

VARIJANTA OMICRON SARS-CoV-2

Božićni poklon ili Frankensteinova mlada?



Prof. dr. sc. JASMINA VRANEŠ, prim. dr. med.

voditeljica Službe za kliničku mikrobiologiju NZJZ AŠ i pročelnica Katedre za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; voditeljica Referentnog mjesta RH za testiranje na SARS-CoV-2.

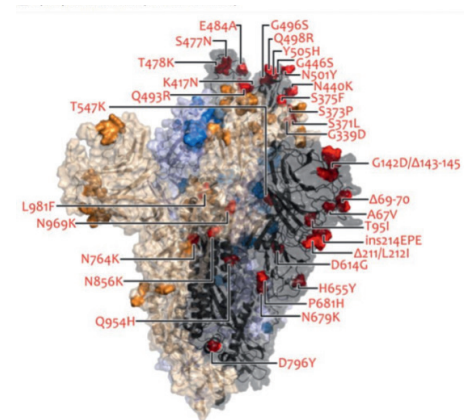
Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 26. studenog pridružila novu varijantu listi varijanti SARS-CoV-2 koje izazivaju zabrinutost (engl. *variants of concern*, VOC), detektiranu u Južnoafričkoj Republici (JAR), te ju nazvala omikron preskočivši u dodjeli naziva dva slova grčke abecede, budući da bi prvo zvučalo u engleskom govornom području identično kao riječ novi, a drugo bi moglo asociirati na kineskog predsjednika, pa to ne bi bilo politički korektno, jer bi nakon dvije godine to opet mogao postati u svijesti ljudi kineski virus. Tako, zahvaljujući tome što je SZO uveo novu nomenklaturu u označavanju varijanti SARS-CoV-2, nismo dobili još jednu južnoafričku varijantu, što bi bilo jako zbunjujuće i možda naljutilo Bocvanu gdje je samo dan nakon što je 25. studenog u JAR-u detektirana nova varijanta zabilježen prvi pacijent, a možda bi bilo i posve netočno, budući se podrijetlo omikrona još sa sigurnošću ne zna. Danas, desetak dana nakon toga, omikron je već varijanta koja izaziva iznimnu zabrinutost.

Za varijante koje izazivaju zabrinutost postoje znanstveni dokazi da su hiperinfektivne, a također mogu izbjeći učinka cijepljenja i lijekova. Osobe koje su već preboljele COVID-19 mogu se ponovno zaraziti ovim varijantama.

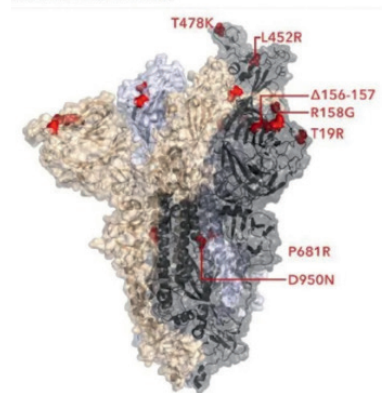
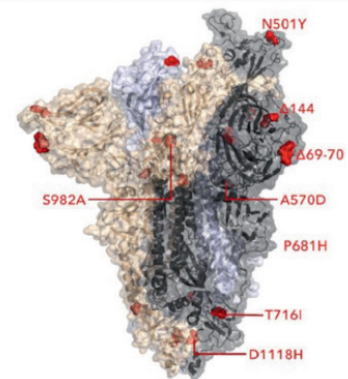
Do dana nastanka ovoga teksta (4.12.2021.) varijanta omikron je već detektirana u četrdesetak zemalja diljem svijeta, uključujući i Hrvatsku. Prvi pozitivni uzorak u kojem je u nas detektirana ova nova varijanta prikupljen je u jednoj privatnoj zdravstvenoj ustanovi prvog prosinca, a zaražena osoba bila je u kontaktu s osobom koja je doputovala iz JAR-a. Postoji sumnja da su zaražene još dvije osobe.

