a speci c (m6A), priaznivo zvolia transláciu nezávislú od uzáveru, čo je silne spojené s mechanizmami kontroly kvality rozpadu mRNA [114]. V tomto zmysle sú značné deadenylované produkty mRNA, ako aj produkty získané z metabolizmu mRNA (rozpad) priamo spojené s exozómovým nákladom [121].

Ne príklad dependence pri preklade závislom od čiapky je opísaný v akútnej lymfoblastickej leukémii T-buniek (T-ALL). Vzhľadom na mechanistický cieľ nadmerného fungovania rapamycínu C (mTORC)-1 v T-ALL sú bunky úplne poháňané k prekladu závislému od uzáveru [122]. Analýzou stav opisujú Kyriakopoulos a McCullough (2021) [65]. Dokonca aj v tomto vysoko agresívnom rakovinovom stave, počas inhibície prekladu závislého od čiapky v bunkách T-ALL, dochádza k rýchlemu návratu k prekladu nezávislému od uzáveru [122]. Similarly, picornavírusová infekcia [123] vedie bunky k prekladu nezávislému od uzáveru v dôsledku inhibície zložiek komplexu eIF4F a pluralizmu IRES vo vírusovej RNA.

U ľudí existuje množstvo väčšinou asymptomatických picornavírusových infekcií, ako je vírus Sa ord s viac ako 90% séroprevenciou u malých detí a dospelých [124]. V oboch prípadoch, či už ide o apoptotickú príhodu v dôsledku stavu podobného stresu [125] alebo karcinomatóznou ect podobný mRNA čiapke [126], hladiny miRNA sa zvýšia v dôsledku zvýšeného epitranscriptomického fungovania a zvýšeného rozpadu mRNA. Vzhľadom na vysoký dopyt po génovej expresii sa očakáva, že vysoké hladiny určitých miRNA budú obsiahnuté v exozómoch prostredníctvom orgánov P [127].

Tiež v podmienkach ohromujúcej produkcie spike proteínu v dôsledku molekulárneho vacci-národa SARS-CoV-2 by sa samozrejme dalo očakávať, že výrazný podiel prevýšenia nadmerne bohatých vnútrobunkových spike proteínov by sa vyvážal aj prostredníctvom exozómového nákladu [128].

Kľúčový dokument research tímu v Indii skúmal úlohu exozómov v bunkovej reakcii na vnútorne syntetizovaný spike proteín SARS-CoV-2 [50]. V abstrakte napísali:

Navrhujeme, aby sa génový produkt SARS-CoV-2, Spike, bol schopný modifikovať hostiteľský exozomálny náklad, which sa transportuje do vzdialených neinfikovaných tkanív a orgánov a môže iniciovať katastrofickú imunitnú kaskádu v centrálnom nervovom systéme (CNS)."

Ich experimenty zahŕňali pestovanie ľudských HEK293T buniek v kultúre a ich vystavenie plazmidom spike génu SARS-CoV-2, ktoré indukovali syntézu spike proteínu v bunkách. Experimentálne zistili, že tieto bunky uvoľňujú bohaté exozómy, v ktorých sa nachádza spike proteín spolu s mikroRNA speci c. Potom odobrali exozómy a preniesli ich do bunkovej kultúry ľudskej mikroglie (imunitných buniek, ktoré sú rezidentné v mozgu). Ukázali, že mikroglie ľahko prevzala exozómy a reagovala na mikroRNA iniciovaním akútnej ammatórnej odpovede. Úloha mikroglíí pri spôsobovaní neuroin amácie pri rôznych vírusových ochoreniach, ako je vírus ľudskej imunode cieny (HIV), japonský vírus encefalitídy (JEV) a Dengue, je dobre preukázaná. Navrhli, aby diaľková bunkovo-bunková komunikácia prostredníctvom exozómov mohla byť mechanizmom, ktorým sa príznaky neurologikal prejavujú v závažných prípadoch OCHORENIA COVID-19.

Pri ďalšom skúmaní autori identifikovali dve mikroRNA, ktoré boli prítomné vo vysokých koncentráciách v exozómoch: miR-148a a miR-590. Navrhli mechanizmus speci c, pomocou ktorého by tieto dve mikroRNA speci cally disrupt typu I interferón signalizácie, prostredníctvom potlačenia dvoch kritických proteínov, ktoré con-trol cestu: ubiquitin speci c peptidáza 33 (USP33) a IRF9. Fosforylovaný STAT1 a STAT2

heterodimers vyžadujú IRF9, aby sa viazali reakčné prvky stimulované IFN, a preto IRF9 zohráva zásadnú úlohu v signálnej reakcii. Autori experimentálne ukázali, že mikroglie vystavené exozómom extrahovaným z kultúry HEK293 malo 50% dekreázu v bunkovej expresii USP33 a 60% pokles IRF9. Ďalej zistili, že miR-148a speci cally bloky USP33 a MiR-590 speci cally bloky IRF9. USP33 odstraňuje ubikvitín z IRF9, a tým ho chráni pred degradáciou. Tieto dve mikroRNA sa teda spoločne konšpirujú, aby zasahovali do IRF9, čím blokujú reakciu receptorov na interferóny typu I.

Štúdia de Gonzalo-Calvo et. al. (2021) sa pozrel na mikroRNA pro le le v krvi pacientov s COVID-19 a ich kvantitatívny rozptylový základ na závažnosť ochorenia [129]. Zistilo sa, že viaceré miRNA sú regulované hore a dole. Medzi nimi bol miR-148a-3p, vodiaci prekursor prameňa miR-148a. Samotný MiR-148a však nepatrí medzi mikroRNA katalogizované ako nadmerné alebo nedostatočné v ichtudy, ani miR-590. Z týchto ndingov vyplýva, že miR148a a miR-590 a ich ammačné ekty sú jedinečné pre produkciu spike proteínu vyvolanú očkovaním.

Tracerove štúdie ukázali, že po injekcii do ramenného svalu sa mRNA vo vakcínach mRNA prenáša do lymfatického systému imunitnými bunkami a nakoniec sa hromadí v slezine vo vysokých koncentrálnych tíonoch [130]. Iné štúdie ukázali, že stresované imunitné bunky v slezine uvoľňujú veľké množstvo exozómov, ktoré putujú do podprsenkyv kmeňových jadrách pozdlž blúdivého nervu (ako sa preskúma v Sene and Nigh (2021) [81]). Blúdivý nerv je desiaty lebečný nerv a vstupuje do mozgového kmeňa v blízkosti hrtana. Nadradené a opakujúce sa laryngeálne nervy sú vetvy vagusu, ktoré inervujú structures zapojené do prehltania a rozprávania. Lézie v týchto nervoch spôsobujú paralýzu hlasiviek spojenú s di culty prehltaním (dys-phagia) di kultové rozprávania (dysfónia) a/alebo dýchavičnosť (dyspnoe) [131 132]. K týmto speci c pathológiám sa vrátíme v našom prehľade údajov VAERS nižšie.

Bunky HEK293 boli pôvodne odvodené z kultúr odobratých z obličiek ľudského plodu pred niekoľkými desaťročiami a zvečnených infekciou adenovírusovou DNA. Zatiaľ čo boli extrahované z obličiek, bunky ukazujú prostredníctvom svojej proteínovej expresie pro le, že sú pravdepodobne neurónového pôvodu [133]. To naznačuje, že neuróny v blúdivom nervu by reagovali podobne na spike proteín. Dostupné dôkazy teda silne naznačujú, že endogenously produkovaný spike proteín vytvára dierentnú mikroRNA pro le ako prirodzenú infekciu SARS-CoV-2 a tieto dierences zahŕňajú potenciálne širokú škálu škodlivých e ect s.

Ústredným bodom našej analýzy nižšie je dôležitý rozdiel medzi vplyvom očkovania oproti prirodzenej infekcii na IFN typu I. Zatiaľ čo očkovanie aktívne potláča jeho produkciu, prirodzená infekcia podporuje produkciu IFN typu I veľmi skoro v chorobnom cykle. Tí, ktorí majú už existujúce stavy, často exhibujúzhoršenú signalizáciu IFN typu I, čo vedie k závažnejšiemu, kritickejšiemu a dokonca smrteľnému COVID-19. Ak sa poškodenie vyvolané vakcínou zachová, pretože hladiny protilátok časom klesajú, mohlo by to viesť k situácii, keď vakcína spôsobí závažnejšiu expresiu ochorenia, ako by to bolo v prípade absencie vakcíny.

Ďalším očakávaným dôsledkom potlačenia IFN typu I by bola reaktivácia už existujúcich chronických vírusových infekcií, ako je opísané v ďalšej časti.

## 8. Reaktivácia varicella-zoster

Signalizácia IFN receptora typu I v BUNKÁCH CD8+ T je rozhodujúca pre tvorbu e ktorových a pamäťových buniek v reakcii na vírusovú infekciu [134]. CD8+ T bunky môžu blokovať reaktiváciu latentnej herpes infekcie v senzorických neuronoch [135]. Ak je signalizácia IFN typu I narušená, ako sa to deje po očkovaní, ale nepokračovala po prirodzenej infekcii SARS-CoV-2, schopnosť CD8+ T buniek udržať herpes pod kontrolou by bola tiež narušená. Mohol by to byť mechanizmus, ktorý funguje v reakcii na vakcíny?

Pásový opar je čoraz častejším stavom spôsobeným reaktiváciou latentných vírusov herpes zoster (HZV), ktorý v detstve spôsobuje aj ovčie kiahne. V systematickom prehľade Katsikas et al., (2021) identi 91 prípadov herpes zoster sa vyskytlo priemere 5,8 dňa po očkovaní mRNA [136]. Zatiaľ čo uznáva



že kauzalita ešte nie je narušená, \Herpes zoster je pravdepodobne stav, ktorý môžu lekári a iní zdravotníci pracovníci očakávať u pacientov, ktorí dostávajú vakcíny proti COVID-19" [136]. V liste redaktorovi pub-lished v septembri 2021, Fathy et al. (2021) informoval o 672 prípadoch kožných reakcií, ktoré boli pravdepodobne súvisiace s očkovaním, vrátane 40 prípadov herpes zoster a / alebo herpes simplex reaktívacie [137]. Tieto prípady boli hlásené Americkej dermatologickej akadémii a Dermatologickému registru COVID-19 Medzinárodnej ligy dermatologických spoločností, zriadenému speci cally na sledovanie dermatologických sequale z vakcín. There sú viaceré ďalšie hlásenia prípadov reaktívacie herpes zoster po očkovaní proti COVID-19 v literatúre [138-139]. Llado et al. (2021) poznamenal, že 51 z 52 hlásení o reaktivovaných infekciách herpes zoster sa vyskytlo po očkovaní mRNA [140]. Herpes zoster sám tiež zasahuje do IFN-a signalizácie v infikovaných bunkách prostredníctvom zasahovania do fosforylácie STAT2 a uľahčením degradácie IRF9 [141].

Pozoruhodný je aj ďalší prípad vírusovej reaktívacie. V roku 2007 podstúpila 82-ročná ženu, ktorá dostala vírusovú infekciu hepatitídy C (HCV). K výraznému zvýšeniu zaťaženia HCV došlo niekoľko dní po očkovaní mRNA vakcínou Pfizer/BioNTech spolu s výskytom žltacky. Zomrela tri týždne po očkovaní na zlyhanie pečene [142].

## 9. Zhoršená oprava DNA a adaptívna imunita

Imunitný systém a systém opravy DNA sú dva primárne systémy, na ktoré sa vyššie organizmy spoliehajú pri obrane proti rôznym hrozbám a zdieľajú spoločné prvky. Strata funkcie kľúčových proteínov na opravu DNA vedie k defektom v oprave, ktoré inhibujú produkciu funkčných B a T buniek, čo vedie k imunodeficiencii. Oprava bez homologného konečného spojenia (NHEJ) zohráva rozhodujúcu úlohu pri inácii lymfocytov-speci c V(D)J, ktorá je nevyhnutná na vytvorenie veľmi rozmanitého repertoáru protilátok B-buniek v reakcii na expozíciu antigénom [143]. Zhoršená oprava DNA je tiež priamou cestou k rakovine.

Kľúčová štúdia vykonaná výskumníkmi v Šanghaji v Číne odstránila niekoľko parametrov spojených s imunitnou funkciou v kohorte pacientov vykonaním jednobunkového mRNA sekvenovania mononukleárných buniek periférnej krvi (PBMC) odobratých od pacientov pred a 28 dní po prvom očkovaní vakcíny proti COVID-19 na základe oslabenej verzie vírusu [52]. Zatiaľ čo tieto vakcíny sú di erentné z mRNA vakcín, fungujú aj tak, že vstrekujú obsah vakcíny do deltového svalu, obchádzajú slizničné a cievne bariéry. Autori zistili konzistentnú zmenu géovej expresie po očkovaní u mnohých rôznych typov imunitných buniek. Pozorované zvýšenie signalizácie NF- $\kappa$ B a znížené reakcie IFN typu I boli ďalej narušené biologickými testami. V súlade s inými štúdiami zistili, že STAT2 a IRF7 boli výrazne znížené 28 dní po očkovaní, čo naznačuje zhoršené odpovede ifn typu I. Spoločne tieto údaje naznačovali, že po očkovaní, prinajmenšom do 28. dňa, okrem generácie neutralizujúcich mravčíchibodies, bol imunitný systém ľudí, vrátane lymfocytov a monocytov, možno v zraniteľnejšom stave." [52].

Títo autori tiež identifikovali znepokojujúce zmeny v géovej expresii, ktoré by znamenali zhoršenú schopnosť opraviť DNA. Až do 60% celková transkripčná aktivita v rastúcich bunkách zahŕňa transkripciu ribozomálnej DNA (rDNA) na výrobu ribozomálnej RNA (rRNA). Enzým, ktorý prepisuje ribozomálnu DNA do RNA, je RNA polymeráza I (Pol I). Pol I tiež monitoruje integritu rDNA a v uences prežitie buniek

[144]. Počas transkripcie RNA polymerázy (RNAP) aktívne skenujú DNA, aby našli objemné lézie (dvojvláknové zlomy) a spustili ich opravu. V rastúcich eukaryotických bunkách väčšina transkripcie zahŕňa syntézu ribozomálnej RNA Pol I. Thus, Pol I podporuje prežitie po poškodení DNA [144]. Mnohé z downregulovaných génov identifikovali Liu et al. (2021) boli spojené s bunkovým cyklom, údržbou telomér a otvorením a transkripciou POL I, čo svedčí o zhoršených procesoch DNA repair [52]

Jedna z géových sád, ktoré boli potlačené, bola spôsobená \uložením nového CENPA [centromere proteínu A] obsahujúceho nukleozómy v centre." Novo syntetizovaná CENPA sa ukladá v nukleozómoch v centromere počas neskorej telomfázovej/early G1 fázy bunkového cyklu. To poukazuje na zastavenie bunkového cyklu vo fáze G1 ako charakteristický znak reakcie na inaktivovanú vakcínu PROTI SARS-CoV-2. Zatknutie pluripotentných embryonálnych kmeňových buniek vo fáze G1 (pred replikáciou iniciáciou) by malo za následok zhoršenie

samoobnovenie a zachovanie pluripotencie [145].

Dva proteíny kontrolných bodov, ktoré sa významne podieľajú na oprave DNA a adaptívnej imunovejity, sú BRCA1 a 53BP1, ktoré uľahčujú homologickú rekombináciu (HR) a NHEJ, dva primárne opravárenské procesy [146-147]. V experimente in vitro na ľudských bunkách sa ukázalo, že celoplošný spike proteín SARS-CoV-2 vstupuje do jadra a bráni náboru týchto dvoch opravných proteínov na miesto dvojvláknového zlomu.

