CENTAR ZA PROTEOMIKU MEDICINSKOG FAKULTETA U RIJECI NA KORAK OD SENZACIONALNOG OTKRIĆA

RIJEČKI ZNANSTVENICI doskočili opasnom virusu

Citomegalovirus iz grupe herpesvirusa uzročnik je prirođenih anomalija, dok može biti kobna infekcija za oboljele od AIDS-a, zloćudnih bolesti i za transplantirane pacijente. Tim prof. Stipana Jonjića došao je do novih spoznaja u borbi protiv virusa

Andrej PETRAK, snimio Petar FABIJAN

Novorođenčad, transplantirani pacijenti i oboljeli od AIDS-a, već u bliskoj budućnosti mogli bi biti zaštićeniji od infekcija čiji je uzročnik opasni citomegalovirus, jedan od herpesvirusa koji se prenosi izravnim kontaktom. Naime, istraživački tim prof. dr. sc. Stipana Jonjića iz Centra za proteomiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci došao je do otkrića s kojima otvaraju posve nove mogućnosti u borbi protiv virusnih infekcija.

Iako široj populaciji uglavnom nepoznat, citomegalovirus je glavni uzročnik prirođenih anomalija te glavna oportunistička infekcija kod oboljelih od AIDS-a i transplantiranih pacijenata. Unatoč brojnim nastojanjima, učinkovito cjepivo, kao ni adekvatna terapije zasad ne postoje. Pronalaženje učinkovitog cjepiva za citomegalovirus izuzetno je važno za novorođenčad – prirođena infekcija ovim virusom najčešći je uzročnik mentalne retardacije i oštećenja sluha!

– U slučaju infekcije majke za trudnoće ili, pak, reaktivacije virusa, moguća je infekcija ploda što može dovesti do ozbiljnih oštećenja, a riječ je najčešće o mentalnoj retardaciji i gluhoći. Upravo je to razlog zašto je krovna svjetska institucija, Američki institut za zdravlje, proglasio proizvodnju, odnosno kreiranje cjepiva za citomegalovirus prioritetom za 21. stoljeće. Naime, zaključili su da citomegalovirusna prirođena infekcija ima tako značajan utjecaj na kvalitetu života i troškove u zdravstvu, da je razvijanje učinkovitog cjepiva za borbu protiv ovog problema ocijenjeno najvećim prioritetom – kaže Irena Slavuljica koja je sa svojom ekipom istražila novi pristup u kreiranju živih atenuiranih virusnih cjepiva.

Rezultati njihova značajnog otkrića objavljeni su u prestižnom znanstvenom časopisu The Journal of Clinical Investigation.

Novi pristup

Citomegalovirusom inficirano je 40 do 90 posto populacije u pojedinoj zemlji, što uglavnom ovisi o ekonomskom standardu države. Iako virus ostaje trajno u organizmu, najčešće ne izaziva veće probleme kod ljudi dobrog zdravlja.

– Infekcija obično prolazi bez simptoma ili se očituje kao sindrom mononukleoze ili flu like sindrom. Međutim, kad padne imunitet, primjerice kod bolesnika s transplantiranim organima, oboljelih od AIDS-a, bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju ili imaju maligne bolesti, virus opasno ugrožava njihovo zdravlje. Štoviše, virus je smrtonosan – napominje Slavuljica.

Dodajući kako su uspjeli stvoriti rekombinantni virus na modelu miša, Slavuljica navodi da su pritom koristili potpuno novi pristup jer su u cjepivo ugradili gen za kodiranje proteina koje prepoznaju stanice imunološkog sustava.

– Virus i posljedično inficiranu stanicu u tijelu učinili smo vidljivom imunološkom sustavu. Time smo zaobišli sve mehanizme koje virus ima za izmicanje kontroli. Osim što smo virus na taj način učinili osjetljivim na mehanizme imunološkog nadzora, rekombinantni virus istovremeno stimulira dugotrajnu i snažnu imunost, odnosno zaštitu od citomegalovirusa – objašnjava otkriće Slavuljica, dodajući da je rad nastao u suradnji s grupom Martina Messerlea u Hannoveru.

Entuzijazmom i predanim radom do rezultata – Irena Slavuljica i Marina Babić Čač

Stipan Jonjić dugo se bavi proučavanjem citomegalovirusne infekcije

INFEKCIJA

Citomegalovirusom inficirano je 40 do 90 posto populacije u pojedinoj zemlji

Pametan virus

Budući da se citomegalovirus dugo tijekom evolucije razvijao zajedno sa svojim domaćinom, s vremenom je »pronašao« mehanizme zaobilaženja imunološkog odgovora, što mu je omogućilo preživljavanje u organizmu.

