



Ominus_Prime
@Ominus_Prime

28-03-2022

21:31

□Πότε το mRNA δεν είναι πραγματικά mRNA;

Τι είναι η ψευδοουριδίνη, γιατί σας χορηγείται με ένεση και γιατί πρέπει να σας ενδιαφέρει...

του Ρόμπερτ Μαλόουν



"Αν η ακτινοβολία χιλίων ήλιων σκάσει μεμιάς στον ουρανό, αυτό θα ήταν σαν τη λαμπρότητα του Ισχυρού». "Τώρα έγινα Θάνατος, ο καταστροφέας των κόσμων".

J. Robert Oppenheimer, Επιστημονικός Διευθυντής του Manhattan Project (παράθεση από την Bhagavad Gita).

Τον περασμένο

Ιανουάριο, ο Stew Peters αποφάσισε να διατυπώσει τη θέση ότι έχω προσωπική ευθύνη για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τα εμβόλια mRNA της COVID-19 ως αποτέλεσμα της πρωτοποριακής μου δουλειάς στην ανάπτυξη των ιδεών και τη μείωση στην πρακτική της χρήσης

συνθετικού mRNA ως "παροδική γονιδιακή θεραπεία", με την εφαρμογή εισαγωγικού επιπέδου για εμβολιαστικούς σκοπούς. Αυτό έχει απηχηθεί από πολλούς οργισμένους επικριτές στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης που προσπαθούν να βρουν κάποιον που να ευθύνεται για τα ψέματα και τα ανεπιθύμητα

συμβάντα που έχουν συσχετιστεί με αυτά τα εμβόλια mRNA. Έχοντας υπόψη αυτούς τους επικριτές, αυτό το δοκίμιο εστιάζει σε ορισμένες από τις διαφορές μεταξύ αυτού που αρχικά οραματιζόμασταν και των τρεχόντων μορίων που εγχέονται στο σώμα μας. Η πρώτη ενότητα του δοκιμίου θέτει τη

βάση συνοψίζοντας (για ένα γενικό αναγνωστικό κοινό) πώς αναπτύχθηκε η όλη ιδέα της γονιδιακής θεραπείας και στη συνέχεια περιγράφοντας πώς και γιατί αυτό οδήγησε στην ιδέα του mRNA ως φάρμακο και ως μέθοδο δημιουργίας ανταπόκρισης εμβολίου. Η δεύτερη ενότητα είναι αρκετά τεχνική

και παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες που προορίζονται για ένα επιστημονικό κοινό. Το συμπέρασμα είναι γραμμένο για ένα πιο ευρύ κοινό.

Γονιδιακή θεραπεία, μετανθρωπισμός και η προέλευση του mRNA ως φάρμακο ή εμβόλιο

Η βασική ιδέα που αποτυπώθηκε στα αρχικά εννέα διπλώματα

ευρεσιτεχνίας που προέρχονται από τη δουλειά μου μεταξύ 1987 και 1989 ήταν ότι υπάρχουν πολλά βασικά προβλήματα με την ιδέα της μόνιμης "γονιδιακής θεραπείας" όπως είχε αρχικά οραματιστεί ο Richard Roblin, PhD και ο ακαδημαϊκός παιδίατρος Dr. Theodore Friedman το 1972. Η σύγχρονη

ενσάρκωση αυτής της έννοιας μπορεί να βρεθεί στα πολλά κείμενα από το WEF και άλλα σχετικά με τον "Transhumanism" και τη χρήση της τεχνολογίας επεξεργασίας γονιδίων CRISPR/Cas9. Για να κατανοήσουμε πραγματικά όλα αυτά απαιτείται ένα σύντομο ταξίδι στην ιστορία και τη λογική της

"γονιδιακής θεραπείας".

Το κεντρικό άρθρο του UC San Diego News του Ιανουαρίου 2015 με τίτλο "Ο Friedman Αναγνωρίστηκε για την Πρωτοποριακή Έρευνα Γονιδιακής Θεραπείας: Ο καθηγητής της Ιατρικής Σχολής λαμβάνει το διάσημο Ιαπωνικό Βραβείο" συνοψίζει όμορφα την υποκείμενη λογική

της "Γονιδιακής Θεραπείας" όπως την οραματίστηκαν οι Friedman και Roblin.

"Αν και τέθηκε ως ερώτηση, ο Friedmann και ο Roblin πίστευαν ακράδαντα ότι η απάντηση ήταν ναι, επικαλούμενοι αναδυόμενες σκέψεις, νέες μελέτες και αυξανόμενα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι το "καλό DNA" θα

μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει το ελαττωματικό DNA σε άτομα με

κληρονομικές παθήσεις".

"Κατά την άποψή μας", έγραψαν, "η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να βελτιώσει ορισμένες ανθρώπινες γενετικές ασθένειες στο μέλλον. Για το λόγο αυτό, πιστεύουμε ότι η έρευνα που στοχεύει στην ανάπτυξη τεχνικών γονιδιακής θεραπείας θα πρέπει να συνεχιστεί".

Αν και ο Friedmann είπε ότι η αρχική ανταπόκριση στην εργασία δεν ήταν "συντριπτική", τώρα αναφέρεται συνήθως ως σημαντικό ορόσημο στις επιστημονικές αρχές της έρευνας γονιδιακής θεραπείας, αν και ο

Friedmann δήλωσε ότι ήταν η διάσκεψη Asilomar τρία χρόνια αργότερα (οι επιστήμονες θέτουν πρότυπα ασφαλείας για την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA) όπου το ενδιαφέρον πραγματικά "εξερράγη".

