

# **Predavanje prof.dr.sc. Stipana Jonjića**

## **"Od virusa do tumora: najnoviji rezultati u razvoju pametnih cjepiva"**

**Petak, 16. prosinca 2016., Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Mirogojska 8, Zagreb, Velika predavaonica**

**Prprof. Dr. Stipan Jonjić, voditelj je ERC projekt: Strengthening adaptive immunity via innate immunity: enhancing the CD8 T cell response by using the NKG2D ligand expressed in a herpesvirus vector (StAdvInn; EU ERC-2012-AdG\_20120314-Ideas, 2013. - 2018.), kao i Znanstvenog centra izvrsnosti za virusnu imunologiju i cjepiva (CERVirVac).**

### **Sažetak:**

**U Centru za proteomiku Sveučilišta u Rijeci korišten je originalan pristup i uz pomoć metoda genetskog inženjerstva napravljeno «pametno» živo cjepivo. Ono je pokazalo veliki potencijal protiv različitih patogena, ali i tumora.**

**Premda su dosadašnja istraživanja provedena na mišjem modelu, sada se usmjeravaju prema razvoju vakcinskog vektora koji se temelji na humanom CMV-u, što bi omogućilo primjenu ovog vektora protiv humanih patogena i tumora.**

Iako smo stalno u doticaju s različitim mikroorganizmima koji mogu izazvati bolest, od bolesti nas štiti naš imunostni sustav. Međutim, protiv nekih patogenih mikroorganizama naš imunostni sustav ne može djelovati dovoljno učinkovito. Cjepiva služe kako bi osigurali zaštitu u susretu s takvim patogenima. Naime, putem cjepiva se u organizam unose antigeni u obliku koji ne predstavlja opasnost za razvoj bolesti, a omogućuje našem imunostnom sustavu da prepozna te antigene kada dođe u doticaj s njima.

Većina postojećih cjepiva temelji se na poticanju stvaranja protutijela, specifičnih za pojedine antigene mikroorganizama na koje želimo stvoriti imunost. Međutim, posljednjih godina se izuzetna pozornost posvećuje poticanju staničnog imunostnog odgovora posredovanog limfocitima T kao metodi izbora za razvoj cjepiva. Posebice je to slučaj protiv onih patogena protiv kojih protutijela nisu učinkovita. Mi smo u našem laboratoriju razvili novi pristup za stvaranje virusnih cjepiva koja potiču imunostni odgovor posredovan limfocitima T i napravili "pametno" živo cjepivo koje se bazira na citomegalovirusu (CMV), pripadniku obitelji herpesvirusa.

CMV je jako dobar kandidat za razvoj vakcinskog vektora upravo jer doživotno ostaje u nama, a izuzetno dobro potiče imunostni odgovor baziran na limfocitima T. Metodama genetskog inženjeringa napravili smo CMV vektor koji istovremeno izražava strani antigen i ligand za receptor NKG2D, a kojem su ujedno uklonjeni geni za negativnu regulaciju ovog receptora. Domaćin izuzetno dobro kontrolira takav rekombinantni virus i on ne predstavlja prijetnju za razvoj bolesti, ali ima sposobnost snažnog poticanja specifičnog imunostnog

odgovora posredovanog limfocitima T. U našim dosadašnjim istraživanjima pokazali smo veliki potencijal ovog vakcinskog vektora protiv različitih patogena, ali i tumora. Dosadašnja istraživanja su provedena na mišjem modelu, a trenutačno ih usmjeravamo prema razvoju vakcinskog vektora koji se temelji na humanom CMV-u, što bi omogućilo primjenu ovog vektora protiv humanih patogena i tumora.

Naša znanstvena grupa već se dugi niz godina bavi istraživanjem ovog virusa i mehanizama koje on koristi kako bi izbjegao nadzor imunosnog sustava i na taj način trajno ostao u organizmu. Između ostalog, okarakterizirali smo nekoliko virusnih gena koji su uključeni u negativnu regulaciju imunosnog odgovora, ovisnog o jednom važnom receptoru (nazvanom NKG2D) koji je ispoljen na nekim stanicama imunosnog sustava.