[143]. Autori zhrnuli svoje hlúposti slovami: "Mechanisticky sme zistili, že spike proteín sa lokalizuje v jadre a inhibuje opravu poškodenia DNA tým, že bráni účinnému proteínu na opravu DNA BRCA1 a 53BP1 náboru na miesto poškodenia."

Ďalším mechanizmom, ktorým by mRNA vakcíny mohli interferovať s opravou DNA, je miR-148. Ukázalo sa, že táto mikroRNA znižuje reguláciu HR vo fáze G1 bunkového cyklu [148]. Ako už bolo spomenuté v tomto článku, toto bol jeden z dvoch mikroRNA nájdených v exozómoch uvoľnených ľudskými bunkami po syntéze spike proteínu v experimentoch Mishra a Banerjea (2021) [50].

## 10. Imunitná trombocytopenia

Imunitná trombocytopenia je autoimunitné ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda cirkulujúce krvné doštičky. Imunitná trombocytopenická purpura (ITP) bola spojená s niekoľkými očkovaniami, vrátane osýpok, príušnic, ružienky (MMR), hepatitídy A, ovčích kiahní, diftérie, tetanu, čierneho kašľa (DPT), orálnej detskej obrny a uenyzy [149]. Aj keď existuje široké povedomie o tom, že vakcíny na báze adenovírusovej DNA môžu spôsobiť imunitnú trombocytopeniu vyvolanú očkovaním (VITT) [150], mRNA vakcíny nie sú bez rizika pre VITT, boli publikované prípadové štúdie dokumentujúce takéto prípady vrátane život ohrozujúcej a smrteľnej mozgovej žilovej trombózy [151-153]. Predpokladá sa, že mechanizmus zahŕňa protilátky VITT viažuce sa na faktor krvných doštičiek 4 (PF4) a tvoriace imunitné komplexy, ktoré indukujú aktiváciu krvných doštičiek. Následné kaskády na zrážanie krvi spôsobujú tvorbu mikroklónov di use v mozgu, pľúcach, pečeni, nohách a inde, spojené s dramatickým poklesom počtu krvných doštičiek (Kelton et al., 2021). Reakcia na vaccine bola opísaná ako veľmi podobná trombocytopenii vyvolanej heparínom (HIT), s tým rozdielom, že podávanie heparínu nie je obzvlášť zahrnuté [154].

Ukázalo sa, že mRNA vakcíny vyvolávajú predovšetkým imunitnú odpoveď imunoglobulínu G (IgG), pričom menšie množstvo indukovaného IgA [155] a ešte menšiu produkciu IgM [156]. Množstvo vytvorených protilátok IgG je porovnateľné s odpoveďou pozorovanou v závažných prípadoch ochorenia COVID-19. Sú to IgG protilátky v komplexe s heparínom, ktoré indukujú HIT. Možno predpokladať veľkosť, že IgG sa spojila s spike proteínom a PF4 je komplex, ktorý indukuje VITT v reakcii na mRNA vakcíny. V skutočnosti sa experimentálne ukázalo, že doména viažuca receptory (RBD) spike proteínu sa viaže na PF4 [157].

Základným mechanizmom za HIT bol dobre preskúmaný, a to aj pomocou humanizovaných modelov myši. Zaujímavé je, že ľudské krvné doštičky, ale nie myšie krvné doštičky, vyjadrujú receptor FcγRIIA, ktorý reaguje na komplexy PF4 / heparín / IgG prostredníctvom tyrozín fosforylačnej kaskády na vyvolanie aktivácie krvných doštičiek. Po aktivácii krvné doštičky uvoľňujú granule a vytvárajú prokoagulačné mikročastice. Tiež prijímajú vápnik, aktivujú proteínovú kinázu C, zhlukujú sa do mikrotrombi a spúšťajú kaskádu bunkovej smrti prostredníctvom aktivácie calpaínu. Tieto aktivované krvné doštičky uvoľňujú PF4 do extracelulárneho priestoru, čo podporuje začarovaný kruh, pretože táto dodatočná PF4 sa tiež viaže na heparín a protilátku IgG, aby ďalej podporovala aktiváciu krvných doštičiek. FcγRIIA je teda ústredným prvkom procesu ochorenia [158].

Štúdie na myšiach navrhnutých na vyjadrenie ľudského receptora FcγRIIA ukázali, že tieto transgénne myši sú oveľa náchylnejšie na trombocytopeniu ako ich náprotivky divokého typu [159]. Navrhlo sa, že krvné doštičky môžu slúžiť krátkodobej úlohe pri klírense komplexov protilátok a antigénov tým, že zachytávajú antigén v tromboch a/alebo ich prenášajú do sleziny na odstránenie imunitnými bunkami. Krvné doštičky sa v tomto procese zjavne rýchlo konzumujú, čo potom vedie k nízkym rozopnutiu krvných doštičiek (trombocytopenia).

Krvné doštičky zvyčajne cirkulujú s priemernou životnosťou len do deviatich dní, takže sú neustále syntetizované v kostnej dreni a vyčistené v slezine. Krvné doštičky viazané na protilátky po aktivácii krvných doštičiek prostredníctvom receptorov Fcγ r migrujú do sleziny, kde sú zachytené a odstránené fagocy-

tosis podľa makrofágov [160]. Úplne jedna tretina celkových krvných doštičiek tela sa nachádza v slezine. Keďže mRNA vakcíny sú prenášané do sleziny imunitnými bunkami, ktoré boli spočiatku priťahované do miesta vpichu v ramennom svale, existuje obrovská príležitosť na uvoľnenie exozómov obsahujúcich spike proteínu makrofágmi infikovanými vakcínou v slezine. Možno špekulovať, že aktivácia krvných doštičiek po vytvorení komplexu P4F / IgG / spike proteínu v slezine je súčasťou mechanizmu, ktorý sa pokúša vyčistiť toxický spike proteín.

Už sme spomenuli, že jedným z dvoch mikroRNA vysoko vyjadrených v exozómoch uvoľňovaných ľudskými bunkami vystavenými spike proteínu bolo miR-148a. miR-148a sa experimentálne preukázalo, že potláča expresiu proteínu, ktorý hrá ústrednú úlohu pri regulácii expresie FcγRIIA na krvných doštičkách. Tento proteín, nazývaný T-bunkový ubikvitín ligand-2 (TULA-2), špeciálne inhibuje aktivitu receptora FcγRIIA na krvných doštičkách. miR-148a sa zameriava na TULA-2 mRNA a znižuje jej expresiu. miR-148a, prítomný v exozómoch uvoľnených makrofágmi, ktoré sú vakcínou nútené syntetizovať spike proteín, teda pôsobí na zvýšenie rizika trombocytopenie v reakcii na imunitné komplexy tvorené spike antigénom a protilátkami IgG produkovanými proti hrotom.

## 11. PPAR-a, sulfatid a ochorenie pečene

Ako sme už uviedli, experiment Mishra a Banerjea (2021) demonštroval, že spike proteín indukuje uvoľňovanie exozómov obsahujúcich mikroRNA, ktoré špeciálne zasahujú do syntézy IRF9 [50]. V tejto časti ukážeme, že jedným z dôsledkov potlačenia IRF9 by bola znížená syntéza sulfatidu v pečeni, sprostredkovaná receptorom aktivovaným prooxizómom aktivovaným jadrovým receptorom a (PPAR-a).

Sulfatidy sú hlavné sfingoglykolipidy cicavcov, ktoré sa syntetizujú a vylučujú hlavne z pečene [161]. Sú to jediné sulfonované lipidy na pery v tele. Sulfatidy sú tvorené dvojstupňovým procesom zahŕňajúcim premenu ceramidu na galaktocerebrozid a jeho následnú sulfáciu. Sulfatid sa prejavuje na povrchu krvných doštičiek, erytrocytov a lymfocytov. Sulfatidy v sére vykonávajú boje proti koagulačným a anti-aktivačným funkciám krvných doštičiek. Zistilo sa, že enzým v pečeni, ktorý syntetizuje sulfatid, cerebrozid sulfotransferáza, je vyvolaný aktiváciou PPAR-a u myši [162]. Preto znížená expresia PPAR-a vedie k sulfatidu de ciency.

PPAR-a ligands vykazujú anti-inflamatórium a anti-brotické efekty, zatiaľ čo PPAR-a de ciency vedie k hepatálnej steatóze, steatohepatitíde, steatohepatitíde, steatohepatitíde a rakovine pečene [163]. V roku 2019 tím výskumníkov v Japonsku uskutočnil kľúčový experiment na myšiach s chybným génom pre PPAR-a [161]. Tieto myši, keď boli kŕmené diétou s vysokým cholesterolom, boli náchylné na nadmernú akumuláciu triglyceridov a zhoršili sa v inflamácii a oxidačnom strese v pečeni, along so zvýšenou hladinou koagulačných faktorov. Myši sa tiež prejavili zníženými hladinami sulfatidov v pečeni aj v sére. Autori predpokladali, že preťaženie cholesterolu vyvíja svoje toxické efekty čiastočne zvýšením trombózy, fallom v dôsledku abnormálneho metabolizmu pečenejých lipidov a oxidačného stresu. Ukázali, že PPAR-a môže zmierniť tieto toxické efekty transkripciou reguláciou koagulačných faktorov a upreguláciou syntézy sulfatidu, okrem jeho efektov pri ochorení pečene ameliorating. Navrhli, že terapie, ako sú bratery zamerané na aktiváciu PPAR-a, by mohli zabrániť kardiovaskulárnym ochoreniam vyvolaným vysokým cholesterolom a stravou.

Tracerové štúdie ukázali, že mRNA z mRNA vakcín migruje predovšetkým do pečene a sleziny a dosahuje tam vyššiu koncentráciu ako v iných orgánoch [130]. Existuje teda potenciál na potlačenie IRF9 v pečeni vakcínou. IRF9 je vysoko exprimovaný v hepatocytoch, kde interaguje s PPAR-a, aktivuje PPAR-a target genes. Štúdia na vyradovacích myšiach IRF9 ukázala, že u týchto myši sa vyvinula steatóza a pečenejová inzulínová rezistencia, keď boli vystavené diéte s vysokým obsahom tuku. Naproti tomu nadmerná expresia pečenej IRF9 sprostredkovaná adenovirálom u obeznych myši zlepšila citlivosť na inzulín a ameliorovanú steatózu a pri inflamácii [164].

Viacere prípadové správy vo výskumnej literatúre opisujú poškodenie pečene po mRNA vakcínach [165-167]. Pravdepodobným faktorom vedúcim k týmto výsledkom je potlačenie PPAR-a prostredníctvom downregulácie IRF9 a následne znížená syntéza sulfatidu v pečeni.

## 12. Guillain Barrého syndróm a iné neurologické ochorenia

GBS je akútna ammačná demyelinizačná neuropatia spojená s dlhotrvajúcou chorobnosťou a signi-cant rizikom úmrtnosti [168]. Choroba zahŕňa autoimunitný záchvat na nervy spojený s uvoľňovaním pro-in ammačných cytokínov.

GBS sa často spája s autoprotílátkami sulfatidu a iných sphingolipidov [169]. Aktivované T bunky produkujú cytokíny v reakcii na antigénovú prezentáciu makrofágmi a tieto cytokíny môžu vyvolať tvorbu automatických protílátok prostredníctvom šírenia epitopov [170]. Protílátky zase indukujú aktiváciu komplementu, čo spôsobuje demyelinizáciu a vek axonálnej priebrady, čo vedie k vážnemu poškodeniu periférnych neurónov [171]. Ukázalo sa, že spike proteín sa viaže na heparan sulfát, čo je sulfovaný komplex amino-cukru pripomínajúci sulfovaný galaktózu v sulfatíde [172]. Je teda možné, že hrot tiež bindsna sulfatid, a to by mohlo vyvolať imunitnú reakciu na komplex spike-sulfatide.

Ako je opísané v predchádzajúcej časti, zhoršená syntéza sulfatidu v pečeni v dôsledku potlačenia IRF9 povedie časom k systémovej sulfatidovej de ciency. Sulfatide de ciency môže mať veľký vplyv na mozog a nervový systém. Dvadsať percent galaktolipidov, ktoré sa nachádzajú v myelínovom plášti, sú sulfatidy. Sulfatid je hlavnou zložkou nervového systému, ktorá sa nachádza v obzvlášť vysokých koncentráciách myelyv puzdre v periférnom aj centrálnom nervovom systéme. De ciencies v sulfatide môže viesť k svalovej slabosti, trasu a ataxii [173], ktoré sú bežnými príznakmi GBS. Chronická neuroinová ammácia sprostredkovaná mikrogliami a astrocytmi v mozgu leaduje dramatické straty sulfatidu mozgu a mozgové de ciencies v sulfatide sú hlavnou črtou Alzheimerovej choroby [174]. Myši s poruchou schopnosti syntetizovať sulfatid z ceramidu vykazujú zhoršenú schopnosť udržiavať zdravie axónus, keď starnú. Postupom času sa u nich vyvíjajú nadbytočné, nekompromisné a degenerujúce myelínové puzdrá, ako aj zhoršujúca sa štruktúra v uzloch Ranvier v axónoch, čo spôsobuje stratu funkčne kompetentnej axogliálnej križovatky [175].

Angiotenzín II (Ang II), okrem svojich hlbokých vplyvov na kardiovaskulárne ochorenia, tiež zohráva úlohu pri ammácii v mozgu vedúcej k neurodegeneratívnym ochoreniam [176]. Spike proteín SARS-CoV-2 obsahuje jedinečné miesto štiepenia furínu, ktoré sa nenachádza v SARS-CoV, ktorékosí extracelulárny enzým furín, aby oddelil segment S1 spike proteínu a uvoľnil ho do obehu [177]. Ukázalo sa, že S1 prekračuje hematoencefalickú bariéru u myši [178]. S1 obsahuje doménu viazucu receptory, ktorá sa viaže na receptory ACE2 a znemožňuje ich. Keď sa zníži signalizácia receptora ACE2, zvýši sa syntéza Ang II. Neuróny v mozgu majú receptory ACE2, ktoré by boli náchylné na narušenie S1 uvoľneným z exozómov obsahujúcich hroty alebo buniek produkujúcich hroty, ktoré malinanočastice vo vakcínach. Ang II zvyšuje signalizáciu sprostredkovanú TLR4 v mikroglíach, vyvoláva aktiváciu mikroglí a zvyšuje produkciu reaktívnych druhov kyslíka vedúcich k poškodeniu tkaniva v paraventrikulárnom jadre v brain [179].

Nadmerná expresia Ang II je kauzálny faktor neurodegenerácie optického nervu, ktorý spôsobuje optickú neuritídu, čo môže viesť k ťažkej nezvratnej strate zraku [180]. Viaceré prípadové správy opísali prípady optickej neuropatie, ktoré sa objavili krátko po očkovaní mRNA proti COVID-19 [181-182]. Krátko po očkovaní sa objavujú aj iné oslabujúce neurolo-gické stavy, pri ktorých existuje podozrenie na príčinnú súvislosť. Prípadová štúdia založená v Európe, ktorá sledovala neurologické príznaky po očkovaní COVID-19, identifikovala 21 prípadov, ktoré sa vyvinuli v priebehu 11 dní po očkovaní. Prípady mali rôzne diagnózy vrátane cere-bral žilovej sínusovej trombózy, demyelinizačných ochorení nervového systému, pri ammatórnych periférnych neuropatiách, myozitíde, myasthénii, limbickej encefalitíde a obrovskej bunkovej arteritíde [183]. Khayat-Khoei et.al. (2021) opísať sériu prípadov 7 pacientov vo veku od 24 do 64 rokov, ktorí predstavujú demyelinizačné ochorenie do 21 dní od prvého alebo druhého očkovania mRNA [184]. Four mal v minulosti (kontrolovanú) MS, zatiaľ čo tri boli predtým zdravé.