Η ιδέα της γονιδιακής θεραπείας, η οποία αιχμαλώτισε γρήγορα τη φαντασία του κοινού, τροφοδοτήθηκε από την ελκυστικά απλή προσέγγισή της και από αυτό που ο Friedmann περιέγραψε ως "προφανή ορθότητα": "Αφοπλίστε έναν δυνητικά παθογόνο ιό για να τον κάνετε καλοήγη. Γεμίστε αυτά τα ιικά σωματίδια με κανονικό DNA. Στη συνέχεια, εγχύστε τα σε ασθενείς που φέρουν μη

φυσιολογικά γονίδια, όπου θα παραδώσουν τα θεραπευτικά τους φορτία μέσα στα ελαττωματικά κύτταρα-στόχους. Θεωρητικά, το καλό DNA αντικαθιστά ή διορθώνει την ανώμαλη λειτουργία των ελαττωματικών γονιδίων, καθιστώντας τα προηγουμένως εξασθενημένα κύτταρα ολόκληρα, φυσιολογικά και υγιή. Τέλος της ασθένειας".

Ωραία θεωρία, τι θα μπορούσε άραγε να πάει στραβά; Το άρθρο συνεχίζει -

"Το 1968, ο Friedmann, που εργαζόταν στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας στην Bethesda του Μέριλαντ με τον αείμνηστο Jay Seegmiller (ιδρυτικό μέλος της Ιατρικής Σχολής) και άλλους, έδειξε ότι προσθέτοντας ξένο DNA σε καλλιεργημένα κύτταρα από ασθενείς με σύνδρομο Lesch-Nyhan, θα μπορούσαν να διορθώσουν γενετικά ελαττώματα που προκάλεσαν τη σπάνια αλλά καταστροφική νευρολογική διαταραχή. Η πάθηση περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον William Nyhan, MD, καθηγητή

παιδιατρικής στο UC San Diego και τον φοιτητή ιατρικής Michael Lesch το 1964.

Το κατόρθωμα ήταν μια ισχυρή απόδειξη της ιδέας, αλλά οι μετέπειτα προσπάθειες για την προώθηση της εργασίας σε ανθρώπινες κλινικές δοκιμές σταμάτησαν. "Αρχίσαμε να συνειδητοποιούμε ότι θα ήταν πολύ

περίπλοκο να λάβουμε αυτή την ιδέα και να την κάνουμε να λειτουργήσει στους ανθρώπους", είπε ο Friedmann, ο οποίος εντάχθηκε στη διοίκηση της Ιατρικής Σχολής το 1969.

Το 1990, ένα 4χρονο κορίτσι με μια συγγενή ασθένεια που ονομάζεται ανεπάρκεια αδενοζιτικής αποαμινάσης (ADA), η

οποία επηρεάζει σοβαρά την ανοσία και την ικανότητα καταπολέμησης των λοιμώξεων, έγινε ο πρώτος ασθενής που υποβλήθηκε σε θεραπεία με γονιδιακή θεραπεία. Της λήφθηκαν λευκά αιμοσφαίρια, το φυσιολογικό γονίδιο ADA εισήχθη σε αυτά με τη χρήση ενός μηχανικού και απενεργοποιημένου

ιού και τα κύτταρα εγχύθηκαν εκ νέου. Παρά τους αρχικούς ισχυρισμούς επιτυχίας, ο Friedmann είπε ότι το πείραμα τελικά θεωρήθηκε αποτυχημένο. Η κατάσταση του κοριτσιού δεν θεραπεύτηκε και η έρευνα βρέθηκε ανεπαρκής.

Μια έκθεση που ανατέθηκε από τον διευθυντή του Εθνικού

Ινστιτούτου Υγείας, Χάρολντ Βάρμους, MD, ήταν ιδιαίτερα επικριτική για ολόκληρο το πεδίο της γονιδιακής θεραπείας και ειδικότερα την προσπάθεια της ADA, επικρίνοντας τους ερευνητές για τη δημιουργία μιας "λανθασμένης και ευρέως διαδεδομένης αντίληψης της επιτυχίας". Ο Friedmann

λέει ότι πήρε την έκθεση Varinus "προσωπικά. Ένωσα απαίσια. Σχεδόν με έκανε να νιώσω ότι εξαπατούσα τον εαυτό μου και τους συναδέλφους μου για περισσότερες από δύο δεκαετίες σχετικά με την υπόσχεση της γονιδιακής θεραπείας". Αλλά ήξερε επίσης ότι υπήρχαν "πολλοί περισσότεροι

καλοί άνθρωποι που έκαναν έρευνα γονιδιακής θεραπείας από απατεώνες" και συνέχισε επιμελώς και ευσυνείδητα τη δική του έρευνα.

Ωστόσο, η προσοχή των μέσων ενημέρωσης και η διαφημιστική εκστρατεία σχετικά με τη γονιδιακή θεραπεία συνέχισαν να είναι ανεξέλεγκτη, τροφοδοτούμενη εν

μέρει από υπερενθουσιώδεις απόψεις ορισμένων επιστημόνων. Τα πράγματα κατέρρευσαν το 1999 όταν ένας 18χρονος ασθενής ονόματι Jesse Gelsinger, ο οποίος έπασχε από μια γενετική ασθένεια του ήπατος, πέθανε κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής στο

Πανεπιστήμιο της Πενσυλβάνια.

Ο θάνατος του Gelsinger ήταν ο πρώτος που αποδόθηκε άμεσα στη γονιδιακή θεραπεία. Οι μεταγενέστερες έρευνες αποκάλυψαν πολλά προβλήματα στον πειραματικό σχεδιασμό".

