



Prof. dr. sc. DRAGAN PRIMORAC ZA GLAS ISTRE

Ekskluzivno



OGROMAN ISKORAK U BORBI PROTIV KORONAVIRUSA

Poznat je način djelovanja SARS-CoV-2 na ljudsku stanicu!



Gotovo nevjerojatno zvuči, ali prema rezultatima objavljenima u znanstvenom časopisu Cell, SARS-CoV-2 putem svojih proteina ima mogućnost objediniti tri učinka - spriječiti sintezu proteina, spriječiti prekrajanje naše RNA, te zaustaviti stanični prijenos proteina ključnih za prepoznavanje virusa - što do sada nije primijećeno za niti jedan drugi poznati virus. Ovo je prvi put da vidimo da jedan virus istodobno koristi sve tri navedene strategije u napadu na ljudski organizam. Stoga će stvaranje lijekova protiv SARS-CoV-2 biti iznimno zahtjevno, jer bi jedan takav lijek morao blokirati sva tri učinka

RAZGOVARAO **Bojan ŽIŽOVIĆ**

Rad koji otkriva molekularni mehanizam djelovanja SARS-CoV-2 na ljudsku stanicu upravo je objavljen u jednom od vodećih znanstvenih časopisa Cell, a prikazani rezultati bit će ključni ne samo u razumijevanju molekularnog učinka virusnog napada nego i za kreiranje moguće terapije, započinje naš razgovor velikom viješću ugledni znanstvenik i liječnik prof. dr. sc. Dragan Primorac. On je član Znanstvenog savjeta Vlade, koji osim njega čine Alemka Markotić, Krunoslav Capak, Miroslav Radman, Igor Rudan, Gordana Lauc, Nenad Ban, Branko Kolarić i Zvonko Kusić. Primorac je od konca 2003. do 2009. bio ministar znanosti, obrazovanja i športa, a trenutno je predsjednik Odbora za međunarodne odnose Američke Akademije za forenzičke znanosti. Profesor je na američkim sveučilištima Penn State University i University of New Haven. Redoviti je profesor u trajnom zvanju na medicinskim fakultetima sveučilišta u Splitu, Osijeku i Rijeci. Također je profesor na Odjelu za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci. Suosnivač je Sveučilišnog odjela za forenzičke znanosti Sveučilišta u Splitu i predsjednik Upravnog vijeća Specijalne bolnice Sveta Katarina.