Strata sluchu a tinitus sú tiež známe zriedkavé vedľajšie účinky COVID-19. Prípadová štúdia zahŕňala sériu desiatich pacientov s COVID-19, ktorí sa zbavili audiovestibulárnych symptómov, ako je strata sluchu, vestibulárna dysfunkcia a tinitus [185]. Autori preukázali, že ľudské tkanivo vnútorného ucha vyjadruje ACE2, furín a transmembránovú proteázu serín 2 (TMPRSS2), čo uľahčuje vstup vírusu. Ukázali tiež, že SARS-CoV-2 môže infect speci c ľudské typy buniek vnútorného ucha.



Ďalšia štúdia hodnotiaca potenciál vírusu SARS-CoV-2 infikovať ucho speci cally skúmala expresiu receptualebo ACE2 a enzýmov furín a TM-PRSS2 rôzne typy buniek v stredných a vnútorných ušiach myší. Zistili, že ACE2 a furín boli vdi usely prítomné v eustachovskej trubici, priestoroch stredného ucha a kochlei, čo naznačuje, že tieto tkanivá sú susceptible na infekciu SARS-CoV-2." [186]. tinnitus je pozitívne spojený s hypertenziou, ktorá je vyvolaná zvýšenými hladinami Ang II [187]. Bolest' hlavy je veľmi častou nežiaducou reakciou na mRNA vakcíny proti COVID-19, najmä u ľudí, ktorí sú už náchylní na bolesti hlavy. V štúdiu založenej na dotazníku zahŕňajúcom 171 účastníkov sa zistilo, že výskyt bolesti hlavy 20,5% po prvej vakcíne, pričom po druhom očkovaní sa zvýšil na 45,6%.

[188]. Prípadová štúdia opísala 37-ročnú ženu su ering from oslabujúci záchvat migrény trvajúci 11 dní po druhej MRNA vakcíne P zer / BioNtech [189].

Steroidy sa často používajú ako doplnková terapia na liečbu migrény [190]. Dexametazón a iné steroidy stimu-neskoré PPAR-a receptory v pečenihr cez steroidný receptor, čím o nastavení e ects potlačenia IRF9

[191]. Teória pôvodu migrény zahŕňa zmenené spracovanie zmyslových vstupov v mozgovom kmeni, predovšetkým trojklanných neurónov [192]. Trojklanný nerv je v tesnej blízkosti blúdivého nervu v mozgovom kmeni, takže exozómy prenášajúce hroty by sa k nemu mohli ľahko dostať po vagálnej ceste. Magnetická rezonancia odhalila, že štrukturálne zmeny v trojklannom nervu re ekting aberantná mikroštruktúra a demyeli-národ sú charakteristickou črtou ľudí, ktorí sa sužujú z častých migrénových bolesti hlavy [193]. Potenciálnym faktorom spojeným s infekciou SARS-CoV-2 alebo mRNA očkovaním je nadmerná hladina Ang II v mozgovom ktemeni v dôsledku spike inhibície receptorov ACE2. ACE uhibitorov a antagonistov receptorov Ang II sa stali populárnymi liekmi na liečbu migrénových bolesti hlavy o -label [194,195]. Migrénová bolesť hlavy by tak mohla vzniknúť v dôsledku narušenia receptorov ACE2 spike proteínom a zničenia obalu myelinového plášťa, ktorý pokrývakritických tvárových nervov prostredníctvom mikroglialky v ammatórioovej reakcii a straty sulfatidu. Zdroj tohto spike proteínu môže byť buď exogénny alebo endogénny.

### 13. Bellova obrna

Bellova obrna je bežná lebečná neuropatia spôsobujúca jednostrannú paralýzu tváre. Dokonca aj v klinických štúdiách fázy III vynikla Bellova obrna, pričom v liečebnej skupine sa objavilo sedem prípadov v porovnaní s iba jedným v skupine s placebom [196 197]. Prípadová štúdia uvedená v literatúre zahŕňala 36-ročného muža, u ktoréhosa jedného dňa po očkovaní vyvinula slabosť v ľavej ruke, postup do necitlivosti a brnenia v ruke a následné príznaky Bellovej obrny v priebehu niekoľkých nasledujúcich dní. Častou príčinou Bellovej obrny je reaktivácia infekcie vírusom herpes simplex sústredená okologeniculovaného gangliónu [198]. To môže byť zase spôsobené narušením signalizácie IFN typu I.

### 14. Myokarditída

Značná pozornosť médií sa venovala skutočnosti, že vakcíny proti COVID-19 spôsobujú myokarditídu a perikarditídu, so zvýšeným rizikom najmä u mužov mladších ako 30 rokov [197 200]. Myokarditída je spojená s aktiváciou krvných doštičiek, takže by to mohol byť jeden z faktorov v hre pri reakcii na vakcíny [201]. Ďalší faktor by však mohol súvisieť s exozómami uvoľnenými makrofágmi infikovanými mRNA vakcínami a s mikroRNA speci c, ktoré sa nachádzajú v týchto exozómoch.

Štúdia zahŕňajúca pacientov su ering z ťažkého ochorenia COVID-19 vyzerala pri expresii cirkulujúcich mikroRNA v porovnaní s pacientmi su ering z uenzy a zdravých kontrol. Jedna mikroRNA, ktorá bola dôsledne regulovaná v súvislosti s COVID-19, bola miR-155 a autori navrhli, že by to mohol byť prediktor chronického poškodenia myokardu a ammácie. Naproti tomu uenza infection nebola spojená so zvýšeným výrazom miR-155. Dospeli k záveru: \Naša štúdia identí ed môže výrazne zmeniť hladiny srdcových spojených miR u pacientov s COVID-19, čo naznačuje silnú súvislosť COVID-19 s kardiovaskulárnymi ochoreniami a respective biomarkermi" [202].

Štúdia porovnávajúca 300 pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami so zdravými kontrolami ukázala štatisticky zvýšenie cirkulujúcich hladín miR-155 u pacientov v porovnaní s kontrolami. Okrem toho tí, ktorí mali viac zúžených tepien (podľa Gensiniho skóre), mali vyššie hladiny ako tí, ktorí mali menej.

choroba [203].

Dôležité je, že exozómy zohrávajú úlohu pri amácii v súvislosti so srdcovými chorobami. Počas infarktu myokardu sa miR-155 prudko reguluje v makrofágoch v srdcovom svale a uvoľňuje sa do mimobunkového prostredia v exozómoch. Tieto exozómy sa dodávajú do broblastov a miR-155 znižuje proteíny v broblastoch, ktoré chránia predmáciou a podporujú proliferáciu broblastov. Výsledná porucha vedie k prasknutiu srdca [204].

Už sme diskutovali o tom, ako môže byť segment S1 spike proteínu štiepený furinom a uvoľnený do obehu. Vďaka sa na receptory ACE2 cez jeho receptorovú väzbu (RBD), čo inhibuje ich funkciu. Pretože ACE2 degraduje Ang II, vypnutie ACE2 vedie priamo k nadmernej expresii Ang II, čo ďalej zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení. Vazokonstrikcia vyvolaná angII je nezávislý mechanizmus na vyvolanie trvalého poranenia myokardu, aj keď nie je prítomná koronárna obštrukcia. Opakované epizódy náhleho zúženia srdcovej tepny v dôsledku Ang II môžu nakoniec viesť k zlyhaniu srdca alebo náhlej smrti [205].

Potlačenie ACE2 bolo pozorované v štúdiách o pôvodnom víruse SARS-CoV. Pitevná štúdia u pacientov, ktorí podľahli SARS-CoV, odhalila dôležitú úlohu inhibície ACE2 pri podpore poškodenia srdca. Vírusová RNA SARS-CoV bola zistená u 35% z 20 pípovaných ľudských srdcových ples odobratých pacientom, ktorí zomreli. Došlo k výraznému zvýšeniu makrofágov v ltácii spojenej s poškodením myokardu u pacientov, ktorých srdcia boli infikované SARS-CoV. Dôležité je, že prítomnosť SARS-CoV v srdci bola spojená so znížením mark ed v expresii proteínu ACE2 [206].

## 15. Úvahy týkajúce sa systému hlásenia nežiaducich účinkov očkovania (VAERS)

Systém hlásenia nežiaducich účinkov očkovania Úradu pre potraviny a liečivá (VAERS) je nedokonalým, ale cenným zdrojom pre riešenie potenciálnych nežiaducich reakcií na vakcíny. Spoločnosť VAERS, ktorá bola založená prostredníctvom kolabo-krmnej dávky medzi CDC a FDA, je národným systémom včasného varovania na detekciu možných bezpečnostných problémov vo vakcínach s licenciou USA. Podľa CDC je to najmä myeful pre detekciu neobvyklých alebo neočakávaných vzorcov hlásenia nežiaducich udalostí, ktoré by mohli naznačovať možný bezpečnostný problém s vac-cine." (<https://vaers.hhs.gov/about.html>) Dokonca aj CDC uznáva, že nežiaduce udalosti hlásené VAERS predstavujú len malý zlomok skutočných nežiaducich udalostí [207]. Široko citovaná správa poznamenala, že menej ako 1% všetkých nežiaducich účinkov súvisiacich s očkovaním je hlásených spoločnosťou VAERS [208]. Toto tvrdenie však nemá žiadnu citáciu, takže základ tvrdenia je nejasný. Rose (2021) publisa zbavil oveľa sofistikovanejšej analýzy údajov VAERS, aby zistil odhad nedostatočného vykazovania o faktor 31 [209]. Aj keď nie je možné presne určiť nedostatočné vykazovanie, dostupným dôkazom je, že nedostatočné vykazovanie veľmi silne charakterizuje údaje VAERS. Nižšie uvedené informácie by sa mali chápať v tomto svetle.

### 15.1 VAERS signál pre potlačenie imunity, trombocytopéniu a neurodegeneráciu

Všetky tabuľky o počte správ o stave speci c uvedené v tejto pododdiely sú založené na vyšetovaní online nástroja databázy VAERS <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> 29. novembra 2021 a obsahujú všetky správy o akejkoľvek vakcína proti ochoreniu COVID-19, ale obmedzené na populáciu USA.

Počas 31-ročnej histórie VAERS bolo v súvislosti s akoukoľvek vakcínou hlásených celkovo 9 153 úmrtí a 7 114 (78%) z týchto úmrtí súviselo s vakcínami proti COVID-19. Dôležité je, že iba 14 % úmrtí hlásených VAERS k júnu 2021 mohlo byť očkovanie vylúčené ako príčina [210]. To silne naznačuje, že tieto bezprecedentné vakcíny vykazujú nezvyčajné mechanizmy toxicity, ktoré ďaleko presahujú rámec toho, čo vidíme pri tradičnejších vakcínach.

Šokujúcich 96% všetkých prípadov spájajúcich Bellovu obrnu s akoukoľvek vakcínou od roku 1990 bolo spojených s vakcínami proti COVID-19 (3 197 z 3 331 prípadov). Bolo hlásených 760 prípadov Guillain Barrého syndrómu (GBS) pre vakcíny proti COVID-19. Bolo uvedených viac ako 100 prípadov optickej neurititídy alebo optickej neuropatie. Celkom 8 298 hlásení spojených s migrénovou bolesťou hlavy to COVID-19. V súvislosti s vakcínami proti ochoreniu COVID-19 bolo 52 prípadov herpes zoster oticus. Toto je v podstate prípad herpesu, ktorý ekting lebečné nervy v blízkosti uší. Strata sluchu je charakteristickým príznakom herpes zoster oticus a môže sa stať trvalým [211,212]. K 19. novembru 2021 ich bolo 12 204

prípady, keď sa spomínal "tinnitus". Hluchota je samozrejme oveľa závažnejšia, a preto menej častá, a napriek tomu má aj pozoruhodný počet zásahov, ktoré prichádzajú na 2,662 prípadov.

Existuje 653 hlásení VAERS, ktoré spájajú vakcíny proti COVID-19 s trombocytopeniou. To sa dá porovnať so 774 prípadmi hlásenými pre všetky ostatné vakcíny počas 31-ročného obdobia od roku 1990 do roku 2021.

Databáza VAERS obsahuje mnoho výrazov týkajúcich sa dysfunkcie pečene a vo VAERS bolo približne 2 000 hlásení o rôznych termínoch súvisiacich s pečeňou spojenými s vakcínami proti COVID-19, ako je hepatomegália (73 prípadov), hepatálna steatóza (105 prípadov) zvýšený pečeňový enzým (338 prípadov), porucha pečene (71 prípadov), poškodenie pečene (44 prípadov), bolesť pečene (91 prípadov) a hepatitída (62 prípadov).

V reakcii na vakcíny proti COVID bolo zaznamenaných 4 650 prípadov dysfágie, 1 697 prípadov dysfónie a 37 132 prípadov dyspnoe. Ako už bolo preskúmané v tomto článku, pravdepodobným cause je poškodenie blúdivého nervu spôsobené amáciou vyvolanou expozíciou exozómom obsahujúcim spike proteín a súvisiace mikroRNA. Okrem toho bolo hlásených 13 789 správ o synkope. Vazovagálna synkopa je najbežnejším typom synkopy spomedzi všetkých vekových skupín [213]. 67 682 prípadov nevoľnosti a 26 630 prípadov zvracania môže rektovať poškodenie vagálnych neurocirkútov, ktoré zohrávajú ústrednú úlohu pri vyvolávaní nevoľnosti a zvracaní v reakcii na rôzne urážky [214].

Tabuľka 1. Počet udalostí v databáze VAERS od 1990 do 12. decembra 2021, kde sa vyskytlo niekoľko termínov naznačujúcich rakovinu v súvislosti s vakcínami proti ochoreniu COVID-19 alebo so všetkými ostatnými vakcínami spolu s pomerom medzi týmito dvoma počtami. Počty boli obmedzené na údaje zo Spojených štátov. Všimnite si, že počty pre všetky ostatné vakcíny sú súčty za 31 rokov, zatiaľ čo počty COVID-19 sú pre jednu triedu vakcín starších ako jeden rok.