Το ιστορικό της έκθεσης Varmus παρέχει μια πρώιμη εικόνα του τρόπου με τον οποίο λειτουργούν τα πράγματα στο NIH

και στο HHS των ΗΠΑ. Ο επιστήμονας που διορίστηκε επικεφαλής της επιτροπής για την αναθεώρηση της επιστήμης της "Γονιδιακής Θεραπείας" δεν ήταν άλλος από τον απόφοιτο μέντορά μου Δρ. Inder Verma, ο οποίος ήταν από καιρό ένας από τους κορυφαίους υποστηρικτές της γονιδιακής

θεραπείας και στη συνέχεια αναγκάστηκε να παραιτηθεί από το Ινστιτούτο Salk λόγω δεκαετιών από αυτό που πιο ήπια θα μπορούσε να ονομαστεί ηθικά κενά. Αλλά αυτός ήταν ο επιστήμονας που διορίστηκε από τον γενικό διευθυντή του NIH για να διερευνήσει "ανεξάρτητα" την επιστημονική

αυστηρότητα και τα πλεονεκτήματα του τομέα. Το ένα χέρι νίβει το άλλο...

Τι είναι στραβό με την αρχική έννοια της "γονιδιακής θεραπείας"; Υπάρχουν πολλά ζητήματα, και εδώ είναι μερικά -

1). Μπορείτε να μεταφέρετε αποτελεσματικά γενετικό υλικό ("πολυνουκλεοτίδια") στον πυρήνα

της πλειονότητας των κυττάρων του ανθρώπινου σώματος, έτσι ώστε να μπορούν να γίνουν τυχόν γενετικά ελαττώματα (ή υπερανθρώπινες γενετικές βελτιώσεις); Εν ολίγοις, όχι. Τα ανθρώπινα κύτταρα (και το ανοσοποιητικό σύστημα) έχουν αναπτύξει πολλούς, πολλούς διαφορετικούς μηχανισμούς

για να αντισταθούν στην τροποποίηση από εξωτερικά πολυνουκλεοτίδια. Διαφορετικά θα είχαμε ήδη κατακλυστεί από διάφορες μορφές παρασιτικού DNA και RNA - ιού και άλλων. Αυτό παραμένει ένα σημαντικό τεχνικό εμπόδιο, το οποίο οι "μετανθρωπιστές" συνεχίζουν να παραβλέπουν στην

ενθουσιώδη αλλά αφελή βιασύνη τους να παίξουν το Θεό με το ανθρώπινο είδος. Τι είναι τα πολυνουκλεοτίδια; Βασικά, τα πολυμερή μακράς αλυσίδας που αποτελούνται από τέσσερις νουκλεοτιδικές βάσεις (ATGC στην περίπτωση του DNA, AUGC στην περίπτωση του RNA) που μεταφέρουν όλες τις

γενετικές πληροφορίες (που γνωρίζουμε) διαχρονικά.

2). Τι γίνεται με το ανοσοποιητικό σύστημα; Λοιπόν, αυτή ήταν μια από τις ανακαλύψεις μου στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Αυτό που οραματίστηκε αρχικά ο Ted (Friedman) ήταν η απλή ιδέα ότι εάν ένα παιδί είχε ένα γενετικό

ελάττωμα που αναγκάζει το σώμα να παράγει μια ελαττωματική ή να μην παράγει μια κρίσιμη πρωτεΐνη (όπως το σύνδρομο Lesch-Nyhan ή η ανεπάρκεια απαμινάσης αδενοσίνης), αυτό θα μπορούσε να είναι απλά διορθώσιμο παρέχοντας το "καλό γονίδιο" για να συμπληρώσει το ελάττωμα. Αυτό που

δεν εκτιμήθηκε ήταν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα αυτών των παιδιών "εκπαιδεύτηκε" κατά την ανάπτυξη είτε να αναγνωρίζει την "κακή πρωτεΐνη" ως φυσιολογική/εαυτό, είτε να μην αναγνωρίζει την απύουσα πρωτεΐνη ως φυσιολογική/εαυτό. Έτσι, η εισαγωγή του "καλού γονιδίου" στο σώμα ενός

ατόμου θα προκαλούσε παραγωγή αυτού που ήταν ουσιαστικά μια "ξένη πρωτεΐνη", με αποτέλεσμα την ανοσολογική επίθεση και τη θανάτωση των κυττάρων που έχουν τώρα το "καλό γονίδιο".

3). Τι συμβαίνει όταν τα πράγματα πάνε στραβά και το "καλό γονίδιο/πρωτεΐνη" είναι τοξικό; Λοιπόν,

στην τρέχουσα κατάσταση του εμβολίου αυτό είναι ουσιαστικά το πρόβλημα της "πρωτεΐνης ακίδας". Με ρωτούν συνεχώς "τι μπορώ να κάνω για να εξαλείψω τα εμβόλια RNA από το σώμα μου", στο οποίο πρέπει να απαντήσω - τίποτα. Δεν υπάρχει τεχνολογία που να γνωρίζω που να μπορεί να

εξαλείψει αυτά τα συνθετικά μόρια που μοιάζουν με mRNA από το σώμα σας. Το ίδιο ισχύει για οποιαδήποτε από τις πολλές μεθόδους "γονιδιακής θεραπείας" που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος. Απλώς πρέπει να ελπίζετε ότι το ανοσοποιητικό σας σύστημα θα επιτεθεί στα κύτταρα που έχουν

προσλάβει τα πολυνουκλεοτίδια και θα υποβαθμίσει (μασήσει) το προσβλητικό μεγάλο μόριο που κάνει τα κύτταρα σας να παράγουν την τοξική πρωτεΐνη. Δεδομένου ότι σχεδόν όλες οι τρέχουσες μέθοδοι "γονιδιακής θεραπείας" είναι αναποτελεσματικές και ουσιαστικά παρέχουν το γενετικό υλικό

τυχαία σε ένα μικρό υποσύνολο κυττάρων, δεν υπάρχει πρακτικός τρόπος χειρουργικής αφαίρεσης των διάσπαρτων, σχετικά σπάνιων διαγονιδιακών κυττάρων. Η εκκαθάριση γενετικά τροποποιημένων κυττάρων από το κυτταρικό ανοσοποιητικό σύστημα (T κύτταρα) είναι η μόνη βιώσιμη επί του

παρόντος μέθοδος για την αφαίρεση κυττάρων που έχουν προσλάβει την ξένη γενετική πληροφορία ("επιμόλυνση" στην περίπτωση mRNA ή DNA ή "μετατροπή" στην περίπτωση ενός ιικού φορέα γονιδίου).

