

## **O pojavi novih varijanti virusa SARS-CoV-2 i prilagodbi cjepiva protiv bolesti COVID-19**

- *Iz iskustva s virusom gripe znamo da proces prilagodbe virusa nikada ne prestaje. Omikron varijanta još je jedan podsjetnik na važnost ubrzanja provedbe cijepljenja da se zaustavi daljnje širenje i mutacije SARS-CoV-2.*
- *Od iznimne je važnosti da sve osobe cijepljene protiv COVID-19 prime i treću, tzv. booster dozu cjepiva a oni koji još nisu cijepljeni trebaju čim prije doći na cijepljenje.*
- *mRNA cjepiva koriste se već više godina i smatraju se sigurnim formatom cjepiva.*

Nova varijanta SARS-CoV-2, Omikron, ima oko 60 mutacija, s 32 mutacije samo na proteinu šiljka. Za razliku od omirkona Delta varijanta ima ukupno 30 mutacija. Veći broj mutacija u varijanti Omikron može značiti da je lakše prenosiv i/ili bolji u izbjegavanju imunološke zaštite. Iako je ovaj velik broj mutacija u varijanti Omikron iznenađujući, pojava još jedne varijante SARS-CoV-2 nije neočekivana.

Kroz prirodnu selekciju, slučajne mutacije akumuliraju se u bilo kojem virusu. Ovaj proces se ubrzava u RNA virusima, uključujući SARS-CoV-2. Dakle, ako i kada skup mutacija nekoj varijanti pruži prednost u preživljavanju u odnosu na njezine prethodnike, varijanta će nadmašiti sve ostale postojeće varijante virusa.

Jedno od mogućih objašnjenja za pojavu virusnih varijanti s višestrukim mutacijama je produljena infekcija kod pacijenta čiji je imunološki sustav narušen/suprimiran – to je situacija koja može dovesti do brze evolucije virusa. Istraživači su pretpostavili da su neke od ranijih varijanti SARS-CoV-2, kao što je alfa varijanta, mogle potjecati od necijepljenog zaraženog pacijenta kod kojeg je infekcija bila produljena i za više tjedana upravo zbog narušenog imunološkog sustava.

Omikron varijanta ima neke mutacije zajedničke s Delta varijantom, ali posjeduje i druge posve drugačije mutacije. Pretpostavimo da ju kombinacija svih mutacija čini ili prenosivijom ili uspješnijom u imunološkoj evaziji od Delta varijante. U

tom slučaju ova bi varijanta mogla zavladati epidemiološkom COVID-19 kartom svijeta. Međutim, moguće je i da bi neobično velik broj mutacija mogao biti štetan za virus i učiniti ga nestabilnim.

Iz iskustva s virusom gripe znamo da proces prilagodbe virusa nikada ne prestaje. Niže stope cijepljenja među mnogim zemljama znače da još uvijek postoji mnogo osjetljivih domaćina za virus i da će on nastaviti kružiti i mutirati sve dok se ima gdje širiti. Pojava Omikron varijante još je jedan podsjetnik na važnost ubrzanja provedbe cijepljenja kako bi se zaustavilo daljnje širenje i mutacije SARS-CoV-2. Dapače, od iznimne je važnosti da sve osobe cijepljene protiv COVID-19 prime i treću, tzv. *booster* dozu cjepiva a oni koji još nisu cijepljeni trebaju se čim prije odazvati i doći na cijepljenje.

Glavno je pitanje je li se virus dovoljno promijenio da ga antitijela stvorena originalnim cjepivom više ne mogu prepoznati i pružati zaštitu od te nove varijante. Koronavirusi koriste šiljaste proteine da se vežu na ACE-2 receptore na površini ljudskih stanica i inficiraju ih. Sva mRNA cjepiva protiv COVID-19 djeluju tako da daju upute u obliku mRNA koje usmjeravaju stanice da naprave bezopasnu verziju šiljastog proteina. Ovaj šiljasti protein zatim potiče ljudsko tijelo da proizvodi antitijela. Ako je osoba bila izložena koronavirusu, ta se antitijela vežu na šiljasti protein koronavirusa i tako ometaju njegovu sposobnost da inficira stanice te osobe.

