



# Un informe de consenso internacional sobre el SARS-Cov-2, el COVID-19 y el sistema inmunitario: una visión ortomolecular

Author(s): Michael J Gonzalez<sup>1,3,4</sup>; Jorge R Miranda-Massari<sup>2,4</sup>; Peter A McCullough<sup>5</sup>; Paul E Marik<sup>6</sup>; Pierre Kory<sup>7</sup>; Ryan Cole<sup>8</sup>; Geert Vanden Bossche<sup>9</sup>; Charles Simone<sup>10</sup>; Manuel Aparicio Alonso<sup>11</sup>; Ernesto Prieto Gratacos<sup>12</sup>; Atsuo Yanagisawa<sup>13</sup>; Richard Cheng<sup>14</sup>; Eduardo Insignares-Carrione<sup>15</sup>; Zhiyong Peng<sup>16</sup>; Robert J Rowen<sup>17</sup>; Teresa B Su<sup>17</sup>; Frank Shallenberger<sup>18</sup>; David Brownstein<sup>19</sup>; Thomas Levy<sup>20</sup>; Jorge L Cubrias<sup>21</sup>; Arturo O'Byrne Navia<sup>22</sup>; Arturo O'Byrne De Valdenebro<sup>23</sup>; Alex Vasquez<sup>24</sup>; Ron Hunninghake<sup>25</sup>; Andrew Saul<sup>26</sup>; Hugo Galindo<sup>27</sup>; Andreas L Kalcker<sup>28</sup>; Mayca Gonzalez<sup>29</sup>; Luis A Bonilla-Soto<sup>30</sup>; María Carrascal<sup>31</sup>; José W Rodríguez Zayas<sup>32</sup>; Efrain Olszewer<sup>33</sup>; Michaël Friedman<sup>34</sup>; Miguel J Berdiel<sup>35</sup>; Norman O Gonzalez<sup>36</sup>; Jose Olalde<sup>37</sup>; Ines Alfaro<sup>38</sup>; Roberto Ortiz<sup>39</sup>; Angie Perez<sup>40</sup>; Carlos H. Orozco Araya<sup>41</sup>; Luis Martinez<sup>42</sup>; Rosalina Valcarcel<sup>43</sup>; Sylvia Nuñez Fidalgo<sup>44</sup>; Fernando Pinto Floril<sup>45</sup>; Raul Morales Borges<sup>46</sup>; José R Rodríguez-Gomez<sup>47</sup>; José A Rodríguez-Robles<sup>48</sup>; Ramphis Diaz<sup>49</sup>; Carlos M Ricart<sup>50</sup>

1. University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus, School of Public Health, San Juan PR.
2. University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus, School of Pharmacy, San Juan PR.
3. Universidad Central del Caribe, School of Chiropractic, Bayamon, PR.
4. EDP University, Naturopathic Sciences Program, Hato Rey, PR.
5. Truth for Health Foundation, Tucson, AZ.
6. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) and Eastern Virginia Medical School, Department of Internal Medicine, VA.
7. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance, Madison, WI.
8. Cole Diagnostics, Garden City, ID.
9. Independent virologist and vaccine expert, Cologne, Belgium.
10. Simone Protective Cancer Center, Lawrenceville, NJ.
11. Centro Médico Jurica, Querétaro, México.
12. Precision Metabolic Oncology 12, Cambridge Science Park, Cambridge, England.
13. Japanese College of Intravenous Therapy, Tokyo, Japan; Japanese Society for Orthomolecular Medicine, Tokyo Japan; International Society for Orthomolecular Medicine, Toronto, Canada.
14. Cheng Integrative Health Center, Doctor's Weight Loss Center, Columbia, SC.
15. Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit, Liechtenstein, Switzerland.
16. Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei, China.
17. Private Medical Practice, Santa Rosa, CA.
18. Private Medical Practice, Carson City, NV.
19. The Center for Holistic Medicine in West Bloomfield, MI.
20. Riordan Clinic, Wichita, KS.
21. Clinica Cellmedik, Santa Cruz de Tenerife, Spain.
22. Private practice, Bogota, Colombia.
23. Private practice in Clinical Immunology, Buenos Aires, Argentina.
24. International College of Human Nutrition and Functional Medicine, Barcelona, Spain.
25. Riordan Clinic, Wichita, KS.
26. Doctor Yourself.com, Rochester, NY.
27. Country Medical Center, Bogota, Colombia.
28. Independent Research in Biophysics, Berna, Switzerland.
29. Clínica Centro, Granada, Spain.
30. University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus, School of Public Health, Department of Environmental Health, San Juan, PR.
31. Carrascal Clinic, Río Piedras, PR.
32. Cardiopulmonary Research Center, Guaynabo, PR;
33. Fundacao de apoio e pesquisa na area de saude-foundation for research in health and medicine Sao Paulo, Brasil.
34. Association for the Advancement of Restorative Medicine (AARM), Montpelier, VT.
35. Berdiel Clinic, Ponce PR.
36. Private Naturopathic Practice, Masters in Naturopathy Program, EDP University of Puerto Rico. San Juan, PR.
37. Centro Medico Regenerativo (CMR), Bayamón and Caguas PR.
38. Alpha Institute, Caguas, PR.
39. Holistic University, Department of Nutrition, Mexico City, Mexico.
40. ICEMI Medical Center, San Jose, Costa Rica, CA.
41. Private Medical Practice, San Jose, Costa Rica, CA.
42. Xanogene Clinic, San Juan, PR.
43. Private Medical Practice, San Juan, PR.
44. San Juan City Hospital, ER Dept., San Juan, PR.
45. Private Medical Practice, Quito, Ecuador.
46. Integrative Optimal Health of Puerto Rico, MB & R's Enterprise, Ashford Institute of Hematology & Oncology, San Juan, PR.
47. Universidad Carlos Albizu, San Juan, PR.
48. Private Medical Practice, San Juan, PR, and Miami, FL.
49. Private Naturopathic Practice, San Juan, PR.
50. University of Puerto Rico Cayey Campus, Dept Biology, Cayey, PR.

## R esumen

Se ha producido una situación sin precedentes a nivel mundial debido a la pandemia relacionada con el virus SARS-CoV-2. Además de una nueva enfermedad infecciosa y una respuesta global sin precedentes, COVID-19 también inició un curso de acción sin precedentes de investigación, producción, prueba y distribución de vacunas. El sentido de urgencia en torno a combatir la pandemia viral ha llevado a decisiones de salud pública basadas en información incompleta y sin evidencia.

Muchos temas relacionados con el virus SARS-Cov-2, la enfermedad COVID-19 y el sistema inmunitario deben abordarse, aclararse y ponerse en una perspectiva adecuada para llevar esta pandemia a una evaluación más objetiva. Este análisis puede ayudar a manejar sus muchos desafíos de

manera más eficiente, además de brindar una verdadera oportunidad para reducir las complicaciones, las muertes y los efectos secundarios iatrogénicos de la infección o la vacunación, o ambos. El presente informe de consenso ha asumido esta tarea necesaria para proporcionar un terreno común para gestionar eficazmente esta situación mundial.

### Introducción

Se ha producido una situación mundial sin precedentes debido a la pandemia relacionada con el virus SARS-CoV-2. Además de una nueva enfermedad infecciosa y una respuesta global sin precedentes, COVID-19 también inició un curso de acción sin precedentes de investigación, producción, prueba y distribución de vacunas (Shaw, 2021). El sentido de urgencia en torno a combatir la pandemia viral llevó a la creación, en marzo de 2020, del programa Operation Warp Speed (OWS) para que una vacuna contra el COVID-19 esté disponible lo más rápido posible (Jacobs y Armstrong, 2020). La

convergencia de estos eventos únicos llevaron a la conciencia pública la promesa y el potencial del ARNm y otras vacunas como una nueva herramienta contra las enfermedades infecciosas. Al mismo tiempo, los eventos sin precedentes carecen, por definición, de una historia y un contexto contra los cuales evaluar completamente los riesgos, los beneficios, la seguridad y los efectos a largo plazo como una contribución positiva a la salud pública. Bajo la presión de la propagación de la pandemia y el creciente número de muertes, el miedo redujo el pensamiento crítico, modificó los estándares y moldeó las decisiones. El desarrollo excepcionalmente rápido de estas vacunas COVID-19 a través de ensayos experimentales en el despliegue masivo plantea posibles problemas de seguridad. Se han notificado patologías agudas (incluida la muerte) y a largo plazo, como trastornos sanguíneos, enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes en personas que recibieron la vacuna (inoculación). Presentamos un análisis racional, integrador y basado en la ciencia para identificar las fortalezas y limitaciones de las estrategias relacionadas con la pandemia y presentamos recomendaciones para mejorar los resultados de salud.

### **SARS-Cov-2: El nuevo virus**

El SARS-CoV-2, miembro de los Coronaviridae del orden Nidovirales, es el virus que causa la enfermedad denominada enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19, Pal et al. 2020). El SARS-CoV-2, abreviatura de "coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo", es miembro de la clase de virus de ARN de cadena positiva que codifica directamente para las proteínas que codifica el ARN, antes que requerir una copia en una cadena antisentido, en vez de la traducción en proteína (Dehority et al. 2020). El virión consiste principalmente en la molécula de ARN monocatenario empaquetada dentro de una cubierta de proteína de nanopartículas, que consta de las proteínas estructurales del virus, más notablemente la proteína de pico, que facilita tanto la unión viral a un receptor (principalmente receptores ACE2) como la fusión del virión con el membrana de la célula huésped (Dubrau et al. 2017).

La proteína espiga del SARS-CoV-2 es el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes y, al mismo tiempo, parece ser el componente viral más tóxico. El virus es transmisible a través de gotitas respiratorias liberadas cuando una persona infectada tose, estornuda, canta, susurra o habla. También se puede contagiar al tocar una superficie contamina-

da con carga viral y luego tocarse la boca, la nariz o los ojos.

### **Componentes del SARS-Cov-2**

El SARS-Cov-2 tiene los siguientes componentes:

#### **Proteína E**

La proteína E o proteína de la envoltura es una proteína transmembrana común a los coronavirus (CoV) y muchos otros virus. La proteína E es la más pequeña de las principales proteínas estructurales.

#### **Proteína M**

La proteína M, también conocida como glicoproteína de membrana E1 o proteína de matriz, es una de las tres principales proteínas de membrana del coronavirus junto con las proteínas S y E. La proteína M es la proteína estructural más abundante y define la forma de la envoltura viral. También se considera el organizador central del ensamblaje de CoV, interactuando con todas las demás proteínas estructurales coronavirus principales.

#### **Proteína S (Proteína Spike)**

La proteína S o espiga es la proteína de membrana del virus SARS-CoV-2 más estudiada. La proteína espicular (S) es una proteína trimérica transmembrana tipo I con entre 1.160 y 1.400 aminoácidos, según el tipo de coronavirus. Esta proteína forma la corona del coronavirus; Está compuesto por tres péptidos repetitivos y está altamente glicosilado, lo que facilita su unión a proteínas y azúcares. Cada péptido está formado por dos dominios llamados S1 y S2. En los coronavirus beta como el SARS-CoV-2, la escisión de las subunidades S1 y S2 se produce durante la fusión entre las membranas. El dominio S1 tiene dos subdominios, uno N-terminal (NTD), que termina con un aminoácido que tiene un grupo amino libre (-NH<sub>2</sub>), y otro C-terminal (CTD), que termina con un grupo carboxilo (-COOH); ambos se unen al receptor ACE2 de la célula huésped, luego son receptor-dominios de unión (RBD). El dominio S2 es de tipo C-terminal y está muy conservado entre todos los coronavirus, que difieren mucho más en la subunidad S1. El dominio S2 contiene dos regiones, HR1 y HR2, en las que se repiten, en forma abcdefg, grupos de siete aminoácidos (llamados heptidos), que contienen residuos hidrofóbicos que participan en la fusión entre las membranas. Los dominios HR1 y HR2 son dianas terapéuticas, ya que se conocen fármacos que inhiben su acción, impidiendo o dificultando la fusión (Insignares-Carrione et al., 2020).