4). Τι θα συμβεί αν το "καλό γονίδιο" προσγειωθεί σε μια "κακή θέση" στο γονιδίωμά σας;

Αποδεικνύεται ότι η δομή του γονιδιώματός μας είναι εξαιρετικά εξελιγμένη και εξακολουθούμε να είμαστε σχετικά νεοφυείς στο τρέχον επίπεδο κατανόησής μας. Παρότι αποκρυπτογραφήσαμε την αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η μέθοδος της "εισαγωγικής μεταλλαξογένεσης" (κόλληση

γενετικών πληροφοριών με τη μορφή ιικού DNA ή άλλους τρόπους) είναι από καιρό μια από τις κορυφαίες μεθόδους για τη δημιουργία νέων γνώσεων στη γενετική - από μύγες φρούτων έως βατράχους, ψάρια και ποντίκια. Όταν εισάγεται νέο DNA στα χρωμοσώματα μπορεί να προκαλέσει πολλά

απροσδόκητα πράγματα να συμβούν. Όπως η ανάπτυξη καρκίνων, για παράδειγμα. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο υπάρχει τόση ανησυχία σχετικά με την πιθανότητα τα πολυνουκλεοτίδια που μοιάζουν με mRNA που χρησιμοποιούνται στα "εμβόλια RNA" να ταξιδέψουν στον πυρήνα (όπου

βρίσκονται τα χρωμοσώματα DNA) και να εισαχθούν ή να ανασυνδυαστούν με ένα κυτταρικό γονιδίωμα μετά από αντίστροφη μεταγραφή (RNA -> DNA). Κανονικά, με τεχνολογίες γονιδιακής θεραπείας που βασίζονται στο DNA, ο FDA απαιτεί μελέτες γονοτοξικότητας για αυτόν τον λόγο, αλλά ο FDA

δεν αντιμετώπισε την τεχνολογία "εμβολίου mRNA" ως προϊόν γονιδιακής θεραπείας...

Με βάση αυτές τις εκτιμήσεις κινδύνου, η αρχική ιδέα πίσω από τη χρήση του mRNA ως φάρμακο (για γενετική θεραπεία ή εμβολιασμούς) ήταν ότι το mRNA τυπικά αποικοδομείται αρκετά γρήγορα μόλις

κατασκευαστεί ή απελευθερωθεί σε ένα κύτταρο. Η σταθερότητα του mRNA ρυθμίζεται από έναν αριθμό γενετικών στοιχείων συμπεριλαμβανομένου του μήκους της «ουράς πολυ Α», αλλά τυπικά κυμαίνεται από ½ έως μερικές ώρες. Επομένως, εάν το φυσικό ή συνθετικό mRNA που αποικοδομείται από τα

συνηθισμένα ένζυμα εισαχθεί στο σώμα σας, θα πρέπει να διαρκέσει μόνο για πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Και αυτή ήταν η απάντηση που έδωσαν η Pfizer, η BioNTech και η Moderna στους γιατρούς όταν ρωτήθηκαν "πόσο καιρό διαρκεί το εγχυόμενο mRNA μετά την ένεση".

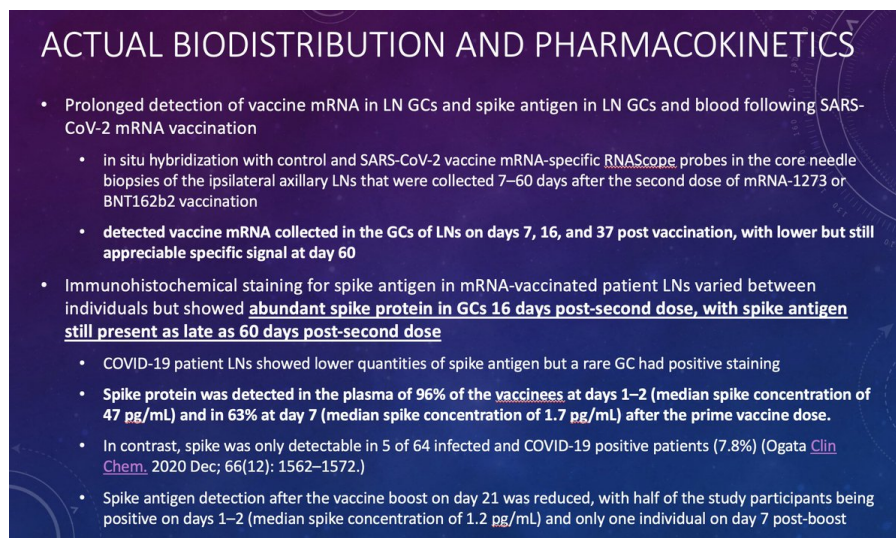
Αλλά τώρα γνωρίζουμε

ότι το "mRNA" από τα εμβόλια Pfizer/BioNTech και Moderna που ενσωματώνει το συνθετικό νουκλεοτίδιο ψευδοουριδίνη μπορεί να παραμείνει στους λεμφαδένες για τουλάχιστον 60 ημέρες μετά την ένεση. Αυτό δεν είναι φυσικό και δεν είναι πραγματικό mRNA. Αυτά τα μόρια έχουν γενετικά

στοιχεία παρόμοια με εκείνα του φυσικού mRNA, αλλά είναι σαφώς πολύ πιο ανθεκτικά στα ένζυμα που φυσιολογικά αποικοδομούν το φυσικό mRNA, φαίνεται να είναι ικανά να παράγουν υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης για παρατεταμένες περιόδους και φαίνεται να αποφεύγουν τους κανονικούς

ανοσολογικούς μηχανισμούς για εξάλειψη των κυττάρων που παράγουν ξένες πρωτεΐνες οι οποίες κανονικά δεν παρατηρούνται στο σώμα.