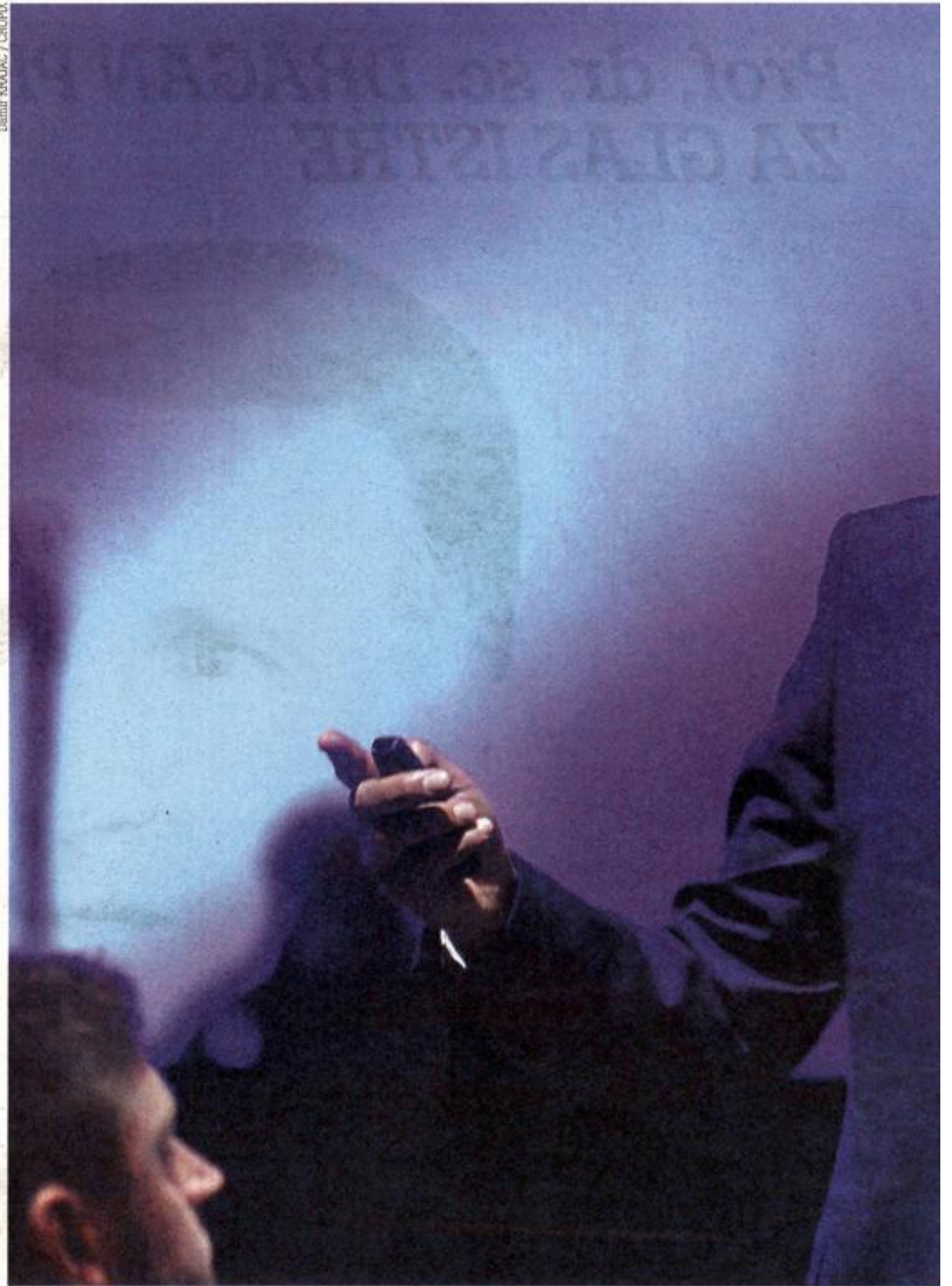
Prva linija obrane

- Od ranije znamo da nakon što virus "slomi" prvu liniju obrane koju predstavlja naša mukozna barijera, koja prekriva unutrašnjost usta i nosa, organizam aktivira sljedeću fazu imunskog odgovora, što uključuje proizvodnju iznimno važnih proteinskih spojeva poput interferona kojeg izlučuju stanice s ciljem kočenja razmnožavanja virusa blokiranjem prepisivanja virusne RNA u protein. Interferon je zbog svoga djelovanja dobio i ime jer zapravo interferira s procesom replikacije, to jest umnažanja virusa. Druga uloga interferona je slanje signala cijelom imunskom sustavu da je uljez ušao u naš organizam, što posljedično aktivira stanice imunskog sustava, prvenstveno prirodne stanice ubojice, ali i makrofage koji imaju posebnu ulogu u prezentaciji virusnog antigena cijelom imunskom sustavu, bez čega nema uspješne obrane. Interferon je samo jedan u nizu proteina u našem organizmu koji nastaje prepisivanjem poruke s gena,