Omikron varijanta sadrži novi uzorak mutacija na svom šiljastom proteinu. Ove promjene mogle bi poremetiti sposobnost nekih, ali vjerojatno ne svih, antitijela induciranih trenutnim cjepivima da se vežu na šiljasti protein. Ako se to dogodi, cjepiva bi mogla biti manje učinkovita u sprječavanju zaražavanja i prenošenju varijante Omikron.

Postojeća mRNA cjepiva, poput onih koje proizvode Moderna ili Pfizer, kodiraju za šiljak protein iz izvornog soja koronavirusa. Protein šiljka tvori izbočine na vanjskoj strani virusa SARS-CoV-2 i pomaže virusu da uđe u stanicu. U novom ili ažuriranom cjepivu, upute za mRNA bi kodirale protein šiljka za Omikron.

Zamjenom genetskog koda za stvaranje proteina šiljka za ovaj iz ove nove varijante, novim bi se cjepivom potaknulo stvaranje antitijela koja se učinkovitije vežu za Omikron i koja ga učinkovitije sprječavaju da inficira stanice.

Da bi se napravilo ažurirano mRNA cjepivo, potrebna su dva sastojka: genetski slijed šiljastog proteina iz nove varijante i DNK predložak koji bi se koristio za

izgradnju mRNA. Potrebno je samo tri dana za generiranje kôda potrebnog za izradu novog mRNA cjepiva. Potom bi trebalo oko tjedan dana da se proizvedu dovoljne doze mRNA cjepiva za testiranje u laboratoriju i još šest tjedana za izvođenje prekliničkih testova kako bi se utvrdilo da novo cjepivo funkcionira kako treba.

Dakle, u roku od 52 dana, znanstvenici bi mogli imati ažurirano mRNA cjepivo spremno za početak proizvodnje doza za kliničko ispitivanje na ljudima. To bi ispitivanje vjerojatno zahtijevalo još najmanje nekoliko tjedana za ukupno oko 100 dana za ažuriranje i testiranje novog cjepiva.

Dok to ispitivanje traje, proizvođači bi paralelno mogli početi prilagođavati svoj trenutni proces na izradu novog cjepiva. U idealnom slučaju, nakon dovršetka kliničkog ispitivanja i ako cjepivo dobije odobrenje, proizvodnja novog cjepiva bi mogla odmah početi.

Trenutno nije definirano koliko bi kliničkih podataka bilo potrebno za dobivanje odobrenja za prilagođeno/ažurirano cjepivo protiv COVID-19. Međutim, svi sastojci bi bili isti u novom cjepivu kao što su i u postojećem. Jedina razlika bi bila nekoliko redaka genetskog koda koji bi promijenili oblik šiljastog proteina. Sa sigurnosne perspektive, ažurirano/prilagođeno cjepivo u biti je identično s već testiranim cjepivima. Zbog ovih sličnosti, kliničko testiranje možda neće trebati biti tako opsežno kao ono što je bilo potrebno za prvu generaciju cjepiva protiv COVID-19.

U najmanju ruku, klinička ispitivanja za ažurirana/prilagođena cjepiva vjerojatno bi zahtijevala sigurnosne provjere i potvrdu da to novo cjepivo inducira razine antitijela na razini odgovora izvornog cjepiva na izvorne sojeve. Ako bi to bilo moguće, onda bi istraživači uključili samo stotine, a ne desetke tisuća ljudi, kako bi dobili potrebne kliničke podatke.

