



ZNANSTVENA ANALIZA DRAGANA PRIMORCA

str. 4

Kako se zapravo ljudsko tijelo brani od koronavirusa

EMICA/ELVEDIP/PIKSEU



Od pojave COVID-19 pa sve do danas trajnost imunskog odgovora na SARS-CoV-2 nejasna je, kako u osoba koje su preboljele COVID-19 tako i u onih cijepljenih. Većina dosadašnjih zaključaka o trajnosti imunosti protiv SARS-CoV-2 temeljena je na određivanju prisutnosti i razine SARS-CoV-2 specifičnih protutijela koja su se pokazala visoko učinkovita u sprečavanju težih oblika bolesti, no s vremenom njihova razina opada. O snazi stanične imunosti najbolje svjedoči podatak vezan za epidemiju SARS-a iz 2003. godine kada je i 17 godina nakon pojavnosti SARS-CoV utvrđen snažan odgovor limfocita T na ovaj virus. I drugi nedavno objavljeni znanstveni rezultati nepobitno upućuju na činjenicu da je tzv. stanični imunitet ključan za dugoročnu zaštitu od SARS-CoV-2.

Mjerenjem titra cirkulirajućih protutijela ne može se predvidjeti "snaga" i trajnost stanične imunosti uvjetovane limfocitima T

U sjajnom radu, objavljenom u časopisu Science, Dan i suradnici istaknuli su da 95% ispitanika šest mjeseci nakon što su preboljeli COVID-19 ima memorijske stanice protiv SARS-CoV-2 i zaključili da se mjerenjem titra cirkulirajućih protutijela ne može predvidjeti "snaga" i trajnost stanične imunosti uvjetovane limfocitima T. Ti rezultati potpuno su u skladu s upravo objavljenom studijom provedenom na 1579 osoba u kojoj su analizirani oboljeli od COVID-19 tijekom prvog vala bolesti u Italiji, a od kojih je samo pet osoba (0,31%) ponovno oboljelo od COVID-19, dok je samo jedna ponovno oboljela osoba hospitalizirana.

No krenimo od početka. Snaga našeg imunskog sustava je golema. Dnevno udahnemo 100.000 – 1.000.000 različitih mikroorganizama, a ipak vrlo rijetko pobolijevamo. Prirodna imunost, između ostalog, uvjetovana je anatomskim ili fiziološkim barijerama (mukozna membrana, stanice s treptiljkama, sluz, enzimi poput lizozima, defenzina itd.) koje posredno ili neposredno zaustavljaju širenje kako SARS-CoV-2 tako i drugih mikroorganizama. Tu imunost zovemo još i nespecifičnom jer nije povezana s reakcijom na neku određenu stranu molekulu (antigen).

S druge strane specifična imunost je specifična za nekog uljeza (antigen), tj. reagira samo na taj antigen, a ne na druge. Ona se stječe dodiranjem s tuđim antigenom pa se stoga i zove stečena ili adaptivna imunost. Dijeli se na humoralnu, čiji je konačan učinak proizvodnja protutijela putem limfocita B i plazma-stanica te staničnu koja je uvjetovana aktivnošću limfocita T. Pojednostavljeno govoreći, humoralna imunost predstavlja odgovor organizma na SARS-CoV-2, koji se još uvijek nalazi izvan stanica, dok je za pokretanje stanične imunosti temeljni preduvjet proždiranje i razgradnja virusnih čestica unutar posebnih stanica zvanih makrofagi koje razgrađuju virus u fragmente te ih putem posebnih površinskih staničnih molekula (MHC klase II) predočavaju ključnim stanicama našeg imunskog sustava, pomoćničkim limfocitima T. To je korak bez kojeg bi SARS-CoV-2 smješten u stanici ostao neprepoznat od strane našeg imunskog sustava, jer je tamo nedostupan stanicama imunskog sustava. Istodobno, taj korak pokreće sustav reagiranja putem stanične imunosti. Nakon što makrofagi predoče virusni antigen pomoćničkim T limfocitima, oni na reakciju potiču ubilačke (citotoksične limfocite T).