Správy o rakovine na VAERS	Počíta covid-19 vakcíny	Spočíta všetky ostatné vakcíny	Pomer: COVID-19 Vakcíny / Všetky ostatné vakcíny
Prsia	147	49	3.00
Prostata	32	13	2.46
Pľúc	82	46	1.78
Kolorektálny/dvojbodkový kôš	30	7	5.00
Vaječníkov	24	7	3.43
Maternice	11	5	2.20
Maternicový leiomyóm	80	12	6.67
Lymfóm (podtyp nie identifikovaný)	52	47	1.11
B-bunkový lymfóm	19	3	6.33
Folikulárny lymfóm	13	1	13.00
Metastáza	13	7	1.86
Glioblastóm	16	3	5.33
Mozgový novotvar	22	34	0.65
Novotvar (nešpecifikovaný)	71	82	0.87
Pečene	40	8	5.00
Pankreatický	27	6	4.50
Prostata	23	13	1.77
Spinocelulárny karcinóm (nie inak charakterizovaný)	33	25	1.32
<b>Totálny</b>	<b>735</b>	<b>368</b>	<b>2.00</b>

## 15.2 VAERS signál pre rakovinu

Rakovina je ochorenie, ktoré sa všeobecne chápe, že trvá mesiace alebo častejšie roky, kým sa podarí postúpiť od počiatočnej malígnej transformácie v bunke k rozvoju klinicky uznávaného stavu. Keďže správy VAERS o nežiaducich účinkoch sa dejú predovšetkým v prvom mesiaci alebo dokonca v prvých dňoch po očkovaní [209], zdá sa pravdepodobné, že zrýchlenie progresie cancer po očkovaní by bolo di kultovým signálom na rozpoznanie. Okrem toho väčšina ľudí neočakáva, že rakovina bude nežiaducou udalosťou, ktorá by mohla byť spôsobená očkovaním. Ako sme však načrtli v našom dokumente, ak očkovanie mRNA vedie k rozsiahlej dysregulácii onkogénových kontrol, regulácii bunkového cyklu a apoptóze, potom by správy VAERS mali znovu vyvolať nárast hlásení rakoviny v porovnaní s ostatnými vakcínami.

To je v skutočnosti to, čo VAERS hlási re ect, a dramaticky tak. Table 1 ilustruje udalosti zahŕňajúce najbežnejšie rakoviny hlásené VAERS v USA, rakoviny buď novo identi ed alebo stabilné ochorenie novo postupujúce. Porovnáva správy týkajúce sa očkovania proti COVID-19 so správami týkajúcimi sa všetkých ostatných očkovaní, ktorésú 31-ročnou históriou zberu informácií VAERS. Aby sme získali túto tabuľku, hľadali sme v online re-zdroji, <http://wonder.cdc.gov/vaers.html>, hľadané výrazy označujúce rakovinu, ako napríklad "rakovina," "karcinóm," "mass," "neoplasm atd.", A spočítali sme nad all hitmi súvisiacimi s konkrétnym orgánom, ako sú "pľúca. Tieto údaje boli zhromaždené 12. decembra 2021.

Je pozoruhodné, že po očkovaní proti COVID-19 bolo trikrát viac hlásení o rakovine prsníka a viac ako šesťkrát viac hlásení omphome B-buniek. Všetky okrem jedného z prípadov folikulárneho lymfómu boli spojené s vakcínami proti ochoreniu COVID-19. Karcinóm pankreasu bol viac ako trikrát vyšší.

Nedá sa to vysvetliť odkazom na neprimerane veľký počet ľudí, ktorí boli v minulom roku zaočkovaní mRNA vakcínou v porovnaní so všetkými ostatnými očkovaniami. Celkový počet ľudí, ktorí sú zaočkovaní proti COVID-19, nie je známy, ale za 31 rokov histórie správ, ktoré VAERS obsahuje, je nepochybne o mnoho rádov väčších ako počet, ktorý bol v minulom roku očkovaný mRNA vakcínou. Celkovo vo vyššie uvedenej tabuľke súvisí s očkovaním proti COVID-19 dvakrát viac hlásení o rakovine pre VAERS v porovnaní s tými, ktoré sa týkajú všetkých ostatných vakcín. To podľa nášho názoru predstavuje signál, ktorýnaliehavo potrebuje vyšetrovanie.

## 16. Diskusia

O bezpečnosti a e kaktusoch očkovania mRNA proti SARS-CoV-2 sa objavila neochvejná správa o bezpečnosti a e kaktusoch z aparátu verejného zdravia v USA a na celom svete. Kaktus je čoraz viac otáznny, ako je znázornené v nedávnom liste pre Lancet Regional Health od Guntera Kampfa [215]. Kampf poskytol údaje, ktoré ukazujú, že zaočkovaní sú teraz rovnako náchylní ako neočkovaní na šírenie choroby. "Zdá sa, že je hrubo nedbanlivé ignorovať populáciu vaccinačo možný a relevantný zdroj prenosu pri rozhodovaní o opatreniach na kontrolu verejného zdravia."

V tomto dokumente upozorňujeme na tri veľmi dôležité aspekty bezpečnosti týchto očkovaní. Prvým je rozsiahla documented subverzia vrodenej imunity, predovšetkým prostredníctvom potlačenia IFN-a a s ňou spojenej signalizačnej kaskády. Toto potlačenie bude mať širokú škálu dôsledkov, z ktorých v neposlednom rade zahŕňa reaktiváciu latentných vírusových infekcií a schopnosť redupostúpenia na účinný boj proti budúcim infekciám. Druhou je dysregulácia systému prevencie a zisťovania geneticky riadenej malígnej transformácie v bunkách a následný potenciál očkovania na podporu týchtotransformačných ácií. Po tretie, očkovanie mRNA potenciálne narúša vnútrobunkovú komunikáciu vykonávanú exozómami a indukuje bunky, ktoré prijímajú spike mRNA, aby produkovali vysoké hladiny exozómov prenášajúcich hroty, s potenciálne závažnými následkami ammatória. Ak bysa tento potenciál plne využil, vplyv na miliardy ľudí na celom svete by mohol byť obrovský a mohol by prispieť k krátkodobému aj dlhodobému zaťaženiu chorobami, ktorému čelí náš systém zdravotnej starostlivosti.

Vzhľadom na súčasnú rýchlo sa rozširujúcuvedomosť viacerých úloh G4 pri regulácii prekladu a klírensu mRNA prostredníctvom stresových granúl má zvýšenie pG4 v dôsledku obohatenia obsahu GC v dôsledku optimalizácie kodónu neznáme, ale pravdepodobne ďalekosiahle dôsledky. Speci cje naliehavo potrebné nalytické hodnotenie bezpečnosti týchto konštrukcií vo vakcínach vrátane hmotnostnej spektrometrie na identifikáciu katiónu kryptickej expresie a imunoprecipitačných štúdií na vyhodnotenie potenciálu narušenia alebo interferencie



so základnými činnosťami proteínov viažucich RNA a DNA.

## 17. Závěry

Je nevyhnutné, aby sa celosvetové podávanie mRNA očkovania okamžite zastavilo, až kým sa nevykonajú ďalšie štúdie na určení extentu potenciálnych patologických dôsledkov uvedených v tomto dokumente. Nie je možné, aby sa tieto očkovania považovali za súčasť kampane v oblasti verejného zdravia bez podrobnej analýzy ľudského vplyvu potenciálnych vedľajších škôd. Je nevyhnutné, aby sa VAERS a ďalší monitorovací systém optimalizovali na detekciu signálov súvisiacich so zdravotnými dôsledkami očkovania mRNA, ktoré sme načrtli. Veríme, že vylepšený monitorovací systém VAERS opísaný v Harvard Pilgrim Health Care, Inc. štúdiu, ale bohužiaľ nie je podporovaná CDC, by bola cenným začiatkom v tomto ohľade [208].

V konečnom dôsledku nepreháňame, keď povieme, že v stávke sú miliardy životov. Vyzývame inštitúcie verejného zdravotníctva, aby dôkazmi preukázali, že otázky, o ktorých sa hovorí v tomto dokumente, nie sú relevantné pre verejné zdravie, alebo aby uznali, že sú, a aby podľa toho konali. Kým naše verejné zdravotnícke zariadenia neurobia to, čo je v tomto ohľade správne, povzbudzujeme všetkých jednotlivcov, aby s týmito informáciami prijímali vlastné rozhodnutia v oblasti zdravotnej starostlivosti ako faktor prispievajúci k týmto rozhodnutiam.

Autor Príspevky: S.S., G.N a A.K. sa významne podieľali na napísaní pôvodného návrhu. P.M. sa podieľal na procese redakčných revízií.

Financovanie: Tento výskum bol čiastočne financovaný spoločnosťou Quanta Computers, Inc., Taipei, Taiwan, pod záštitou projektu Qmulus.

Conflicts of Interest: Autori deklarujú žiadne conflict of interest.

## Referencie

1. Bhurani, V.; Mohankrishnan, A.; Morrot, A.; Dalajlamová, S. K. Vývoj e-ektívnych vakcín: podnety od prirodzená infekcia. *Int Rev Immunol* 2018, 37(5),249-265. doi: 10.1080/08830185.2018.1471479.
2. Psychogiou, M.; Karabinis, A.; Poulakou, G.; Antoniadou, A.; Kotanidou, A.; Degiannis, D.; Pavlopoulou, I.D.; Chaidaroglou, A.; Roussos, S.; Mastrogianni E.; et al. Porovnávací imunogenicita mRNA vakcín Bnt162b2 s prirodzenou infekciou COVID-19. *Vakcíny (Bazilej)* 2021, 9.9., 1017. doi: 10.3390/vakciny9091017.
3. Jhaveri, R. MRNA vakcín proti COVID-19 a pandémie: Predstavujú be-ginning konca alebo koniec začiatku? *Clin Ther* 2021,43(3), 549-556. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.01.014
4. Centrá pre kontrolu a prevenciu chorôb. 2021. Ochorenie koronavírusu 2019 (COVID-19). [online] K dispozícii na adrese: <[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html#anchor\\_1635540449320](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html#anchor_1635540449320) [Prístup 28. novembra 2021].
5. Ivanova, E.N.; Devlin, J.C.; Buus, T.B.; Koide, A.; Kornélius, A.; Samanovič, M.I.; Herrera, A.; Čang, C.; Desvignes, L.; Odum, N.; Ulrich, R.; Mulligan, MJ; Koide, S.; Ruggles, K.V.; Herati, R.S.; Koralov, S.B. Diskrétny podpis imunitnej odpovede na očkovanie proti mRNA vakcín SARS-CoV-2 verus infekcia. *medRxiv predtlač* 21. apríla 2021 .doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255677>.
6. Kwok, H. F. Prehľad klinických skúšok vakcín proti COVID-19 { Hádanka s chýbajúcimi kúskami. *Int J Biol Sci* 2021, 7(6), 1461.
7. Shrotri, M.; Navaratnam, A.M.; Nguyen, V.; Byrne, T.; Geismar, C.; Fragaszy, E.; Beale, S.; Fong, W.L.E.; Patel, P.; Kovar, J.; a kol. Spike-protilátka klesá po druhej dávke BNT162b2 alebo ChAdOx1. *The Lancet* 2021, 398(10298), 385-387.
8. Centrá pre kontrolu a prevenciu chorôb. 2021. Posilňovacia strela proti COVID-19. [online] K dispozícii at: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>> [Prístup 28 Novem-ber 2021].
9. Yahi, N.; Chahinian, H.; Fantini, J. Protilátky zvyšujúce infekciu proti SARS-CoV-2 rozpoznávajú pôvodný kmeň Wuhan /D614G aj varianty Delta. Potenciálne riziko pre hromadné očkovanie? J v-

- fect 2021, 83(5), 607-635. doi: 10.1016/j.jinf.2021.08.010.
10. Kampf, G. Epidemiologický význam populácie zaočkovanej proti ochoreniu COVID-19 sa zvyšuje. *Lancet Reg Health* { Európa 2021, 11 , 100272. Doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100272.
  11. Subramanian, S.V.; Kumar, A. Zvýšenie ochorenia COVID-19 nesúvisí s úrovňami zaočkovanosti v 68 krajinách a 2947 okresoch v Spojených štátoch. *Eur J Epidemiol* 2021, 1-4. doi: 10.1007/s10654-021-00808-7.
  12. Shitrit, P.; Zuckerman, N.S.; Mor, O.; Gottesman, B.-S.; Chowers, M. Nozokomiálna epidémia spôsobená variantom DELTA SARS-CoV-2 vo vysoko zaočkovanej populácii, Izrael, júl 2021. *Euro Surveill* 2021, 26(39),2100822. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100822.
  13. Brosh-Nissimov, T.; Orenbuch-Harroch, E.; Chowers, M.; Elbaz, M.; Neshet, L.; Stein, M.; Maor, Y.; Cohen, R.; Husajn, K.; Weinberger, M.; et al. BNT162b2 prielom vakcíny: klinické charakteristiky 152 plne zaočkovaných hospitalizovaných pacientov s COVID-19 v Izraeli. *Clin Microbiol Infect* 2021, 27(11), 1652-1657. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.036.
  14. Lindenmann, J. Od zasahovania k interferónu: stručný historický úvod. *Philos Trans R Soc Lond B, Biol Sci* 1982, 299(1094), 3-6.
  15. Wang, H.; Hu, H.; Zhang, K. Prehľad interferónu: charakteristika, signalizácia a protirakovinový e ect. *Arch Biotechnol Biomed* 2017, 1, 1-16.
  16. Passequ, E.; Ernst, P.A. IFN-alpha prebudí spiacu hematopoietic kmeňové bunky. *Nat Med* 2009, 15 ods. 6, 612613. doi: 10.1038/nm0609-612.
  17. Kaur, A.; Tesák, C.M. (2020). Prehľad ľudského imunitného systému a úlohy regulačných faktorov interferónu (IRF). *Prog Mikróby Mol Biol* 2020, 3(1). doi: 10.36877/pmmmb.a0000129.
  18. Alsamman, K.; El-Masry, O.S. (2018). Interferónový regulačný faktor 1 inaktívacia u ľudských can-cer. *Správy spoločnosti Biosci za rok 2018*, 38(3), BSR20171672. doi: 10.1042/BSR20171672.
  19. Huang, F.T.; Slnko, J.; Čang, L.; On, X.; Zhu, Y.H.; Dong, H.J.; Wang, H.-Y.; Zhu, L.; Zou, Huang, J.-W.; et al. Úloha SIRT1 v hematologických malignáciách. *J Zhejiang Univ-Sci B* 2019, 20(5), 391-398. doi: 10.1631/jzus. B1900148.
  20. Zitvogel, L.; Galluzzi, L.; Kepp, O.; Smyth, MJ; Kroemer, G. Interferóny typu I v protirakovinovej imunite. *Nat Rev Immunol* 2015, 15(7), 405-414. doi: 10.1038/nri3845.
  21. Jego, G.A.; Palucka, K.; Blanck, J.-P.; Chalouni, C.; Pascual, V.; Banchereau, J. Plasmacytoid den-dritické bunky indukujú diferenciáciu plazmatických buniek interferónom typu I a interleukínom 6. *Imunita* 2003, 19 , 225234. doi: 10.1016/s1074-7613(03)00208-5.
  22. De Andrea, M.; Ravera, R.; Gioia, D.; Gariglio, M.; Landolfo, Š. Interferónový systém: prehľad. *Eur J Paedia Neurol* 2002, 6 , A41-A46. doi: 10.1053/ejpn.2002.0573
  23. Feng, B.; Eknoyan, G.; Guo, Z.S.; Jadoul, M.; Rao, H.Y.; Zhang, W.; Wei, L. E ect interferónu- alfa-na báze antivírusovej liečby na glomerulonefritídu spojenú s vírusom hepatitídy C: metaanalýza. *Transplantácia nefrologickej číselníka* 2012, 27(2 ) , 640-646.
  24. Delannoy, A.S.; Hober, D.; Bouzidi, A.; Wattré, P. Úloha interferónu alfa (IFN-a) a interferónu gama (IFN-g) pri kontrole infekcie buniek podobných monocytom ľudským cytomegalovírusom (HCMV). *Microbiol Immunol* 1999, 43(12), 1087-1096.
  25. Sakai, Y., Ohga, S., Tonegawa, Y., Takada, H., Nakao, F., Nakayama, H., Aoki, T.; Yamamori, S.; Chára, T. (1998). Interferón-alfa terapia chronickej aktívnej infekcie vírusom Epstein-Barr: potenciálny e ect na rozvoj T- lymfoproliferatívneho ochorenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998, 20(4), 342-346.
  26. Ruther, U., Nunnensiek, C., Muller, H. A., Bader, H., May, U., Jipp, P. Interferón alpha (IFN alpha 2a) liečba herpes vírusu spojeného s ammatórnym ochorením čriev (ulcerózna kolitída a Crohnova choroba). *Hepato-gastroenterológia* 1998, 45(21), 691-699. doi: 10.1111/j.1348-0421.1999.tb03365.x.
  27. Musella, M.; Maniak, G.; de Maria, R.; Vitale, I.; Sistigue, A. Interferóny typu I pri infekcii a rakovine: Neočakávaná dynamika s terapeutickými dôsledkami. *Onkoimmunology* 2017, 6(5), e1314424. doi: 10.1080/2162402X.2017.1314424.
  28. Matsuoka, M.; Tani, K.; Asano, S. Interferón-alfa-indukovaná G1 fáza zástavy prostredníctvom regulovanej expresie inhibítorov CDK, p19Ink4D a p21Cip1 v myších makrofágoch. *Onkogene* 1998, 16 ,

2075-86. dva: 10.1038/sj.onc.1201745.