točnije osnovne nasljedne supstancije ili DNA, nakon čega nastaje tzv. glasnička RNA koja se točno zadanim mehanizmima isijeca i spaja, prekraja kako bi se na tjelešcima zvanim ribosomi proizveo protein. Proteini su zapravo ključne molekule funkcioniranja stanica i, šire gledajući, bez njih nema života. Virusi putem svog mehanizma djelovanja napadaju našu RNA s ciljem onemogućavanja sinteze proteina. Tako npr. poliovirus inhibira proizvodnju staničnih proteina, cytomegalovirus sprječava stanični prijenos proteina ključnih za prepoznavanje virusa, čime virus ostaje "nevidljiv", dok npr. virus gripe sprječava prekrajanje/modifikaciju naše glasničke RNA, čime se onemogućuje nastanak ključnih proteina. SARS-CoV-2 proizvodi ukupno 27 proteina koji imaju ulogu u umnažanju virusa i njegovom sastavljanju, a u upravo objavljenom radu u časopisu Cell znanstvenici su do u detalje obrazložili interakciju SARS-CoV-2 proteina i ljudske RNA te su utvrdili da se čak 10 virusnih proteina veže na ljudske mRNA koje su ključne za proizvodnju proteina, ali i funkcioniranje imunskog sustava našeg organizma, pojašnjava Primorac.

- Po čemu je novi koronavirus specifičan u odnosu na sve ostale viruse?

- Gotovo nevjerojatno zvuči, ali prema spomenutim rezultatima objavljenima u Cellu, SARS-CoV-2 putem svojih proteina ima mogućnost objediniti sva tri gore navedena učinka - spriječiti sintezu proteina, spriječiti prekrajanje naše RNA, te zaustaviti stanični prijenos proteina ključnih za prepoznavanje virusa - što do sada nije primijećeno za niti jedan drugi poznati virus. Još preciznije, SARS-CoV-2 putem svog proteina NSP16 zaustavlja prekrajanje RNA, što je preduvjet za proizvodnju proteina, putem drugog proteina NSP1 direktno zaustavlja proizvodnju ljudskih proteina, a putem NSP8 i NSP9 sprječava prijenos/transport proteina kroz stanicu. Posebno značajan je učinak na interferon, naš ključni protein odgovoran za obranu od virusa, i to na razini njegove proizvodnje, ali i na njegovu funkciju. Zanimljivo je što se sva četiri virusna proteina proizvode odmah na početku infekcije, prije nego što se kreira dvostruki lanac SARS-CoV-2 RNA. Tim načinom virus izbjegava djelovanje ljudskog imunskog su-



stava koji se inače aktivira tek kad se proizvede virusna RNA s dvostrukim lancem.

Mjere iz 19. stoljeća

- Kakav je značaj tih rezultata u kreiranju potencijalnih lijekova?

- Ovo je prvi put da vidimo da jedan virus istodobno koristi sve tri gore navedene strategije u napadu na ljudski organizam. Stoga će stvaranje lijekova protiv SARS-CoV-2 biti iznimno zahtjevno, jer bi jedan takav lijek morao blokirati sva tri učinka, što je znatno kompleksnije od dosadašnjeg pristupa kreiranja antiviralne terapije.

- U posljednja dva dana u Hrvatskoj je povećan broj novoza-

raženih. Namjerno ne govorim o dramatičnom povećanju, jer o tome treba suditi struka. Je li, dakle, riječ o ozbiljnoj situaciji, valja li upaliti nekakav alarm, pritisnuti kakav crveni gumb?

- Dobro je da ste i vi, ali i epidemiolozi upozorili na tu činjenicu. Ukratko bih vas podsjetio na sjajnu knjigu iz 2004. godine "SARS: How a global epidemic was stopped" objavljenu neposredno nakon što je epidemija SARS-a - teškog akutnog respiratornog sindroma - pobijedena 2003. godine. Epidemija, koja je započela 16. studenog 2002. i trajala je cijelu 2003., a tek koncem 2004. nije bilo registriranih novih slučajeva, bila je uzrokovana „roda-

kom" SARS-CoV-2 virusa, točnije SARS-CoV virusom. To je bila prva epidemija nastala tijekom perioda globalizacije. No, ne zaboravimo, ta se epidemija nije pobijedila u to doba sofisticiranom medicinom, nekim čudnovatim lijekom ili cjepivom, već se pobijedila mjerama koje su se provodile još u 19. stoljeću, prvenstveno evidencijom i praćenjem oboljelih, ali i svih onih koji su s njima bili u kontaktu te mjerama izolacije i karantene. Navedene mjere snažno su zaustavile širenje infekcije i u konačnici epidemija je savladana. Važno je da smo svi svjesni naše goleme odgovornosti prema sebi i prema drugima. Ne dvojim da će takvo ponašanje doprinijeti zaustavljanju pandemije izazvanom SARS-CoV-2 virusom.