Ubilački limfociti T potom prepoznaju virusom zaražene tjelesne stanice i, putem površinskih staničnih molekula MHC klase I, uništavaju te stanice. Time virusi iz zaraženih stanica dospiju u krv gdje ih pobiju imunski čimbenici poput specifičnih protutijela ili nespecifičnog interferona i drugih molekula koje nazivamo citokinima. Citokini pomažu u regulaciji upale i signalizaciji između drugih stanica imunološkog sustava.

Iz porodice citokina, posebno je važan interferon gama (IFN γ) koji proizvode pomoćnički limfociti T kao i citotoksični limfociti T pa mjerenje njegove razine putem dijagnostičkih testova čini osnovu utvrđivanja stanične imunosti. Interferon je zbog svoga djelovanja i dobio ime, jer interferira s procesom replikacije (umnažanja) virusa. Uz to, uloga interferona je slanje signala cijelom imunskom sustavu da je "uljez" ušao u naš organizam, što posljedično aktivira sve ključne stanice vezane uz staničnu imunost, uključujući i prirodne stanice ubojice koje i same proizvode interferon gama (IFN γ). Uloga prirodnoubilačkih limfocita (NK) vrlo je važna, jer su jedine koje imaju sposobnost

Znanstvena analiza

Za dugoročnu zaštitu ključna je stanična imunost

Stanična imunost razvija se u osoba koje su preboljele COVID-19 ili u onih koje su cijepljene

Dragan Primorac
 prof. dr. sc.
 liječnik i genetičar



Razina IFN γ može se detektirati dijagnostičkim testovima te se tako može mjeriti stanična imunost. Baš tu metodologiju s osjetljivošću 97,9% (točnost u uzorcima onih koje su preboljeli COVID-19 ili primili cjepivo) i specifičnošću 97,8% (točnost u uzorcima osoba bez povijesti infekcije virusom SARS-CoV-2) onedavno smo uveli u Specijalnoj bolnici Sv. Katarina s ciljem određivanja postojanja i jakosti stanične imunosti.

PIXSELL

STUDIJA izraelskih znanstvenika utvrdila je da najdulju i najvažniju zaštitu od delta-soja imaju osobe koje su preboljele COVID-19



Humoralni (protutijelima posredovani) imunološki odgovor

Stanični imunološki odgovor



detektirati inficirane stanice bez ranije spomenutih površinskih receptora (MHC I) i odmah po tome ih uništiti.

U laboratoriju se utvrđivanjem razine interferona gama (IFNy) može utvrditi je li osoba bila u kontaktu sa SARS-CoV-2

Razina IFNy može se detektirati dijagnostičkim testovima te se na taj način može mjeriti stanična imunost. Upravo tu metodologiju s osjetljivošću 97,9% (točnost u uzorcima osoba koje su preboljele COVID-19 ili primile cjepivo) i specifičnošću 97,8%, (točnost u uzorcima osoba bez povijesti infekcije virusom SARS-CoV-2) odnedavno smo uveli u Specijalnoj bolnici Sv. Katarina s ciljem određivanja postojanja i jakosti stanične imunosti. Pretraga se provodi u uzorku periferne venske krvi stimulacijom T-limfocita dijelovima proteina S virusa SARS-CoV-2. Pritom dolazi do oslobađanja interferona-gama čija se koncentracija kvantitativno mjeri metodom ELISA (engl. enzyme-linked immunosorbent assay). Kako bismo istodobno pratili dinamiku humoralne i stanične imunosti, u Specijalnoj bolnici Sv. Katarina istodobno određujemo razinu SARS-CoV-2 protutijela kao i razinu IFNy.