29. Heise, R.; Amann, P.M.; Ensslen, S.; Marquardt, Y.; Czaja, K.; Jousseen, S.; Pivo, D.; Ábele, R.; Plewnia, G.; Tampe, R.; a kol. Signalizácia interferónu alfa a jej význam pre upregulačný efekt transportérových proteínov spojených so spracovaním antigénu (TAP) u pacientov s malígnym melanómom. *PLoS One* 2016, 11(1), e0146325. doi: 10.1371/journal.pone.0146325.
30. Sundstedt, A.; Celander, M.; Hedlund, G. (2008). Kombinácia superantigénov zameraných na nádor s interferónom-alfa má za následok synergické protinádorové efekty. *Int Immunopharmacol* 2008, 8(3), 442-452. doi: 10.1016/j.intimp.2007.11.006.
31. Schneider, W.M.; Chevillotte, M.D.; Rice, C.M. Gény stimulované interferónom: komplexná sieť hostiteľskej obrany. *Annu Rev Immunol* 2014, 32, 513-545.
32. Asmana Ningrum, R. Ľudský interferón  $\alpha$ -2b: terapeutický proteín na liečbu rakoviny. *Scientia (Káhira)* 2014, 2014, 970315. doi: 10.1155/2014/970315.
33. Takaoka, A.; Tamura, T.; Taniguchi, T. Interferon skupina regulačných faktorov transkripčných faktorov a regulácia onkogenézy. *Veda o rakovine* 2008, 99(3), 467-478. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00720.
34. Tsuno, T.; Mejido, J.; Zhao, T.; Morrow, A.; Zoon, K.C. IRF9 je kľúčovým faktorom pre vyvolanie antiproliferatívnej aktivity IFN- $\alpha$ . *J Immunother* 2009, 32(8), 803. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181ad4092.
35. Honda, K.; Takaoka, A.; Taniguchi, T. Interferón typu I [korigoval] génovú indukciu integrovanou interferónovou regulačnou faktorovou skupinou transkripčných faktorov. *Imunita* 2006, 25(3), 349-360. doi: 10.1016/j.immuni.2006.08.009.
36. Sayers, T.J. Zamerané na cestu signalizácie extrinsickej apoptózy pre liečbu rakoviny. *Imunoter rakoviny* 2011, 60(8), 1173-1180. doi: 10.1007/s00262-011-1008-4.
37. Testa, U. TRAIL/TRAIL-R v hematologických malignáciách. *J Cell Biochem* 2010, 110(1), 21-34. doi: 10.1002/jcb.22549
38. Finnberg, N.K.; El-Deiry, W.S. TRAIL receptory smrti ako supresory nádoru a drogové ciele. *Bunkový cyklus* 2008, 7(11), 1525-1528. doi: 10.4161/cc.7.11.5975
39. Dunn, G.P.; Bruce, A.T.; Sheehan, K.C.F.; Šankaran, V.; Uppaluri, R.; Bui, J.D.; Diamant, M.S.; Koebel, C.M.; Artuš, C.; White, J.M. a kol. Kritická funkcia interferónov typu I pri imunoeditácii rakoviny. *Nat Immunol* 2005, 6(7), 722-9. doi: 10.1038/ni1213.
40. Bidwell, B.N.; Slaney, C.Y.; Withana, N.P.; Forster, S.; Cao, Y.; Loi, S.; Andrews, D.; Mikeska, T.; Mangan, N.E.; Samarajiwa, S. Spojené štáty americké; a kol. Umlčanie ciest Irf7 v bunkách rakoviny prsníka podporuje kostnú metastázu prostredníctvom imunitného úniku. *Nature Med* 2012, 18(8), 1224-1231. doi: 10.1038/nm.2830.
41. Li, Y.; Huang, R.; Wang, L.; Hao, J.; Čang, Q.; Ling, R.; Yun, J. micro RNA-762 podporuje proliferáciu a inváziu buniek rakoviny prsníka tým, že sa zameriava na expresiu IRF7. *Cell Prolif* 2015, 48(6), 643-649. doi: 10.1111/cpr.12223.
42. Zhao, Y.; Chen, W.; Zhu, W.; Meng, H.; Chen, J.; Zhang, J. Nadmerná expresia interferónového regulačného faktora 7 (IRF7) znižuje kostné metastázy buniek rakoviny prostaty u myši. *Oncol Res* 2017, 25(4), 511. doi: 10.3727/096504016X14756226781802.
43. Solis, M.; Goubau, D.; Romieu-Mourez, R.; Genin, P.; Civas, A.; Hiscott, J. Odlišné funkcie IRF-3 a IRF-7 v regulácii génu IFN- $\alpha$  a kontrole protinádorovej aktivity v primárnych makrofágoch. *Biochem Pharmacol* 2006, 72(11), 1469-1476. doi: 10.1016/j.bcp.2006.06.002.
44. Erb, H.H.; Langlechner, R.V.; Moser, P.L. Rukoväť, F.; Casneuf, T.; Verstraelen, K.; Schlick, B.; Schafer, G.; Sála, B.; Sasser, K.; Culig, Z.; Santer, F.R.; et al. IL6 senzibilizuje rakovinu prostaty na antiproliferatívny efekt IFN $\alpha$ 2 prostredníctvom IRF9. *Rakovina súvisiaca s endokrinným systémom* 2013, 20(5), 677. doi: 10.1530/ERC-13-0222.
45. Tian, W.-L.; Guo, R.; Wang, F.; Jiang, Z.-X.; Tang, P.; Huang, Y.-M.; Slničko, E. Os IRF9-SIRT1-P53 sa podieľa na growth ľudskej akútnej myeloidnej leukémie. *Exper Cell Res* 2018, 365, 185-193. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.02.036.
46. Mittal, M.K.; Chaudhuri, G. Abstracts: Prvá medzinárodná konferencia AACR o hraniciach v Basic Cancer Research {Oct 8 {11, 2009. Boston, mami. 2009. doi: 10.1158/0008-5472.FBCR09-A16. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/23/Dodatok/A16.krátky>
47. Buckley, N.E.; Hadica, A.M.; Gorski, J.J.; Purcell, J.W.; Mulligan, J.M.; Harkin, D.P.; Mullan, P.B.

BRCA1 reguluje signalizáciu IFN-g prostredníctvom mechanizmu zahŕňajúceho IFN typu I IFN. *Mol Rakovina Res* 2007, 5(3),261-270. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0250.

48. Mamoor, S. Transkripčná indukcia IRF7 a IRF9 pri infekciách koronavírusom. *Predtlač aug 2020*. doi: 10.31219/osf.io/7ad45.
49. Rasmussen, S.A.; Abul-Husn, N.S.; Casanova, J.L; Daly, MJ; Rehm, H.L; Murray, M.F. Medzioddiel genetiky a COVID-19 v roku 2021: ukážka sympózia Rodneyho Howella 2021. *Genetika in Medicína* 2021, 23(6), 1001-1003. doi: 10.1038/s41436-021-01113-0.
50. Mišra, R.; Banerjea, A.C. SARS-CoV-2 Spike sa zameriava na os USP33-IRF9 cez exozomálnu miR-148a na aktiváciu ľudských mikroglií. *Front Immunol* 2021, 12 , 656700. doi: 10.3389/ fmm.2021.656700.
51. National Cancer Institute.2021. Mutácie génu BRCA: Fakty o riziku rakoviny a genetickom testovaní. [online] K dispozícii na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-other-cancers-are-linked-to-harmful-variants-in-brca1-and-brca2>. [Sprístupnené 27. novembra 2021].
52. Liu, J.; Wang, J.; Xu, J.; Xia, H.; Wang, Y.; Čang, C.; Chen, W.; Čang, H.; Liu, Q.; Zhu, R.; a kol. Komplexné výskumy odhalili konzistentné patofyziologické zmeny po očkovaní vakcínami proti COVID-19. *Cell Discov* 2021, 7(1), 99. doi: 10.1038/s41421-021-00329-3.
53. Riziko rakoviny a génové mutácie BRCA1. 2021. Available at: <https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/brca1/cancer-risk> [Prístup 27. novembra 2021].
54. Zhang, W.; Luo, J.; Jang, F.; Wang, Y.; Jin, Y.; Strom, A.; Gustafsson, J.A.; Guan, X. BRCA1 inhibuje AR sprostredkovanú proliferáciu buniek rakoviny prsníka prostredníctvom aktivácie SIRT1. *Správy SCI* 2016, 6 , 22034. doi: 10.1038/srep22034.
55. Suberbielle, E.; Djukić, B.; Evans, M.; Kim, D.H.; Taneja, P.; Wang, X.; Finucane, M.; Knox, J.; Ho, K.; Devidze, N.; a kol. faktor opravy DNA BRCA1 sa vyskytuje v mozgu Alzheimerovej choroby a zhoršuje kognitívne funkcie u myši. *Nat Comm* 2015, 6, 8897. doi: 10.1038/ncomms9897.
56. Goldman, S.; Bron, D.; Toussey, T.; Vierasu, I.; Dewispelaere, L.; Heimann, P.; Cogan, E.; Goldman, M. Rýchla progresia angioimmunoblastického lymfómu T buniek po očkovaní vakcínou BNT162b2 mRNA: Správa o prípade. *Front Med* 2021, 8, 798095. doi: 10.3389/fmed.2021.798095.
57. MacFarlane, M.; Kohlhaas, S.L.; Sutcliffe, MJ; Farbiar, MJ; Cohen, G.M. TRAIL receptor-selektívni mutanti signalizujú apoptózu prostredníctvom TRAIL-R1 pri primárnych lymfoidných malignáciách. *Rak Res* 2005, 65(24 ), 11265-11270. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2801.
58. Kaczmarek, R.; El Ekiaby, M.; Hart, D. P.; Hermans, C.; Makris, M.; Noone, D.; O'Mahony, B.; Stránka, D.; Peyvandi, F.; Potrubie, S.W.; a kol. Očkovanie proti ochoreniu COVID-19: Odôvodnenie, spôsoby a preventívne opatrenia pre pacientov s hemofiliou a inými dedičnými poruchami krvácania. *Hemofilia* 2021, 7(4), 515-518. doi: 10.1111/hae.14271.
59. Kariko, K.; Buckstein, M.; Ni, H.; Weissman, D. Potlačenie rozpoznávania RNA mýtnymi receptormi: Vplyv nukleozidovej modifikácie kationy a evolučný pôvod RNA. *Imunita* 2005, 23 , 165175. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
60. de Beuckelaer, A.; Pollard, C.; Van Lint, S.; Roose, K.; Van Hoecke, L.V.; Naessens, T.; Udhayakumar, V.K.; Smet, M.; Sanders, N.; Lienenklaus, S.; et al. Interferóny typu I narušajú schopnosť mRNA lipoplexných vakcín vyvolať cytolytické reakcie T buniek. *Mol Ther* 2016, 24(11 ), 2012-2020. doi: 10.1038/mt.2016.161.
61. Andries, O.; Mc Ca erty, S.; De Smedt, S.C.; Weiss, R.; Sanders, N.N.; Kitada, T. (2015). mRNA začlenená N1-metylpseudouridínom prekonáva mRNA začlenenú do pseudouridínu zvýšením expície bielkovín a zníženou imunogenicitou bunkových línií cicavcov a myši. *J Control Release* 2015, 217 , 337-344. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.051.
62. Park, J.W.; Lagniton, P.; Liu, Y.; Xu, R.H. (2021). mRNA vakcíny proti COVID-19: čo, prečo a ako. *Int J Biol Sci* 2021, 17(6), 1446-1460. doi: 10.7150/ijbs.59233
63. Hou, X.; Zaks, T.; Langer, R.; Dong, Y. Lipidové nanočastice na dodanie mRNA. *Nat Rev Mater* 2021, 6, 1078-1094. doi: 10.1038/s41578-021-00358-0.
64. Obal, D.; Wang, N.; Corbett, Spojené štáty americké; Zlatník, J.A.; Hsieh, C.L.; Abiona, O.; Graham, B.S.; McLel-



lan, J.S. Cryo-EM štruktúra 2019-nCoV hrotu v predfúznej konformácii. *Science* 2020, 367(6483 ), 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.

65. Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Syntetické mRNA; Ich analógové čiapky a príspevok k chorobám. *Choroby* 2021, 9, 57. doi: 10.3390/choroby9030057.
66. Orlandini von Niessen, A.G.; Poleganov, M.A.; Rechner, C.; Plaschke, A.; Kranz, L.M.; Fesser, S.; Diken, M.; Nižšie, M.; Vallazza, B.; Beissert, T.; a kol. Zlepšenie poskytovania terapeutických génov založených na mRNA prostredníctvom expresie-augmenting 3' UTRs identifikáciou bunkovej knižnice skríning. *Mol Ther* 2019, 27(4), 824-836. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.011.
67. Xia, X. Podrobná pitva a kritické hodnotenie p zer/BioNTech a Moderna mRNA vac-cines. *Vakcíny* 2021, 9, 734. doi: 10.3390/vakcíny9070734.
68. Williamsová, G.D.; Gokhale, N.S.; Snider, D.L.; Horner, S.M. MRNA čiapka 2'-O-metyltransferáza CMTR1 reguluje expresiu určitých génov stimulovaných interferénom. *mSphere* 2020, 5(3), e00202-20. doi: 10.1128/mSphere.00202-20.
69. Leung, D.W.; Amarasinghe, G.K. Keď je vaša čiapka dôležitá: štruktúrne pohľady na seba vs nepoznanie 5' RNA imunomodulačnými hositeľskými proteínmi. *Curr Opin Struct Biol* 2016, 36, 133-141. doi: 10.1016/j.sbi.2016.02.001.
70. Chaudhary, N.; Weissman, D.; Whitehead, K.A. mRNA vakcíny proti infekčným chorobám: zásady, delivery a klinický preklad. *Nat Rev Drug Discov* 2021, 20, 817-838. doi: 10.1038/s41573-021-00283-5.
71. McKernan, K.; Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Di erences vo vakcíne a SARS-CoV-2 repli-cation odvodené mRNA: Dôsledky pre bunkovú biológiu a future ochorenie. *Predtlač OSF* 26. novembra 2021 . doi: 10.31219/osf.io/bcsa6.
72. Mauro, V.P.; Chappell, S. Spojené štáty americké Kritická analýza kodónovej optimalizácie v humánnej terapii. *Trendy Mol Med* 2014, 20(11), 604-13. doi: 10.1016/j.molmed.2014.09.003.
73. Šabalina, S.A.; Spiridonov, N.A.; Kashina, A. Zvuky ticha: Klúč k biologickej regulácii a zložitosti. Nukleové kyseliny Res 2013, 41(4), 2073-94. Doi: 10.1093/nar/gks1205. synonymné nukleotidy ako
74. Zhou, M.; Guo, J.; Ča, J.; Chae, M.; Chen, S.; Barral, J.M.; Sachs, M.S.; Liu, Y. Neoptimálny kodón používa ects výraz, štruktúru a funkciu hodinového proteínu FRQ. *Príroda* 2013, 495(7439), 111-5. doi: 10.1038/príroda11833.
75. Agaša, D.; Martinez-Gomez, N.C.; Drummond, D.A.; Marx, C.J. Dobré kodóny, zlý prepis: veľké zníženie génovej expresie a tness vyplývajúce zo synonymných mutácií v kľúčovom enzýme. *Mol Biol Evol* 2013, 30, 549-560. doi: 10.1093/molbev/mss273
76. McCarthy, C.; Carrea, A.; Diambra, L. Bicondon bias môže určiť úlohu f synonymum SNP pri ľudských chorobách. *BMC Genomics* 2017, 18(1), 227. doi: 10.1186/s12864-017-3609-6.
77. Kudla, G.; Lipinski, L.; Ca n, F.; Helwak, A.; Zylicz, M. Vysoký obsah guanínu a cytozínu zvyšuje hladiny mRNA v bunkách cicavcov. *PLoS Biol* 2006, 4(6), e180. doi: 10.1371/journal.pbio.0040180.
78. Otsuka, H.; Fukao, A.; Funakami, Y.; Duncan, K.E.; Fujiwara, T. Vznikajúce dôkazy o translačnej kontrole proteínmi viažucimi prvky bohaté na AU. *Predný. Genet* 2019, 10, 332. doi: 10.3389/fgene.2019.00332.g.
79. Wang, E.; Thombre, R.; Shah, Y.; Latanich, R.; Wang, J. G-Quadruplexes ako patogénni vodiči pri neurodegeneratívnych poruchách. *Výskum nukleových kyselín* 2021, 49(9), 4816-4830. doi: 10.1093/nar/gkab164.
80. Olsthoorn, R.C. G-kvaduplexy v rámci priónovej mRNA: spojenie missing pri priónovej chorobe? *Nukleové kyseliny Res* 2014, 42, 9327-9333. doi: 10.1093/nar/gku559.
81. Sene, S.; Nigh, G. Horšie ako choroba? Preskúmanie niektorých možných nezamýšľaných dôsledkov mRNA vakcín proti ochoreniu COVID-19. *IJVTPr* 2021, 2(1), 38-79.
82. Babendure, J.R.; Babendure, J.L.; Ding, J.H.; Tsien, R.Y. Kontrola prekladu cicavcov štruktúrou mRNA v blízkosti uzáverov RNA 2006, 12 ods. 5, 851-861. doi:10.1261/rna.2309906
83. Herdy, B.; Mayer, C.; Varshney, D.; Marsico, G.; Murat, P.; Taylor, C.; D'Santos, C.; Tannahill, D.; Balasubramanian, S. Analýza NRAS RNA G-quadruplex viažucich proteínov odhaľuje DDX3X ako nový interactor bunkového G-quadruplexu obsahujúceho prepisy. *Nukleové kyseliny Res* 2018, 46(21),

- 11592-11604. doi: 10.1093/nar/gky861.
84. Fay, M.M.; Lyons, S.M.; Ivanov, P. RNA G-quadruplexes v biológii: princípy a molekulárny mechanizmy. *J Mol Biol* 2017, 429(14), 2127-2147. doi: 10.1016/j.jmb.2017.05.017.
85. Čang, R.; Xiao, K.; Gu, Y.; Liu, H.; Slnko, X. Celý genóm identifikácia kation potenciálnych G-kvadruplexov a analýza väzbovej domény G-quadruplex pre SARS-CoV-2. *Front Genet* 2020, 11, 587829. doi: 10.3389/fgene.2020.587829.
86. Schmidt, N.; Lareau, C.A.; Keshishian, H.; Ganskih, S.; Schneider, C.; Hennig, T.; Melanson, R.; Werner, S.; Wei, Y.; Zimmer, M.; a kol. Sars-CoV-2 RNA-proteín interagóm v infikovaných ľudských bunkách. *Nat Microbiol* 2021, 6(3), 339-353. doi: 10.1038/s41564-020-00846-z.
87. Rouleau, S.; Glouzon, J.S.; Brumwell, A.; Bisailon, M.; Perreault, J.P. 3' UTR G-quadruplexes regulujú miRNA väzbu. *RNA*, 2017, 23(8), 1172-1179. doi:10.1261/rna.060962.117.
88. Bezzi, G.; Piga, E.J.; Binol, A.; Armas, P. CNBP viaže a rozvíja in vitro G-kvadruplexy vytvorené v sars-CoV-2 pozitívnych a negatívnych genómových prameňoch. *Int J Mol Sci* 2021, 22(5), 2614. doi: 10.3390/ijms22052614.
89. Sola, I.; Almazan, F.; Zuniga, S.; Enjuanes, L. Kontinuálna a diskontinuálna syntéza RNA pri koronavírusoch. *Annu Rev Virol* 2015, 2(1), 265-88. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055218.
90. Jaubert, C.; Bedrat, A.; Bartolucci, L.; Di Primo, C.; Ventura, M.; Mergny, J.-L.; Amrane, S.; Andreola, syntéza M-L RNA je modulovaná tvorbou G-kvadruplexu v RNA reťazci s negatívnym vírusom hepatitídy C. *Sci Rep* 2018, 8, 8120. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26582-3>.
91. Spiegel, J.; Adhikari, S.; Balasubramanian, Š. Štruktúra a funkcia DNA G-kvadruplexov. *Trendy Chem* 2020, 2(2), 123-136. doi: 10.1016/j.trechm.2019.07.002.
92. Rouleau, S.G.; Garant, J.-M.; Balduc, F.; Bisailon, M.; Perreault, J.-P. G-Quadruplexy v uence primicroRNA spracovaní. *Biológia RNA* 2018, 15(2), 198-206. doi: 10.1080/15476286.2017.1405211.
93. Chan, K.L.; Peng, B.; Umar, M.I.; Chan, C.Y.; Sahakyan, A.B.; Le, M.T.N.; Kwok, C.K. Štruktúrna analýza odhaľuje tvorbu a úlohu štruktúr RNA G-quadruplex v ľudských dospelých mikroRNA. *Chem Commun (Camb)* 2018, 54(77), 10878-10881. doi: 10.1039/c8cc04635b.
94. Al-Khalaf, H.H.; Aboussekhra, A. p16 riadi expresiu proteínu p53 prostredníctvom destabilizácie MDM2 závislej od miR. *Mol Cancer Res* 2018, 16(8), 1299-1308. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0017.
95. Weldon, C.; Dacanay, J.G.; Gokhale, V.; Boddupally, P.V.L.; Behm-Ansmant, I.; Burley, G.A.; Branlant, C.; Hurley, L.M.; Dominguez, C.; Eperon, I.C. Speciálne G-quadruplex ligands modulujú alternatívne spájanie Bcl-X. *Nukleových kyselín Res* 2018, 46(2), 886-896. doi: 10.1093/nar/gkx1122.
96. Malé, E.M.; Olson, E.N. Všadeprítomné úlohy mikroRNA v kardiovaskulárnej biológii. *Príroda* 2011, 469(7330), 336-342. doi:10.1038/nature09783.
97. Abe, M.; Bonini, N.M. MikroRNA a neurodegenerácia: úloha a vplyv. *Trendy Cell Biol* 2013, 23(1), 30-6. doi: 10.1016/j.tcb.2012.08.013.
98. Farazi, T.A.; Hoell, J.I.; Morozov, P.; Tuschl, T. MikroRNA pri rakovine človeka. *Adv Exp Med Biol* 2013, 774, 1-20. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1\_1.
99. Ozaki, T.; Nakagawara, A. Úloha p53 v bunkovej smrti a ľudských rakovinách. *Raky (Bazilej)* 2011, 3(1), 994-1013. doi:10.3390/cancers3010994.
100. Janeway, C.A., Jr.; Medzhitov, R. Vrodené imunitné uznanie. *Annu Rev Immunol* 2002, 20, 197-216. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
101. Hadjadj, J.; Yatim, N.; Barnabej, L.; Corneau, A.; Boussier, J.; Kováč, N.; Pere, H.; Charbit, B.; Bondet, V.; Chenevier-Gobeaux, C.; a kol. Zhoršená aktivita interferónu typu I a v amnatómnych reakciách u závažných pacientov s COVID-19. *Veda* 2020, 369(6504), 718-724. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
102. Blanco-Melo, D.; Nilsson-Payant, B.E.; Liu, W.C.; Uhl, S.; Hoagland, D.; Moller, R.; Jordánsko, T.X.; Oishi, K.; Panis, M.; Sachs, D.; a kol. Nevyvážená reakcia hostiteľa na SARS-CoV-2 poháňa vývoj ochorenia COVID-19. *Bunka*. 2020, 181(5), 1036-1045 e9.
103. Hoagland, D.A.; Moller, R.; Uhl, S.A.; Oishi, K.; Frere, J.; Golyner, T.; Horiuchi, S.; Panis, M.; Blanco-Melo, D.; Sachs, D.; a kol. Využitie antivírusového interferónového systému typu I ako prvej obrannej línie proti patogénu SARS-CoV-2. *Imunita* 2021, 54, 557570. doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.017.

104. Wang, N.; Zhan, Y.; Zhu, L.; Hou, Z.; Liu, F.; Pieseň, P.; Qiu, F.; Wang, X.; Zou, X.; Wan, D.; a kol. Retrospektívna multicentrická kohortová štúdia ukazuje, že včasná liečba interferónom je spojená s fa-vorable klinickými odpoveďami u pacientov s COVID-19. *Bunkový hositeľský mikrób* 2020, 28(3),455-464.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005.
105. van der Wijst, M.G.P.; Vazquez, S.E.; Hartoularos, G.C.; , P.; Grant, T.; Bueno, R>; Lee, D.S.; Grónsko, J.R.; Slniečko, Y.; Perez, R.; et al. Autoprotílátky interferónu typu I sú spojené so systémovými imunitnými zmenami u pacientov s COVID-19. *Sci Transl Med* 2021, 13(612), eabh2624. doi: 10.1126/scitranslmed.abh2624.
106. Trója, J.; , P.; Planas-Serra, L.; Ryan, P.; Ruiz, M.; de Carranza, M.; Torres, J.; Martnez, A.; Ábel, L.; Casanova, J.-L.; Pujol, A. Neutralizujúce autoprotílátky na ifn typu I u >10% pacientov s ťažkým zápalom pľúc COVID-19 hospitalizovaných v Madride v Španielsku. *J Clin Immunol* 2021, 41, 914922. doi: 10.1007/s10875-021-01036-0.
107. Stertz, S.; Hale, B.G. Interferon system de ciencias zhoršujúce závažné pandemické vírusové infekcie. *Trendy Mikrobiol* 2021, 29(11), 973-982. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.001.
108. Jang, C.; Hu, Y.; Zhou, B.; Bao, Y.; Li, Z.; Gong, C.; Yang, H.; Wang, S.; Xiao, Y. Úloha m6A modi katiónu vo fyziológii a chorobách. *Cell Death Dis* 2020, 11, 960. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03143-z>
109. Klby, P.; Buhler , M. Adenozín metylácia ako molekulárny odtlačok de ning osudu RNA. *FEBS Lett* 2018, 592(17), 2845-2859. doi:10.1002/1873-3468.13107.
110. Koo, J.W.; Russo, SJ; Ferguson, D.; Nestler, E.J.; Duman, R.S. Nuclear factor-kappaB je kritickým mediátorom neurogenézy s poruchou stresu a depresívneho správania. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107(6), 2669-2674. doi:10.1073/pnas.0910658107.
111. Meyer, Spojené štáty americké; Patil, D.P.; Zhou, J.; Zinoviev, A.; Skabkin, M.A.; Elemento, O.; Pešťova, T.V.; Qian, S.-B.; Ja rey, S.R. 5' UTR m(6)A podporuje preklad nezávislý od čiapky. *Bunka* 2015, 163(4), 999-1010. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.012.
112. Shatsky, I.N.; Terenin, I.M.; Smirnova, V.V.; Andrejev, D.E.. Preklad nezávislý od čiapky: Čo je v Meno? *Trendy Biochem Sci* 2018, 43(11 ), 882-895. doi: 10.1016/j.tibs.2018.04.011.
113. Svitkin, Spojené štáty americké; Herdy, B.; Costa-Mattioli, M.; Gingras, A.-C.; Raught, B.; Sonenberg, N. Eu-karyotický prekladateľský iniciačný faktor 4E dostupnosť riadi prechod medzi prekladom sprostredkovaným na vstupnej lokalite závislým od uzáveru a interným ribozomálnym vstupným prekladom sprostredkovaným na mieste. *Mol Cell Biol* 2005, 25(23), 10556-65. doi: 10.1128/MCB.25.23.10556-10565.2005.
114. Han, S.H.; Choe, J. Rôzne molekulárne funkcie m6A mRNA modi katiónu pri rakovine. *Exp Mol Med* 2020, 52(5), 738-749. doi:10.1038/s12276-020-0432-y.
115. Jošikawa, F.S.; Teixeira, F.M.; Sato, M.N.; Oliveira, L.M.Delivery mikroRNA extracel-lular vezikuly pri vírusových infekciách: Mohli by byť správy zabalené? *Bunky* 2019, 8((6) , 611. doi: 10.3390/bunky8060611.
116. Ratajczak, M.Z.; Ratajczak, J. Horizontálny prenos RNA a proteínov medzi bunkami extracelulárnymi mikrovesicles: o 14 rokov neskôr. *Clin Trans Med* 2016, 5 , 7. doi: 10.1186/s40169-016-0087-4.
117. Chahar, H.S.; Bao, X.; Casola, A. Exozómy a ich úloha v životnom cykle a patogenéze RNA vírusov. *Vírusy* 2015, 7 , 3204-3225; doi: 10.3390/v7062770.
118. Bansal, S.; Perincheri, S.; Fleming, T.; Poulson, C.; Ti akýkoľvek, B.; Bremner, R.M.; Mohanakumar, T.. Špička: cirkulujúce exozómy s COVID spike proteínom sú vyvolané očkovaním BNT162b2 (P zerBioN-Tech) pred vývojom protílátok: Nový mechanizmus imunitnej aktiváciemRNA vakcínami. *J Immunol* 2021, 207(10), 2405-2410. doi: 10.4049/jimmunol.2100637.
119. Decker , CJ; Parker, R. P-telá a stresové granule: možné úlohy pri kontrole prekladu a degradácie mRNA. *Harb Perspect Biol* 2012, 4(9), a012286. doi:10.1101/cshperspect.a012286.
120. Kothandan, V.K.; Kothandan, S.; Kim, D.H.; Byun, Y.; Lee, Y.-K.; Park, I.-K.; Hwang, S.R. Crosstalk medzi stresovými granulami, exozómami, nádorovými antigénmi a imunitnými bunkami: Signi cance pre immu-nity rakoviny. *Vakcíny* 2020, 8(2), 172, doi:10.3390/vakcíny8020172.
121. Borbolis, F.; Syntichaki, P. Cytoplazmatický mRNA obrat a starnutie. *Mech Aging Dev* 2015, 152 ,