Linije SARS-CoV-2 označene po Pangoline klasifikaciji sadržavaju brojke i slova koje je teško upotrebljavati u svakodnevnoj komunikaciji pa je bilo uvriježeno govoriti o britanskoj, južnoafričkoj i brazilskoj varijanti virusa. Kako bi se olakšala komunikacija i izbjegla stigmatizacija, SZO je 31. svibnja uveo novu nomenklaturu za VOC, pa je tako britanska nova varijanta (linija B.1.1.7) označena grčkim slovom alfa, južnoafrička varijanta (B.1.351) grčkim slovom beta, brazilska varijanta (P.1) grčkim slovom gama, a indijska nova varijanta (B.1.617.2) označena je kao delta. Omikron je linija B.1.1.529 i sadržava kako slika 1. pokazuje čak 32 mutacije. Zbog proteina koji sačinjavaju šiljate izdanke na površini virusa, on ima izgled krunice (korone). Pored tih mutacija u regiji S, utvrđeno je da nova varijanta omikron ima još i desetak drugih mutacija, što je više od dvostrukog uvećanja broja mutacija u odnosu na dosadašnje hiperinfektivne varijante. Neke od mutacija su potpuno nove, a neke su već zabilježene u različitim do sada otkrivenim varijantama virusa. Pokazalo se da one značajno doprinose hiperinfektivnosti ili imunoevazivnosti tih varijanti, pa je zbog toga varijanta delta već nazvana Frankensteinovom mladom.

Za takav virus s nesegmentiranom RNK i velikim genomom vrlo brojne varijante bio je iznenađenje. Premda je SARS-CoV-2 virus s najvećim genomom među RNK virusima i stoga ima mehanizam za popravak pogrešaka koje se događaju prigodom replikacije, mutacije nastaju i na tom dijelu genoma virusa, pa je trenutačno poznato oko više od 200 različitih varijanti SARS-CoV-2. Sve varijante posjeduju



Prikaz 32 mutacije proteina S nove varijante omikron SARS-CoV-2, od čega ih je čak 10 u području vezanja virusa za receptor, od ukupno 50 detektiranih mutacija (COVID-19 Genomics UK Consortium, COG-UK; ref.5).



Prikaz mutacija proteina S varijante alfa dominantne u trećem valu i delta varijante dominantne u četvrtom valu u RH (Δ označava deleciju, ostale mutacije su supstitucijske; izvor: COG-UK; ref.5).

čitav klaster različitih mutacija, neke od njih su besmislene, a neke mogu biti i za virus štetne.

Posebno su važne one mutacije koje pogađaju regiju S odgovornu za sintezu šiljatih izdanaka na površini virusa. Njima se SARS-CoV-2 veže na receptor na površini stanice koju inficira. Mutacije utječu na infektivnost virusa i njegovu sposobnost transmisije ili povećavaju sposobnost SARS-CoV-2 da inficira stanice ili povećavaju brzinu umnažanja virusa u stanici.

Podrijetlo varijante omikron

Dana 1. prosinca 2021. rekao je visoki dužnosnik Ministarstva zdravstva Bocvane u izjavi za Reuters da su čak 16 od 19 slučajeva infekcije s varijantom omikron zabilježene u osoba bez simptoma. Samo ih je troje imalo vrlo blage simptome infekcije i u većine ih se virus već više ne može dokazati testom PCR. Zbog činjenice da su u toj zemlji incidencija i smrtnost već tri mjeseca za redom u opadanju, predsjednik države Mokgweetsi Masisi izjavio je da je zabrana putovanja za stanovnike Bocvane nepravdična i neopravdana. Potkrijevio je tu tvrdnju činjenicom da su čak 14 od tih 19 osoba strani državljani, a jedan od četiri stranih diplomata koji su prvi u Bocvani bili pozitivni na novu varijantu virusa došao je iz Europe. Stoga je zatražio ukidanje mjere zabrane putovanja za zemlje s juga Afrike (JAR, Bocvana, Esvatini, Lesoto, Mozambik i Zimbabve). Strani diplomati došli su u zemlju 7. studenoga 2021., a napustili su Bocvanu 11. studenoga, ali je predsjednik Masisi odbio reći u koje zemlje su otputovali, te o čijim je državljanima riječ, rekavši da se pandemija ne smije sagledavati kroz geopolitička pitanja.

SZO je u svom nedavnom komentaru naglasio da je pojava varijante omikron potvrda teze da će se nove varijante generirati i dalje, sve dok cjelokupno svjetsko stanovništvo ne bude obuhvaćeno cijepljenjem. Budući da je u Africi cijepljeno svega 6 % ukupnog stanovništva zaključeno je da se ovakav scenarij i očekivao. JAR bilježi svega 23 % cijepljenog odraslog stanovništva, a Bocvana 18 %. U subsaharskoj Africi dano je do sada svega 116 milijuna doza cjepiva, dok je u Europskoj uniji s upola manje stanovnika dano 611 milijuna doza. Sigurno da niska procijepjenost afričkog stanovništva zabrinjava, jer će kod unosa virusa u nezaštićenu populaciju doći do njegovog olakšanog širenja i pokretanja pandemijskog vala, a gdje je jako mnogo zaraženih, veći su i izgledi da će virus mutirati. Usto se širenje virusa ne može zaustaviti pa će unatoč zabranama putovanja ovaj virus naći načina da se proširi globalno iz bilo kojeg

