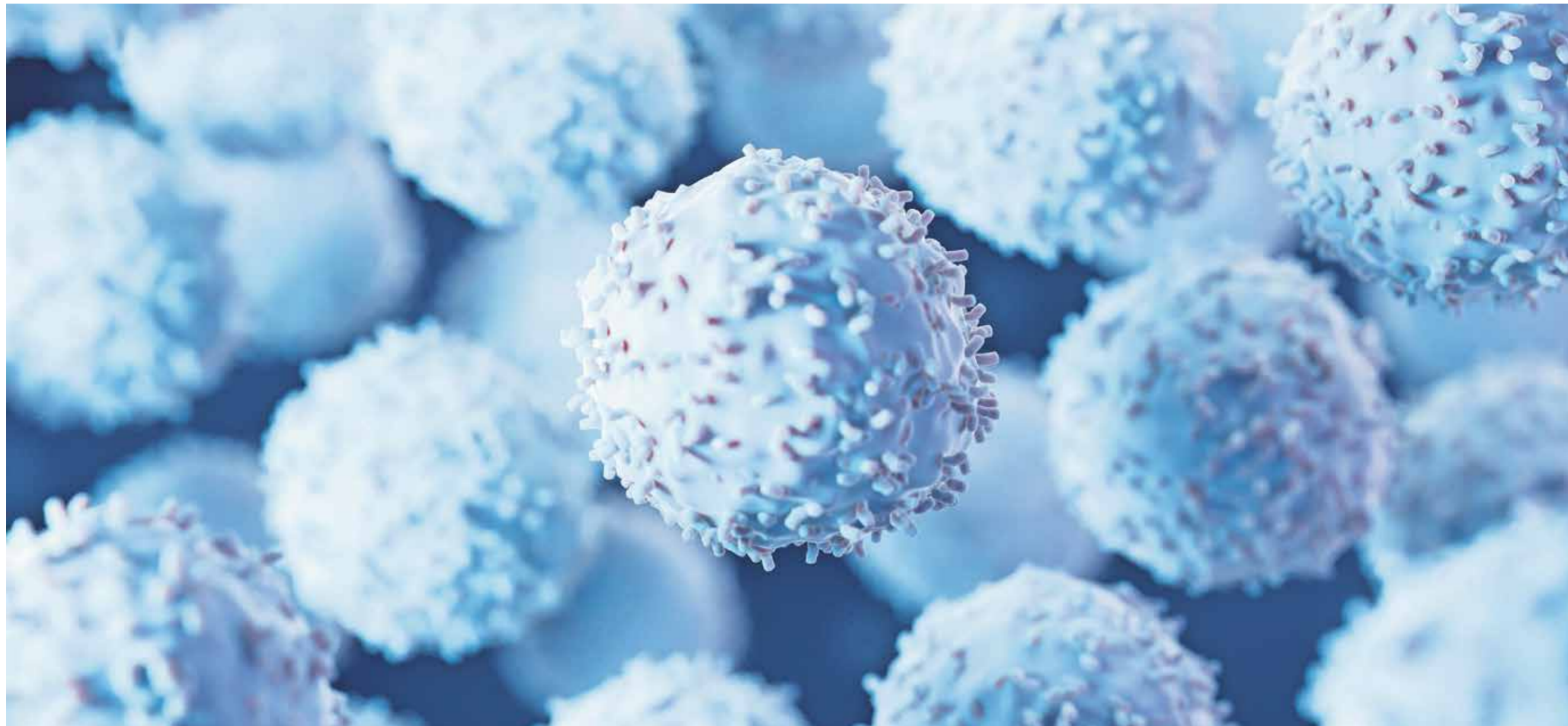


Covid spodbudil razvoj novih metod zdravljenja

Sodoben pristop Napredna celična terapija z virusno specifičnimi limfociti pomagala bolnici na pediatrični kliniki



Namen zdravljenja z virusno specifičnimi limfociti T je vzpostavitev aktivne imunosti proti določenemu patogenu. FOTO SHUTTERSTOCK

Pandemija covida-19 je po vsem svetu sprožila iskanje terapijskih pristopov, ki bi omogočili zaščito ljudi pred virusno okužbo ter nadzor boleznih, predvsem pa manjšo obremenitev bolnišnic in zmanjšanje smrtnosti. Na zavodu za transfuzijsko medicino (ZTM) so se kmalu po tem, ko je bila 4. marca 2020 v Sloveniji potrjena prva okužba z novim koronavirusom, lotili razvoja in iskanja možnih terapijskih rešitev.