Tvrdnje kako kod mRNA cjepiva postoji mogućnost da se mRNA „ugradi“ u ljudski genom pomoću postojećih mehanizama u našim stanicama, koji uključuju proteine kod kojih je zabilježena aktivnost reverzne transkripcije, odnosno prepisivanja mRNA u DNA koja se potom može „ugraditi“ u DNA u jezgri stanice, su insinacije za koje u literaturi nema nikakvih relevantnih dokaza. Isto vrijedi i za tvrdnje kako su mRNA cjepiva namjerno dizajnirana kako bi mRNA iz cjepiva izbjegla sve zaštitne mehanizme naše stanice te izazvala pojavu zloćudnih i nasljednih bolesti. Tu je važno napomenuti da se sigurnost mRNA cjepiva ispituje već godinama te da su zahtjevi za sigurnost suvremenih profilaktičkih cjepiva

iznimno strogi. Budući da proces proizvodnje mRNA ne zahtijeva toksične kemikalije ili stanične kulture koje bi mogle biti kontaminirane, proizvodnja mRNA izbjegava uobičajene rizike povezane s drugim cjepivima koja sadržavaju žive viruse, virusne vektore, inaktivirane viruse i dijelove proteina virusa.

Kod osoba koje su cijepljene mRNA cjepivima, čak i kada bi postojali teoretski rizici infekcije ili integracije vektora u DNK stanice domaćina, oni ne izazivaju zabrinutost te se, slijedom svega navedenog, mRNA cjepiva smatraju sigurnim formatom cjepiva pa čak i lijekova budućnosti.

Korištenje mRNA tehnologije otvara široke mogućnosti za prevenciju ali i liječenje raznih bolesti. U svakom slučaju, uz mRNA tehnologiju imamo potencijal za prevenciju bolesti – što unaprjeđuje ljudsko zdravlje i podiže kvalitetu života svih ljudi diljem svijeta.

Važno je napomenuti da je jedna od prethodnih varijanti, B.1.351, iz listopada 2020. bila otporna na tada aktualna cjepiva te se smatralo potrebnim prilagoditi postojeća mRNA cjepiva. Proizvođači su brzo odgovorili na potencijalnu prijetnju tako što su razvili ažurirano mRNA cjepivo koje odgovara toj varijanti i provedena se klinička ispitivanja kako bi novo cjepivo bilo testirano. Na sreću, ova varijanta nije postala dominantna, ali da jest, proizvođači cjepiva bili bi spremni učiniti dostupnim i to ažurirano cjepivo.

Vrlo je vjerojatno da varijanta Omikron nije posljednja koja će nas zabrinjavati i moguće je da će se pojaviti još varijanti SARS-CoV-2.

Kako se SARS-CoV-2 nastavlja širiti među ljudima, prirodna selekcija i prilagodba rezultirat će nastankom više varijanti koje bi vjerojatno mogle biti prenosivije od Delte. Ako se pokaže potreba da Omikron, ili bilo koja buduća varijanta, zahtijeva novo cjepivo, proizvođači su već izvršili „generalne probe“ i očekuje se da su spremni odgovoriti na izazov.

Konačno, još uvijek postoji značajan broj ljudi koji su pod visokim rizikom od COVID-19, uključujući djecu. Ukupno je do prosinca 2021. godine potpuno cijepljeno samo 0,6% djece mlađe od 15 godina, te 19,92% osoba od 15 do 19 godina. Do danas je prijavljeno 61.947 slučajeva bolesti COVID-19 kod djece mlađe od 15 godina te 39.036 slučajeva bolesti COVID-19 ukupno kod osoba u dobi 15 do 19 godina. Te dvije populacije čine 16 % od ukupno zabilježenih slučajeva u Hrvatskoj. Najbolji način na koji se može zaštititi djecu i druge necijepljene članove vašeg kućanstva je da se cijepe i da svi nose maske u zatvorenim javnim prostorima.

Cjepiva ostaju najbolja zaštita od svih sojeva novog koronavirusa. Međutim, nošenje maski za lice ili medicinskih maski, fizički razmak među osobama, izbjegavanje gužve i redovito provjetravanje unutarnjih prostora daju dodatnu zaštitu od infekcije i smanjuju rizik od nenamjernog širenja virusa.