Τα βασικά ευρήματα από αυτή τη θεμελιώδη εργασία των Nicole M. Martinez et al περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:



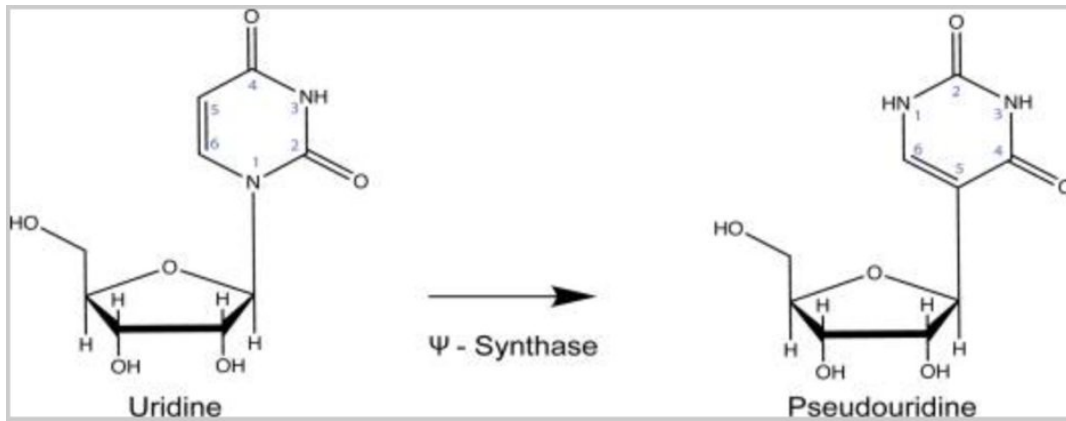
ACTUAL BIODISTRIBUTION AND PHARMACOKINETICS

- Prolonged detection of vaccine mRNA in LN GCs and spike antigen in LN GCs and blood following SARS-CoV-2 mRNA vaccination
 - in situ hybridization with control and SARS-CoV-2 vaccine mRNA-specific RNAScope probes in the core needle biopsies of the ipsilateral axillary LNs that were collected 7–60 days after the second dose of mRNA-1273 or BNT162b2 vaccination
 - detected vaccine mRNA collected in the GCs of LNs on days 7, 16, and 37 post vaccination, with lower but still appreciable specific signal at day 60
- Immunohistochemical staining for spike antigen in mRNA-vaccinated patient LNs varied between individuals but showed **abundant spike protein in GCs 16 days post-second dose, with spike antigen still present as late as 60 days post-second dose**
 - COVID-19 patient LNs showed lower quantities of spike antigen but a rare GC had positive staining
 - Spike protein was detected in the plasma of 96% of the vaccinees at days 1–2 (median spike concentration of 47 pg/mL) and in 63% at day 7 (median spike concentration of 1.7 pg/mL) after the prime vaccine dose.
 - In contrast, spike was only detectable in 5 of 64 infected and COVID-19 positive patients (7.8%) (Ogata [Clin Chem](#). 2020 Dec; 66(12): 1562–1572.)
 - Spike antigen detection after the vaccine boost on day 21 was reduced, with half of the study participants being positive on days 1–2 (median spike concentration of 1.2 pg/mL) and only one individual on day 7 post-boost

Όσον αφορά την ψευδοουριδίνη και το mRNA

Τι είναι η ψευδοουριδίνη (σύντομο σύμβολο Ψ);

Η ψευδοουριδίνη είναι μια τροποποιημένη υπομονάδα mRNA νουκλεοτιδίων που επικρατεί στα φυσικά ανθρώπινα mRNA και η βιολογική σημασία και η ρύθμιση της διαδικασίας τροποποίησης είναι ακόμη υπό




προσδιορισμό και κατανόηση. Αυτή η τροποποίηση συμβαίνει φυσικά στα κύτταρα του σώματός μας, με έναν εξαιρετικά ρυθμισμένο τρόπο. Αυτό έρχεται σε έντονη αντίθεση με την τυχαία ενσωμάτωση της συνθετικής ψευδοουριδίνης που συμβαίνει με τη διαδικασία παραγωγής που χρησιμοποιείται

για την παραγωγή των εμβολίων "mRNA" COVID-19 Moderna και Pfizer/BioNTech (αλλά όχι CureVac). Η "στάθμη της τέχνης" στην κατανόηση της βιολογίας των φυσικών τροποποιήσεων ψευδοουριδίνης συνοψίζεται περί τα τέλη του 2020 σε αυτήν την εξαιρετική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε στο

περιοδικό Annual Review of Genetics από τους Erin K Borchardt et al. Μπορείτε να βρείτε την έκδοση ανοιχτού κώδικα εδώ (Υπομονή, γιατί πρόκειται να βουτήξουμε σε κάποια σοβαρή ανοσολογία, μοριακή και κυτταρική βιολογία.

Περίληψη ως εξής:

"Οι πρόσφατες



Regulation and Function of RNA Pseudouridylation in Human Cells

Recent advances in pseudouridine detection reveal a complex pseudouridine landscape that includes...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007080/>

εξελίξεις στην ανίχνευση ψευδοουριδίνης αποκαλύπτουν ένα περίπλοκο τοπίο ψευδοουριδίνης που περιλαμβάνει αγγελιοφόρο RNA και διάφορες κατηγορίες μη κωδικοποιού RNA σε ανθρώπινα κύτταρα. Οι γνωστές μοριακές λειτουργίες της ψευδοουριδίνης, οι οποίες περιλαμβάνουν σταθεροποίηση των

διαμορφώσεων RNA και αποσταθεροποιητικές αλληλεπιδράσεις με ποικίλες πρωτεΐνες δέσμευσης RNA, υποδηλώνουν ότι η ψευδοουριδυλίωση του RNA θα μπορούσε να έχει εκτεταμένες επιδράσεις στον μεταβολισμό του RNA και στην έκφραση γονιδίων. Εδώ,

τονίζουμε πόσα πολλά απομένουν να μάθουμε

για τους στόχους RNA των συνθασών ανθρώπινης ψευδοουριδίνης, τη βάση τους για την αναγνώριση διακριτών αλληλουχιών RNA και τους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την ρυθμιζόμενη ψευδοουριδυλίωση RNA. Εξετάζουμε επίσης τους ρόλους της μη κωδικοποιητικής ψευδοουριδυλίωσης RNA στο

μάτισμα και τη μετάφραση και επισημαίνουμε τις πιθανές επιδράσεις της ψευδοουριδυλίωσης mRNA στην παραγωγή πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένου του πλαισίου των θεραπευτικών mRNA".