Većina do sada objavljenih znanstvenih radova, sugerira da je stanična imunost uvjetovana limfocitima T nakon preboljenog COVID-19, ključna za dugoročnu zaštitu od ponovne infekcije izazvane SARS-CoV-2. Na to upućujem od početka pandemije, uostalom kao i niz znanstvenika među kojima i imunolog prof. emer. Matko Marušić. Studija objavljena u Nature Communication sugerira da taj učinak traje najmanje 10 mjeseci, a posebno je značajna spoznaja da je on postojan te da ne varira značajno u osoba s različitim težinama bolesti. Podatak da pojedine populacije memorijskih stanica imaju sposobnost samoobnavljanja i multipotentnosti upućuje na činjenicu da su limfociti T specifični za SARS-CoV-2 osnova

dugotrajne imunosti nakon oporavka od COVID-19. Jedno drugo istraživanje objavljeno u Nature Communication potvrdilo je da 57,9% osoba kojima nikada nije dokazano prisustvo virusnog genetičkog materijala, ali ni prisustvo SARS-CoV-2 specifičnih protutijela, a koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelim od COVID-19 imaju SARS-CoV-2 specifične memorijske pomoćničke limfocite T, dok njih 14,49% imaju SARS-CoV-2 memorijske citotoksične limfocite T. Time autori objašnjavaju zbog čega neke osobe koje su, bilo u kućanstvu ili na poslu, bile u kontaktu s COVID-19 oboljelim osobom nisu nikad razvile bolest, a tijekom laboratorijskih testiranja bile su negativne na RT-PCR i serološka testiranja.

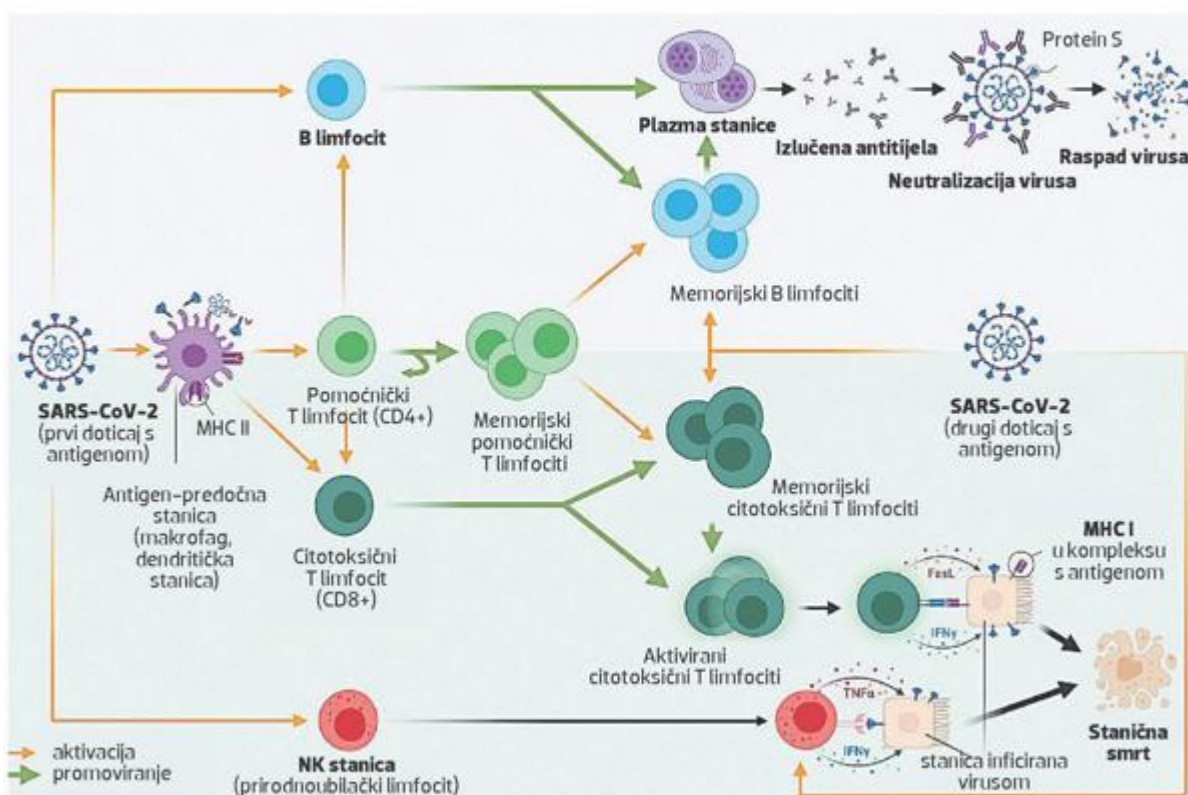
O snazi stanične imunosti kao i važnosti pretrage utvrđivanja stanične imunosti, govori i istraživanje provedeno na osobama koje su preboljele COVID-19 ili su cijepljene. Rezultati pokazuju da je srednja vrijednost serumske koncentracije interferona gama (IFNy) statistički značajno niža među pojedincima koji su preboljeli COVID-19 prije više od 6 mjeseci u odnosu na one koji su preboljeli COVID-19 prije manje od 6 mjeseci. Isto tako, u istraživanju je testirana razina interferona gama (IFNy) tri tjedna nakon prve i dva tjedna nakon druge doze cjepiva Pfizer, tri do četiri tjedna nakon prve doze cjepiva AstraZeneca te dva tjedna nakon druge doze Moderna cjepiva. Autori su utvrdili da je srednja vrijednost interferona gama (IFNy) nakon prve doze cjepiva Pfizer bila značajno niža

