

## A K T U A L I Z A C E odpovědi Milana Calábka ze 17. března 2020 /viz pořad “ Kupředu do minulosti“ natočený v úterý odpoledne/

1. Nejdůležitější včerejší zpráva z čínského výzkumu: badatelé zjistili, že nový koronavirus (SARS2) zmutoval do 49 kmenů a jednoho zcela odlišného (S01), které při napadení člověka využívají 4 odlišné “vstupní brány”, což jej katapultuje do úplně jiné ligy, než většinu ostatních virů. Tyto mutace zároveň vypovídají o tom, že nejde o uměle vytvořený vir. K úplně první mutaci na nový koronavirus došlo v netopýřím koronaviru (zřejmě v luskounech) a ta mu umožnila vázat se na receptory ACE2 na povrchu lidských buněk. Tato mutace vznikla v doméně RBD podjednotky S1 strukturálního proteinu viru, který na S1 a S2 štěpí lidská proteáza TMPRSS2. V oblasti Wu-chanu jako epicentru šíření tohoto viru, tak vznikl už v listopadu minulého roku kmen S a následně v lednu i mnohem nakažlivější kmen L. A jak se dalo očekávat u RNA viru, objevily se i další mutace. Nejprve v polybázickém restričním místě (polybasic cleavage site) mezi podjednotkami S1 a S2, štěpeném lidským furinem. Díky tomu pak vzniklo dalších 8 kmenů. A to nejen ve Wu-chanu, ale i v Kantonu a v Chang-čou, překrásném městě starých pagod, básníků a čaje Dračí studna. A z těchto 8 kmenů se pak dále vyvinulo současných 49 kmenů, které se dnes šíří po celém světě. Toto polybázické restriční místo nemají až na jednu výjimku žádné koronaviry, ale HIV virus způsobující AIDS, viry žloutenky B a ptáčích chřipky. Měly jej rovněž viry španělské chřipky, která před sto lety způsobila největší pandemii v moderní době. Zmiňované mutace strukturálního proteinu viru (nikoliv jeho “velínu”) nesmírně ztěžují prevenci i vytvoření vakcíny a dělají z něj téměř nepolapitelný supervirus, který na rozdíl od prvních dvou wu-chanských kmenů, nevstupuje do našich buněk jen prostřednictvím ACE2 receptorů. Novější kmeny upřednostňují (podle Čínské akademie věd) jednak furin, zatímco další využívají GRP78 a CD147 a nejsou tak odkázány jen na proteázu TMPRSS2, na jejíž inhibici se zaměřil německý tým (Marcus Hoffman et al).

Pokusím se to vysvětlit podrobněji, zejména z hlediska prevence a terapie. Furin patří mezi proteinové konvertázy, které se podílejí na přeměně neaktivních prekurzorů proteinů na jejich aktivní formy. Hraje důležitou roli při embryogenezi (vývoji plodu) a homeostázy. Rovněž v některých patologiích jako jsou onkologická onemocnění, diabetes, Alzheimerova choroba, ateroskleróza, osteoartróza anebo při bakteriálních i virových infekcích. Podle Stephana Hendricha z Max Planckova institutu “furin je jako roznětka bomby”, která způsobí, že

nebezpečný virus se okamžitě rozšíří po celém těle. Jedním z důvodů, proč nám při testování tak často vycházel *Andrographis paniculata* (právěnka latnatá), byl zřejmě i skutečnost, že deriváty andrographolidů patří mezi inhibitory furinu. Přičemž jeden z nich: neographolid 9 /možné zařadit do algoritmů/\*, je až 20 krát účinnější než komplex andrographolidů. Dalšími inhibitory furinu jsou pak komplexy mědi a zinku, což nás opět vrací k možnosti terapie antabusem potencovaným glukonátem měďnatým a zinečnatým. Ionty mědi se totiž vážou na furin a inhibují jeho aktivitu. Dalšími inhibitory jsou baicalin, chrysin a oroxilin A z *Oroxylum indicum*: kůry i plodu tohoto Damoklova stromu, který roste na úpatí Himalají stejně jako *Andrographis paniculata*. Mírnými inhibitory furinu kromě šiřáku bajkalského jsou i rutin, naringin a methyl hesperidin.

Kromě ACE2 a furinu se tyto nové kmeny mohou vázat i na *Glukózu regulovaný protein 78* (GRP78), významný člen rodiny Heat shock 70 - chaperonových proteinů spojovaný s diabetem. I z tohoto důvodu je nový koronavirus tak nebezpečný pro diabetiky. Vstup do našich buněk prostřednictvím GRP78 využívá i bratranec nového koronaviru MERS (smrtnost 50%), který stále ještě koluje na Středním východě. GRP78 je hodně exprimovaný i na povrchu nádorových buněk, které chrání před útokem imunitního systému, což je i jedním z důvodů, proč nový koronavirus účinně napadá lidi s onkologickým onemocněním a je pro ně tak nebezpečný.