El SARS-CoV-2 tiene efectos graves en la vasculatura de múltiples órganos, incluido el cerebro. La proteína espiga facilita la entrada del virus en una célula huésped al unirse a ACE2 en la membrana plasmática. ACE2 es una proteína de membrana integral de tipo I que escinde la angiotensina II en angiotensina I, eliminando así la angiotensina II y reduciendo la presión arterial. La proteína espiga, además de ser responsable de muchos de los efectos nocivos del virus, también es la proteína específica codificada en las vacunas de ARN que se utilizan en los EE. UU. Algunos médicos y científicos están preocupados de que las vacunas de ARN puedan inducir enfermedades autoinmunes, debido a que se ha encontrado que ciertas secuencias de aminoácidos codificadas por la proteína espiga son idénticas a las secuencias de las proteínas humanas, incluidas las proteínas que se encuentran en el SNC (Lyons-Weiler, 2020). La identificación de la homología de la secuencia de aminoácidos entre antígenos virales/de vacunas con autoproteínas ayuda a explicar el aumento de autoanticuerpos en pacientes que se recuperan de infecciones por COVID-19 (Amiral, 2020).

Tras la inyección del producto lipídico de nanopartículas de ARNm en el músculo deltoides, pueden tener lugar varias posibilidades que potencialmente pueden producir resultados no deseados. Una vez dentro del tejido muscular, las nanopartículas ingresan a las células y liberan el ARNm, que se acopla con los ribosomas para sintetizar la proteína S a partir de los aminoácidos disponibles del citosol. La mayoría de las personas producirán la proteína S a una velocidad y cantidad que permita que las células dendríticas capturen la proteína S (antígeno) y migren a los ganglios linfáticos donde las células dendríticas presentan el antígeno a las células T. Cuando la célula T se une al antígeno, se convierte en una célula T colaboradora. Las células B inmaduras (linfocitos B) recogen y procesan el antígeno, que por lo tanto se expresa en la superficie de la célula B. Cuando la célula T se une a la superficie de la célula B, libera citocinas que estimulan la célula B. Una vez estimuladas, las células B experimentan una rápida proliferación y diferenciación en plasma y células B de memoria. Esto eleva la concentración de anticuerpos en suero proporcionando una mayor inmunidad a la infección inmediata, mientras que las células B de memoria permanecen en la médula ósea y los ganglios linfáticos para reactivarse, si es necesario, en futuras infecciones.

En respuesta a la inyección, algunas personas pueden producir mucha más proteína que otras y/o a mayor velocidad. Las personas que crean demasiada proteína S demasiado rápido pueden sufrir reacciones adversas debido a sus efectos inflamatorios y trombóticos. Además, existe la posibilidad de que una técnica de vacunación incorrecta pueda conducir a una inyección intravascular que aumente el riesgo de efectos adversos. Los estudios en animales han revelado que la inyección intravenosa de la vacuna de ARNm produjo miopericarditis en el ratón. Los cambios histológicos de la miopericarditis después de la primera dosis de sensibilización intravascular persistieron durante 2 semanas y se agravaron notablemente con una segunda dosis de refuerzo IM o IV. La expresión de ARNm de tejido cardíaco de IL-1 $\beta$ , IFN- $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  aumentó significativamente (Li et al., 2021).

Los autores proponen que si la persona que recibe la inyección produce una gran cantidad de proteína S a una velocidad que excede la capacidad de producir anticuerpos neutralizantes, la proteína S puede propagarse a varios tejidos en todo el cuerpo, incluido el cerebro, con el potencial de causar inflamación, daño mitocondrial y coagulopatías.

La proteína espiga sirve como un hapteno (antígeno) que puede desencadenar una respuesta autoinmune (anticuerpo o similar a un anticuerpo) en la propia célula. Finalmente, la proteína espiga parece ser altamente tóxica por sí sola. Esta toxicidad intrínseca, junto con la aparente capacidad de la proteína espiga para replicarse indefinidamente dentro de las células, representan una posible complicación a largo plazo.

La subunidad S1 es responsable de la unión al receptor (Watanabe et al., 2020), con la subunidad 2 (S2), una subunidad carboxilo terminal, responsable de la fusión y entrada viral (Flores-Alanis et al., 2020). Sin embargo, la proteína de pico puede eliminarse y se ha detectado en múltiples órganos. Se ha demostrado que la proteína Spike desempeña un papel importante en la hipercoagulabilidad, como se ve en los pacientes con COVID-19.

El endotelio vascular puede infectarse con el SARS-CoV-2, especialmente con la proteína S, que puede desencadenar la producción de especies reactivas del oxígeno mitocondrial y el cambio glucolítico. La proteína S sola puede dañar las células endoteliales al regular a la baja la ACE2 y, en consecuen-

cia, inhibir la función mitocondrial. La infección por SARS-CoV-2 induce directamente la inflamación endotelial, lo que lleva a la endotelitis (Varga et al., 2020).

Hay evidencia de que el material genético viral y la proteína espiga generada por las vacunas penetran los ovarios, los testículos, el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso, el corazón, los pulmones, los intestinos, los riñones y atraviesan la placenta en mujeres embarazadas (Blaylock, 2021). En la actualidad, simplemente no se conocen los posibles riesgos y efectos secundarios que pueden surgir, ni cuánto tiempo pueden durar los efectos adversos. Si las células del receptor se convierten en fábricas permanentes de proteínas, esto podría provocar problemas autoinmunes de por vida. Además, la proteína espiga inhibe la reparación del daño en el ADN, lo que se requiere para una recombinación eficaz en la inmunidad adaptativa (Jiang y Mei., 2021). A esto hay que añadir que la proteína espiga está sujeta a frecuentes y profundos cambios mutacionales que reducen la eficacia de los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna (Arora et al., 2021). Se ha encontrado proteína de pico en los exosomas 4 meses después de la segunda inyección de la vacuna (Bansal et al. 2021). Esta larga persistencia plantea la posibilidad de inflamación sostenida y daño a los órganos.

### **Proteína N**

La proteína N o proteína de la nucleocápside del coronavirus es una proteína estructural y multifuncional que forma complejos con el ARN genómico viral. Es la proteína más abundante en CoV. La proteína N es una fosfoproteína altamente inmunogénica que también participa en la replicación del genoma viral y en la modulación de las vías de señalización celular. La proteína N, junto con la S, E, M, es un objetivo potencial para el desarrollo de nuevas vacunas.

### **COVID-19 y Comorbilidades del Huésped**

COVID-19 se informó por primera vez a fines de 2019 en Wuhan, China, y desde entonces se ha extendido ampliamente en todo el mundo. El COVID-19 es un desencadenante biológico altamente transmisible que magnifica e intensifica enfermedades crónicas y comorbilidades preexistentes. Se ha descubierto que la obesidad es una de las comorbilidades más comunes relacionadas con COVID-19 (Mohammed et al. 2021). La mayoría de las víctimas de COVID-19 padecen enfermedades

crónicas graves o afecciones médicas preexistentes (CDC, 2022). El hilo común que conecta casi todas las comorbilidades de covid19 parece ser la resistencia a la insulina (Finucane y Davenport, 2020). La resistencia a la insulina es una afección subyacente de los síndromes metabólicos, incluida la diabetes tipo 2, que altera las vías de señalización de la insulina y afecta la homeostasis metabólica y cardiovascular (Roberts et al. 2013). Una alta concentración de insulina circulante cambia el equilibrio a la señalización dependiente de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y causa daño a las células endoteliales (Na et al. 2018). Las vías de señalización dependientes de fosfatidilinositol 3 quinasa y MAPK mantienen un equilibrio entre el vasodilatador dependiente de óxido nítrico y las acciones de vasoconstricción de la insulina dependientes de endotelina-1 (Na et al. 2018). La disfunción de las células del músculo liso vascular es responsable de la inflamación y la coagulación de la sangre que conducen a complicaciones microvasculares y macrovasculares en la diabetes (Gangadharan et al. 2021). La hiperactividad en el sistema renina-angiotensina está implicada en el desarrollo del estrés oxidativo de los islotes y la subsiguiente disfunción de las células  $\beta$ , ya que altera el flujo sanguíneo de los islotes (Gangadharan et al. 2021). Estos efectos nocivos de la resistencia a la insulina que involucran presión arterial alterada, disfunción vascular e inflamación podrían estar asociados con una mayor gravedad en pacientes con COVID-19. Los marcadores clínicos y/o bioquímicos de resistencia a la insulina deben incluirse como marcadores de pronóstico en la evaluación de la enfermedad aguda por COVID-19 (Gangadharan et al. 2021).

La resistencia a la insulina produce trastornos metabólicos e inflamatorios; también contribuye a los síntomas neurológicos asociados con COVID-19, como dolor de cabeza, náuseas y mareos, encefalitis y coágulos sanguíneos cerebrales fatales, que son todos indicadores de efectos virales dañinos en el cerebro (Gangadharan et al. 2021). Ha surgido evidencia de muertes provocadas por la Respuesta Trombótica Inflamatoria (ITR) precipitada por la infección viral. Reducir la inflamación y la coagulación de la sangre (ITR) causada por la respuesta inmune al virus, especialmente en personas con comorbilidades, es, por lo tanto, una preocupación importante (Fleming & Fleming, 2020).

La interacción con ACE2... El escenario complicado ACE2 es una proteína en la superficie de muchos

tipos de células. Es una enzima que genera proteínas pequeñas al cortar la proteína más grande angiotensinógeno que regula muchas funciones celulares. ACE2 está presente en muchos tipos de células y tejidos, incluidos los pulmones, el corazón, los vasos sanguíneos, los riñones, el hígado y el tracto gastrointestinal. Está presente en las células epiteliales, que recubren ciertos tejidos y crean barreras protectoras. ACE2 es un elemento vital en una vía bioquímica que es fundamental para regular procesos como la presión arterial, la cicatrización de heridas y la inflamación, llamada vía del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS).

ACE2 está presente en todas las personas, pero la cantidad puede variar entre individuos y en diferentes tejidos y células. Cierta evidencia sugiere que ACE2 puede ser mayor en pacientes con hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria, y la cantidad de receptores (densidad) se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad (Furuhashi et al. 2021).

Los niveles elevados de glucosa e insulina parecen ser el motor metabólico subyacente del aumento de la expresión de ACE2 (Finucane y Davenport, 2020). La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia aumentan la expresión de ACE2 en las células epiteliales pulmonares y agravan la enfermedad (Finucane y Davenport, 2020). La evidencia acumulada ha revelado que el aumento de la señalización de angiotensina II (una consecuencia de la activación del sistema renina-angiotensina (RAS)) está fuertemente correlacionado con la resistencia a la insulina (Zhou et al., 2021).