od srednje vrijednosti interferona gama (IFNy) nakon druge doze cjepiva Pfizer, ali da je srednja koncentracija interferona gama (IFNy) nakon kombinirane sheme imunizacije cjepivima AstraZeneca (prva doza) i Moderna (druga doza) bila slična srednjoj koncentraciji interferona gama (IFNy) u osoba koje su primile dvije doze cjepiva Pfizer.

Osobe koje preboljele COVID-19 razvijaju dugotrajnu imunost

Rečeno potvrđuju upravo objavljeni rezultati do sada najveće opservacijske studije, u kojoj su znanstvenici iz četiri izraelske znanstvene institucije usporedili dugotrajnost imunosti u osoba koje su preboljele COVID-19 i onih koje su cijepljene cjepivom Pfizer. Rezultati su prikazani putem tri matematička modela u kojoj su analizirane osobe koje su preboljele bolest, osobe cijepljene cjepivom Pfizer, te osobe koji su preboljele bolest i jednom cijepljene cjepivom Pfizer. Prvi model je obuhvatio 16.215 osoba, drugi 46.035 osoba, a treći 14.029 osoba iz svake od navedenih skupina. Rezultati jasno ukazuju da su osobe koje su preboljele COVID-19 dugoročnije i snažnije zaštićene od nove infekcije SARS-CoV-2 te od bolničkog liječenja povezanog s infekcijom delta-soja SARS-CoV-2 u odnosu na osobe koje su primile dva cjepiva Pfizer. Nadalje, ta studija je također pokazala da su osobe koje su preboljele COVID-19 te uz to primile jedno cjepivo Pfizer dodatno zaštićene od delta-soja SARS-CoV-2. Rezultati dosadašnjih istraživanja upućuju na činjenicu da se stanična imunost može razviti isključivo u osoba koje su preboljele COVID-19 ili u onih koje su cijepljene te da je taj tip imunosti ključan za dugoročnu zaštitu od SARS-CoV-2. Stoga utvrđivanje stanične imunosti postaje iznimno bitno ne samo za pojedinca, već i za objektivizaciju stanja populacije koja je bila izložena SARS-CoV-2, a sve s ciljem kontrole aktualne pandemije. ●

Od 1579 analiziranih osoba koje su u Italiji oboljele u prvom valu bolesti samo je pet osoba (0,31%) ponovno oboljelo od COVID-19



HEMA PRIKAZUJE stečenu ili adaptivnu imunost koja je uvjetovana reakcijom na specifični antigen, poput proteina S SARS-CoV-2. Prilikom prvog dodira sa SARS-CoV-2 virusnim antigenima dolazi do proždiranja i razgradnje virusnih čestica unutar posebnih stanica zvanih antigen-predočne stanice (makrofagi); citotoksični limfociti T prepoznaju stanice inficirane virusom te ih uništavaju lučenjem brojnih enzima i kemijskih tvari te tako onemogućuju daljnje širenje virusnih čestica.