BRIGITE FERLIČ ŽGAJNAR

Prvi koraki so zajemali organizacijo in pripravo postopkov za začetek zbiranja hiperimunskih covid-19 prebolevalskih plazme (HCP), predvsem z namenom zdravljenja covidnih bolnikov s hudo obliko bolezni. Po besedah specialiste transfuzijske medicine Polonce Mali z oddelka za preskrbo s krvjo na ZTM je bila odločitev za tak pristop logična nadgradnja dotedanjih spoznanj, poleg tega je zbiranje plazme s plazmafereze že dolgo utečen in standardiziran postopek, ki ga izvajajo na ZTM zaradi preskrbe bolnikov z zdravili iz krvi ali plazme (imunoglobulini, albumin ...). HCP se je že večkrat uspešno uporabljala za zagotavljanje pasivne imunosti pri drugih virusnih izbruhih, na primer pri zadnjih izbruhih okužb z mersom in sarsom.

Uspešnost uporabe HCP za zdravljenje covida-19 še ni povsem raziskana, tako po svetu kot pri nas še vedno potekajo opazovanja in študije učinkovitosti, zdaj predvsem

pri imunsko oslabilih bolnikih. Pri tem si raziskovalci postavljajo vprašanja, kot so, kdaj je najprimernejši čas za zdravljenje s prebolevalsko plazmo, kolikšna je minimalna količina protiteles, usmerjenih proti virusu sars-cov-2, potrebnih za

Pogosto zdravljenje z virusno specifičnimi limfociti T zahteva samo en odmerek, zdravljenje s plazmo pa večkratnega.

učinkovitost v odmerku oziroma enoti, kolikšen je ustrezen volumen odmerka HCP, koliko odmerkov je potrebnih in kakšen naj bo časovni interval med infuzijami. Opazovalne študije o uporabi te prebolevalske plazme po svetu so pokazale, da lahko izboljša preživetje in zdravljenje predvsem pri imunokompromitiranih bolnikih, to so bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo, ki je lahko priložna ali pa denimo posledica onkološkega zdravljenja.

Primerljiv je 30 odstotkov odvzetih enot

Od 1. julija 2020 do 10. avgusta 2021 so na ZTM odvzeli plazmo pri 3211 prebolevalnikih, od tega pri 2711 z odvzemi plazme iz polne krvi na zavodu in terenskih krvodajalskih akcijah. Pri 1203 prebolevalnikih so to storili s posebnim odvzembom, zbiranjem plazme na celičnem ločevalcu, s postopkom plazma-

ferenze. Kar 32 odstotkov teh darovalcev nikoli ni bilo krvodajalcev, torej se odzvali solidarnostno in darovali kri prvič. Še posebno so v program odvzema polne krvi oziroma plazmafereze vključevali dajalce posebnih rednih krvnih skupin (B, AB), da bi izpolnili predvidene potrebe po teh krvnih skupinah in preskrbi bolnikov. Odvzeli in predelali so več kot 2000 enot, od teh so zaradi določene visoke vsebnosti specifičnih, proti virusu sars-cov-2 (in njegovim različicam) usmerjenih protiteles za bolnike namenili le približno 30 odstotkov odvzetih enot. Preostale enote so namenili za izdelavo zdravil iz krvi, kar je sicer ustaljen postopek uporabe presežkov plazme, ki je ne potrebujejo za zdravljenje bolnikov. Za zdravljenje bolnikov so v tem obdobju nato izdali 300 enot, večinoma so bolniki prejeli dve do tri enote plazme, nekateri pa so za zdravljenje covida potrebovali transfuzijo prebolevalske plazme tudi večkrat zapored.