Μια πιο πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό Molecular Cell έχει ρίξει φως σε μερικούς από τους μηχανισμούς

δράσης που σχετίζονται με τη φυσική τροποποίηση ψευδοουριδίνης. Φαίνεται ότι, στο φυσικό πλαίσιο, διάφορα υψηλά ρυθμιζόμενα κυτταρικά ένζυμα (για παράδειγμα PUS1, PUS7 και RPUSD4) δρουν σε συγκεκριμένα mRNA και συγκεκριμένες θέσεις μέσα σε αυτά τα mRNA ενώ παράγονται στο κύτταρο

για να τροποποιήσουν την κανονική υπομονάδα νουκλεοτιδίου ουριδίνης σε σχηματισμό ψευδοουριδίνης. Αυτές οι τροποποιήσεις συμβαίνουν σε θέσεις που σχετίζονται με εναλλακτικά ματισμένες περιοχές RNA, εμπλουτίζονται κοντά σε θέσεις ματίσματος και επικαλύπτονται με εκατοντάδες θέσεις

δέσμευσης για πρωτεΐνες δέσμευσης RNA. Τα τελευταία δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ψευδοουριδυλίωση προ-mRNA χρησιμοποιείται από ανθρώπινα κύτταρα για τη ρύθμιση της έκφρασης του ανθρώπινου γονιδίου μέσω εναλλακτικής επεξεργασίας προ-mRNA.

Σχετικά με τα εμβόλια "mRNA", η ανασκόπηση

Borchardt κάνει την ακόλουθη εκπληκτική δήλωση, η οποία είναι σύμφωνη με τη μελέτη του Cell που αναφέρθηκε παραπάνω, το οποίο καταδεικνύει ότι το συνθετικό "mRNA" που χρησιμοποιείται για αυτά τα εμβόλια παραμένει στον λεμφαδένα του ασθενούς για 60 ημέρες ή περισσότερο -

"Μια συναρπαστική πιθανότητα είναι ότι η ρυθμιζόμενη ψευδοουριδυλίωση του mRNA ελέγχει τον μεταβολισμό του mRNA ως απόκριση στις μεταβαλλόμενες κυτταρικές συνθήκες".

Αυτός είναι ένας τεχνικά ακριβής τρόπος για να πούμε ότι η ενσωμάτωση ψευδοουριδίνης είναι ένας παράγοντας που

ελέγχει πόσο καιρό ένα mRNA παραμένει στο σώμα σας.

Η ανασκόπηση προχωρά με την ακόλουθη ανησυχητική δήλωση (από το πλαίσιο της άναρχης ενσωμάτωσης της Ψ στα μόρια που χρησιμοποιούνται για σκοπούς εμβολίου):

"Οι βιολογικές επιδράσεις της Ψ πρέπει να προέρχονται από χημικές

διαφορές μεταξύ της U (ουριδίνη) και της Ψ, οι οποίες επηρεάζουν κυρίως τη διαμόρφωση του σκελετού του RNA και τη σταθερότητα των ζευγών βάσεων. Επειδή η Ψ μπορεί να σχηματίσει σταθερά ζεύγη με τα G, C και U εκτός από το A, έχει προταθεί ως "καθολικός" συνεργάτης ζεύξης βάσεων.

Παρά την εντατική μελέτη των δομικών επιδράσεων της Ψ σε βραχεία, συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια RNA, είναι επί του παρόντος αδύνατο να προβλεφθεί το δομικό αποτέλεσμα της ψευδοουριδυλίωσης RNA ειδικής θέσης σε μακρύτερα RNA. Η συστηματική διερεύνηση των επιδράσεων

αλληλουχίας-πλαισίου στη σταθερότητα των δίκλωνων που περιέχουν Ψ είναι ένα σημαντικό βήμα προς ακριβείς προβλέψεις. Θα είναι σημαντικό να προσδιοριστούν οι δομικές συνέπειες της ψευδοουριδυλίωσης του RNA στα κύτταρα, κάτι που είναι δυνατό με τη χρήση βελτιωμένων μεθόδων

ανίχνευσης της δομής του RNA in vivo".

Επιπλέον,

"Η επίδραση της Ψ στην απόδοση της λειτουργικής πρωτεΐνης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα συγκεκριμένα κωδικόνια που χρησιμοποιούνται. Οι μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από αυτήν την εξάρτηση της αλληλουχίας είναι άγνωστοι,

υπογραμμίζοντας πόσα πράγματα απομένουν να γίνουν κατανοητά σχετικά με τις μεταφραστικές συνέπειες της ψευδοουριδυλίωσης του mRNA στα κύτταρα".