- Imamo dijelove Hrvatske u kojima je broj novozastraženih konstantno velik. Ispada kao da virusu pašu određena područja poput Splitsko-dalmatinske županije ili Grada Zagreba. U Italiji je to na proljeće bila Lombardija. Kako to tumačite?

- Svjetske statistike pokazuju, a WHO je potvrdio da su mjesta većih ekonomskih aktivnosti, tranzitni centri i gradovi zapravo mjesta gdje je veći broj inficiranih. Nažalost, to su i najčešća mjesta gdje se infekcija „unosila izvana“, a tu se prvenstveno misli na turiste ili osobe koje zbog drugih razloga ulaze u zemlju.

- Istra se s druge strane barem zasad može pohvaliti malim brojkama, svega 0,3 posto testiranih

Nada za oboljele od osteoartritisa

- Nedavno ste u prestižnom znanstvenom časopisu Genes objavili veliki pregledni članak o liječenju osteoartritisa, jedne od najzastupljenijih bolesti današnjice. Posebno ste istaknuli uspjeh znanstvenika Specijalne bolnice Sv. Katarina u liječenju osteoartritisa tzv. mezenhimalnim matičnim stanicama.

- Liječenje osteoartritisa dugo se vremena temeljilo isključivo na liječenju boli i u najtežim slučajevima ugradnji totalne endoproteze. Nove spoznaje, posebice iz polja tkivnog inženjeringa i regenerativne medicine, daju nadu oboljelima od osteoartritisa, a od posebnog su interesa istraživanja vezana uz učinak mezenhimalnih stromalnih/matičnih stanica - MSC. Zbog specifičnih svojstava MSC, koja se očituju na mjestu ozljede - angiogenetski, antiapoptotični, protuupalni, imunomodulatorni učinci - a sve putem lučenja bioaktivnih faktora, potiče se učinak cijeljenja ili regeneracije oštećenog tkiva. To smo utvrdili i indirektnim mjerenjem razine ključnih molekula hrskavice u oboljelih od osteoartritisa. Osim toga, naše zadnje studije su potvrdile da je u 85 posto pacijenata koji boluju od osteoartritisa nakon terapije mezenhimalnim stromalnim/matičnim stanicama došlo do značajnog poboljšanja kliničkog statusa u odnosu na klinički status pacijenta prije početka liječenja.



je pozitivno. Nije li čudno da Istra ima tako mali broj novozaraženih, a imala je iznenađujuće dobru turističku sezonu, što podrazumijeva veliku fluktuaciju ljudi?

- Kad sam slično pitanje postavio kolegama epidemiolozima iz Istre, istaknuli su nekoliko ključnih elemenata koji su doveli do tako dobrih rezultata. Prvo, sjajnoj suradnji koju imaju s građanima Istre, koji se u cijelosti pridržavaju svih mjera. Drugo, ističu da su još u lipnju donesene mjere obveznog nošenja maski u zatvorenim prostorima. I treće, ni jedan se događaj koji okuplja veći broj ljudi ne može održati bez suglasnosti Stožera koji određuje epidemiološke uvijete. Već dulji vremenski period u Istri broj osoba na svadbama je ograničen na 60-ak ljudi, itd. Osim toga, vidim da je Istra i vrlo učinkovita u rapidnoj izolaciji kontakata oboljele osobe. Ovakvim pristupom virusu se uistinu onemogućuje slobodna cirkulacija, iako zbog velikih dnevnih migracija u Istri oprez mora biti konstantan.

Lakši prijenos

- Zašto se na nekim područjima dogodila velika smrtnost od bolesti Covid-19, primjerice u spomenutoj Lombardiji? Spominju se različiti tipovi, sojevi virusa. Je li u tome ključ?