## **Znanstveni centar izvrsnosti za virusnu imunologiju i cjepiva**

**Akronim: CERVirVac**

### **A. Istraživački plan Znanstvenog centra izvrsnosti**

**Više od virusne imunologije**

**Imunologija citomegalovirusa – aktualna istraživanja na MEDRI**

**Istraživački radni paketi**

*RP1. Analiza do sad nepoznatih transkripata MCMV-a te nove funkcije poznatih gena ovog virusa*

*RP2. Karakterizacije NKG2D-neovisne imunološke funkcije RAE-1 $\gamma$  proteina*

*RP3. Primjena citomegalovirusnog vektora koji ispoljava NKG2D ligande u dizajniranju novih cjepiva i vektora za cjepiva*

*RP4. Biologija mumps virusa: kreiranje sigurnih cjepiva, kao i vektora za cjepivo utemeljenih na mumps virusu*

*RP5. Karakterizacija NK-staničnog odgovora na hantavirusne infekcije u ljudi i miševa*

*RP6. Regulatori stečene imunosti u odgovoru na HCV infekciju*

*RP7. Optimizacija proizvodnje virusnih cjepiva i razvoj novih istraživačkih alata*

**B. Istraživački potencijal Znanstvenog centra izvrsnosti za virusnu imunologiju i cjepiva**

**C. Organizacijski plan i koordinacija aktivnosti**

**D. Glavni pokazatelji dostignuća na projektu**

**E. Horizontalne aktivnosti: Osposobljavanje i umrežavanje; Plan diseminacije i primjene**

Skupina znanstvenika na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci (MEDRI) više od 20 godina vrlo uspješno radi na istraživanjima iz virusne imunologije, a tijekom tog razdoblja ostvarila je **značajna znanstvena otkrića i međunarodnu prepoznatljivost koja se ogleda u više od stotinu znanstvenih radova u najprestižnijim časopisima iz imunologije i virusologije, brojnim dobivenim međunarodnim znanstvenim projektima** (poput R01 NIH projekta i ERC Advanced projekta) te ostvarenoj

međunarodnoj znanstvenoj suradnji s više od 20 svjetskih istraživačkih laboratorija. Ova je grupa znanstvenika među najprepoznatljivijima u Hrvatskoj. Voditelj, prof. dr. Stipan Jonjić i njegovi suradnici posebno su prepoznatljivi po svom doprinosu u razumijevanju imunološkog nadzora virusa općenito, virusnih imunosubverzivnih gena i patogeneze infekcije citomegalovirusom.

**Nakon izvrsnih rezultata u temeljnim istraživanjima, nedavno su pokrenuta i translacijska istraživanja u imunologiji i vakcinologiji. Prvi su pokazali da rekombinantni herpesvirus koji ispoljava stanične ligande za NKG2D receptor ima odlične osobine cjepiva, odnosno nosača cjepiva** (Slavuljica et al., J Clin Invest, 2010; Trsan et al, Proc Natl Acad Sci USA, in press). Ta su otkrića rezultirala i patentnom prijavom Uredu za patente i žigove SAD-a. Istodobno, tim intenzivno radi na razvoju različitih istraživačkih alata i pristupa koji su im omogućili dodatno povezivanje s međunarodnom znanstvenom zajednicom (banka hibridomskih staničnih linija, sustavi za proizvodnju i pročišćavanje proteina, rekombinantna DNK tehnologija i sl.).

Osim vrlo moderne tehnologije i opreme, Medicinski fakultet u Rijeci posjeduje i jednu od najboljih i najvećih uzgojnih nastambi laboratorijskih miševa u ovom dijelu Europe, što je bio preduvjet za provedbu istraživanja u ovom projektu. S obzirom na dugogodišnje iskustvo istraživanja humanih virusa i cjepiva, u Centar izvrsnosti pozvali su istraživače iz Centra za istraživanje i prijenos znanja u biotehnologiji Sveučilišta u Zagrebu (SuZ Biotech), kao i znanstvenike Klinike za infektivne bolesti Zagreb (KZIB). **Ovaj projekt rezultirat će otkrićima novih virusnih gena i njihove uloge u virusnoj patogenezi i dovesti do razvoja novih cjepiva i vektora za cjepiva za različite patogene čovjeka i za tumore.** Zato će razvijati i proširivati eksperimentalne metode i kompetencije za razvoj novih cjepiva temeljenih na genetički modificiranim živim virusima. **Cilj je stvoriti snažan centar koji funkcionira kao virtualni institut i koji će se nametnuti kao jak partner kod prijave na druge međunarodne i domaće natječaje za financiranje znanstvenih projekata,** posebno Obzora 2020. Novi pristup stvaranja cjepiva prenijet ćemo na kliniku. U tom smislu Centar će nastaviti surađivati s inozemnim partnerima uključujući biotehničke tvrtke. Sva predložena istraživanja kao i sam koncept u skladu su sa strategijom razvoja Republike Hrvatske ususret korištenju Strukturnih fondova, kao i sa strateškim ciljevima EU i programa Obzor 2020, čiji je prioritet upravo približavanje istraživanja potrebama tržišta stvaranjem inovativnih, umreženih centara izvrsnosti.