Τέλος, σχετικά με την ανοσοκαταστολή που παρατηρείται μετά από πολλαπλές ενισχυτικές δόσεις εμβολίου mRNA (το οποίο αναφέρεται όλο και

περισσότερο ως σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας ή νόσος του AIDS), οι Borchardt et al διδάσκουν τα ακόλουθα:

"Εμφυτη ανοσία

Τα κύτταρα είναι εξοπλισμένα με έμφυτους ανοσιακούς αισθητήρες, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων υποδοχέων τύπου Toll (TLRs), πρωτεΐνης που επάγεται από

ρετινοϊκό οξύ (RIG-I) και πρωτεϊνικής κινάσης R (PKR), οι οποίοι ανιχνεύουν ξένο νουκλεϊκό οξύ. Οι τροποποιήσεις RNA πιστεύεται ότι παρέχουν έναν μηχανισμό για τη διάκριση του "εαυτού" RNA από το μη-self RNA, και πράγματι, η ενσωμάτωση τροποποιήσεων RNA, συμπεριλαμβανομένης της

ψευδοουριδίνης, σε ξένο RNA επιτρέπει τη διαφυγή από την έμφυτη ανοσολογική ανίχνευση. Αυτό καθιστά την τροποποίηση του RNA ένα ισχυρό εργαλείο στον τομέα της θεραπευτικής RNA όπου τα RNA πρέπει να φτάσουν στα κύτταρα χωρίς να πυροδοτήσουν ανοσοαπόκριση και να παραμείνουν σταθερά

αρκετά για να επιτύχουν θεραπευτικούς στόχους. Επιπλέον, η παρουσία τροποποιημένων νουκλεοζιτών στο ιικό γονιδιωματικό RNA θα μπορούσε να συμβάλει στην ανοσολογική διαφυγή κατά τη διάρκεια της μόλυνσης.

TLRs: Οι υποδοχείς που μοιάζουν με Toll (TLRs) είναι πρωτεΐνες που

σχετίζονται με τη μεμβράνη που ανιχνεύουν διάφορα μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με παθογόνα (PAMPS) και στη συνέχεια διεγείρουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Οι ανιχνευτές RNA TLR, TLR3, TLR7 και TLR8 βρίσκονται εντός των ενδοσωμικών μεμβρανών. Το TLR3 αναγνωρίζει το

dsRNA, ενώ το TLR7 και το TLR8 αναγνωρίζουν το ssRNA. Με την αναγνώριση στόχου, τα TLR ενεργοποιούν έναν καταρράκτη σηματοδότησης που έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών και ιντερφερόνης. Το in vitro μεταγραφμένο RNA είναι ανοσοδιεγερτικό όταν διαμολύνεται σε

κύτταρα HEK293 που έχουν κατασκευαστεί για να εκφράζουν κάποιο από τα TLRs και η συμπερίληψη της Ψ στο RNA κατέστειλε αυτή την απόκριση (πιο έντονη για τα TLR7 και TLR8).

RIG-I: Επαγώγιμη Πρωτεΐνη Ρετινοϊκού Οξέος (RIG-I) είναι ένας κυτοσολικός έμφυτος ανοσιακός αισθητήρας

υπεύθυνος για την ανίχνευση μικρών τμημάτων dsRNA ή ssRNA με ομάδα είτε 5'-τριφωσφορικού είτε 5'-διφωσφορικού (ένα χαρακτηριστικό κοινό σε διάφορους ιούς RNA). Η ενεργοποίηση του RIG-I ανακουφίζει από την αυτοαναστολή του, απελευθερώνοντας τους τομείς CARD για να αλληλεπιδράσουν

με το MAVS και να ενεργοποιήσουν έναν καταρράκτη σηματοδότησης που τελικά έχει ως

αποτέλεσμα την έκφραση ανοσοποιητικών παραγόντων. Η συμπερίληψη της Ψ σε ένα καλυμμένο με 5'-τριφωσφορικό RNA καταργεί την ενεργοποίηση του RIG-I, παρέχοντας έναν άλλο μηχανισμό για την καταστολή

της έμφυτης ανοσολογικής ενεργοποίησης μέσω ψευδοουριδίνης. Περαιτέρω, η περιοχή polyU/UC του γονιδιώματος του HCV είναι επίσης ισχυρός ενεργοποιητής της RIG-I και η πλήρης αντικατάσταση του U με Ψ σε αυτό το RNA καταργεί πλήρως την επαγωγή IFN-βήτα προς τα κάτω, παρά το γεγονός

ότι η RIG-I εξακολουθεί να συνδέεται με το τροποποιημένο RNA, αλλά με μειωμένη συγγένεια. Οι Durbin et al παρουσιάζουν βιοχημικές ενδείξεις ότι η RIG-I συνδεδεμένη με ψευδοουριδυλιωμένο πολυU/UC RNA αποτυγχάνει να υποστεί τις διαμορφωτικές αλλαγές που είναι απαραίτητες για την

ενεργοποίηση της κατάντη σηματοδότησης.

PKR: Η Εξαρτώμενη από το RNA πρωτεϊνική κινάση (PKR) είναι ένας έμφυτος ανοσιακός αισθητήρας που εδρεύει στο κυτταρόπλασμα. Κατά την ανίχνευση ξένου RNA, η PKR καταστέλλει τη μετάφραση μέσω φωσφορυλίωσης του παράγοντα έναρξης μετάφρασης

eIF-2α₁. Τα μόρια που ενεργοποιούν την PKR ποικίλλουν, αλλά περιλαμβάνουν dsRNA που σχηματίζεται ενδο- ή διαμοριακά, και 5' τριφωσφορικές ομάδες. Η συμπερίληψη του Ψ σε διάφορα υποστρώματα PKR μειώνει την ενεργοποίηση της PKR και την καταστολή της μετάφρασης κατάντη σε σχέση

με τα μη τροποποιημένα RNA. Για παράδειγμα, ένα σύντομο ssRNA 47 nt ενεργοποιεί δυναμικά την PKR όταν συντίθεται με U αλλά όχι με Ψ (~30 φορές μείωση με Ψ). Η Ψ μείωσε επίσης μέτρια τη δραστηριότητα PKR όταν αυτό το βραχύ RNA συγκολλήθηκε σε ένα συμπληρωματικό μη τροποποιημένο

