

Evidencijski broj / Article ID: 19277436
Vrsta novine / Frequency: Dnevna
Zemlja porijekla / Country of origin: Hrvatska
Rubrika / Section:



Dragan Primorac
 ekspert iz forenzične genetike



Vrijeme je za dodatan optimizam i entuzijazam u borbi protiv SARS-CoV-2. Puno je razloga za to. Kad je u pitanju COVID-19, usprkos nepoznanicama, njegova je budućnost već danas određena. Uostalom, tako govore i vodeći svjetski virolozi koji ne dvoje da će SARS-CoV-2 doživjeti jedan od tri moguća scenarija. Prvi je da će virus nestati iz ljudske populacije te da će se zadržati u svom prirodnom životinjskom rezervoaru. Isto tako, moguće je da će virus nestati iz ljudske populacije, ali će se i dalje sporadično pojavljivati u određenim dijelovima svijeta upravo kao MERS ili ptičja gripa. Zadnji scenarij predviđa sezonsko pojavljivanje virusa (slično gripi ili blagim prehladama izazvanim drugim koronavirusima), s tendencijom smanjenja virulentnosti. Bez obzira na to koji je završni scenarij, svijet i Hrvatska idu dalje. S dolaskom jeseni i hladnijih dana nesumnjivo stižu i uzročnici drugih respiratornih infekcija te treba biti spreman. U tekstu koji slijedi ukratko ću navesti razloge mog optimizma vezano uz COVID-19. Prvo, prikazom objektivnih rezultata, globalna slika COVID-19 promijenit će se u javnosti.

Tu mislim na korekciju postojećih statističkih podataka koji prikazuju porast smrtnosti povezan s COVID-19. O tome upravo piše i časopis Nature. U SAD-u, ali i u Španjolskoj, dokazano je da je porast smrtnosti tijekom nekoliko mjeseci ove godine, u odnosu na prošlu godinu, u više od 25% slučajeva bila povezana s drugim bolestima (najčešće dijabetes, hipertenzija i astma), a ne s COVID-19 kako navode službene statistike. U Peruu je pad još dramatičniji jer povećanje smrtnosti primijećeno ove godine u više od 74% slučajeva nije povezano s COVID-19 kako se mislilo. Istodobno, u Bugarskoj je broj umrlih tijekom pandemije COVID-19 niži u odnosu na prošlu godinu. No, fokusirajući se na COVID-19, zdravstveni sustavi izgubili su bitku u pružanju skrbi ostalim vulnerabilnim populacijama pa je npr. samo u SAD-u broj osoba koje su zatražile pomoć na odjelima hitne pomoći smanjen 40%, a broj umrlih od komplikacija dijabetesa porastao je 20-45% u odnosu na prosjek proteklih 5 godina. Istodobno je broj umrlih od kardiovaskularnih bolesti 6-29% viši u odnosu na ranije razdoblje. Prema časopisu The Lancet, i smrtnost od malignih bolesti znatno je porasla u odnosu na prethodno petogodišnje razdoblje, i to oko 16% (kolorektalni karcinom) ili oko 9% kad je u pitanju karcinom dojke.

Golema snaga imuniteta

Drugo, kao da zaboravljamo golemu snagu našeg imunskog sustava. Pogotovo ako mu u tome pomognemo. Dnevno udahnemo 100.000-1.000.000 mikroorganizama i vrlo rijetko poboljšavamo. Slično je i sa SARS-CoV-2 koji u gotovo 95% slučajeva naš imunski sustav pobjeđuje. Virus, osim iznimno, ne uspije proći ni prirodne barijere našeg organizma poput nosne sluznice, čije stanice s treptajkama vlaže zrak te odstranjuju brojne čestice, uključujući i mikroorganizme, koje se prethodno oblože sluzi i izbace, čime se prevencija invazija donjeg dišnog sustava. Sluz ima važnu ulogu u prevenciji respiratornih infekcija jer sadrži brojne antimikrobne tvari poput lizozima (enzimi koji ubijaju bakterije), protutijela poput IgA te mucine koji imitiraju izgled receptora na našim stanicama i tako "varaju" viruse koji omotani sluzi bivaju izbačeni iz našeg dišnog sustava. No ako se i dogodi "slom" prve linije obrane, bitka se nastavlja te se aktivira sljedeća faza prirodnog imuniteta koju započinju stanice poput leukocita, makrofaga..., na koje se nadovezuju razni faktori poput citokina i komplementa, čija je uloga privlačenje stanica poput neutrofilnih granulocita iz cirkulacije s ciljem proždiranja virusa, što dovodi i do njihova uništenja. Istodobno djeluju i drugi proteini poput interferona koje izlučuju stanice s temeljnim ciljem kočenja razmnožavanja virusa blokiranjem prepisivanja virusne RNK u protein. Dok humoralna imunost posredovana protutijelima sustavno štiti organizam od virusa, u slučaju vi-