### Vacunas tradicionales y de ARNm

Para que una vacuna funcione, el sistema inmunitario debe estimularse para producir anticuer-



pos neutralizantes, a diferencia de los anticuerpos no neutralizantes. Un anticuerpo neutralizante es aquel que puede reconocer y unirse a una región (epítipo) del virus, lo que posteriormente hace que el virus no ingrese o no se replique en las células del huésped. En general, esto da como resultado la inactivación de la partícula viral. Un anticuerpo no neutralizante es aquel que puede unirse al virus pero no logra neutralizar la infectividad del virus. Si una vacuna no puede prevenir/reducir la infección y/o la transmisión, su contribución para eliminar o minimizar el riesgo de infección o la gravedad de los síntomas es limitada.

Una vacuna es una preparación biológica que proporciona inmunidad adquirida activa frente a una determinada enfermedad infecciosa. Una vacuna normalmente contiene un agente que se parece a un microorganismo que causa la enfermedad y, a menudo, se fabrica a partir de formas debilitadas o inactivas del microbio, sus toxinas o una de sus proteínas de superficie. El agente estimula el sistema inmunológico del cuerpo para que reconozca al patógeno como una amenaza, lo destruya y reconozca y destruya cualquiera de los microorganismos asociados con ese agente que pueda encontrar en una futura exposición o infección. La vacunación, o inmunización, ofrece una forma de crear inmunidad y prevenir enfermedades graves sin estar expuesto al patógeno o sufrir la enfermedad real. Sin embargo, existen vacunas con "fugas" o imperfectas que no logran que sus destinatarios sean totalmente inmunes a la enfermedad (Read et al. 2015). Las vacunas con fugas o imperfectas que pueden reducir la enfermedad pero no previenen la infección, la replicación y la transmisión podrían crear una presión selectiva, permitiendo que circulen cepas más virulentas y competentes, como las vacunas desarrolladas para combatir la enfermedad de Marek.

Tradicionalmente, los ingredientes de una vacuna incluyen: el antígeno: una forma muerta o debilitada de un virus o bacteria, que entrena a nuestros cuerpos para reconocer y combatir la enfermedad si la encontramos en el futuro; adyuvantes: agregados para ayudar a estimular la respuesta inmunitaria; y conservantes, que son sustancias no reactivas que aseguran que una vacuna se mantenga funcional.

## ARNm

El ARN mensajero (ARNm) es una molécula de ARN de cadena sencilla complementaria a una de las cadenas de ADN de un gen. El ARNm es una versión de ARN del gen que sale del núcleo de la célula y se traslada al citoplasma donde se fabrican las proteínas. Durante la síntesis de proteínas, el ribosoma se mueve a lo largo del ARNm, lee el código para producir una proteína específica.

La sustitución de metil-pseudouridina por todos los nucleótidos de uridina en las vacunas estabiliza el ARN contra la degradación, lo que le permite sobrevivir el tiempo suficiente para producir cantidades adecuadas de antígeno proteico. Esta forma de ARNm que utiliza metil-pseudouridina administrada en la vacuna nunca se ve en la naturaleza y, por lo tanto, tiene el potencial de consecuencias desconocidas (Seneff et al. 2022).

Debido a que la molécula de ARNm es grande (104-106 Da) y cargada negativamente, no puede atravesar la bicapa lipídica aniónica de las membranas celulares (Li et al. 2022). Además, dentro del cuerpo, es engullido por células del sistema inmunitario innato y degradado por nucleasas. Sin embargo, la inoculación in vivo requiere el uso de vehículos de administración de ARNm que transfieren células inmunitarias sin causar demasiada toxicidad o inmunogenicidad no deseada.

Las vacunas de ARNm de Pfizer-BioNTech y Moderna se basan en tecnologías muy similares, en las que una nanopartícula de lípidos encierra una secuencia de ARN que codifica la proteína de punta completa del SARS-CoV-2. A partir de diciembre de 2021, las nanopartículas basadas en lípidos (LNP) son una forma novedosa de fabricar vehículos de administración de ARNm. Los LNP ofrecen numerosos beneficios para la entrega de ARNm, incluida la facilidad de formulación, la modularidad, la biocompatibilidad y una gran capacidad de carga útil de ARNm (Chaudhary et al. 2021). Además del fármaco de ARN, los LNP generalmente incluyen cuatro componentes: un lípido ionizable, colesterol, un fosfolípido auxiliar y un lípido conjugado con polietilenglicol (PEG), que juntos encapsulan y protegen el frágil núcleo del ARNm (Chaudhary et al. 2021).

El componente lipídico PEGilado de los LNP consta de polietilenglicol (PEG) conjugado con un lípido de anclaje. El PEG hidrofílico estabiliza el LNP,

regula el tamaño de las nanopartículas al limitar la fusión de lípidos y aumenta la vida media de las nanopartículas al reducir las interacciones no específicas con los macrófagos (Stepniewski et al. 2021). Las vacunas de ARNm actuales funcionan introduciendo una porción de ARNm que corresponde a una proteína viral, generalmente una pequeña porción de una proteína que se encuentra en la membrana externa del virus. Usando este modelo de ARNm, las células producen la proteína viral (Kowalzik et al. 2021).

Como parte de una respuesta inmunitaria normal, el sistema inmunitario reconoce que la proteína es extraña y produce proteínas especializadas llamadas anticuerpos. Los anticuerpos ayudan a proteger el cuerpo contra la infección al reconocer estas proteínas virales como parte de los virus individuales u otros patógenos, adhiriéndose a ellos y marcando los patógenos para su destrucción. Una vez producidos, los anticuerpos permanecen en el cuerpo, incluso después de que el cuerpo se haya deshecho del patógeno, de modo que el sistema inmunitario pueda responder rápidamente si se vuelve a exponer.

Las vacunas de ARNm le dan instrucciones a nuestras células sobre cómo hacer una proteína viral. El sistema inmunitario responde creando anticuerpos neutralizantes y produciendo linfocitos T y linfocitos B que retendrán la memoria sobre cómo combatir el virus que causa el COVID-19 si nos infectamos en el futuro.

La versión modificada genéticamente de la proteína espiga producida por la célula huésped humana siguiendo las instrucciones del ARNm de la vacuna permanece en la membrana plasmática, unida a los receptores ACE2 debido a las capacidades de fusión deterioradas.

Se ha informado que diferentes formas de ARN eucariótico y procariótico sirven como promotores de la coagulación sanguínea patológica y la formación de trombos. El ARN extracelular promueve la activación de las proteasas de la coagulación (Kanne-meier et al., 2007).

La alteración del ARNm para aumentar la velocidad de síntesis de proteínas puede ser una fuente de errores. La mala traducción por alteración del ARNt puede conducir a enfermedades neurodegenerativas (Schaffer et al. 2021). Esta tecnología de

ARNm se ha convertido en un producto básico y se puede hacer a gran escala, con un costo relativamente bajo. La optimización de codones, un término común para un conjunto de técnicas de ADN recombinante en las que múltiples codones dentro de una secuencia de genes se reemplazan por codones sinónimos, tiene como objetivo aumentar la velocidad y la eficiencia de la traducción de proteínas.

Varias optimizaciones inapropiadas pueden afectar la conformación y función de la proteína, aumentar la inmunogenicidad y reducir la eficacia. El mal plegamiento de proteínas se ha relacionado con la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer y Parkinson, y muchas otras patologías (Hartl, 2017). Los datos confirman que el plegamiento incorrecto de proteínas puede resultar en una acumulación intracelular de oligómeros preamiloides (PAO) que es suficiente para causar la muerte de cardiomiocitos e insuficiencia cardíaca (Pattison & Robbins, 2008). La optimización de codones puede conducir a GTT elevada, y la GGT elevada está relacionada con un mayor riesgo de una multitud de enfermedades y afecciones, incluidas las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el síndrome metabólico y la mortalidad por todas las causas (Koenig y Seneff, 2015). Es posible que las variantes presentes y las vacunas de ARNm actuales puedan resultar del plegamiento incorrecto de la proteína de pico, que puede ser el resultado de la tecnología de optimización de codones utilizada; resultando en posibles problemas autoinmunes.

Las vacunas de vectores utilizan una versión modificada de un virus diferente (adenovirus/vector viral) para administrar el ADN de la proteína de pico SARs-CoV-2 a las células huésped. Una vez que el vector viral está dentro de nuestras células, el material genético les da instrucciones a las células para que produzcan la proteína de pico que es exclusiva del virus SARs-CoV-2 que causa el COVID-19. Se desconoce cuánta proteína de pico producirá el receptor y durante cuánto tiempo.

### **Biodistribución de vacunas de ARNm**

El ARNm se distribuye desde el lugar de la inyección hasta el hígado y el bazo a través del sistema linfático y finalmente llega a la circulación general. Las alteraciones en las vías de autofagia están emergiendo como un sello distintivo de la patología de muchos virus respiratorios, incluidos el virus de la influenza, el MERS-CoV, el SARS-CoV y

el SARS-Co-2 (Limanaqi et al. 2020). La autofagia es sin duda fundamental en la eliminación de la proteína espiga producida por las células inmunitarias programadas para producirla a través de las vacunas de ARNm.

### **Ruta de administración**

Un tema que puede ser cuestionado, desde la perspectiva de los autores, es la vía particular de administración de esta inoculación por inyección intramuscular en el músculo deltoides. Dado que el SARS-CoV2 es principalmente un virus respiratorio, una forma más efectiva de neutralizar el virus sería tener una vacuna que estimule la secreción de Ig-A en la mucosa del tracto respiratorio. Una vacuna administrada por inyección intramuscular inducirá principalmente anticuerpos IgG en la sangre, pero no estimulará la producción de Ig-A en la mucosa secretora. Para ello, un método de vacunación nasal sería más eficaz.

### **Ingredientes de la vacuna COVID**

Se sabe que los adyuvantes causan una plétora de diferentes eventos adversos. El aluminio, por ejemplo, puede causar inflamación crónica (Gherardi et al. 2001).

Hay dos vacunas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) COVID-19 actualmente autorizadas para uso emergente en los Estados Unidos: las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna. Una tercera vacuna desarrollada por Johnson & Johnson (J&J) Janssen utiliza una plataforma de vectores virales. Las vacunas convencionales se basan en patógenos debilitados e inactivados o en un fragmento del patógeno para desencadenar una respuesta inmunitaria. En contraste, según las especificaciones del fabricante, las vacunas de ARNm de COVID-19 utilizan un nuevo enfoque mediante el cual el ARNm se entrega a nuestras células para proporcionar las instrucciones genéticas para que nuestras propias células produzcan "temporalmente" una proteína viral "específica" ( la proteína de punta de coronavirus) para desencadenar una respuesta inmune.

La vacuna J&J COVID-19 es un tipo de "vacuna de vector incompetente para la replicación". Esta vacuna también contiene las instrucciones genéticas para expresar una proteína de punta de coronavirus estabilizada, pero en lugar de ARNm, estas instrucciones se entregan a través del ADN almacenado dentro de un virus vector modificado (Adenovirus 26). Este adenovirus ha sido diseñado para

ingresar a las células humanas y brindar la información genética deseada sin replicarse ni causar enfermedades. Una vez dentro de las células, la célula puede leer el ADN que codifica la proteína pico del coronavirus y transcribirlo en ARNm. En este punto, la vacuna J&J actúa de manera similar a las vacunas de ARNm.

### La vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19

La vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 está hecha de los siguientes ingredientes:

ARNm, lípidos ((4-hidroxibutil) azanediil) bis (hexano-6,1-diil) bis (2-hexildecanoato), 2 [(polietilenglicol)-2000]-N, N-ditetradecylacetamida, 1,2-Distearoyl-sn-glicero-3-fosfocolina y colesterol), cloruro de potasio, fosfato de potasio monobásico, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico dihidrato y sacarosa.