žarišta na svijetu. Stoga je zabrinutost niskom procijepjenošću u afričkim zemljama posve opravdana. No nije baš, kao što čujemo, tako sigurno da je mutacija i varijanta omikron nastala na jugu Afrike. Afrička je populacija mlada, udio starih i imunokompromitiranih mnogo je manji nego u europskim zemljama, a u Africi je ljetno doba s malom incidencijom bolesti. S druge strane, u Europi je hladno razdoblje, kad je incidencija respiratornih infekcija najveća, a stanovništvo europskih zemalja, posebice onih gdje je procijepjenost stanovništva mala, prolazi već mjesecima teško razdoblje s velikom incidencijom i smrtnošću. Niti vulnerabilne skupine u europskim zemljama s malom procijepjenošću (kao što je nažalost i Hrvatska), nisu potpuno zaštićene cijepljenjem.

Pretpostavlja se da nove varijante nastaju u osoba s kroničnim tijekom infekcije čiji se imunostani sustav ne može lako riješiti virusa, kao što je to slučaj s mladim i imunokompetentnim osobama, pa se čini se da bi predsjednik Bocvane mogao biti u pravu. Sumnju u podrijetlo nove varijante potkrepljuje i vijest da je Nizozemska među retrospektivno analiziranim pozitivnim uzorcima u dva uzorka prikupljena još 19. i 23. studenog detektirala varijantu omikron, ali nije razjašnjeno jesu li te osobe uopće putovale u južnu Afriku, niti je razjašnjena njihova epidemiološka anamneza. Stoga bi rezultati retrospektivnih istraživanja pohranjenih pozitivnih uzoraka u sljedećih nekoliko tjedana mogli dati konačan odgovor na pitanje kada i gdje je nastala varijanta omikron. Tri su pretpostavke kako je u JAR-u moglo doći do toliko brojnih mutacija virusa. Najmanje je vjerojatna mogućnost da je evoluirao u životinjama pa je ponovno prenesen na čovjeka. Vjerojatnije je da je virus mutirao u nekoj od brojnih osoba zaraženih HIV-om i posljedično oslabljenim imunostanim odgovorom, ili je do mutacija došlo u osoba koje su u JAR-u bile uključene u kliničko istraživanje molnupiravira, Merckovog novog lijeka je čije antivirusno djelovanje temeljeno na izazivanju brojnih pogreški pri replikaciji virusa.

Je li nova varijanta omikron infektivnija i/ili virulentnija od dosad opisanih varijanti?

Procjenjuje se da je varijanta delta oko 40 % infektivnija od varijante alfa, a kako je varijanta alfa oko 50 % infektivnija od ishodišne varijante, znači da je delta dvostruko infektivnija od tzv. divljeg, wuhanskog tipa virusa. To jasno vidimo u ovom četvrtom valu u Hrvatskoj. Nažalost, najnoviji podaci iz JAR-a govore da je omikron oko dva puta infektivniji

od delte, što je razlog dodatne zabrinutosti. Zbog brojnih mutacija spekuliralo se s mogućnošću da bi upravo brojnost mutacija mogla smanjiti fitness virusa, odnosno njegovu sposobnost prijenosa i širenja. Potrebno je u sljedećim tjednima vidjeti kojom brzinom će se ova nova varijanta širiti u zemljama s dobrom procijepjenošću stanovništva, ali dokazano veća infektivnost omikrona u odnosu na deltu u Južnoafričkoj Republici do temelja je uzdrmla tezu da je ova varijanta božićni poklon, te da je virus nagomilavanjem brojnih mutacija oslabljen i na putu samouništenja. Nema još dokaza niti za manju virulenciju o kojoj se također piše, a tek će se u sljedećim tjednima više znati o infektivnosti i virulenciji omikrona. Dobra je vijest da ova varijanta unatoč njezinom brzom širenju u zemljama na jugu Afrike izaziva samo blage simptome ili asimptomatske infekcije, ali za sada je uglavnom inficirano samo mlađe stanovništvo. U JAR-u su zaražene osobe do 35 godina i pretežito studenti, pa je to situacija kao kod nas u ljetnoj sezoni, a na temelju toga nije moguće reći kakve će kliničke slike izazivati ova varijanta kada se proširi na stariju populaciju s komorbiditetom.