PUNO JE RAZLOGA ZA OPTIMIZAM U BORBI PROTIV VIRUSA

Snaga našeg imuniteta ključ je obrane od korone

Promjena ciklusa detekcije PCR reakcije (Ct) za koju se zalažu američki kolege znatno će smanjiti broj pozitivnih na virus



NUŽNO je uvesti utvrđivanje broja kopija virusa kod pacijenta jer to određuje infektivnost i pomaže u odabiru terapije

Tijekom pandemije COVID-19 ne smijemo zapustiti liječenje oboljelih od drugih kroničnih bolesti jer zabilježen je porast njihove smrtnosti

rusa SARS-CoV-2 posebno je važno da se u obranu organizma uključi i stanična imunost, uglavnom posredovana limfocitima T i makrofagima. O učinkovitosti stanične imunosti najbolje govori podatak da osobe koje su se 2003. oporavile od infekcije SARS-CoV punih 17 godina nakon SARS-a u svojoj krvi imaju dugotrajne memorijske T limfocite. Čimbenici poput temperature, UV zračenja i vlažnosti imaju podjednako važnu ulogu u aktivaciji i moduliranju prirodne, ali i u kasnijoj fazi stečene imunosti, što je direktno povezano s oblikom kliničke slike i mortalitetom. No svom imunskom sustavu i sami moramo pomoći. Više puta sam istaknuo ulogu vitamina D u modulaciji urođene, ali i stečene imunosti, a brojne su studije dokazale da su pacijenti s nižim razinama vitamina D podložniji respiratornim infekcijama. O važnoj regulatornoj ulozi vitamina D najbolje govori podatak da većina imunskih stanica poput T i B limfocita i monocita posjeduje receptore za vitamin D. Uz to vitamin D ima snažan protuupalni

učinak. Prof. Giancarlo Isaia sa Sveučilišta u Torinu tijekom perioda najvećeg priljeva bolesnika s COVID-19 u talijanske bolnice primijetio je da je većina hospitaliziranih COVID-19 pacijenata imala snižene vrijednosti vitamina D u organizmu. I JAMA je upravo objavila rad znanstvenika iz Chicaga u kojem su tijekom retrospektivne studije pokazali u da osobe s nedostatkom vitamina D imaju veći rizik oboljevanja od COVID-19 od onih koje imaju normalnu razinu vitamina D. Uz sve navedeno, ne smijemo zaboraviti znanstvene činjenice koje govore u prilog važnosti životnog stila, tjelovježbe, uravnotežene prehrane, kontrole stresa, dovoljno sna u podizanju našeg imunskog sustava. Stoga, uložimo dodatne napore da bismo imunski sustav „optimizirali“ za hladne dane.

Treće, znanost je mobilizirala sve svoje kapacitete, i to snažnije nego ikada u povijesti, pa nam se posljedično događa nezabilježena dinamika razvoja cjepiva. Trenutačno se u fazi istraživanja i razvoja nalazi ukupno 321 cjepivo, dok

njih 32 prolaze razne faze kliničkih istraživanja. Šest cjepiva već je u trećoj fazi kliničkih istraživanja, dva se temelje na konceptu inaktivacije virusa, dva na RNK tehnologiji dok preostala dva koriste koncept neregulirajućih virusnih vektora. Nature Review Drug Discovery ističe da će više od 280.000 osoba iz 34 države biti uključeno u razne faze provjere sigurnosti i učinkovitosti cjepiva.