ARNm: también conocido como ácido ribonucleico mensajero, el ARNm es el único ingrediente activo de la vacuna. Las moléculas de ARNm contienen el material genético que proporciona instrucciones a nuestro cuerpo sobre cómo producir una proteína viral que desencadene una respuesta inmunitaria. La respuesta inmune es lo que hace que el organismo produzca los anticuerpos necesarios para protegernos de infectarnos si nos exponemos al coronavirus.

Lípidos: su función prevista es proteger y estabilizar el ARNm y proporcionar una capa externa soluble en lípidos que ayuda a que el ARNm se deslice dentro de las células.

- ((4-hidroxibutil) azanediil) bis (hexano-6,1-diil) bis
- (2-hexildecanoato), 2[(polietilenglicol)-2000]-N, N-ditetradecylacetamida
- 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina
- colesterol

Sales: las siguientes sales están incluidas en la vacuna de Pfizer y ayudan a equilibrar la acidez dentro del organismo.

- cloruro de potasio
- fosfato monobásico de potasio
- cloruro de sodio
- fosfato de sodio dibásico dihidrato

Azúcar -Sacarosa, este ingrediente ayuda a que las moléculas mantengan su forma durante la congelación.

### Vacuna Moderna COVID-19

La vacuna Moderna COVID-19 contiene los siguientes ingredientes:

Ácido ribonucleico mensajero (ARNm), lípidos (SM-102, polietilenglicol [PEG] 2000 dimiristoil glicerol [DMG], colesterol y 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina [DSPC]), trometamina, clorhidrato de trometamina, ácido acético, trihidrato de acetato de sodio y sacarosa.

ARNm: al igual que la vacuna Pfizer BioNTech, Moderna también utiliza tecnología de ARNm destinada a generar anticuerpos contra el COVID-19.

Lípidos: la vacuna Moderna también requiere lípidos para ayudar a llevar el ARNm a las células.

- SM-102
- 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 [PEG2000-DMG]
- colesterol
- 1,2-diestearoil-snglicero-3-fosfocolina [DSPC]
- Los ingredientes restantes (a continuación), incluidos los ácidos, los estabilizadores de ácidos, la sal y el azúcar, trabajan juntos para mantener la estabilidad de la vacuna después de que se produce.

### Ácidos

- Ácido acético
- Estabilizadores de ácido
- trometamina
- clorhidrato de trometamina

Sales - Acetato de sodio

Azúcar - Sacarosa

### Vacuna contra el COVID-19 de Johnson & Johnson Janssen

La vacuna contra el COVID-19 de Johnson & Johnson Janssen está compuesta por los siguientes ingredientes:

Adenovirus recombinante de replicación incompetente tipo 26 que expresa el ADN para producir ARNm para la proteína espiga del SARS-CoV-2, monohidrato de ácido cítrico, dihidrato de citrato trisódico, etanol, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HBCD), polisorbato-80, sodio cloruro.

Adenovirus tipo 26 recombinante, incompetente para la replicación, que expresa la proteína de pico del SARS-CoV-2: una versión modificada e inofensiva de un virus diferente (Adenovirus 26) se usa como vector para administrar. La secuencia del gen de ADN para producir la proteína de punta de coronavirus. Una vez que la vacuna de adenovirus modificado ingresa a las células, el cuerpo del virus esencialmente se desintegra y el material de ADN que contiene viaja al núcleo de la célula huésped donde se transcribe en ARNm. Luego, la proteína del pico del coronavirus se produce y se muestra en la superficie de la célula, lo que hace que el sistema inmunitario comience a producir anticuerpos y active las células T para combatir lo que interpreta como una infección.

#### Ácidos

- monohidrato de ácido 3-cítrico
- Sales
- 4-citrato trisódico dihidrato

#### Azúcares

- 5-2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HBCD)
- 6-polisorbato-80, cloruro de sodio

#### Otros ingredientes

- 7-etanol

### Resumen de eventos adversos de las vacunas de ARNm

Se han notificado casos de miocarditis y pericarditis en adolescentes y adultos jóvenes con más frecuencia después de recibir la segunda dosis que después de la primera dosis de una de las dos vacunas de ARNm contra la COVID-19 (Towbin, 2021; Sun et al., 2022). Parece haber un mayor riesgo de inflamación del corazón en las poblaciones mencionadas.

### ¿Vacunas o técnica de modulación genética?

Las vacunas tradicionales tienen décadas de datos del mundo real para evaluar su seguridad y eficacia (Han, 2015). Estas nuevas "vacunas" de ARNm y ADN del SARS-CoV2 pueden describirse con mayor precisión como una técnica de transfección genética para inducir la síntesis de una proteína, a la que desarrollaremos anticuerpos para neutralizarla, combatiendo así la infección real del SARS-CoV-2. Debido a que la fabricación de estas vacunas requiere líneas de células tumorales humanas modificadas genéticamente (Seneff y Nigh, 2021), existe la posibilidad de contaminación por ADN humano, así como muchos otros contaminantes potenciales.

### Problemas e incertidumbres de las vacunas de ARNm

Las vacunas basadas en genes se administran a través de un vector de ADN o ARN a las células huésped donde se expresarán para producir los antígenos correspondientes e inducir una respuesta inmunitaria en el huésped. La primera ventaja de las vacunas de ARNm es la capacidad de fabricar rápidamente una gran cantidad de vacunas. En segundo lugar, una vacuna de ARNm expresa la proteína diana (antígeno) a través de la traducción del ARNm rápidamente después de su transfección. El ARNm es intrínsecamente inestable y propenso a la degradación debido a la omnipresencia de RNasas en el suero y el plasma (Houseley y Tollervey, 2009).

Varias vías moleculares pueden permitir potencialmente que el ARNm de la vacuna se copie y se integre permanentemente en el ADN. Se necesita el retrotransposón (elemento LINE -1) para que se produzca esta reintegración. El ARN del SARS-Cov-2 se puede transcribir de forma inversa en células humanas mediante transcriptasa inversa. Un estudio reciente demostró que la vacuna de ARNm de Pfizer BioNTech COVID-19 se transcribe de forma inversa intracelularmente en ADN tan rápido como 6 horas después de la exposición a BNT162b2 en la línea celular de hígado humano Huh7 in vitro (Aldén et al. 2022).

Como se indicó anteriormente, el ARN de la vacuna está diseñado artificialmente para evitar una degradación rápida. El aumento de la estabilidad del ARN aumenta la probabilidad de integrarse en el ADN del huésped, mientras que la mejora de la eficiencia de la traducción aumenta la cantidad de proteína traducida del ARN. Por lo tanto, si el ARNm de la vacuna (o subsegmentos del mismo) llegara a una región transcripcionalmente activa de nuestro genoma a través de un proceso de reintegración, podría causar que las células produzcan una sobreabundancia de proteína Spike (Zhang et al. al. 2021, Aldén et al. 2022).

### El dilema ARN-ADN

La conversión inicial de ARN a ADN va a la inversa del dogma central de la biología molecular, se llama transcripción inversa. Los retrovirus utilizan una polimerasa especializada, la transcriptasa inversa, que utiliza el ARN como plantilla para sintetizar moléculas de ADN complementarias y de doble cadena. Alrededor del 8% del genoma se deriva de secuencias similares a los retrovirus infecciosos

(Griffiths, 2001). La existencia de retrovirus endógenos humanos representa los remanentes de infecciones retrovirales ancestrales que se fijaron en el ADN de la línea germinal (Lander et al. 2001).

Es bien sabido que el ARN se puede transcribir de forma inversa en ADN. En nuestras células residen enzimas llamadas transcriptasas inversas. Estas enzimas convierten el ARN en ADN. Existen múltiples fuentes para esta clase de enzimas dentro de nuestras células. Estos retrovirus endógenos (ERV), ahora incrustados permanentemente en nuestro ADN, parecen haber jugado un papel evolutivo muy importante. La relación entre nuestro genoma y los ERV constituye una coevolución compleja y multifacética que abarca cientos de millones de años a lo largo de la evolución de los vertebrados. Los retrovirus endógenos pueden desempeñar un papel activo en la configuración de los genomas. Estos ERV tienen instrucciones para producir transcriptasa inversa. Además de los ERV, existen elementos genéticos móviles que residen en el ADN (retrotransposones LTR) que también codifican enzimas transcriptasas inversas. Además, las células utilizan una transcriptasa inversa (telomerasa) para compensar la erosión de los telómeros asociada con la replicación celular y reconstruir el segmento terminal de los cromosomas.

Estas enzimas transcriptasas inversas endógenas pueden tomar ARN monocatenario y convertirlo en ADN bicatenario. Este ADN puede luego integrarse en el ADN en el núcleo a través de la enzima ADN integrasa. Una variedad de condiciones específicas deben estar presentes al mismo tiempo para que esto ocurra, pero es posible si el derecho se produce la convergencia. Más del 40% de los genomas de mamíferos comprenden productos de transcripción inversa (Mager y Stoye, 2015).

La vacunación inoportuna puede conducir a la producción de anticuerpos neutralizantes no efectivos en el huésped, lo que puede exacerbar los síntomas patológicos al desencadenar cascadas inmunológicas dañinas para facilitar la entrada viral y producir cantidades excesivas de citoquinas y complementos (Arvin et al. 2020).

Hay al menos dos preocupaciones que tenemos con respecto a este experimento mundial, en relación con las vacunas de ARNm. El primero es el concepto de que las vacunas COVID-19 son vacunas con fugas. Una vacuna con fugas no evitará la

infección o la transmisión y puede contribuir a la mutación viral, lo que podría resultar en cepas más letales y/o infecciosas. Un estudio publicado por investigadores de Pfizer ha demostrado que la efectividad de la vacuna se reduce para muchas de estas cepas variantes (Cohn et al. 2021).

Investigadores del MIT y Harvard publicaron un artículo inquietante en 2021, en el que proporcionaron pruebas sólidas de que el ARN del SARS-CoV-2 puede transcribirse inversamente en ADN e integrarse en el ADN humano (Zhang et al., 2021). Fueron llevados a investigar esta idea después de haber observado que muchos pacientes continúan dando positivo por COVID-19 después de que el virus ya se haya eliminado de sus cuerpos. Los autores encontraron transcripciones quiméricas que contenían secuencias de ADN viral fusionadas con secuencias de ADN celular en pacientes que se habían recuperado de COVID-19.

### **Vacunas de vectores de adenovirus**

Las vacunas de vectores adenovirales contra COVID-19 tienen muchos de los mismos riesgos potenciales que las vacunas de ARNm, además de tener sus propios riesgos únicos. Los riesgos únicos de estas vacunas de vectores adenovirales se derivan en parte de su potencial para recombinarse genéticamente con el ADN de otros virus que infectan el ADN del receptor o del huésped humano, y de su potencial para mutar (Classen, 2021). También existe el riesgo de diseminación de la vacuna COVID-19 basada en adenovirus y la posibilidad de contaminación de los animales en el suministro de alimentos (Classen, 2021). El aparato del vector de adenovirus facilita la producción de ARNm que se traduce en proteína de punta. Los riesgos del ARNm y la proteína de pico se discutieron anteriormente. Las vacunas de vectores adenovirales carecen de adyuvantes u otros excipientes relacionados presentes en las vacunas de proteínas y de ARNm, pero las vacunas COVID-19 basadas en adenovirus presentan riesgos únicos para la salud debido a la presencia del adenovirus.