Hlavním inhibitorem GRP78 je poměrně snadno dostupný potravinový doplněk EGCG ze zeleného čaje. Medicínským inhibitorem je syntetický peptid Pep 42, který se používá při léčbě onkologických onemocnění. V tradiční čínské medicíně (TČM) je to honokiol z *Magnolia grandiflora* /uvádím jen kvůli případným algoritmům/\* . Pro přímé používání EGCG postačuje. Tyto zmutované, vysoce nakažlivé kmeny nového koronaviru /viz. Itálie, Španělsko, Francie/, mají ještě další čtvrtý vstup, kterým je CD147 (basigin). To je rovněž transmembránový protein z rodiny imunoglobulinu. Nachází se na povrchu červených krvinek a podílí na vzniku rakovin, zejména krve. Zároveň slouží jako vstup pro virovou infekci a *Plasmodium falciparum* způsobující malárii. Exprese CD147 je tak jako v případě GRP78 zvýšena u mnoha rakovin a chronických zánětů. Navázání strukturálního S proteinu nového koronaviru na GRP78 ze syntetických léků brání Meplazumab a z bylin osvědčený prostředek proti malárii artemisin v pelyňku ročním.

Pokud jde o nakažlivost těchto nových kmenů: spojují v sobě SARS1, MERS, HIV virus i infekčnost malarického plasmodia a oproti původnímu SARS1 jsou zhruba 1000 krát

nakažlivější. Po španělské chřipce je to asi naše největší ohrožení v poslední době.

2. Tajemství zvládnutí první vlny epidemie nového koronaviru v Číně a jižní Koreji spočívá kromě důsledné karantény a testování i v tom, že v Číně od 16. února bylo 87% pacientů léčeno tradiční čínskou medicínou, která se spolu s antiviroty stala součástí oficiálního léčebného protokolu.

V Praze 17.3.2020

Milan Calábek

AKTUALIZACE z 18. března 2020

1. Korejští badatele z Katolické University v Soulu včera varovali před alarmující skutečností a sice, že tyto nové zmutované kmeny SARS2 se objevují v Číně (navzdory vládním prohlášením) jako další vlna COVID-19 a mohou zasáhnout také Jižní Koreu. Údajně napadají i lidi úspěšně uzdravené z předchozí epidemie. Na nebezpečí druhé vlny - "Návrat černé labutě", která se může změnit v tsunami, upozorňuje i Imperial College London a důrazně před ní varuje rovněž Heiwai Tang Institut hongkongské university /South China Morning Post/.

2. Další důležitý objev čínského výzkumu upozorňuje na to, že inkubační doba COVID-19 není 14 dnů (na tomto předpokladu jsou založené karantény), ale 24 až 27 dnů. Čínští badatelé proto považují 14 denní karantény za nedostatečné, i když u většiny nakažených se první symptomy objeví už v kratší době.

3. Nová studie badatelů ze Sunjantsenovy university v Kantonu popisuje jejich objev levného testování infekce novým koronavirem z moči, kde se tak jako ve fekáliích rovněž nacházejí jeho nukleové kyseliny. Tento test užívají už tři univerzitní nemocnice v Šanghaji.

Nicméně skutečný přelom v testování bude zřejmě znamenat objev vědců z Massachusettského technologického institutu /MIT/, kteří vyvinuli rychlý a jednoduchý test, který trvá okolo 15 až 20 minut : E25 Bio. Většina dosud užívaných spolehlivých testů trvá okolo 5 hodin. Test čeká jen na schválení FEDem. Tento tým MIT se proslavil už v minulosti vytvořením testů na ebolu, horečku dengue, Zika virus a další infekce. Jde o proužky papíru s nanesenými protilátkami, které se vážou na virální protein. Pokud je v organismu přítomen, na papíru se objeví (díky zlatým nanočásticím) barevná skvrna.

4. Dosud se tradovalo, že nový koronavirus je vysoce nebezpečný jen pro staré nebo nemocné lidi, zatímco mladí lidé tuto infekci zvládnou snadno a bez následku. Podle Dr. Wanga, vedoucího urologické kliniky nemocnice Nankingské University, tomu tak ale není. Jeden ze vstupních receptorů nového koronaviru ACE2, kromě regulace kardiovaskulárních a ledvinových funkcí, hraje důležitou roli i pokud jde o plodnost mužů. Tento supervir nevyvolává jen fibrózu plicní a ledvinové tkáně, ale ničí i ABE2 v tkáni varlat, kde podobně jako HIV a virus žloutenky B vytváří léze a vede k neplodnosti. Ta byla zatím prokázána u 146 mladých mužů, kteří se uzdravili z Covid-19 a pocházejí ze tří odlišných oblastí Číny.

5. 19 čínských vědců z 8 výzkumných center a univerzit dospělo k závěru, že u jedinců s krevní skupinou A je větší riziko nákazy tímto virem, než u nositelů jiných krevních skupin. Největší odolnost mají lidé s krevní skupinou 0.

6. Další zprávy z Číny vypovídají o tom, že průběh nemoci zhoršuje nedostatek draslíku. U všech vážně nemocných byla zjištěna hypokalémie. Zároveň dochází k překyselení nejvíce postižených částí a orgánů těla.

/ informace pro naše posluchače pracující s algoritmy: je třeba udržovat pH arteriální krve 7,4 a žilní 7,35 /\*

Poz.

/\* označení pro informace, které jsou určeny pro naše posluchače

V Praze 18.3.2020

Milan Calábek