– Citomegalovirus, jednom kad se inficiramo njime, ostaje cijeli život u organizmu, a mi smo istraživali upravo mehanizme kojima zaobilazi imunološki odgovor. Uspjeli smo, da tako kažem, biti pametniji od virusa i pronaći način da konstruiramo virus koji neće moći izbjeći imunološki nadzor. U virus smo ubacili gan za aktivirajući receptor, što je omogućilo generiranje imunološkog odgovora – pojašnjava Slavuljica.

– Oboljeli od AIDS-a i transplantirani pacijenti su skupine koje najteže kontroliraju virus te kod njih citomegalovirus može izazvati tešku bolest. S druge strane, naš rekombinantni virus snažno potiče imunološki odgovor i na taj način omogućuje zaštitu pri ponovnom kontaktu, što je zapravo i cijela poanta preventivnog cijepljenja – dodaje Slavuljica.

Iako je riječ o pretkliničkim istraživanju, u kojem su korištene životinje, rezultati su ohrabrujući – ukazuju da bi se u budućnosti mogla kreirati slična cjepiva koja će zaštititi ljude, ali i životinje.

Mišji model

– Citomegalovirs je specifičan za vrstu, što znači da humanim tipom virusa može biti zaražen samo čovjek, a mišjim samo miš. Većina današnjih istraživanja citomegalovirsua zapravo se temelji na animalnim modelima, a mišji model koji smo mi koristili, možda je i najčešće korišten. Naše je cjepivo eksperimentalno i ne može se primijeniti kod ljudi, ali pokazali smo princip koji funkcionira sigurno i učinkovito u miša. Postoji velika homologija između humanog i mišjeg virusa i zato se istraživanja i rade na životinjama. Na temelju ovog principa, neka druga istraživačka grupa može krenuti s primatima, a poslije možda i na humanom modelu. Nadamo se da će se u budućnosti sličan rekombinantni virus moći konstruirati i za humani virus te zatim primijeniti u kliničkoj praksi – kaže Slavuljica.

Iako u Centru za proteomiku nemaju uvjete za bavljenje humanim cjepivom i virusima, grupa Stipana Jonjića nastavila je istraživati mogućnosti da njihov rekombinantni virus pruži zaštitu i za neke druge infekcije.

– U virus ćemo ugraditi gene drugih relevantnih bakterijskih i virusnih patogena, poput influence, HIV-a i hepatitisa, pa testirati hoće li naš rekombinantni virus pružiti učinkovitu i sigurnu zaštitu od tih patogena – kaže Slavuljica.

'83.
GODINE OTKRIVEN »missing -self« mehanizam

Riječki znanstvenici pokušavaju pronaći cjepivo protiv citomegalovirusa koje zasad ne postoji

Inficirane stanice

U grupi prof. Jonjića radi i Marina Babić Čač koja je s grupom suradnika u cijenjenom časopisu The Journal of Experimental Medicine pokazala dosad nepoznat mehanizam virusnog izmicanja imunološkom nadzoru putem prirodnoubilačkih, odnosno NK-stanica. Riječ je o stanicama koje su ključne u ranom imunološkom odgovoru na tumore i virusne infekcije, a jedan od važnih mehanizama, kojim one obavljaju svoju dužnost je »missing-self« prepoznavanje. Rad Babić Čač i suradnika po prvi je put prikazao relevantnu biološku ulogu »missing-self« mehanizma, i to »in vivo«, koristeći model miša.

– »Missing-self« mehanizam je otkriven 1983. godine na tumorskom modelu, pa smo mi zapravo prvi koji smo pokazali da je takvo prepoznavanje biološki relevantno i kod virusnih infekcija. Otkrili smo potpuno nov mehanizam kojim citomegalovirus kompromitira »missing-self« prepoznavanje inficiranih stanica od strane NK-stanica. Naime, NK-stanice trebale bi prepoznati i ubiti inficirane stanice, međutim to se ne događa. Nas je, naravno, zaintrigiralo zašto, tako da smo u radu identificirali protein, koji citomegalovirus kodira kako bi na taj način spriječio imunološki odgovor – objašnjava Babić Čač, dodajući kako je cijeli rad rezultat suradnje s grupom prof. Silvije Vidal sa Sveučilišta McGill u Kanadi.