Tres vacunas COVID-19 basadas en adenovirus aprobadas y ampliamente utilizadas incluyen la vacuna Johnson and Johnson, la vacuna AstraZeneca y la vacuna rusa Sputnik V. Estas vacunas se crearon a partir de cepas del adenovirus en las que la secuencia de ADN de la proteína espiga se agregó al genoma adenoviral y los genes necesarios para la replicación se eliminaron del genoma adenoviral

(Classen, 2021). Las secuencias de ácido nucleico que codifican la proteína espiga son similares en las tres vacunas.

Los fabricantes han reconocido el riesgo de recombinación genética y mutación, pero el riesgo simplemente se minimiza. Esta falta de preocupación no tiene fundamento científico, como lo demuestra el hecho de que se ha documentado que los vectores adenovirales se integran en el ADN de las células hepáticas in vivo (Classen, 2021).

### **Nanopartículas lipídicas**

Las nanopartículas lipídicas (LNP), también conocidas como liposomas, pueden encapsular moléculas de ARN, protegiéndolas de la degradación enzimática por parte de las ribonucleasas y, por lo tanto, constituyen un ingrediente esencial de un método de administración exitoso. Estas construcciones artificiales se parecen mucho a los exosomas, las vesículas extracelulares normalmente secretadas por las células. Las nanopartículas lipídicas (LNP) en estas vacunas están compuestas de lípidos catiónicos ionizables, fosfolípidos, colesterol y polietilenglicol (PEG). En conjunto, esta mezcla se ensambla en una bicapa lipídica estable alrededor de la molécula de ARNm.

Las pequeñas nanopartículas que componen algunas de las nuevas vacunas COVID-19 de proteína espiga purificada tienen un mayor potencial para cruzar la barrera hematoencefálica (Abramczyk, 2022). La preocupación es que la nanotecnología utilizada en las vacunas puede aumentar la penetración de la proteína de punta en el cerebro, lo que podría conducir a un daño neurológico crónico, dado que las células endoteliales del cerebro expresan ACE-2.

### **¿Grafeno en liposomas de vacunas?**

Un informe técnico reciente afirma que las vacunas contra el COVID-19 contienen grafeno (Campra, 2021). El grafeno es una forma de carbono que consiste en una sola capa de átomos dispuestos en una red de panal bidimensional (Geim, 2007). El grafeno se modifica con PEG para una mayor biocompatibilidad y estabilidad de los LNP. Los nanomateriales de grafeno se utilizan en aplicaciones biomédicas y pueden presentar diversos grados de toxicidad. La toxicidad de los materiales de grafeno está determinada por factores como el tamaño lateral, la estructura de la superficie, la funcionalización, la carga, las impurezas, las agre-

gaciones y el efecto corona de proteínas. Estos materiales tienen una alta carga superficial libre que puede formar fácilmente "coronas" con proteínas en sistemas biológicos. Se ha sugerido que estas proteínas corona alteran la circulación, la distribución, la eliminación y la toxicidad de las nanopartículas (Dell'Orco et al., 2010). Algunos de los mecanismos de toxicidad subyacentes conocidos de los nanomateriales de grafeno incluyen destrucción física, estrés oxidativo, daño en el ADN, respuesta inflamatoria, apoptosis, autofagia y necrosis. (Ou et al., 2016). Las nanocintas de grafeno pueden dañar mecánicamente las membranas celulares, estimular la producción de ROS, fragmentar el ADN y producir aberraciones cromosómicas (Zakharova et al., 2021).

### **Dímero D**

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que se libera de los coágulos sanguíneos en la microvasculatura y es altamente predictivo de la coagulación intravascular diseminada. Se han informado niveles elevados de dímero D en suero tanto en pacientes con COVID-19 como en personas vacunadas (Scully et al. 2021).

### **Mejora dependiente de anticuerpos (ADE)**

La potenciación dependiente de anticuerpos (ADE), también conocida como potenciación inmunitaria paradójica, es un fenómeno inmunológico descrito por primera vez en 1964 (Hawkes et al., 1964). Se ha observado ADE en SARS, MERS y otras infecciones por virus respiratorios humanos (Lee et al. 2020). ADE es un caso especial de lo que puede suceder cuando niveles bajos y no neutralizantes de anticuerpos específicos o de reacción cruzada contra un virus están presentes en el momento de la infección. El problema de ADE es una de las principales razones por las que fracasaron muchos ensayos previos de vacunas para otros coronavirus. Estos anticuerpos pueden estar presentes debido a una exposición previa al virus, exposición a un virus relacionado o vacunación previa contra el virus. Tras la reinfección, los anticuerpos en cantidades insuficientes para neutralizar el virus, sin embargo, se unen al virus. Luego, estos anticuerpos se acoplan al receptor Fc en las superficies celulares, lo que facilita la entrada del virus en la célula y, posteriormente, mejora la infectividad del virus. Se ha observado ADE con vacunas contra el coronavirus probadas en modelos in vitro e in vivo (Eroshenko et al., 2020). La posibilidad de desencadenar ADE puede estar relacionada con una futura infección

por SARS-CoV-2 o con una inyección de refuerzo. Esto puede manifestarse posiblemente como condiciones autoinmunes e inflamatorias agudas o crónicas. No es posible distinguir una manifestación ADE de la enfermedad de una verdadera infección viral no ADE. En este sentido, es importante reconocer que, cuando las enfermedades y las muertes ocurren en relación temporal con la vacunación con una vacuna de ARNm, da más credibilidad a que la vacuna es responsable. Sin embargo, ADE es una posible explicación a las manifestaciones clínicas actuales observadas en pacientes vacunados infectados.

Un desencadenante importante de ADE es la adaptación viral a través de la mutación (Lee et al. 2020). Los cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína espiga (el epítipo del virus que facilita la entrada en nuestras células a través del receptor ACE2) pueden causar una deriva antigénica, lo que hace que un anticuerpo neutralizante que alguna vez fue una entidad no funcional debido a cambios estructurales del determinante antigénico. Las mutaciones en la proteína espiga que ocurren naturalmente con los coronavirus podrían resultar en ADE. La disminución de las concentraciones del anticuerpo a lo largo del tiempo también contribuiría a este cambio hacia la no neutralización. Cuando las personas previamente vacunadas se infectan con una cepa mutada de SARS-CoV-2, podrían experimentar una reacción mucho más grave al virus.

Los anticuerpos anti-SARS-Cov-2 podrían exacerbar la gravedad de COVID19 a través de ADE (Lee et al. 2020). Las vías de ADE pueden ocurrir cuando los anticuerpos no neutralizantes o los anticuerpos en niveles subneutralizantes se unen a los antígenos virales sin bloquear o eliminar la infección. Esta acción puede potenciar y acelerar la infección y empeorar los resultados de la enfermedad.

Otra vía relacionada con ADE se rige por la inmunopatología Th2, en la que una respuesta defectuosa de células T inicia una reacción de inflamación alérgica. Una segunda vía se basa en el desarrollo de anticuerpos defectuosos que forman complejos inmunes, que luego activan el sistema del complemento y, en consecuencia, dañan las vías respiratorias. Estas vías también son riesgos potenciales para el SARS-CoV-2 (Ricke et al., 2021).

### **Cebado patogénico, enfermedad inflamatoria multisistémica y autoinmunidad**

El cebado patogénico es un concepto que es similar en resultado a ADE, pero diferente en el mecanismo subyacente. Lyons-Weiler acuñó la frase "preparación de patógenos" porque creía que la "mejora inmunológica" más utilizada no captura la gravedad de la afección y sus consecuencias (2020). La inoculación previa podría iniciar una producción de anticuerpos que se dirijan a diferentes proteínas endógenas que pueden desempeñar un papel en el desarrollo de enfermedades más graves. En este caso, los anticuerpos preexistentes actúan para suprimir el sistema inmunitario adaptativo y provocar una enfermedad más grave. Esto puede ocurrir por la superposición de péptidos que potencialmente impulsan muchos tipos de reacciones autoinmunes, simultáneamente.

Los anticuerpos con una alta afinidad de unión a la proteína espiga del SARS-CoV-2 tienen una alta afinidad de unión con varias proteínas endógenas. La autoinmunidad se reconoce cada vez más como una secuela de la COVID-19. Los autoanticuerpos se encuentran con mucha frecuencia en pacientes con COVID-19 (Wang et al. 2021). Los autoanticuerpos creados en respuesta a la exposición al SARS-CoV-2 pueden provocar al menos una parte de las complicaciones neurológicas documentadas en pacientes con COVID-19. Dichos anticuerpos pueden contribuir a la alta incidencia de coagulopatías en estos pacientes. Un posible efecto secundario de la vacunación masiva podría ser un aumento de las enfermedades autoinmunes, especialmente en personas genéticamente propensas a la autoinmunidad. La proteína del pico Sars-CoV-2 es un objetivo epitópico potencial para los procesos autoinmunes inducidos por biomimética (Wallukat et al. 2021). La enfermedad autoinmune crónica, como se describió anteriormente, puede ser consecuencia de una producción excesiva de anticuerpos en respuesta a la vacuna. Las vacunas se han asociado con trastornos crónicos mediados por el sistema inmunitario que pueden no desarrollarse durante años después de la inmunización.

### **Sistema inmunológico y COVID-19**

El sistema inmunitario adaptativo es esencial para la eliminación del virus SARS-CoV-2, en contraste, las células inmunitarias innatas, como los macrófagos, pueden contribuir a la progresión de la enfermedad. Los macrófagos producen IL-6, que puede contribuir a la inflamación excesiva en COVID-19. El Síndrome de Activación de Macrófagos puede explicar los altos niveles séricos de CRP en COVID-19.

Los anticuerpos administrados pueden acelerar la tasa de mutación en el virus, porque el paciente no pudo eliminar completamente el virus debido a una respuesta inmunitaria débil. Esto permitió que se estableciera un programa de "supervivencia del más apto", que finalmente poblaba el cuerpo del paciente con una nueva cepa resistente a los anticuerpos. La replicación viral prolongada en el paciente puede conducir a un "escape inmunitario viral", y cepas resistentes similares podrían potencialmente propagarse muy rápidamente dentro de una población expuesta (Ahmad, 2021).

El sistema inmune adaptativo se divide en dos brazos: inmunidad humoral (células B) e inmunidad mediada por células (células T). La exposición a otros coronavirus que causan el resfriado común puede conferir inmunidad contra el SARS-Cov-2.

### **La tormenta de citoquinas**

La sepsis es una afección potencialmente mortal provocada por una infección sistémica que hace que su cuerpo reaccione de forma exagerada y lance una respuesta inmunitaria excesiva y altamente dañina. Estrés oxidativo extremo relacionado con la infección por COVID se refiere a menudo en la literatura como una tormenta de citocinas y se asocia con una serie de efectos adversos graves, así como con la muerte (Cron et al. 2021).

### **Enfermedades Priónicas y Neurodegeneración**

Las enfermedades priónicas son una colección de enfermedades neurodegenerativas que se inducen a través del mal plegamiento de importantes proteínas corporales, que forman oligómeros tóxicos que eventualmente se precipitan como fibrillas que causan un daño generalizado a las neuronas. Se cree que muchas enfermedades neurodegenerativas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), pueden ser enfermedades priónicas, y los investigadores han identificado partículas infecciosas proteicas específicas vinculadas a estas enfermedades. Al considerar que la proteína del pico del SARS-CoV-2 es una proteína transmembrana, es extremadamente plausible que pueda comportarse como un prión (Seneff y Nigh, 2021). La proteína de punta en las vacunas de ARNm podría causar enfermedades similares a las de los priones, en parte debido a su capacidad para unirse a muchas proteínas conocidas e inducir su mal plegamiento en priones potenciales (Seneff y Nigh, 2021). El componente S1 de la proteína es-

ta tiende a actuar como un amiloide funcional y formar agregados tóxicos. S1 tiene la capacidad de formar agregados amiloides y tóxicos que pueden actuar como semillas para una mayor agregación de muchas proteínas cerebrales mal plegadas y, en última instancia, pueden conducir a la neurodegeneración.