Međutim, što je s brojem stvarno oboljelih u populaciji i je li je do tog broja uopće moguće doći? Članak objavljen u JAMA-i ističe da je od svih inficiranih virusom SARS-CoV-2 36,3% potpuno asimptomatskih. S druge strane, podaci navode da je 20-67% testiranih zapravo „lažno“ negativnih jer se navedene osobe testiraju u periodu kad je virus nedetektibilan (latentni period) ili rezultat variraju zbog tipa korištenog testa. No je li je način molekularnog testiranja koje provodimo danas ispravan? Znanstvenici s kalifornijskog sveučilišta u Irvineu te s Harvard T. H. Chan School of Public Health smatraju da su postojeći kriteriji



testiranja neobjektivni te da su testovi preosjetljivi i da produciraju „lažno pozitivne“ rezultate. O čemu je zapravo riječ? Dijagnostika koju trenutno koristimo temelji se na PCR (lančana reakcije polimeraze) metodologiji koja omogućuje kopiranje malih (početnih) količina DNK neograničeno puno puta. U kliničkoj medicini PCR ima veliku vrijednost jer npr. omogućuje detekciju minimalnih količina tumorske DNA što je iznimno važno za započinjanje pravovremenog liječenja.

Novi prijedlog

U forenzici uz pomoć PCR-a godinama otkrivamo identitet počinitelja kaznenog djela iz biološkog traga pronađenog na mjestu događaja. Ranije smo pokazali da je količina od nekoliko grama (10-12 g) ili prisutnost samo nekoliko stanica dovoljna da se utvrdi nečiji identitet. Međutim, golema osjetljivost metode može postati i problem. Sam postupak PCR-a odvija se tijekom tzv. amplifikacijskih ciklusa i logično je da veći broj ciklusa kojima se umnažaju ishodišne molekule DNK (u ovom slučaju virusne), omogućuje detekciju i najmanjih količina DNK. Teoretski govoreći, 2 kopije virusne RNK koje se u prvim fazama procesa „prevode“ u sekvence DNK, nakon 36 PCR ciklusa su dostatne da dobijemo više od 68 milijardi (236) kopija virusne DNK. Naravno, što je viši titar (prisustvo virusa u uzorku), potreban je manji broj ciklusa za detekciju virusa. Istodobno, viši titar virusa u uzorku znači i veću virulenciju, odnosno veću mogućnost širenja virusa. U većini laboratorija broj ciklusa detekcije (eng. cycle threshold – Ct) koji se koristi za prisustvo SARS-CoV-2 je 40 ili ponekad 45. Time, prema riječima virologa, ovaj test zapravo postaje „preosjetljiv“ te osobe s minimalnim titrom virusa, kao i osobe u čijem uzorku postoje samo fragmenti nefunkcionalnih virusa, proglašavamo pozitivnima! Za nas „pozitivan“ rezultat znači i poduzimanje istovjetnih mjera prema svima koji su pozitivni, što je očito pogrešno. S druge strane, precizno utvrđivanje broja kopija virusa u uzorku pojedinačno važno je kako u procjeni njegove infektivnosti, tako i kliničaru pri procjeni potrebe za određenim terapijskim postupcima. Ako se spomenuto načelo koristi u radu s drugim virusima, zašto to nije slučaj i sa SARS-CoV-2? Zašto se u konačne rezultate interpretacije ne uključuje i broj ciklusa na kojemu započinje amplifikacija (umnožavanje specifične DNK) što je ključ za otkrivanje virusa (eng. cycle threshold – Ct). Istodobno putem te vrijednosti može se izračunati broj kopija virusa u uzorku te infektivnost pacijenta. Prihvati li se prijedlog spomenutih znanstvenika da se u dijagnostici SARS-CoV-2 broj Ct reducira na 30-35, broj osoba koje su danas pozitivne na SARS-CoV-2 rapidno će se smanjiti, a da bismo neku osobu proglasili pozitivnom, ona će u uzorku morati imati 100-1000 puta više virusnog materijala nego što je to danas slučaj. Na tragu tome su i rezultati nedavne studije znanstvenika iz Massachusettsa, New Yorka i Nevade koji su utvrdili da analiza vrijednosti ranije spomenutog Ct sugerira da 90% osoba pozitivnih na prisustvo SARS-CoV-2 gotovo da i nema virusa u svom uzorku. ●