

Razlika u imunom odgovoru po klasičnoj imunizaciji i po imunizaciji citomegalovirusnim vektorom

**ANTIKITERA** CITOMEGALOVIRUSNA TEHNOLOGIJA MOŽE SE PRIMIJENITI NA SVAKI CILJNI VIRUS

# Zanemaren virus omogućuje revoluciju u tehnologiji cjepiva

Prof. dr. sc. Luka ČIČIN-ŠAIN,  
Helmholtz centar za infektološka  
istraživanja i Medicinsko sveučilište u  
Hannoveru

**N**ajvažniji virus za koji niste nikad čuli se zove citomegalovirus. On spada u obitelj herpesvirusa. Poput svojih daleko poznatijih rodaka, koji uzrokuju genitalni herpes ili vodene kozice i herpes zoster, citomegalovirus može ostati u našem tijelu praktično čitav život bez uzrokovanja simptoma. To stanje nazivamo virusnom latencijom. Kad i ako imuni sustav oslabi, herpes virusi se reaktiviraju, repliciraju i uzrokuju bolesti. U tom slučaju, citomegalovirus uzrokuje ozbiljne crijevne ili upale dišnih putova i pluća, koje mogu biti opasne po život.

Za citomegalovirus niste nikad čuli jer ne uzrokuje osip ili neke druge simptome koje je lako prepoznati. U stvari, citomegalovirus ne uzrokuje ozbiljnu bolest ni kod zdrave djece, niti kod odraslih, a oko 90 posto stanovništva već je inficirano a da to ni ne zna. Citomegalovirus je, međutim, poznat svakom dobrom liječniku, jer infekcije za vrijeme trudnoće mogu dovesti do trajnog oštećenja ploda. Brojne znanstvene studije govore o tome da je da citomegalovirus u međuvremenu postao najčešći infektivni uzrok urođenih oštećenja djece te, nakon Downovog sindroma, drugi najčešći uzrok uopće. Zika virus uzrokuje slične probleme, ali ga nema u Hrvatskoj. Rubeola više nije problem jer imamo dobro cjepivo. Ali protiv citomegalovirusa nema cjepiva.

Infekcija citomegalovirusom tijekom trudnoće može trajno oštetiti sluh ili vid bebe ili dovesti do smanjenih intelektualnih sposobnosti,

**Cjepiva zasnovana na mRNA tehnologiji iznimno su učinkovita, a acelularna cjepiva bitno sigurnija od onih zasnovanih na umrtvljenim bakterijama. Ako potvrdimo njihovu sigurnost, cjepni vektori zasnovani na tehnološkoj citomegalovirusnoj platformi bi mogli nadmašiti sva postojeća rješenja u smislu trajnosti zaštitne imunosti. Doživotna imunost nakon jedne doze mogla bi postati ne samo stvarnost, nego i svakodnevnica**

**Razvijamo vektore zasnovane na citomegalovirusnim varijantama koje se uopće ne mogu razmnažati u ljudskim stanicama. Prvi rezultati vrlo su ohrabrujući, ali još je puno posla pred nama. Trebamo potvrditi da je cjepivo sigurno u svim bitnim eksperimentalnim uvjetima i razviti procese za sigurnu proizvodnju, kako bi cjepivo mogli testirati na dobrovoljcima**