La proteína de pico del virus que causa el COVID-19 tiene regiones priónicas que no se encuentran en las proteínas de pico de otros coronavirus. Todas las vacunas antes mencionadas se crearon antes de que se conociera el riesgo de las proteínas de pico, por lo que es probable que esta preocupación no se abordara antes del desarrollo y la comercialización de las vacunas.

### **Niños y COVID-19**

Dos mecanismos pueden proteger a los niños de las infecciones por COVID-19: (1) anticuerpos de protección cruzada de múltiples infecciones de las vías respiratorias superiores causadas por los coronavirus alfa que causan el resfriado común y (2) menos receptores ACE2 en sus vías respiratorias inferiores para atraer la unión Proteínas S de los beta coronavirus (Diaz, 2020). Estas observaciones inmunológicas y moleculares respaldan las observaciones clínicas de infecciones leves por COVID-19 en niños en comparación con infecciones más frecuentes por COVID-19 en adultos, especialmente aquellos con condiciones comórbidas.

### **El factor delta**

La variante delta del SARS-CoV-2 es capaz de inducir la infección incluso en individuos completamente vacunados y una proporción significativa de individuos vacunados con infecciones intercurrentes pueden transmitir el virus a otros. A pesar de las altas coberturas vacunales, se ha detectado un alto porcentaje de infecciones por avance vacunal con altas cargas virales (Riemersma, 2021).

### **Prevención Real (Corregir Factores de Riesgo Nutricional Modificables)**

Al principio de la pandemia, las medidas de prevención incluían medidas de higiene, mascarillas y distanciamiento físico. Muchos lugares instituyeron cierres como medida de precaución y tiempo después, las vacunas se anunciaron como el elemento clave para vencer la pandemia. Nueve meses después, en un tiempo récord las vacunas iban llegando a los brazos de la gente. Es notable que dos años después de la pandemia, no ha habido

ningún esfuerzo visible por parte del gobierno, las universidades o cualquier asociación de profesionales de la salud para promover y educar sobre la importancia de la nutrición, la suplementación, el descanso, el ejercicio y el equilibrio autónomo para promover la salud, mejorar la calidad de vida, optimizar el sistema inmunológico y reducir los riesgos. Todas estas medidas pueden tener un impacto positivo en la salud general, mejorar la respuesta inmunológica y reducir la mortalidad.

Comer una dieta poco saludable predispondrá a comorbilidades como la obesidad que empeoran los resultados en COVID-19. Las ingestas dietéticas comunes son abundantes en carbohidratos refinados, grasas refinadas artificiales e hidrogenadas, insuficiencias de micronutrientes y carecen de valiosos fitonutrientes y fibras necesarios para mantener una buena salud. Se ha establecido que una proporción elevada de la población de EE. UU. sufre insuficiencias o deficiencias de nutrientes como vitamina C (46 %), vitamina A (45 %), vitamina E (84 %), magnesio (52 %), yodo (60 %) y vitamina D (95%) (Reider et al., 2020). En un estudio con 50 pacientes hospitalizados por COVID-19, se observó deficiencia de vitamina D en el 76% y en selenio en el 42% de los pacientes. Entre aquellos con dificultad respiratoria, el 91,7% tenían deficiencia de al menos un nutriente (Im et al., 2020). Además, un estudio observacional en pacientes críticos con COVID-19 reveló que alrededor del 82% tenían valores bajos de vitamina C (Tomasa-Irriguiñe & Bielsa-Berrocal, 2021).

Además, una serie de estudios apuntan en la dirección de que existe un efecto fisiológico sinérgico que resulta del suministro de múltiples micronutrientes. Numerosos nutrientes, incluidos la vitamina D, el magnesio y el zinc, son importantes en la modulación del sistema inmunitario y la vía de señalización del interferón (IFN). La acción sinérgica de la vitamina D, el magnesio y el zinc en la señalización de IFN se ha recomendado como opción de tratamiento para la afectación por COVID-19 (Nabi-Afjadi et al., 2021). Los micronutrientes importantes como C, D, E, zinc, selenio y los ácidos grasos omega 3 tienen propiedades inmunomoduladoras bien establecidas, con beneficios en enfermedades infecciosas. También se ha demostrado que algunos de estos nutrientes tienen un papel potencial en el manejo de COVID-19 (Shakoort et al., 2020). Un estudio de 20 semanas con 100 pacientes divididos en un grupo de control y pacien-

tes suplementados (zinc, quercetina, vitamina C, D3, vitamina E y lisina) encontró que solo el 4% de los pacientes del grupo suplementado tenían síntomas de influenza y mientras que en el grupo de control fue del 20% (Margolin et al. 2021). Además, ninguno en el grupo experimental tuvo resultados positivos en la prueba de COVID en comparación con el 15 % en el grupo de control (Margolin et al. 2021).

Otro estudio encontró que la suplementación con vitaminas A, B, C, D y E podría mejorar la respuesta inflamatoria y disminuir la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 (Beigmohammadi et al. 2021). Además, se encontraron respuestas positivas en pacientes con COVID-19 con suplementos orales de vitaminas A, C, D y yodo (Brownstein et al., 2020). Algunos estudios han proporcionado evidencia directa sobre las asociaciones entre zinc, selenio, vitamina D y COVID-19. El suministro adecuado de zinc, selenio y vitamina D es esencial para la resistencia a otras infecciones virales, la función inmunológica y la reducción de la inflamación (Alexander et al., 2020).

### **La intervención temprana salva vidas**

Una respuesta inflamatoria exagerada produce una tormenta de citoquinas que daña órganos críticos. Una respuesta de coagulación sanguínea exagerada conduce a múltiples trombos en los pulmones, el cerebro, los riñones, los intestinos y otros órganos. El tratamiento temprano con medicamentos recetados y suplementos dirigidos a los problemas específicos que causa el COVID-19 tiene las mejores posibilidades de éxito. Medicamentos para disminuir la inflamación, terapia anticoagulante, tratamientos de venta libre (OTC) con vitamina C, vitamina D, vitamina A, yoduro, magnesio, zinc, NAC, quercetina y otros. Las dosis altas de vitamina C en todas sus formas disponibles pueden ser la intervención más útil cuando hay una gran cantidad de proteína espiga tóxica circulante presente (Toro et al., 2021). La deficiencia de vitamina C es común entre los pacientes con enfermedades agudas y crónicas (Carr, 2020). Un reciente estudio piloto controlado con placebo de dosis altas de ascorbato intravenoso en pacientes críticos con COVID-19 mostró una mortalidad significativamente reducida. El ensayo se realizó en dos hospitales ubicados en Wuhan, China y utilizó una dosis diaria de 24 gramos de ascorbato divididos en 2 dosis. La tasa de mortalidad en la UCI fue del 22 % (6 de 27) en el grupo de ascorbato y del 38 % (11 de 29) en el

grupo de placebo. Esta diferencia no alcanzó significación estadística debido al pequeño número de pacientes. Sin embargo, en los más críticos (SOFA >3) la diferencia de mortalidad hospitalaria fue aún mayor, 18,5% en el grupo ascorbato vs 38% en placebo, alcanzando significación estadística (Zhang et al. 2021).

En un grupo de 107 pacientes diagnosticados con COVID-19 recibieron atención ambulatoria con suplementos ortomoleculares orales que incluían vitaminas A, C, D y yodo. Además, también recibieron terapias oxidativas inhaladas, intravenosas o intramusculares. Todos los pacientes se recuperaron sin incidentes. No hubo muertes (Brownstein et al. 2020).

Rowen y Robins (2020) propusieron la ozonoterapia como un tratamiento económico y muy dirigido para atenuar directamente el virus (oxidando sus proteínas espigas vulnerables ricas en cisteína) y modulando la respuesta inmunitaria (atenuando la inflamación), reduciendo la tormenta de citoquinas y ayudando a la circulación y al suministro de oxígeno, todos de importancia crítica en la enfermedad de COVID-19. Su equipo había demostrado previamente una alta eficacia de la terapia de ozono en la resolución rápida del 100 % de 5 casos de ébola en Sierra Leona en la epidemia de África occidental de 2014, que también mata por tormenta de citoquinas (Rowen, 2019). La FDA impidió que el Hospital Larkin de Florida realizara estudios (IND) sobre esta nueva terapia para el COVID-19 en 2020, exigiendo costosos estudios de seguridad en animales sobre una terapia utilizada en todo el mundo durante más de 100 años. Sha et al. (2020) concluyeron que la ozonoterapia, cuando se integra con la atención estándar, mejora el estado clínico con una reducción rápida de la carga viral en comparación con la atención estándar sola, lo que mejora la recuperación temprana y reduce la necesidad de atención avanzada. La ozonoterapia no se puede patentar con fines lucrativos. Para febrero de 2022, Rowen y Robins han tratado colectivamente más de 100 casos agudos de COVID con terapia de ozono con solo 5 hospitalizaciones y ninguna muerte (comunicaciones privadas).

Un informe de consenso internacional propuso un protocolo de tratamiento temprano multifacético ambulatorio dirigido a la COVID-19 para apoyar el sistema inmunitario, reducir la carga viral y reducir las complicaciones de la respuesta inflamatoria in-

tena y las anomalías de la coagulación. Este protocolo incluía micronutrientes, antimicrobianos, medicamentos antiinflamatorios, antiplaquetarios y anticoagulantes (McCullough et al., 2020). Un estudio clínico en 869 pacientes con COVID-19 tratados con este protocolo mostró una reducción del 88 % en las hospitalizaciones y una reducción del 76 % en la mortalidad en comparación con el riesgo estimado de hospitalización y muertes de la Calculadora de riesgo de hospitalización por COVID-19 de Cleveland Clinic (Procter & McCullough, 2021).

### **Problemas de vacunas novedosas**

No se han realizado estudios de farmacología de seguridad, genotoxicidad y carcinogenicidad de acuerdo con la guía de vacunación de la OMS de 2005 sobre estas vacunas. Las infecciones por la variante Delta del avance se asocian con cargas virales elevadas, positividad prolongada de la PCR y niveles bajos de anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna.

El síndrome de COVID de larga distancia parece representar una infección por COVID-19 no resuelta de bajo grado con una persistencia de proteínas pico que tiene un impacto clínico en muchas personas después de sus vacunas contra el COVID-19. La creciente subpoblación de personas vacunadas reforzadas que enferman con el SARS-CoV-2 indica que la vacunación repetida no está dando los resultados deseados (Kampf, 2021). Además, existe evidencia de que la vacunación repetida puede estar causando ADE por la falta de producción de una cantidad significativa de anticuerpos neutralizantes (Yegorov et al. 2021).

Otro problema preocupante es la censura generalizada de la información relacionada con las vacunas, especialmente en relación con las intervenciones ortomoleculares que pueden ayudar a reducir las complicaciones y salvar vidas.

### **Conclusión**

En general, no es ético recomendar y mucho menos obligar a alguien a someterse a un procedimiento sin el consentimiento debidamente informado sobre los posibles beneficios y riesgos. Dado que las vacunas COVID-19 fueron aprobadas para su uso en la población antes de que fuera posible establecer los posibles efectos secundarios, también fue imposible dar el consentimiento informado a los pacientes. Esto es una violación del Código de Nuremberg.