Znanstveni guru

Prirodnoubilačke stanice danas su u žarištu interesa brojnih znanstvenika zbog njihove moguće primjene u staničnoj terapiji. Objavljeni radovi grupe prof. Jonjića plod su njihova dugogodišnjeg istraživanja imunološkog nadzora herpesvirusa i virusnih mehanizama za izmicanje imunološkoj kontroli. Slavuljica i Babić Čač ističu kako je Centar za proteomiku praktički jedino mjesto u Hrvatskoj u kojem su mogle obaviti svoja istraživanja, zahvaljujući prije svega predanom radu i entuzijazmu Stipana Jonjića i njegovih suradnika.

POTPORA

Rezultati otkrića objavljeni su u znanstvenom časopisu The Journal of Clinical Investigation

– Prof. Jonjić dugi niz godina bavi se proučavanjem patogeneze citomegalovirusne infekcije i mehanizama kojima virus zaobilazi imunološki odgovor. Zahvaljujući njegovim brojnim projektima, osigurana su financijska sredstva za naš rad. S druge strane, moramo zahvaliti i prof. Astrid Krmpotić koja je nam je kao mentorica i jednoj i drugoj puno pomogla. Astrid Krmpotić naš je »in vivo« guru i prava osoba kojoj se možemo obratiti za pomoć. Znanje i iskustvo profesora Jonjića i Krmpotić na koncu nam je omogućilo da i publiciramo svoje radove – zaključuju Slavuljica i Babić Čač.

JEDAN OD NAJPERSPEKTIVNIJIH BIOMEDICINSKIH PROJEKATA

Centar za proteomiku osnovan je 2006. godine u sklopu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Osnovna aktivnost Centra je razvoj, proizvodnja te karakterizacija monoklonskih protutijela koja imaju ključnu ulogu u temeljnim biomedicinskim istraživanjima, kao i u razvoju lijekova i biotehnoloških produkata.

Ideju o osnutku Centra inicirali su u Svjetskoj banci 2002. godine u čijem je izvješću istaknut projekt Centra za proteomiku kao jedan od tri perspektivna projekta koje bi Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa trebalo podržati u aplikaciji za kreditna sredstva. Sveučilište u Rijeci je Medicinskom fakultetu dodijelilo značajna financijska sredstva za izgradnju zgrade Centra za proteomiku koja je dovršena u ljeto 2003. Programom JEZGRA Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa, namijenjenim za stvaranje jezgri biotehnološkog razvoja na pojedinim institucijama, kupljena je kapitalna oprema te laboratorijski namještaj. Od početka rada, Centar za proteomiku je uspostavio više od dvadeset znanstvenih projekata visoke razine u partnerstvu s prestižnim istraživačkim institutima, fakultetima te biotehnološkim malim i srednjim poduzećima na području regije, jugoistočne Europe, Europske unije te SAD-a. Ti se projekti većinom temelje na proizvodnji i karakterizaciji monoklonskih protutijela u znanstvene svrhe. Također, u većini slučajeva, reagencije stvorene u Centru za proteomiku imaju bitnu ulogu u raznim otkrićima te rezultiraju zajedničkim publikacijama u vodećim znanstvenim časopisima.

Centar trenutno ima na raspolaganju nekoliko stotina hibridomskih linija koja luče protutijela na razne virusne i stanične proteine. Voditelj Centra je prof. dr. Stipan Jonjić, koji je ujedno i pročelnik Zavoda za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci. U Centru trenutno radi trinaest djelatnika, od kojih je većina zaposlena na projektima financiranim od strane Europske komisije, Nacionalnih instituta za zdravlje SAD-a (NIH) te Nacionalne zaklade za znanost Republike Hrvatske.

Centar za proteomiku osnovan je 2006. godine

PODRŠKA SVJETSKIH ZNANSTVENIKA

U komentaru na rad Slavuljice i suradnika u istom broju časopisa, poznati virusolog i vakcinolog dr. Mark Schleiss istaknuo je da »uspješna konstrukcija sigurnog i vrlo učinkovitog živog rekombinantnog virusa u relevantnom animalnom modelu citomegalovirusne infekcije, otvara vrata za klinička istraživanja na planu produkcije sigurnijeg i efikasnijeg cjepiva na humani citomegalovirus«. Slavuljica napominje kako je cijeloj grupi izuzetno drago da je takav vrhunski stručnjak komentirao njihov rad kao veliki iskorak i nešto što bi stvarno moglo otvoriti vrata kliničkim istraživanjima.

– Kad smo pripremali rad doslovno sam iščitavala rad za radom Marka Schleissa, a na koncu je ispalo da on ne samo da zna moje ime, već nas je i dosta nahvalio. Čak je napravio i sličice uz tekst. Stvarno je jako, jako dobar osjećaj kada netko tko je takva faca hvali naš rad i prepozna ga kao nešto očito relevantno i kvalitetno – kaže Slavuljica.