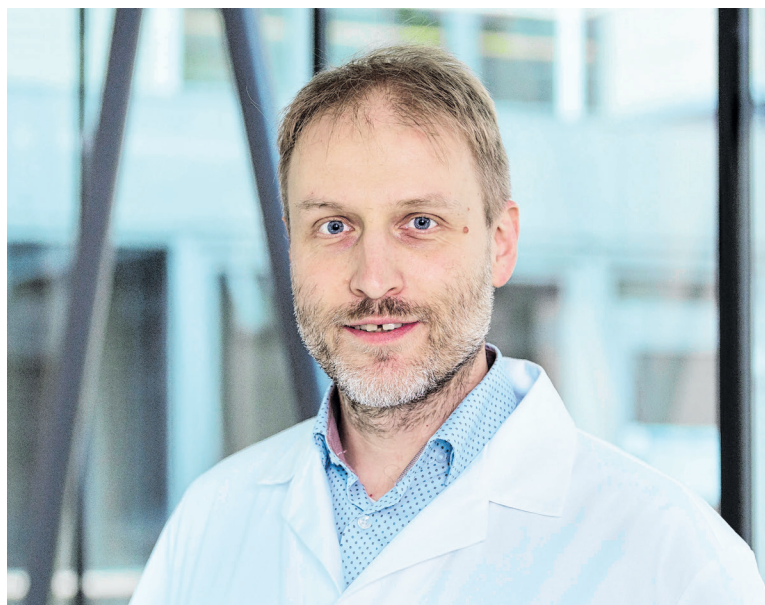
a učestalost je oko jedan slučaj na tisuću poroda. Na prvi pogled ne djeluje često, međutim, u svijetu u kome živi oko 8 milijardi ljudi, to je oko 8 milijuna osoba kojima je kvaliteta života trajno narušena.

## Genetska modifikacija

Druga kategorija bolesnika koja pati zbog citomegalovirusa osobe su s narušenim imunim sustavom, a naročito osobe koje su primile presadak nekog organa ili koštane srži. Da im tijelo ne bi odbacilo presadeni organ, ove osobe primaju imunosupresivne lijekove, što ih izlaže zarazama. Viruse koji inficiraju takve bolesnike nazivamo oportunističkim virusima. Najčešći uzrok oportunističkih infekcija je, pogadate, citomegalovirus.

Rijeka je poznati transplantacijski centar i riječki urolozi dobro poznaju citomegalovirus kao čestu komplikaciju kod svojih bolesnika s presadenim bubrezima. Srećom, tim bolesnicima se može pomoći primjerenim protuvirusnim lijekovima koji sprječavaju virusnu replikaciju i širenje.

Citomegalovirus poznat je i imunolozima. Kod osoba koje su latentno inficirane, oko desetina ukupne imunološke memorije je posvećena isključivo ovom virusu, jer citomegalovirus i u stanju latencije



VERENA MEIER

konstantno angažira imune stanice i potiče njihovu replikaciju. Upravo ova izuzetna imunogenost citomegalovirusa je potaknula neke znanstvenike (pa i mene) na ideju da koristimo citomegalovirus u razvoju cjepiva. Doista, citomegalovirus se može genetski modifikirati. Iz njega se mogu ukloniti geni koje virus koristi da bi se replicirao, ali ostavi one koji mu trebaju da uspostavi latenciju. U takav se virus mogu unijeti antigeni daleko opasnijih virusa, poput virusa ebole ili HIV-a. Stoga se, uz dobar biomedicinski inženjering, iz citomegalovirusa može stvoriti moćno, ali prilično bezopasno cjepivo.

## Stanje latencije

U suradnji s kolegama iz Centra za proteomiku Medicinskog fakulteta u Rijeci, vođenim akademikom Stipanom Jonjićem i docenticom Majom Čokarić Brdovčak, nedavno smo testirali eksperimentalno citomegalovirusno cjepivo u koje smo unijeli gen proteina šiljka iz koronavirusa koji uzrokuje COVID-19. Kada smo ovim cjepivom imunizirali eksperimentalne životinje, primijetili smo nešto vrlo zanimljivo, čak i jedinstveno. Naime, poznato je da COVID cjepiva izazivaju jak imuni odgovor, protuvirusna protutijela i T limfocite koji nas štite, naročito

protiv teških oblika bolesti. Također je poznato da imunost protiv COVID-a prilično brzo opada i već nekoliko mjeseci nakon cijepljenja ili infekcije može doći do infekcija koje probijaju imunost obranu i uzrokuju simptome. Međutim, kod miševa koje smo imunizirali našim citomegalovirusnim cjepivom s proteinom šiljka, imunost je bila bolja od prirodne imunosti protiv COVID-a i nije vremenom jenjavala. Naprotiv, poboljšavala se je i rasla te su miševi održavali visoku imunost do duboko u starost.