Se ha anunciado que las vacunas experimentales de ARNm tienen el potencial de grandes beneficios, pero también albergan la posibilidad de consecuencias imprevistas potencialmente trágicas e incluso catastróficas. Las vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 se han implementado con gran fanfarria, pero hay muchos aspectos de su uso generalizado que merecen preocupación. Hemos revisado algunas, pero no todas, de esas preocupaciones aquí, y nos gustaría enfatizar que esos efectos secundarios son potencialmente graves y pueden no ser evidentes durante años. Para descartar adecuadamente los posibles eventos adversos descritos en este documento, recomendamos, como mínimo, suplementación con Vitamina C, D, Zinc, Quercetina, NAC, Melatonina, Omega 3, Cúrcuma y Bromelina, estamos preparando un manuscrito para detallar este tema.

Finalmente, como una sugerencia obvia pero pasada por alto, el gobierno también debería alentar a la población a tomar medidas seguras y asequibles para estimular su sistema inmunológico de forma natural, como salir a la luz del sol para elevar los niveles de vitamina D y comer principalmente alimentos integrales orgánicos en lugar de Alimentos procesados cargados de químicos. Además, se debe alentar el consumo de alimentos que son buenas fuentes de vitamina A, vitamina C y vitamina K2, ya que las deficiencias de estas vitaminas están relacionadas con malos resultados de COVID-19.

Las vacunas vivas atenuadas son particularmente atractivas ya que activan todas las ramas del sistema inmunitario del huésped (humoral, innato y celular). Además, una vacuna que puede presentar todos los antígenos del SARS-CoV-2 al huésped es óptima porque puede inducir una respuesta inmunitaria amplia y es menos probable que pierda una potencia significativa debido a la deriva antigénica que ya es evidente en la rápida aparición de variantes. Una vacuna que contuviera los genes completos de las tres proteínas (S, M, E) provocaría una respuesta inmunitaria más completa y robusta. Estos tipos de vacunas novedosos y muy específicos solo generarán anticuerpos que reconocen la porción del virus que está presente en la vacuna, en otras palabras, la Proteína S específica contenida en la cepa original del virus. Las otras porciones del virus (Proteína N,E,M) no están representadas en el grupo de anticuerpos. En este escenario, es mucho más probable que los anticuerpos inducidos por la vacuna se conviertan en anticuerpos no neutrali-

zantes, porque el virus completo no está recubierto de anticuerpos, solo la parte que se usó para desarrollar la vacuna (Weidenbacher et al. 2022). En una infección real, el sistema inmunitario está expuesto a todo el virus y, por lo tanto, desarrolla una serie de anticuerpos que reconocen diferentes partes del virus, con una mayor probabilidad de neutralizarlo. La intervención temprana es imprescindible ya que la aparición de reacciones inflamatorias progresivas (también conocidas como tormenta de citocinas) y la disfunción de la coagulación pueden volverse graves y fatales. La administración intravenosa de ascorbato de sodio parece ser el inhibidor más potente de las complicaciones inflamatorias agudas y la mortalidad (Gonzalez et al. 2020; Toro et al. 2021).

### Dedicación

Este artículo está dedicado al Dr. Luc Montaigner por su valentía, perspicacia y compromiso con la verdad.

### Reconocimiento

Gracias al Dr. Steve Hickey, Roberto Pérez y Eliza Llenza por su asistencia en la preparación de este manuscrito.

### Referencias

- Abramczyk H, Brozek-Pluska B, Beton K. Decoding COVID-19 mRNA Vaccine Immunomeabolism in Central Nervous System: human brain normal glial and glioma cells by Raman imaging. *bioRxiv* 2022.03.02.482639; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.02.482639>.
- Ahmad L. Implication of SARS-CoV-2 Immune Escape Spike Variants on Secondary and Vaccine Breakthrough Infections. *Front Immunol*. 2021;12:742167. Published 2021 Nov 3. doi:10.3389/fimmu.2021.742167
- Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, Barghouth M, Luan C, Rasmussen M, De Marinis Y. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. *Current Issues in Molecular Biology*. 2022; 44(3):1115-1126. <https://doi.org/10.3390/cimb44030073>.
- Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020 Aug 7;12(8):2358. doi: 10.3390/nu12082358. PMID: 32784601; PMCID: PMC7468884.
- Amiral J. Can COVID-19 Induce an autoimmune disease associated with long-lasting symptoms and delayed complications. *Ann Clin Immunol Microbiol*. 2020; 2: 1014.
- Arora P, Rocha C, Kempf A, Nehlmeier I, Graichen L, Winkler MS, Lier M, Schulz S, Jäck HM, Cossmann A, Stankov MV, Behrens GMN, Pöhlmann S, Hoffmann M. The spike protein of SARS-CoV-2 variant A.30 is heavily mutated and evades vaccine-induced antibodies with high efficiency. *Cell Mol Immunol*. 2021 Dec;18(12):2673-2675. doi: 10.1038/s41423-021-00779-5. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34697413; PMCID: PMC8543421.
- Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, Lanzavecchia A, Corti D, Virgin HW. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):353-363. doi: 10.1038/s41586-020-2538-8. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32659783.
- Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, Mohanakumar T. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. *J Immunol*. 2021 Nov 15;207(10):2405-2410. doi: 10.4049/jimmunol.2100637. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34654691.
- Beigomhammadi MT, Bitarafan S, Hoseindokht A, Abdollahi A, Amoozadeh L, Soltani D. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Trials*. 2021 Nov 14;22(1):802. doi: 10.1186/s13063-021-05795-4. PMID: 34776002; PMCID: PMC8590866.
- Blaylock RL. Covid-19 pandemic: What is the truth?. *Surg Neurol Int*. 2021;12:591. Published 2021 Dec 8. doi:10.25259/SNL1008\_2021.
- Brownstein D, Ng R, Rowen R, Drummond JD, Eason T, Brownstein H, Brownstein J. A Novel Approach to Treating COVID-19 Using Nutritional and Oxidative Therapies. *Science, Public Health Policy, and The Law*. 2020;2:4-22.
- Campra P. Detection of graphene in COVID vaccines by micro-Raman spectroscopy' claim that the COVID-19 vaccines contain graphene. Technical report. 2021. [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2022-000303\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2022-000303_EN.pdf).
- Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020 Oct 27;12(11):3286. doi: 10.3390/nu12113286. PMID: 33121019; PMCID: PMC7693980.
- CDC. 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
- Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation [published correction appears in *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Sep 21;]. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(11):817-838. doi: 10.1038/s41573-021-00283-5.
- Choi JK, Kim S, Kim SR, Jin JY, Choi SW, Kim H, Yoo JH, Park IS, Kim SR. Intracerebral Hemorrhage due to Thrombocytopenia Syndrome after Vaccination against COVID-19: the First Fatal Case in Korea. *J Korean Med Sci*. 2021 Aug 9;36(31):e223. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e223. PMID: 34402235; PMCID: PMC8352786.
- Classen JB. Review of COVID-19 Vaccines and the Risk of Chronic Adverse Events Including Neurological Degeneration. *J Med - Clin Res & Rev*. 2021; 5(4): 1-7.
- Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science*. 2021 Nov 4; eabm0620. doi: 10.1126/science.abm0620. Epub ahead of print. PMID: 34735261.
- Cron RQ, Caricchio R, Chatham WW. Calming the cytokine storm in COVID-19. *Nat Med*. 2021

Oct;27(10):1674-1675. doi: 10.1038/s41591-021-01500-9. PMID: 34480126.

Dubrau D, Tortorici MA, Rey FA, Tautz N. A positive-strand RNA virus uses alternative protein-protein interactions within a viral protease/cofactor complex to switch between RNA replication and virion morphogenesis. *PLoS Pathog*. 2017 Feb 2;13(2):e1006134. doi: 10.1371/journal.ppat.1006134. PMID: 28151973; PMCID: PMC5308820.

Dehority W, Spence D, Dinwiddie DL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Genomic Observations and Emerging Therapies. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33(2):49-52. doi: 10.1089/pep.2020.1179.

Dell'Orco D, Lundqvist M, Oslakovic C, Cedervall T, Linse S. Modeling the time evolution of the nanoparticle-protein corona in a body fluid. *PLoS One*. 2010;5(6):e10949-e.

Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020 May 18;27(3):taaa041. doi: 10.1093/jtm/taaa041. PMID: 32186711; PMCID: PMC7184445.

Eroshenko N, Gill T, Keaveney MK, Church GM, Trevejo JM, Rajaniemi H. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. *Nat Biotechnol*. 2020 Jul;38(7):789-791. doi: 10.1038/s41587-020-0577-1. PMID: 32504046.

Finucane FM and Davenport C. Coronavirus and Obesity: Could Insulin Resistance Mediate the Severity of Covid-19 Infection? *Front. Public Health* 2020;8:184. doi: 10.3389/fpubh.2020.00184.

Fleming RM, Fleming MR. Is there a treatment for SARS-CoV-2? Quantitative Nuclear Imaging finds Treatments for SARS-CoV-2, 13 November 2020. PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-106988/v1].

Flores-Alanis A, Sandner-Miranda L, Delgado G, Cravioto A, Morales-Espinosa R. The receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein is the result of an ancestral recombination between the bat-CoV RaTG13 and the pangolin-CoV MP789. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):398. Published 2020 Aug 27. doi: 10.1186/s13104-020-05242-8.

Furuhashi M, Sakai A, Tanaka M, Higashiura Y, Mori K, Koyama M, Ohnishi H, Saitoh S, Shimamoto K. Distinct Regulation of U-ACE2 and P-ACE2 (Urinary and Plasma Angiotensin-Converting Enzyme 2) in a Japanese General Population. *Hypertension*. 2021 Sep;78(4):1138-1149. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.11381.

Gangadharan C, Ahluwalia R, Sigamani A. Diabetes and COVID-19: Role of insulin resistance as a risk factor for COVID-19 severity. *World J Diabetes* 2021; 12(9): 1550-1562 [PMID: 34630907 DOI: 10.4239/wjcd.v12.i9.1550].

Geim, AK, Novoselov KS. The rise of graphene. *Nature Materials*. 2007; 6 (3): 183-191. arXiv:cond-mat/0702595. Bibcode:2007NatMa...6..183G. doi: 10.1038/nmat1849. PMID 17330084. S2CID 14647602.

Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1821-31. doi: 10.1093/brain/124.9.1821. PMID: 11522584.

Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Rodriguez JR, et al. Antiviral mechanisms of Vitamin C: A short communication consensus report. *J Orthomol Med*. 2020; 35(11).

Griffiths DJ. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol*. 2001;2(6):REVIEWS0107. doi: 10.1186/gb-2001-2-6-reviews1017.

Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:390-393. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.018. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32795605; PMCID: PMC7418699.

Insignares-Carrione E, Bolano Gomez B and Kalcker Andreas. "Chlorine Dioxide in COVID-19: Hypothesis about the Possible Mechanism of Molecular Action in SARS-CoV-2." *J Mol Genet Med* 2020;14: 468.

Han S. Clinical vaccine development. *Clin Exp Vaccine Res*. 2015;4(1):46-53. doi: 10.7774/cevr.2015.4.1.46.

Hartl FU. Protein Misfolding Diseases. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun 20; 86:21-26. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044518. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28441058.

Hawkes RA. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1964;42, 465-482.

Houssley J, Tollervey D. The Many Pathways of RNA Degradation. *Cell*. 2009; 136: 763-76.