RNA 170. Ομοίως, *in vitro* μεταγραμμένο, μη τροποποιημένο tRNA έδρασε ως πολύ πιο ισχυρός ενεργοποιητής της PKR από τα tRNA που μεταγράφονται με ψευδοουριδίνη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι σαφές εάν ένα πλήρως ψευδοουριδυλιωμένο tRNA υιοθετεί την κανονική αναδίπλωση και τι

αντίκτυπο μπορεί να έχει αυτό στην αναγνώριση PKR αυτού του υποστρώματος. Τέλος, η επιμόλυνση ενός μη τροποποιημένου mRNA προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση στη συνολική κυτταρική πρωτεϊνική σύνθεση σε κυτταρική καλλιέργεια σε σύγκριση με το ίδιο mRNA πλήρως ψευδοουριδυλιωμένο. Σε

συμφωνία με αυτό το αποτέλεσμα, το πλήρως ψευδοουριδυλιωμένο mRNA μείωσε την ενεργοποίηση της PKR και την επακόλουθη φωσφορυλίωση του eIF-2α₁.

Όσον αφορά τις συνέπειες από τη χρήση του mRNA ως φαρμάκου για θεραπείες ή εμβολιασμούς, οι Borchardt et al συμπεραίνουν ότι:

"Η ψευδοουριδίνη πιθανότατα επηρεάζει πολλαπλές πτυχές της λειτουργίας του mRNA, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης διέγερσης του ανοσοποιητικού με διάφορους μηχανισμούς, του παρατεταμένου χρόνου ημιζωής του RNA που περιέχει ψευδοουριδίνη, καθώς και των δυνητικά επιβλαβών

επιδράσεων της Ψ στην πιστότητα και την αποτελεσματικότητα της μετάφρασης".

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με βάση αυτές τις πληροφορίες, μου φαίνεται ότι η εκτεταμένη τυχαία ενσωμάτωση ψευδοουριδίνης στα συνθετικά μόρια που μοιάζουν με mRNA που χρησιμοποιούνται για τα εμβόλια Pfizer/BioNTech και

Moderna SARS-CoV-2 μπορεί κάλλιστα να ευθύνεται για μεγάλο μέρος ή ολόκληρη την παρατηρούμενη ανοσοκαταστολή, την επανενεργοποίηση ιών DNA και την αξιοσημείωτη επιμονή των συνθετικών μορίων "mRNA" που παρατηρούνται σε ιστούς βιοψίας λεμφαδένων από τους Martinez et al. Πολλές από

αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από τους Kariko, Weissman et al στην εργασία τους του 2008 "Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability" και θα μπορούσαν να είχαν

προβλεφθεί από ρυθμιστικές αρχές και τοξικολόγους, εάν είχαν ασχοληθεί να εξετάσουν αυτά τα ευρήματα προτού επιτρέψουν την άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης και την ευρεία (παγκόσμια) ανάπτυξη μιας πραγματικά ανώριμης και προηγουμένως μη δοκιμασμένης τεχνολογίας. Επομένως,

ούτε ο FDA, το NIH, τα CDC, ούτε η BioNTech (η οποία απασχολεί τον Δρ. Kariko ως Αντιπρόεδρο), ούτε η Moderna μπορούν να ισχυριστούν αληθινή άγνοια. Στα μάτια μου, αυτό που είδαμε κατατάσσεται καταλληλότερα ως "ηθελημένη άγνοια".

Συμπερασματικά, με βάση αυτά τα δεδομένα, είναι η

γνώμη μου ότι η τυχαία και ανεξέλεγκτη εισαγωγή ψευδοουριδίνης στα παρασκευασμένα μόρια που μοιάζουν με "mRNA" που χορηγούνται σε πολλούς από εμάς δημιουργεί έναν πληθυσμό πολυμερών που μπορεί να μοιάζουν με φυσικό mRNA, αλλά έχουν ποικιλία

ιδιοτήτων που τα διακρίνουν σε ποικίλες

πτυχές που είναι κλινικά σχετικές. Αυτά τα χαρακτηριστικά και οι δραστηριότητες μπορεί να ευθύνονται για πολλές από τις ασυνήθιστες επιδράσεις, την ασυνήθιστη σταθερότητα και τις εντυπωσιακές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτή τη νέα κατηγορία εμβολίων. Αυτά τα μόρια

δεν είναι φυσικό mRNA και δεν συμπεριφέρονται όπως το φυσικό mRNA.

Το ερώτημα που με προβληματίζει και με μπερδεύει περισσότερο σε αυτό το σημείο είναι γιατί οι βιολογικές συνέπειες αυτών των τροποποιήσεων και οι σχετικές κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διερευνήθηκαν

διεξοδικά ΠΡΙΝ από την ευρεία χορήγηση τυχαίων μορίων "mRNA" που ενσωματώνουν ψευδοουριδίνη σε έναν παγκόσμιο πληθυσμό. Η βιολογία, και ιδιαίτερα η μοριακή βιολογία, είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και πλεγματικά αλληλένδετη. Αλλάξτε ένα πράγμα εδώ, και είναι πραγματικά δύσκολο να

προβλέψουμε τι μπορεί να συμβεί πιο κάτω. Γι' αυτό πρέπει κανείς να κάνει αυστηρά ελεγχόμενη μη κλινική και κλινική έρευνα. Για άλλη μια φορά, μου φαίνεται ότι η ύβρις των "ελίτ" επιστημόνων υψηλού επιπέδου, γιατρών και κυβερνητικών γραφειοκρατών "δημόσιας υγείας" έχει ξεπεράσει

την κοινή λογική, τα καθιερωμένα ρυθμιστικά πρότυπα έχουν αγνοηθεί και οι ασθενείς έχουν υποφέρει άσκοπα ως συνέπεια.

Πότε θα μάθουμε επιτέλους... ☐

Tivitiko - The most beautiful shape of tweets!

Continue to read: <https://tivitiko.herokuapp.com/thread/QxLblj.html>