Što se dogodilo? Citomegalovirus je ostao u stanju latencije u tijelu miševa i svako toliko stvarao male količine proteina šiljka, čime je uvijek iznova poticao imune stanice da

**Citomegalovirusna tehnologija se može primijeniti na praktično svaki ciljani virus, možda i na neke bakterije. Cjepivo protiv COVID-a već postoji, ali ne i cjepiva protiv brojnih tropskih virusa, poput virusa zapadnog Nila ili Chikungunya virusa**

reagiraju i stvaraju protutijela. Na ovaj je način već jedna doza cjepiva bila dovoljna, a dodatni busteri su višnji jer je latentni virus opetovano stvarao mikrobuster doze u tijelu domaćina, a imunost je s vremenom postajala sve jača i bolja. Bez obzira na vremensko razdoblje od cijepljenja do infekcije, naše cjepivo je tako sprječavalo virusno razmnažanje i štitiло eksperimentalne životinje čak i od blagih simptoma.

## Ohrabrujući rezultati

Svi ovi rezultati su ohrabrujući, ali uz oprez. Citomegalovirus može uzrokovati teške bolesti, pogotovo kod imunološki osjetljivih osoba ili u trudnoći. Latentni virus koji trajno mikrobusterira imunost mora biti siguran i za najosjetljivije osobe, jer je nemoguće predvidjeti kome će u nekome času zatrebati presađeni bubreg. Stoga je apsolutno nužno da se citomegalovirus koji se koristi kao nosač cjepiva ne može reaktivirati ni kod osoba koje primaju intenzivne imunosupresivne lijekove. Citomegalovirusno cjepivo mora biti sigurno i kod takvih osoba.

Zato već razvijamo vektore zasnovane na citomegalovirusnim varijantama koje se uopće ne mogu razmnažati u ljudskim stanicama. Prvi rezultati vrlo su ohrabrujući, ali još je puno posla pred nama. Trebamo potvrditi da je cjepivo sigurno u svim bitnim eksperimentalnim uvjetima i razviti procese za sigurnu proizvodnju, kako bi cjepivo mogli testirati na dobrovoljcima.

Ako utvrdimo da je naš koncept siguran, otvaraju se ogromne mogućnosti daljnjeg razvoja. Naime, citomegalovirusna tehnologija može se primijeniti na praktično svaki ciljani virus, možda i na neke bakterije. Cjepivo protiv COVID-a već postoji, ali ne i cjepiva protiv brojnih tropskih virusa, poput virusa zapadnog Nila ili Chikungunya virusa. Cjepiva koja se trenutno daju u tri doze bi mogla postati jedno-dozna, a time i jeftinija.

Suvremena medicina učinila je brojne iskorake, pogotovo u tehnologiji cjepiva. Cjepiva zasnovana na mRNA tehnologiji iznimno su učinkovita, a acelularna cjepiva bitno sigurnija od onih zasnovanih na umrtvljenim bakterijama. Ako potvrdimo njihovu sigurnost, cjepni vektori zasnovani na tehnološkoj citomegalovirusnoj platformi bi mogli nadmašiti sva postojeća rješenja u smislu trajnosti zaštitne imunosti. Doživotna imunost nakon jedne doze mogla bi postati ne samo stvarnost, nego i svakodnevnica.

## Antikitera

Starogrčko minijaturno analogno astronomsko računalo – i naša redovita kolumna s prikazom i komentarom najnovijih i najaktualnijih tehnoloških i inovacijskih događanja u svijetu iz pera uglednih znanstvenika.