Niti jedna do sada poznata varijanta SARS-CoV-2 nije dokazano virulentnija, i niti jedna do sada nije uvrštena u kategoriju varijanti s teškim posljedicama (engl. *variants of high consequence*) po podjeli varijanti SARS-CoV-2 koju je objavio američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC). Varijante s teškim posljedicama po definiciji izazivaju teži oblik bolesti, s većim udjelom hospitalizacija. Farmaceutske mjere mogle bi biti neučinkovite u slučaju zaraze izazvane ovim varijantama. Sukladno teoriji balansirane patogenosti, u koju klinički mikrobiolozi vjeruju, omikron se neće prebaciti u ovu kategoriju te bi ona i do kraja pandemije trebala ostati prazna.

Pokazuje li varijanta omikron otpornost na učinak cjepiva i hoće li ih trebati modificirati?

Poznato je da beta i gama varijanta smanjuju djelotvornost monoklonskih protutijela i djelotvornost do sada registriranih cjepiva. Istraživanja su pokazala da cjepiva imaju najslabiji učinak na varijantu beta (liniju B.1.351), a mutacije u regiji S, koje rezultiraju supstitucijom aminokiselina u području proteina S koji se veže na stanični receptor (engl. *receptor binding domain*, RBD), tu imaju najznačajniju ulogu. Činjenica da varijanta alfa ima jednu mutaciju, delta dvije, beta tri,

a omikron čak deset mutacija RBD, navela je sve proizvođače cjepiva na žurna istraživanja djelotvornosti postojećih cjepiva. Nakon što rezultati tih istraživanja budu dostupni, znat će se je li nužna njihova modifikacija, no i Pfizer i Moderna već su izdali priopćenja da se u slučaju potrebe mRNA cjepiva mogu prilagoditi razmjerno brzo, te da bi takva modificirana cjepiva mogli proizvesti za oko tri mjeseca.

Kako pojava varijante omikron utječe na naše dijagnostičke mogućnosti?

Istovremeno sa zabrinutošću da će širenje nove varijante izazvati smanjenu preventivnu učinkovitost cjepiva, i učinkovitost monoklonskih protutijela u terapiji COVID-19, javila se je i zabrinutost da će uslijed tako mnogih mutacija i detekcija varijante omikron postati nedovoljno učinkovita, te da dijagnostički testovi više neće tako dobro kao do sada detektirati infekciju.

Analizom mutacija utvrđenih sekvenciranjem može se zaključiti da molekularni testovi do sada odobreni za dijagnostiku (CE-IVD) neće imati problema s detekcijom varijante omikron, ali je sporna uporaba brzih antigen-skih imunokromatografskih testova i postoji bojazan da će njihova osjetljivost i specifičnost biti značajno slabija. Premda je većina mutacija zabilježena kod varijante omikron rezultirala izmjenama proteina S, četiri od zabilježenih mutacija rezultiraju izmijenjenim nukleokapsidnim (N) proteinom virusa. Neki od proizvođača na temelju analize sekvencija koje se do sada nalaze u GISAD-u već tvrde da

njihov BAT detektira i omikron, i to je vjerojatno tako i moguće kod onih proizvođača koji točno znaju na koje epitope se vežu dijagnostička protutijela koji njihov BAT upotrebljava, no mnogi proizvođači ne znaju točno na koja se mjesta na virusnim proteinima vežu protutijela u njihovim imunokromatografskim testovima, te ih tek moraju analizirati. Usto postoji i mogućnost da izmjene proteina S dovedu do promijenjenog vezanja protutijela na protein N zbog izmijenjene dostupnosti epitopa. Zbog toga su nužne prospektivne evaluacijske studije za svaki od antigenskih testova da se dokaže kako su i dalje jednako osjetljivi i specifični u otkrivanju ove nove varijante, a to će potrajati nekoliko tjedana. Do tada vrijede nova pravila, pa je Velika Britanija u pokušaju da spriječi daljnji ulazak omikrona u zemlju uvela pravilo da putnici moraju imati negativan ili BAT ili PCR test 48 sati prije putovanja, ali se pri ulasku u zemlju testiraju PCR-om, i čekaju u karanteni negativen rezultat molekularnog testa.

Može li se peti val u Hrvatskoj izbjeći?