- 32-42. doi:10.1016/j.mad.2015.09.006.
122. Girardi, T.; De Keersmaecker, K. T-ALL: VŠETKO otázka prekladu?. *Haematologica* 2015, 100(3), 293-295. doi: 10.3324/hematol.2014.118562.
  123. Jang, S.K.; Pešťova, T.V.; Hellen, C.U.T.; Witherell, G.W.; Wimmer, E. Cap-nezávislý preklad picornavírusových RNA: structure a funkcia vnútorného ribozomálneho vstupného miesta. *Enzým* 1990, 44 , 292-309. doi: 10.1159/000468766.
  124. Zoll, J.; Erkens Hulshof, S.; Lanke, K.; Verduyn Lunel, F.; Melchers, Spojené štáty americké; Schoondermark-van de Ven, E.; Roivainen, M.; Galama, J.M.; van Kuppeveld, F.J. Sa starý vírus, ľudský Theilerov kardiovírus, je všadeprítomný a spôsobuje infekciu v ranom veku. *PLoS Pathog* 2009, 5(5), e1000416. doi: 10.1371/journal.ppat.1000416.
  125. Rusko, N. Keď mikroRNA aktivujú preklad. *Nat Methods* 2008, 5, 122{123. doi: 10.1038/nmeth0208-122a.
  126. De Paolis, V.; Lore ce, E.; Orecchini, E.; Carissimi, C.; Laudadio, I.; Fulci, V.. Epitranskrip-tomics: Nová vrstva regulácie mikroRNA pri rakovine. *Rakovina (Bazilej)*. 2021, 13(13), 3372. doi:10.3390/rakoviny13133372.
  127. Yu, X.; Odenthal, M.; Fries, J.W.U. Exosomes as miRNA carriers: formation{function{future. *Int J Mol Sci* 2016, 17, 2028. doi: 10.3390/ijms17122028.
  128. Wei, H.; Chen, Q.; Lin, L.; Sha, C.; Li, T.; Liu, Y.; Jin, X.; Xu, Y.; Chen, L.; Gao, W.; Li, Y.; Zhu, X.. Regulácia exozómovej výroby a triedenia nákladu. *Int J Biol Sci* 2021, 17(1), 163{177. doi: 10.7150/ijbs.53671.
  129. de Gonzalo-Calvo, D.; Benitez, I.D.; Pinilla, L.; Carratala, A.; Moncusi-Moix, A.; Gort-Paniello, C.; Molinero, M.; Gonzalez, J.; Torres, G.; Bernal, M.; et al. Cirkulujúca mikroRNA pro les pre-diktujú závažnosť COVID-19 u hospitalizovaných pacientov. *Transl Res* 2021, 236 , 147-159. doi: 10.1016/j.trsl.2021.05.004.
  130. Bahl, K.; Senn, J.J.; Juzákov, O.; Bulyčev, A.; Brito, L.A.; Hassett, KJ; Laska M.E.; Kováč, M.; Almarsson, O.; Thompson, J.; a kol. Predklinická a klinická demonstrácia imunogenicity mRNA vakcínami proti H10N8 a H7N9 u vírusov uenza. *Molekulárna terapia* 2017, 25(6), 1316-1327. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.035.
  131. Gould, F. D.H.; Lammers, A.R.; Mayer, CJ; Nemecká, R.Z. Speci c vagus nervová lézia majú výrazné fyziologické , ekhanizmy dysfágie. *Front Neurol* 2019, 10 , 1301. doi: 10.3389/fneur.2019.01301.
  132. Erman, A.B.; Kejner, A.E.; Norman, B.S.; Hogikyan, D.; Feldman, Spojené štáty americké Poruchy lebečných nervov IX a X. *Semin Neurol* 2009, 29(1), 8592. doi: 10.1055/s-0028-1124027.
  133. Shaw, G.; Morse, S.; Ararat, M.; Graham, F.L. Preferenčná transformácia ľudských neurónových buniek ľudskými adenovírusmi a pôvod buniek HEK 293. *FASEB J.* 2002, 16(8) , 869-71. doi: 10.1096/fj.01-0995fje.
  134. Kolumam, G.A.; Tomáš, S.; Thompson, L.J.; Sprent, J.; Interferóny Murali-Krishna, K. Typu I pôsobia priamo na CD8 T bunky, aby umožnili klonálnu expanziu a tvorbu pamäte v reakcii na vírusovú infekciu. *J Exp Med* 2005, 202(5), 637650. doi: 10.1084/jem.20050821.
  135. Liu, T.; Khanna, K.M.; Chen, X.; Fink, D.J.; Hendricks, R.L. CD8(+) T bunky môžu blokať reaktiváciu vírusu herpes simplex typu 1 (HSV-1) z latencie v senzorických neurónoch. *J Exp Med* 2000, 191(9), 1459-66. doi: 10.1084/jem.191.9.1459.
  136. Katsikas Triantafyllidis, K.; Giannos, P.; Mian, I. T.; Kyrtonis, G.; Kechagias, K.S.). Reaktivácia vírusu Varicella zoster po očkovaní proti COVID-19: systematické preskúmanie hlásení prípadov. *Vakcíny* 2021, 9(9),1013. doi: 10.3390/vakcíny9091013.
  137. Fathy, R.A.; McMahon, D.E.; Lee, C.; Chamberlin, G.C.; Rosenbach, M.; Lipo , J.B.; Tyagi, A.; Desai, S.R.; Francúzština, L.E.; Lim. H.W.; a kol. Reaktivácia vírusu Varicella-zoster a herpes simplex po očkovaní proti COVID-19 : prehľad 40 prípadov v Medzinárodnom registri dermatológie. *JEADV* 2022, 36(1), e6-e9. doi: 10.1111/jdv.17646.
  138. Psychogiou, M.; Samarkos, M.; Mikos, N.; Hatzakis, A. Reaktivácia vírusu Varicella zoster po očkovaní sars-CoV-2. *Vaccines* 2021, 9 572. doi: 10.3390/vakcíny9060572.
  139. Iwanaga, J.; Fukuoka, H.; Fukuoka, N.; Yutori, H.; Ibaragi, S.; Tubbs, R.S.A naratívna recenzia a



klinická anatómia infekcie Herpes zoster po očkovaní proti COVID-19 . Clin Anat 2021, 35(1), 45-51. doi: 10.1002/cca.23790.

140. Llado, I.; Fernandez-Bernaldez, A.; Rodriguez-Jimenez, P. Varicella zoster vírus reaktivácia a mRNA vakcína ako spúšťač. Správy o prípade JAAD 2021, 15, 62-63. doi: 10.1016/j.jder.2021.07. 011.
141. Verweij, M.C.; Wellish, M.; Whitmer, T.; Malouli, D.; Klopa, M.; Jonjič, S.; Haas, J.G.; DeFilippis, V.R.; Mahalingam, R.; Fruh, K. Vírusy ovčích kiahní inhibujú signalizáciu JAK-STAT stimulovanú interferénom prostredníctvom viacerých mechanizmov PLoS Pathog 2015, 11(5), e1004901. doi: 10.1371/journal.ppat.1004901.
142. Lensen, R.; Netea, M.G.; Rosendaal, F.R. Reaktivácia vírusu hepatitídy C po vakcinácii COVID-19 { Správa o prípade. Int Med Case Rep J 2021 , 14, 573-575. doi: 10.2147/IMCRJ. S328482.
143. Jiang , H.; Mei , Y.-F. SARS-CoV-2 hrot zhoršuje opravu poškodenia DNA a inhibuje V(D)J recombination in vitro. Vírusy 2021, 13, 2056. doi: 10.3390/v13102056.
144. Kakarougkas, A.; Ismail, A.; Klement, K.; Goodarzi, A.A.; Conrad, S.; Freire, R.; Shibata, A.; Loblrich, M.; Jeggo, P.A. Protichodné úlohy pre 53BP1 počas homologickej rekombinácie. Nukleové kyseliny Res 2013, 41(21),9719-31. doi: 10.1093/nar/gkt729.
145. Choi, H.S.; Lee, H.M.; Jang, Y.-J.; Kim, C.-H.; Ryua, C.J. Heterogénny jadrový ribonukleoproteín A2/B1 reguluje self-renéwal a pluripotenciu ľudských embryonálnych kmeňových buniek prostredníctvom kontroly prechodu G1/S. Kmeňové bunky 2013, 31 , 2647-2658. doi: 10.1002/stonka.1366.
146. Čang, J.; Powell, Spojené štáty americké Úloha supresora nádoru BRCA1 v DNA dvojlákový zlomový opätovný pár. Rakovina mol Res 2005, 3(10), 531-9. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0192.
147. Panier, S.; Boulton, S.J. Oprava dvojitej prestávky: 53BP1 sa dostáva do centra pozornosti. Recenzie prírody 2014, 15, 9. dve: Ihttps://doi.org/10.1038/nrm3719.
148. Choi, Y.E.; Pan, Y.; Park, E.; Konstantinopoulos, P.; De, S.; D'Andrea, A.; Chowdhury, D. MicroRNAs downreguláciu homologickej rekombinácie vo fáze G1 cyklistických buniek na udržanie genomickej stability. eLife 2014, 3 , e02445. doi: 10.7554/eLife.02445.
149. Perricone, C.; Ceccarelli, F.; Neshet, G.; Borella, E.; Odeh, Q.; Conti, F.; Shoenfeld, Y.; Valesini, G. Imunitná trombocytopenická purpura (ITP) spojená s očkovaním: prehľad hlásených prípadov. Im-munol Res 2014, 60, 226-35. 10.1007/s12026-014-8597-x
150. Kelton , J.G.; Arnold, D.M.; Nazy, I. Poučenie z imunitnej trombotickej trombocytopenie vyvolanej očkovaním. Nat Rev Immunol 2021, 21(12),753-755. doi: 10.1038/s41577-021-00642-8.
151. Lee, E.-J.; Cines, D.B.; Gernsheimer, T.; Kessler, C.; Michel, M.; Tarantino, M.D.; Semple, J.W.; Arnold, D.M.; Godeau, B.; Lambert, M.P.; Bussel, J.B. Trombocytopenia po očkovaní P zer a Moderna SARS-CoV-2. Am J Hematol 2021, 96(5), 534-537. https://doi.org/10.1002/ajh.26132.
152. Akiyama, H.; Kakiuchi, S.; Rikitake, J.; Matsuba, H.; Sekinada, D.; Kozuki, Y.; Iwata, N.. Imunitná trombocytopenia spojená s mRNA vakcínou P zer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19. IDCases 2021, 25, e01245. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01245.
153. Zakaria, Z.; Sapiai, N.A.; Izaini Ghani, A.R. Mozgová žilová sínusová trombóza 2 týždne po prvej dávke mRNA VAKCÍNY SARS-CoV-2. Acta Neurochir (Wien) 2021, 163(8), 2359-2362. doi: 10.1007/s00701-021-04860-w.
154. Cines , D.B.; Bussel, J.B. SARS-CoV-2 očkovacia imunitná trombotická trombocytopenia vyvolaná očkovaním. N Engl J Med 2021, 384 , 2254-2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315.
155. Wisnewski, A.V.; Campillo Luna, J.; Redlich, C.A. Human IgG a IgA reagujú na mRNA vakcína proti COVID-19. PLoS ONE 2021, 16(6), e0249499. doi: 10.1371/journal.pone.0249499.
156. Dán, E.; Montagnana, M.; Salvagno, G.L.; Peserico, D.; Pighi, L.; De Nitto, S.; Henrich B.M.; Porru, S.; Lippi, G. Komplexné hodnotenie humorálnej odpovede po očkovaní P zer BNT162b2 mRNA Covid-19: trojkólové riesenie. Clin Chem Lab Med 2021, 59(9),1585-1591. doi: 10.1515/cclm-2021-0339.
157. Passariello, M.; Vetrei, C.; Amato, F.; De Lorenzo, C. Interakcie Spike-RBD SARS-CoV-2 a Faktor krvných doštičiek 4: Nové poznatky v etiopatogenéze Thrombosis.Int J Mol Sci 2021, 22 , 8562. doi: 10,3390/ijms22168562.
158. Nevzorova, T.A.; Mordakhanova, pohotovosť; Daminova, A.G.; Ponomareva, A.A.; Andrianova, I.A.; Minh, G.L.; Rauova, L.; Litvínov, R.L.; Weisel, J.W. Faktor krvných doštičiek 4 obsahujúce imunitné komplexy indukujú

aktivácia krvných doštičiek, po ktorej nasleduje odumieranie krvných doštičiek závislých od kalpaínu. *Cell Death Discov* 2019, 5, 106. Doi: 10.1038/s41420-019-0188-0.