- Italija je zapravo bila prva država koja se suočila s pandemijom, a nažalost u tom periodu postojala su minimalna znanja

“ SARS-CoV-2 proizvodi ukupno 27 proteina koji imaju ulogu u umnažanju virusa i njegovom sastavljanju, a u upravo objavljenom radu u časopisu *Cell* znanstvenici su do u detalje obrazložili interakciju SARS-CoV-2 proteina i ljudske RNA te su utvrdili da se čak 10 virusnih proteina veže na ljudske mRNA koje su ključne za proizvodnju proteina, ali i funkcioniranje imunskog sustava našeg organizma

vezana uz SARS-CoV-2 virus. U takvom jednom konfuznom stanju nisu bili postavljeni jasni kriteriji prioriteta liječenja, testiranja, nošenja maski. U prvim mjesecima regije koje su najviše stradale od pandemije testirale su samo teško oboljele ne shvaćajući da su okruženi velikim brojem inficiranih s minimalnim simptomima ili bez simptoma. S njima se jednostavno nitko nije bavio, a oni su kao glavni izvor infekcije bili u stalnom dodiru s vulnerabilnim dijelom populacije, posebice starijim osobama. Italiji je dodatan problem i taj što je s 23 posto građana starijih od 65 godina zapravo druga najstarija populacija na svijetu, odmah iza Japana. Onda se dogodio trenutak kad je broj starijih osoba zaraženih sa SARS-CoV-2 postao velik, krenuli su ozbiljni problemi. Podaci talijanskog Nacionalnog instituta za zdravlje govore da je 85,6 posto svih umrlih bilo starije od 70 godina. Osim toga, utjecaj centralne vlade u Italiji je ograničen tako da su pojedine regije Italije samostalno donosile odluke u borbi protiv pandemije i nije postojao osmišljen pristup na razini države. Tek kad se cijela država sustavno uključila sa snažnim protuepidemijskim mjerama, stanje se počelo stabilizirati.

- Zna li se što nas čeka s hladnijim danima, posebice s pojavom gripe, hoće li se virus ubrzano širiti i može li naš zdravstveni sustav u tom slučaju izdržati pritisak? U Sloveniji, recimo, je situ-

acija, kako pišu tamošnji mediji, ozbiljna. Ne pucaju po šavovima, ali ne isključuju takav scenarij.

- Gripa i druge respiratorne bolesti mogu se lakše raširiti zimi, prvenstveno zato što se ljudi okupljaju u zatvorenom okruženju pa je zbog toga prijenos lakši. S druge strane, u zemljama južne hemisfere upravo završava period zime, a broj osoba koje su oboljele od sezonske gripe rekordno je nizak. Razlog za to je jednostavan - zbog prevencije širenja SARS-CoV-2 uvedene su brojne preventivne mjere koje istodobno sprječavaju širenje Covida-19, ali i gripe. Međutim, opreza nikada dovoljno.

- Kakve su vaše preporuke? Kažete da, osim što se valja pridržavati propisanih mjera, treba jačati prirodni imunitet, povećati unos vitamina D, spavati, vježbati...

- Uistinu je golema snaga našeg imunskog sustava. Pogotovo ako mu u tome pomognemo. Dnevno udahnemo od sto tisuća do milijun mikroorganizama i vrlo rijetko poboljšavamo. Slično je i sa SARS-CoV-2 kojeg u gotovo 95 posto slučajeva naš imunski sustav pobjeđuje. Ako prva linija obrane, prirodna ili anatomska barijera funkcionira, uspješno se može zaustaviti ili usporiti ulazak virusa u stanicu čime se učinkovito blokira nastanak infekcije. Naj snažnija