Pandemija neće završiti dok god se virus može širiti jer ima dovoljno osoba koje nisu imune. Toliko puta je u posljednje dvije godine ponovljeno da nitko nije siguran dok svi nisu sigurni. Da bi se transmisija i evolucija SARS-CoV-2 prekinula potrebno je da bar 70 % ukupne populacije stekne otpornost bilo cijepljenjem, bilo preboljenjem. Sporo cijepljenje daje mogućnost virusu da evoluirati i izbjegne učinak cijepjenja. Kako je u nas postotak cijepljenih i manji od prosjeka u EU-u te nije zadovoljavajući, peti val je

potpuno izvjestan, jedino je pitanje hoćemo li imati šesti i sedmi. A čini se da je tu i vrlo vjerojatan kandidat koji će ga pokrenuti. Varijanta omikron SARS-CoV-2 će do proljeća najvjerojatnije biti dominantna varijanta u svim zemljama EU-a. Jedino ostaje nadati se da ćemo do ljeta izaći iz petog vala i da naša na turizam orijentirana ekonomija neće biti njime značajnije pogođena. S usporenjem cijepjenja kojemu svjedočimo možda ovo i neće biti posljednja pandemijska zima kako smo se svi nadali.

jasmina.vranes@stampar.hr

Literatura:

1. Vraneš J. Koronavirus: COVID-19. Evolucija novoga koronavirusa – još infektivnije nove varijante. Liječničke novine 2021;196:52-4. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/348357099_EVOLUCIJA_NOVOG_KORONA_VIRUSA_-_JOS_INFETIVNIJE_NOVE_VARIJANTE (preprint).
2. Vraneš J. COVID-19. Evolucija virusa SARS-CoV-2 nastavlja se – poučna priča iz Manausa. Liječničke novine 2021;197:52-54. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/349571174_Koronavirus_COVID-19_EVOLUCIJA_VIRUSA_SARS-CoV-2_SE_NASTAVLJA_POUCNA_PRICA_IZ_MANAUSA (preprint).
3. Vraneš J. Delta varijanta SARS-CoV-2. U Hrvatskoj i svijetu u očekivanju novog vala. Liječničke novine 2021;201:54-6. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/352980986_DELTA_VARIJANTA_SARS-CoV-2_U_HRVATSKOJ_I_SVIJETU_-_UCEKIVANJU_NOVOG_VALA
4. CDC. SARS-CoV-2 variants. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
5. Chalmers V. Mutant treat. Shocking graphic of omicron reveals why scientists are so worried about new strain. Sun, 2 Dec 2021. Dostupno na: <https://www.thesun.co.uk/health/16910019/shocking-graphic-omicron-why-scientists-worried/>
6. Bonislavski A. Will rapid antigen test detect ASARS-CoV-2 with omicron variant? They should. 360Dx; Nov 30, 2021. Dostupno na: <https://www.360dx.com/covid-19/will-rapid-antigen-tests-detect-sars-cov-2-omicron-variant-they-should#.Yamv7J7TW9c>

Liječnička etika ili kako ne treba Opažanja s mjesta za cijepljenje protiv COVID-19

Nedavno sam pratila sestričnu koja se išla cijepiti protiv COVID-19. Bila je subota, 15 sati, bez gužve.

Došle smo bile do mjesta za Moderna cjepivo. Liječnik je pitao moju sestričnu informacije vezane uz njeno zdravstveno stanje, moguće alergije, itd. Sjedila sam u blizini i promatrala razgovor liječnika sa sljedećom osobom koja se došla cijepiti. Radilo se o mladoj djevojci. Liječnik je počeo sa svojim pitanjima i djevojka je odgovorila da je imala alergiju na penicilin. Liječnik je na to, kao pomalo začu-

đen i zabrinut, značajno rekao: "Oh, penicilin! Pa kako su izgledale te alergije? Opišite to malo." Djevojka je odgovorila da se ne sjeća, da je bila mala. Liječnik je tada, i dalje u čudu i zabrinut, nastavio: "Jeste li svjesni mogućeg rizika vezanog uz cijepljenje danas i u što se upuštate? Mi vas moramo upozoriti. Vi donosite odluku o cijepljenju na svoju odgovornost, mi liječnici ne možemo za to biti odgovorni." Djevojka ga je mirno slušala i šutjela. Liječnik ju je tada pitao: "I - što ste odlučili?". "Cijepit ću se", odgovorila je i dalje mirno i otišla se cijepiti.

Sljedeća kandidatkinja za cijepljenje je bila mlada žena. Liječnik je počeo s pitanjima o zdravlju i došlo se do toga da je mlada žena izjavila da je dojila. Liječnik ju je pitao: "Koliko dugo dojite?" Odgovorila je da doji bebu petnaest mjeseci. Na to je liječnik opet značajno naglasio: "Petnaest mjeseci?! Pa što će beba napraviti mami!?"

Bila sam u nevjerici što to sve čujem. Tu je srećom sestrična bila gotova i mogle smo otići. (S.O.)