Jacobs J & Armstrong D. Trump's 'Operation Warp Speed' Aims to Rush Coronavirus Vaccine. *Bloomberg*. Retrieved February 11, 2020; from https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-29/trump-operation-warp-speed-aims-to-rush-coronavirus-vaccine.

Jiang H and Mei YF. SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses*. 2021; 13(10):2056. https://doi.org/10.3390/v13102056.

Kampf G. The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Dec;11:100272. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100272. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34841383; PMCID: PMC8604656.

Kannemeyer C, Shibamiya A, Nakazawa F, Truesheim H, Ruppert C, Markart P, Song Y, Tziama E, Kernerkecht E, Niepmann M, von Brühl M L, Sedding D, Massberg S, Günther A, Engelmann B, and Preissner K T. (2007) Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(15), 6388-6393.

Koenig G, Senef S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers*. 2015;2015:818570. doi:10.1155/2015/818570.

Kowalik F, Schreiner D, Jensen C, Teschner D, Gehring S, Zepp F. mRNA-Based Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(4):390. Published 2021 Apr 15. doi: 10.3390/vaccines9040390.

Lander ES et al., (2001) International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 409(6822):860-921. doi: 10.1038/35057062.

Erratum in: *Nature* 2001 Aug 2;412(6846):565. Erratum in: *Nature* 2001 Jun 7;411(6838):720.

Szostakowski J [corrected to Szostakowski, JJ]. PMID: 11237011.

Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020 Oct;5(10):1185-1191. doi: 10.1038/s41564-020-00789-5. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32908214.

Li C, Chen Y, Zhao Y, Lung DC, Ye Z, Song W, Liu FF, Cai JP, Wong WM, Yip CC, Chan JF, To KK, Sridhar S, Hung IF, Chu H, Koh HK, Jin DY, Zhang AJ, Yuen KY. Intravenous injection of COVID-19 mRNA vaccine can induce acute myopericarditis in mouse model. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 18;ciab707. doi: 10.1093/cid/ciab707. Epub ahead of print. PMID: 34406358; PMCID: PMC8436386.

Li M, Li Y, Li S, Jia L, Wang H, Li M, Deng J, Zhu A, Ma L, Li W, Yu P, Zhu T. The nano delivery systems and applications of mRNA. *Eur J Med Chem*. 2022 Jan 5;227:113910. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113910. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34689071; PMCID: PMC8497955.

Limanogi F, Biagioni F, Gambardella S, Familiari P, Frati A, Fornai F. Promiscuous Roles of Autophagy and Proteasome in Neurodegenerative Proteinopathies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):3028. Published 2020 Apr 24.

Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2020; 3: 100051.

Mager DL, Stoye JP. Mammalian Endogenous Retroviruses. *Microbiol Spectr*. 2015 Feb;3(1):MDNA3-0009-2014. PMID: 26104559.

Margolin L, Luchins J, Margolin D, Margolin M, Lefkowitz S. 20-Week Study of Clinical Outcomes of Over-the-Counter COVID-19 Prophylaxis and Treatment. *J Evid Based Integr Med*. 2021; 26:2515690X211026193. doi: 10.1177/2515690X211026193. PMID: 34225463; PMCID: PMC8264737.

McCullough PA, Alexander PE, Armstrong R, Arvinte C, Bain AF, et al. Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Dec 30;21(4):517-530.

Mohammad S, Aziz R, Al Mahri S, Malik SS, Haji E, Khan AH, Khatlani TS, Bouchama A. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immun Ageing*. 2021 Jan 4;18(1):1. doi: 10.1186/s12979-020-00212-x. PMID: 33390183; PMCID: PMC779330.

Na HG, Kim YD, Bae CH, Choi YS, Jin HJ, Shin KC, Song SY. High Concentration of Insulin Induces MUC5AC Expression via Phosphoinositide 3 Kinase/AKT and Mitogen-activated Protein Kinase Signaling Pathways in Human Airway Epithelial Cells. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Sep;32(5):350-358. doi: 10.1177/1945892418782223. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29943626.

Nabi-Afjadi M, Karami H, Goudarzi K, Alpourfar I, Bahreini E. The effect of vitamin D, magnesium and zinc supplements on interferon signaling pathways and their relationship to control SARS-CoV-2 infection. *Clin Mol Allergy*. 2021 Nov 8;19(1):21. doi: 10.1186/s12948-021-00161-w. PMID: 34749737; PMCID: PMC8573303.

Ou L, Song B, Liang H, Liu J, Feng X, Deng B, Sun T, Shao L. Toxicity of graphene-family nanoparticles: a general review of the origins and mechanisms. *Part Fibre Toxicol*. 2016 Oct 31;13(1):57. doi: 10.1186/s12989-016-0168-y. PMID: 27799056; PMCID: PMC5088662.

Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020;12(3):e7423. Published 2020 Mar 26. doi:10.7759/cureus.7423.

Pattison JS, Robbins J. Protein misfolding and cardiac disease: establishing cause and effect. *Autophagy*. 2008 Aug;4(6):821-3. doi: 10.4161/autof.6502. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18612262; PMCID: PMC2559970.

Procter BC, & McCullough, PA. Early Ambulatory Multidrug Therapy Reduces Hospitalization and Death in High-Risk Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *International Journal of Innovative Research in Medical Science*. 2021;6(03), 219-221.

Ricke DO. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies. *Front Immunol*. 2021 Feb 24;12:640093. doi: 10.3389/fimmu.2021.640093. PMID: 33717193; PMCID: PMC7943455.

Reider CA, Chung RY, Devarshi PP, Grant RW, Hazels Mitmesser S. Inadequacy of Immune Health Nutrients: Intakes in US Adults, the 2005-2016 NHANES. *Nutrients*. 2020 Jun 10;12(6):1735.

Riemersma KK. Vaccinated and unvaccinated individuals have similar viral loads in communities with a high prevalence of the SARS-CoV-2 delta variant, medRxiv, 2021. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.31.21261387v1.

Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013;3(1):1-58. doi:10.1002/cphy.c110062.

Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res* 2019;9:232-7.

Rowen RJ, Robins H. A Plausible "Penny" Costing Effective Treatment for Corona Virus - Ozone Therapy. *J Infect Dis Epidemiol* 2020; 6:113. doi.org/10.23937/2474-3658/1510113.

Schaffer AE, Pinkard O, Collier JM. tRNA Metabolism and Neurodegenerative Disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019 Aug 31;20:359-387. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015334. Epub 2019 May 13. PMID: 31022821; PMCID: PMC67616996.

Scully M, Singh D, Low R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33861525; PMCID: PMC8112532.

Senef S, Nigh G. Worse Than the Disease? Reviewing Some Possible Unintended consequences of the mRNA Vaccines Against COVID-19. *Int J Vaccine Theory, Practice, and Res* 2(1), May 10, 2021; 38-79.

Senef S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough P. Innate Immune Suppression by SARS-CoV-2 mRNA Vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes, and microRNAs. *Authorea*. January 21, 2022. DOI: 10.22541/au.164276411.10570847/v1.

Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair PMK, Ganu G. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). *Int Immunopharmacol*. 2021 Feb;91:107301. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107301. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33421928; PMCID: PMC7758022.

Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15;428:117607. doi: 10.1016/j.jns.2021.117607. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34365148; PMCID: PMC8330139.

Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Plat G, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021 Jan;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003. Epub 2020 Aug 9. PMID: 33308613; PMCID: PMC7415215.

Shaw CA. The Age of COVID-19: Fear, Loathing, and the New Normal. *International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research* 2021;1: 98-142. https://ijvtr.com/index.php/IJVT/ article/view/11

Stepniowski M, Pasenkiewicz-Gierula M, Róg T, Danne R, Orłowski A, Karttunen M, Urtti A, Yliperttula M, Vuorimaa E, Bunker A. Study of PEGylated lipid layers as a model for PEGylated liposome surfaces: molecular dynamics simulation and Langmuir monolayer studies. *Langmuir*. 2011 Jun 21;27(12):7788-98. doi: 10.1021/la200003n. Epub 2011 May 23. PMID: 21604684.

Sun CLF, Jaffe E, Levi R. Increased emergency cardiovascular events among under-40 population in Israel during vaccine rollout and third COVID-19 wave. *Sci Rep* 12, 6978 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-10928-z

Tomas-Iriguibel TM, Bielsa-Berrocal L. COVID-19: Up to 82% critically ill patients had low Vitamin C values. *Nutr J*. 2021 Jul 9;20(1):66. doi: 10.1186/s12937-021-00727-z. PMID: 34243781; PMCID: PMC8269403.

Toro AP, Rodriguez JR, Miranda-Massari JR, Morales Borges R, Marcial-Vega V, Berdiel, MJ, Riordan N, Martinez Mendez, J, Gil A, Gonzalez, MJ. Vitamin C and COVID-19: An Orthomolecular Perspective on Physiological Mechanisms. *J Orthomol Med*. 2021; 36(3).

Towbin JA. Myocarditis and pericarditis in adolescents. *Adolesc Med*. 2001 Feb;12(1):47-67. PMID: 11224202.

Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395:1417-1418.

Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.

Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, Liu F, Zhou T, Israelow B, Wong P, Coppi A, Lucas C, Silva J, Oh JE, Song E, Perotti ES, Zheng NS, Fischer S, Campbell M, Fournier JB, Wylie AL, Vogels CBF, Ott M, Kalinich SC, Petrone ME, Watkins AE; Yale IMPACT Team, Dela Cruz C, Farhadian SF, Schulz WL, Ma S, Grubaugh ND, Ko AI, Iwasaki A, Ring AM. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021 Jul;595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y. Epub 2021 May 19. PMID: 34010947.

Weidenbacher PAB, Waltari E, de los Rios Kobara I, Bell BN, Pak JE, Kim PS. Converting non-neutralizing SARS-CoV-2 antibodies targeting conserved epitopes into broad-spectrum inhibitors through receptor blockade. *bioRxiv* 2022.01.24.477625; doi: https://doi.org/10.1101/2022.01.24.477625

Yegorov S, Celeste DB, Braz Gomes K, Ang JC, Vandenhof C, Wang J, Rybkina K, Tsui V, Loeb M, Miller MS. Effects of repeated vaccination and vaccine formulation on the induction of broadly neutralizing antibody responses against influenza A virus in children. *medRxiv* 2021.08.03.21261495; doi: https://doi.org/10.1101/2021.08.03.21261495.

Zakharova OV, Mastalygina EE, Golokhvast KS, Gusev AA. Graphene Nanoribbons: Prospects of Application in Biomedicine and Toxicity. *Nanomaterials (Basel)*. 2021 Sep 17;11(9):2425. doi: 10.3390/nano11092425. PMID: 34578739; PMCID: PMC8469389.

Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, Luo G, Meng Z, De Backer D, Xiang H, Peng Z. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021 Jan 9;11(1):5. doi: 10.1186/s13613-020-00792-3. PMID: 33420963; PMCID: PMC7794643.

Zhang L, Richards A, Khalil A, Wogram E, Ma H, Young RA, Jaenisch R. SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Dec 13:2020.12.12.422516.

Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 May 25;118(21):e2105968118. doi: 10.1073/pnas.2105968118. PMID: 33958444; PMCID: PMC8166107.

Zhou MS, Schulman IH, Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: Implications for cardiovascular disease. *Vascular Med*. 2012;17(5):330-341.

The International Society for Orthomolecular Medicine is a Registered Charitable Organization (Canada - 845552355 RR 0001)

ONLINE ACCESS TO THIS PAPER:  
https://isom.ca/article/an-international-consensus-report-on-sars-cov-2-covid-19-and-the-immune-system-an-orthomolecular-view/