159. McKenzie, S.E.; Taylor, S.M.; Malladi, P.; Yuhan, H.; Cassel, D.L.; Chien, P.; Schwartz, E.; Schreiber, Spojené štáty americké; Surrey, S.; Reilly, M.P. Úloha ľudského Fc receptora FcRIIA v im-mune klírense krvných doštičiek: Transgénny myšací model. *J Immunol* 1999, 162, 4311-4318. <http://www.jimmunol.org/content/162/7/4311>.
160. Vrana, A.R.; Lazarus, A.H. Úloha receptorov Fcgamma v patogenéze a liečbe id-iopatickej trombocytopenickej purpury. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25(Suppl 1), S14S18. doi: 10.1097/00043426-200312001-00004.
161. Lu, Y.; Harada, M.; Kamijo, Y.; Nakajima, T.; Tanaka, N.; Sugiyama, E.; Kyogašima, M.; Gonzalez, F.J.; Aoyama, T. Peroxisome proliferatorom aktivovaný receptor zmiernuje toxicitu vyvolanú diétou s vysokým cholesterolom a pro-trombotické efekty u myší. *Arch Toxicol* 2019, 93(1), 149161. doi: 10.1007/s00204-018-2335-4.
162. Kimura, T.; Nakajima, T.; Kamijo, Y.; Tanaka, N.; Wang, L.; Chára, A.; Sugiyama, E.; Tanaka, E.; Gonzalez, F.J.; Aoyama, T. Hepatická cerebrozid sulfotransferáza je vyvolaná aktiváciou PPAR u myší. *PPAR Research* 2012, 2012, 174932. doi: 10.1155/2012/174932
163. Wang, Y.; Nakajima, T.; Gonzalez, F.J.; Tanaka, N. PPARs ako metabolické regulátory v pečeni: Lekcie z pečene-speci c PPAR-null myší. *Int J Mol Sci* 2020, 21, 2061. doi: 10.3390/ijms21062061.
164. Wang, X.-A.; Čang, R.; Jiang, D.; Deng, W.; Čang, S.; Deng, S.; Zhong, J.; Wang, T.; Zhu, L.-H.; Jang, L.; a kol. Interferónový regulačný faktor 9 chráni pred pečeneovou inzulinovou rezistenciou a steatózou u samcov myší. *Hepatology* 2013, 58(2), 603-16. doi: 10.1002/hep.26368.
165. Zin Tun, G.S.; Gleeson, D.; Al-Joudeh, A.; Dube, A. Imunitne sprostredkovaná hepatitída s vakcínou Moderna už nie je náhoda, ale podvod. *J Hepatol* 2021, 5. októbra. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.031 [Epub pred tlačou].
166. Dumortiera, J. Poškodenie pečene po vakcine na báze mRNA SARS-CoV-2v recipi-ente transplantácie pečene. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022, 46, 101743. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101743.
167. Mann, R.; Sekhon, S.; Sekhon, S. Poranenie pečene spôsobené liekmi po očkovaní proti COVID-19. *Cureus* 2021, 13(7), e16491. doi: 10.7759/cureus.16491.
168. Creange, A. Úloha interferónu-beta v Guillain-Barrého syndróme? *BioDrugs* 2000, 14(1), 1-11. doi: 10.2165/00063030-200014010-00001.
169. Il'jas, A.A.; Mithen, F.A.; Dalakas, M.C.; Wargo, M.; Chen, Z.W.; Bielory, L.; Cook, S.D. Protilátky proti sulfovaným glykolipidom pri Guillain-Barrovom syndróme. *J Neurol Sci* 1991, 105(1), 108-17. doi: 10.1016/0022-510x(91)90126-r.
170. Vanderlugt, C.L.; Miller, S.D. Epitope šíriaci sa pri imunitou sprostredkovaných chorobách: Dôsledky pre imunoterapia. *Nat Rev Immunol* 2002, 2, 85-95. doi: 10.1038/nri724.
171. Kuwahara, M.; Kusunoki, S. Mechanizmus a spektrum chronickej chronickej pri ammatórnej demyelinizačnej polyneuropatii sprostredkovanej proti glykolipidom. *Clin Exper Neuroimmunol* 2018, 9(1), 65-74. doi: 10.1111/cen3.12452.
172. Kalra, R.S.; Kandimalla, R. Zapojenie hrotov: heparan sulfát uľahčuje SARS-CoV-2 spike proteín väzbu na ACE2 a potencuje vírusovú infekciu. *Signal Transduct Target Ther* 2021, 6, 39. doi: 10.1038/s41392-021-00470-1.
173. Honke, K. Biosyntéza a biologická funkcia sulfoglykolipidov. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2013, 89 ods. 4, 129138. doi: 10.2183/pjab.89.129.
174. Qiu, S.; Palavicini, J.P.; Wang, J.; Gonzalez, N.S.; On, S.; Dustin, E.; Zou, C.; Ding, L.; Bhattacharjee, A.; Van Skike, C.E.; a kol. Cns myel s nástupom dospelých sulfatid de ciency je dostatočný na to, aby spôsobil neuroinóvu amáciu podobnú Alzheimerovej chorobe a kognitívne poškodenie. *Mol Neurodegen* 2021, 16, 64.. doi: 10.1186/s13024-021-00488-7.
175. Marcus, J.; Honigbaum, S.; Shro, S.; Honke, K.; Rosenbluth, J.; Dupree, J.L. Sulfatide je nevyhnutný pre udržanie cns myelinu a axónovej štruktúry. *Glia* 2006, 53(4), 372-81. doi: 10.1002/glia.20292.
176. Lanz, T.V.; Ding, Z.; Ho, P.P.; Luo, J.; Agrawal, A.N.; Srinagesh, H.; Axtell, R.; Čang, H.; Platten, M.; Wyss-Coray, T.; Steinman, L. Angiotensin II udržuje mozog v amácii u myší prostredníctvom TGF-beta. *J*

Clin Invest 2010, 120(8), 2782-94. doi: 10.1172/JCI41709.

177. Letarov, Spojené štáty americké; Babenko, V.V.; Kulikov, E.E.; Volné častice SARS-CoV-2 spike protein S1 môžu hrať úlohu v patogenéze infekcie COVID-19. *Biochémiá (Moskva)* 2021, 86(3), 257-261. doi: 10.1134/S0006297921030032.
178. Rhea, E.M.; Logsdon, A.F.; Hanse, K.M.; Williams, L.M.; Trstie, MJ; Baumann, K.K.; Holden, SJ; Raber, J.; Banky, W.A.; Erickson, M.A. Proteín S1 SARS-CoV-2 prechádza hematoencefalickou bariérou u myši. *Príroda Neurosci* 2021, 24, 368-378. doi: 10.1038/s41593-020-00771-8.
179. Rodriguez-Perez, A.I.; Borrajo, A.; Rodriguez-Pallares, J.; Guerra, MJ; Labandeira-Garcia, J.L. Interakcia medzi NADPH-oxidázou a Rho-kinázou v mikrogliálnej aktivácii indukovanej angiotenzinom II. *Glia* 2015, 63, 466e482. doi: 10.1002/glia.22765.
180. Guo, X.; Namekata, K.; Kimura, A.; Harada, C.; Harada, T. Renin-angiotenzínový systém reguluje neurodegeneráciu v myšom modeli optickej neuritídy. *Am J Pathol* 2017, 187(12), 2876-2885. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.012.
181. Maleki, A. COVID-19 rekombinantné mRNA vakcíny a závažné očné v ammatórii e icts: Skutočné Alebo náhoda? *J Oftalmologický vis Res* 2021, 16 ods. 3, 490501. doi: 10.18502/jovr.v16i3.9443.
182. Barone, V.; Camilli, F.; Crisci, M.; Scandellari, C.; Barboni, P.; Lugaresia, A.. V ammatórii optická neuropatia po mRNA vakcíne SARS-CoV-2: Popis prípadov two. *J Neurol Sci* 2021, 429, 118186. doi: 10.1016/j.jns.2021.118186
183. Kaulen, L.D.; Doubrovinskaia, S.; Mooshage, C.; Jordánsko, B.; Purrucker, J.; Haubner, C.; Seliger, C.; Lorenz, H.-M.; Nagel, S.; Wildemann, B.; Bendszus, M.; Wick, W.; Schnenberger, S. Neurologické autoimunitné ochorenia po očkovaní proti SARS-CoV-2: séria prípadov. *Eur J Neurol* 2021, 00, 1-9. doi: 10.1111/ene.15147. [Online pred tlačou]
184. Khayat-Khoei, M.; Bhattacharyya, S.; Katz, J.; Harrison, D.; Tauhid, S.; Brusio, P.; Houtchens, M.K.; Edwards, K.R.; Bakshi, R.). Očkovanie proti COVID-19 mRNA vedúce k CNS v ammatórii: séria prípadov. *J Neurol* 2021 Sep 4, 1-14. doi: 10.1007/s00415-021-10780-7. [Online pred tlačou.]
185. Jeong, M.; Ocwieja, K.E.; Han, D.; Wackym, P.A.; Čang, Y.; Hnedá, A.; Moncada, C.; Vambutas, A.; Kanne, T.; Crain, R.; a kol. Priama infekcia ľudským vnútorným ušom vírusom SARS-CoV-2 môže byť základom audiovestibulárnej dysfunkcie spojenej s OCHORENÍM COVID-19. *Comm Med* 2021, 1, 44. doi: 10.1038/s43856-021-00044-w.
186. Uranaka, T.; Kashio, A.; Ueha, R.; Sato, T.; Bing, H.; Ying, G.; Kinoshita, M.; Kondo, K.; Yamasoba, T. Expresia ACE2, TMPRSS2 a furínu v tkanive ucha myši a dôsledky infekcie SARS-CoV-2. *Laryngoskop* 2021, 131(6), E2013-E2017. doi: 10.1002/lary.29324.
187. Rodrigues Figueiredo, R.; Aparecida Azevedo, A.; De Oliveira Penido, N. Pozitívna súvislosť medzi tinitom a arteriálnou hypertenziou. *Front Neurol* 2016, 7, 171. doi: 10.3389/fneur.2016.00171
188. Sekiguchi, K.; Watanabe, N.; Miyazaki, N.; Ishizuchi, K.; Iba, C.; Tagashira, Y.; Uno, S.; Shibata, M.; Hasegawa, N.; Takemura, R.; a kol. Výskyt bolesti hlavy po očkovaní proti COVID-19 v pa-tientoch s anamnézou bolesti hlavy: Prierezová štúdia. *Cephalalgia* 2021, 3331024211038654. doi: 10.1177/03331024211038654. [Online pred tlačou.]
189. Consoli, S.; Dono, F.; Evangelista, G.; D'Apolito, M.; Travaglini, D.; Onofri, M.; Bonanni, L. Status migrainosus: Potenciálna nežiaduca reakcia na Comirnaty (BNT162b2, BioNtech/P zer) prípad vakcíny covid-19 report. *Neurol Sci* 2021 22. novembra, 1-4. doi: .10.1007/s10072-021-05741-x. [Online pred tlačou]
190. Huang, Y.; Cai, X.; Piesen, X.; Tang, H.; Huang, Y.; Xie, S.; Hu, Y. Steroidy na prevenciu recidívy akútnych silných migrénových bolestí hlavy: metaanalýza. *Eur J Neurol.* 2013, 20(8), 1184-1190. doi: 10.1111/ene.12155.
191. Lemberger, T.; Staels, B.; Saladin, R.; Desvergne, B.; Auwerx, J.; Wahli, W. Regulácia génu alfa aktivovaného peroxizómovým proliferátorom glukokortikoidmi. *J Biol Chem* 1994, 269(40), 24527-30.
192. Dodick, D.; Silberstein, Spojené štáty americké Centrálne senzibilizačná teória migrény: klinická účast'-tiony. *Bolesť hlavy* 2006, 46(suppl 4), S18291. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x.
193. Mungoven, TJ; Meylakh, N.; Marciszewski, K.K.; Mace eld, V.G.; Macey, P.M.; Henderson, L.A.

- Mikroštruktúrne zmeny v trojklannom nervu pacientov s epizodickou migrénou hodnotené pomocou magnetickej rezonancie. *J Bolesť hlavy* 2020, 21, 59. doi: 10.1186/s10194-020-01126-1.
194. Tronvik, E.; Stovner, L.J.; Helde, G.; Piesok, T.; Bovim, G. Profylaktická liečba migrény blokátorm receptoru angiotenzínu II: Randomizovaná kontrolovaná štúdia. *JAMA* 2003, 289(1), 65-69. doi:10.1001/jama.289.1.65.
  195. Nandha, R.; Singh, H. Renin angiotenzínový systém: Nový cieľ profylaxie migrény. *Indický J Pharmacol* 2012, 44(2), 157160. doi: 10.4103/0253-7613.93840.
  196. FDA. Oznámenie poradného výboru pre vakcíny a súvisiace biologické výrobky 10. decembra 2020; 2021. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-10-2020-meeting-nouncement>. [Sprístupnené 29. marca 2021].
  197. FDA. Poradný výbor pre vakcíny a súvisiace biologické výrobky 17. decembra 2020 oznámenie; 2021. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-17-2020-stretnutie-oznamenie>. [Sprístupnené 29. marca 2021].
  198. Eviston, T.; Croxson, G.R.; Kennedy, P.G.E.; Hadlock, T.; Krishnan, obrna A.V. Bella: etiológia, klinické črty a multidisciplinárna starostlivosť. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015, 86, 13561361. doi: 10.1136/jnnp-2014-309563.
  199. Simone, A.; Herald, J.; Chen, A. Akútna myokarditída po očkovaní proti COVID-19 mRNA u dospelých vo veku 18 rokov a starších. *AMA Intern Med* 4. októbra 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5511. [Online pred tlačou].
  200. Jain, S.S.; Steele, J.M.; Fonseca, B.; Huang, S.; Šah, S.; Maskatia, S.A.; Buddhé, S.; Misra, N.; Ramachandran, P.; Gaur, E.; et al. očkovanie proti COVID-19{asociovaná myokarditída u adolescentov. *Pediatrics* 2021, 148(5), e2021053427. doi: 10.1542/peds.2021-053427.
  201. Weikert, U.; Kuhl, Spojené štáty; Schultheiss, H.-P.; Rauch, U. Aktivácia krvných doštičiek sa zvyšuje u pacientov s kardiomyopatiou: myokard pri amácii a reaktivita krvných doštičiek. *Krvné doštičky* 2002, 13 ods. doi: 10.1080/0953710021000057857.
  202. Garg, A.; Seeliger, B.; Derda, A.A.; Xiao, K.; Gietz, A.; Scherf, K.; Sonnenschein, K.; Ružová, I.; Hoepfer, M.M.; Welte, T.; a kol. Cirkulujúce kardiovaskulárne mikroRNA u kriticky chorých pacientov s COVID-19. *Eur J Heart Fail*.2021, 23(3), 468-475. doi: 10.1002/ejhf.2096.
  203. Qiu, X.-K., Ma, J. Zmena hladiny mikroRNA-155 zodpovedá závažnosti dis-ease koronárneho srdca. *Scand J Clin Lab Invest* 2018, 78(3), 219-223. doi: 10.1080/00365513.2018.1435904.
  204. Wang, C.; Čang, C.; Liu, L.; A, X.; Chen, B.; Li, Y.; Du, J. Macrophage-odvodené mir-155-containing exozómy potláčajú proliferáciu broblastov a podporujú broblast v amácii počas poškodenia srdca. *Mol Ther* 2017, 25(1), 192-204. doi: 10.1016/j.ymthe.2016.09.001.
  205. Gavras, I.; Gavras, H. Angiotensin II ako kardiovaskulárny rizikový faktor. *J Hum Hypertens* 2002, 16(Suppl 2), S2-6. doi: 10.1038/sj.jhh.1001392.
  206. Oudit, G.Y.; Kassiri, Z.; Jiang, C.; Liu, P.P.; Poutanen, S.M.; Penninger, J.M.; Butany, J. SARS modulácia koronavírusu expresie myokardu ACE2 a v amácii u pacientov so SARS. *Eur J Clin Invest* 2009, 39 ods. 7, 618625. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.
  207. Vaers domov. VAERS. (nez.d.). Získané 5. decembra 2021 z <https://vaers.hhs.gov/data/dataguide.html>.
  208. Lazár, R.; Klompas, M.; Bernstein, S. Elektronická podpora pre verejné zdravie {Systém hlásenia nežiaducich účinkov očkovania (ESP: VAERS). Udeliť. Záverečná správa, ID grantu: R18 HS, 17045. 2010.
  209. Rose, J. Kritické hodnotenie dohľadu nad liekmi VAERS: je systém hlásenia nežiaducich účinkov očkovania v USA (VAERS) fungujúcim liekovým dohľadom systemom? *Veda, politika verejného zdravia a zákon* 2021, 3, 100-129.
  210. McLachlan, S.; Osman, M.; Dube, K.; Chiketero, P.; Choi, Y.; Fenton, N. Analýza hlásení úmrtí vac-cine covid-19 z databázy Systému hlásenia nežiaducich účinkov očkovania (VAERS). *Predtlačou*. 2021. doi: 10.13140/RG.2.2.26987.26402.
  211. Shin, D.H.; Kim, B.O.R.; Shin, J.E.; Kim, C.-H. Klinické prejavy u pacientov s herpes zoster



- oticus. Eur Arch Otorinolaryngol 2016, 273 , 1739d|1743. doi: 10.1007/s00405-015-3756-9.
212. Kim, C.-H.; Choi, H.; Shin, J.E. Charakteristika straty sluchu u pacientov s herpes zoster oti-cus. Medicína 2016, 95(46) , e5438. doi: 10.1097/MD.00000000000005438.
213. Fenton, A.M.; Hammill, S.C.; Rea, R.F.; Nižná, P.A.; Shen, Spojené štáty americké Vazovagálna synkopa. Annals Intern Med 2000, 133(9), 714-725. doi: 10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00014.
214. Babič ,T.; Browning, Spojené štáty americké Úloha vagálnych neurocircuitov pri regulácii nevoľnosti a zvracania. Eur J Pharmacol. 2014, 722 , 38-47. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.08.047.
215. Kampf, G. Epidemiologický význam populácie zaočkovanej proti ochoreniu COVID-19 sa zvyšuje. The Lancet Regional Health - Europe 2021, 11 , 100272. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100272.