nosu na osobe koje imaju normalnu razinu tog vitamina. Dakako, uz sve navedeno nikako ne smijemo zaboraviti znanstvene činjenice koje govore u prilog važnosti životnog stila, tjelesne vježbe, uravnotežene prehrane, kontrole stresa, dovoljno sna u podizanju našeg imunskog sustava. Brojne studije ističu da su osobe koje manje spavaju sklonije razvoju infekcija te da se osobe koje boluju od neke infekcije brže oporavljaju nakon kvalitetnog spavanja. Kolege s Mayo Clinica ovaj učinak prepisuju povećanoj produkciji "zaštitnih" citokina tijekom spavanja. Neke druge studije su utvrdile da nedostatak spavanja dovodi do smanjenje produkcije stanica važnih kako za stanični tako i za humoralni imunitet. Stoga, ulažimo dodatne napore kako bi naš imunski sustav optimizirali pred dolazak hladnih dana.

Idemo dalje

- Velika je navala na cjepivo protiv gripe. Ispada da je bila potrebna pandemija koronavirusa da bi ljudi osvijestili korisnost cijepljenja. Smatrate li da će veliki interes vladati i kad se pojavi cjepivo protiv koronavirusa?

- Što se tiče cjepiva protiv SARS-CoV-2, ključno je da se znanstvenim metodama utvrdi da je cjepivo sigurno za korištenje te da je

“ Vidim da je Istra vrlo učinkovita i u rapidnoj izolaciji kontakata oboljele osobe. Ovakvim pristupom virusu se uistinu onemogućuje slobodna cirkulacija, iako zbog velikih dnevnih migracija u Istri oprez mora biti konstantan

prirodna barijera vezana uz dišni sustav je nosna sluznica čije stanice imaju trepetiljke na površini, a ključna im je uloga vlaženje zraka i odstranjivanje čestica i organizama obloženih sluzi, čime se prevencija invazija donjeg dišnog sustava. Sluz, pak, s druge strane ima golemi značaj u prevenciji respiratornih infekcija, jer sadrži niz antimikrobnih tvari poput lizozima te protutijela kao što je IgA. U sluz se luče i posebni glikoproteini koji se nazivaju mucini, a koji svojom vrlo opsežnom i raznolikom glikozilacijom imitiraju izgled receptora na našim stanicama i tako "varaju" viruse koji se umjesto na stanice vežu na mucine i zajedno sa sluzi bivaju izbačeni iz našeg respiratornog trakta. Iz svega je jasno da osnažen imunski sustav predstavlja ključ u prevenciji svih respiratornih bolesti, pa tako i Covida-19. Vitamin D je važan čimbenik u modulaciji urođene, ali i stečene, adaptivne ili specifične imunosti, a niz studija su nedvojbeno pokazale da su pacijenti s nižim razinama vitamina D podložniji infekcijama. Jedna od njih objavljena u *British Medical Journalu* je pokazala na više od 10.000 ispitanika da vitamin D ima zaštitnu ulogu glede respiratornih infekcija. I *Journal of American Medical Association* je upravo objavio rad znanstvenika iz Chicaga u kojem su tijekom retrospektivne studije pokazali da osobe s nedostatkom vitamina D imaju veći rizik poboljšavanja od Covida-19 u od-

njegov učinak na podizanju humoralnog i staničnog imuniteta zadovoljavajući.

- Zna li se do kada bi ovaj koronavirus mogao ostati u populaciji?

- 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. Moguće je i da će virus nestati iz ljudske populacije, ali će se i dalje sporadično pojavljivati u određenim dijelovima svijeta kako to upravo čine 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 završni scenarij, svijet i Hrvatska idu dalje. S dolaskom jeseni i hladnijih dana nesumnjivo stižu i uzročnici drugih respiratornih infekcija te treba biti spreman.

- Posvuda u Europi ponovno se pooštravaju mjere. Neke zemlje zatvaraju ugostiteljske objekte, teretane, frizerske salone... Je li i kod nas moguć takav scenarij?

- Budemo li slijedili na znanosti utemeljene podatke, striktno se držali stručnih preporuka, uvjeren sam da će Hrvatska kontrolirati ovu pandemiju i izbjeći scenarij koji ste spomenuli.