Zaradi potreb po zdravljenju bolnikov z različico virusa sars-cov-2, imenovano omikron, so leto spomladi ponovno izvedli 38 odvzemov plazme s postopkom plazmafereze na celičnem ločevalcu ter tako pridobili okoli 100 enot plazme. Zaradi posebnosti virusne različice omikron je bilo le približno 25 odstotkov enot nato primerljivih za klinično uporabo. Tako so v tem obdobju zdravili dva bolnika.

Nova metoda zdravljenja

Ker je covid še vedno med nami in ogroža zlasti imunsko oslabil-

ne paciente, na ZTM niso ostali le pri zdravljenju s prebolevalsko plazmo. Kot drugi terapijski pristop so v začetku letošnjega leta do konca razvili novo metodo zdravljenja, in sicer celično terapijo s sars-cov-2 specifičnimi limfociti T, je pojasnil Primož Poženel z oddelka za terapijske storitve.

Ta metoda je kompleksna, saj zajema iskanje ustreznega darovalca, ki je pred kratkim prebolel covid (pogosto je to bližnji sorodnik), odvzem, obdelavo oziroma aktivacijo celic, formulacijo kon-

Tehnologija proizvodnje virusno specifičnih limfocitov zajema v prvem koraku aktivacijo le tistih limfocitov, ki so specifični za virus.

nega zdravila in njegovo aplikacijo. Urban Švajger z istega oddelka je razložil, da tehnologija, ki so jo vpeljali lani na napravi ClinIMACS Prodigy, omogoča zdravljenje še nekaterih drugih virusnih okužb s težjim potekom pri bolnikih z oslabilim imunskim sistemom, ki se ne odzivajo na druge terapije, to so okužba s citomegalovirusom, Epstein-Barrovim virusom, adenovirusom in virusom BK. S tovrstnimi zdravili za napredno zdravljenje so lani že zdravili tudi druge težje oblike virusnih okužb in rezultati so obetavni.

Tehnologija proizvodnje virusno specifičnih limfocitov zajema v prvem koraku aktivacijo le tistih limfocitov, ki so specifični za virus. To na ZTM dosežejo tako, da celicam darovalca »ponudijo« informacijo o virusu, na primer o sars-cov-2. Informacija o virusu je mešanica virusnih peptidov (različnih delov ključnih virusnih proteinov), ki jih kupijo od podjetja Miltenyi Biotec. Od istega proizvajalca so leta 2019 tudi pridobili omenjeno napravo Prodigy, ki je osnovna platforma za njihov proizvodni postopek. Enota virusnih peptidov stane nekaj tisoč evrov, predstavlja pa manj kot polovico materialnih stroškov celotne proizvodnje.

Na podano informacijo o virusu se celice torej odzovejo z aktivacijo, ki jo v drugem koraku s posebno tehnologijo prepoznajo in celice, ki so se aktivirale, označijo z magnetnimi nanodelci. V tretjem koraku celice potujejo skozi magnetno polje, kjer se zadržijo le magnetno označeni virusno specifični limfociti T. Iz teh se v zadnjem koraku formulira celično zdravilo, ki je namenjeno za infuzijo v pacienta. Po grobi oceni traja torej dobrih 24 ur od odvzema pri darovalcu do infuzije celičnega zdravila.

Prelomnica

Konec letošnjega aprila so s sars-cov-2 specifičnimi limfociti T v kombinaciji s HCP opravili prvo uspešno zdravljenje bolnice na pediatrični kliniki UKC Ljubljana, ki je imela po alogenski presaditvi

krvotvornih matičnih celic hudo prizadeta pljuca, tudi zaradi okužbe z virusom sars-cov-2.

Simona Avčin s pediatrične klinike je povedala, da so covid najprej zdravili z virostatikmi, v drugem koraku so dodali še HCP, zaradi vztrajanja okužbe pa so se

Po grobi oceni traja dobrih 24 ur od odvzema pri darovalcu do infuzije celičnega zdravila.

nato odločili za celično terapijo s sars-cov-2 specifičnimi limfociti. »Po tem ukrepu nismo več zaznali virusnih kopij sars-cov-2 iz izpirka spodnjih dihal. Žal je bil ta učinek zaradi kompleksnega kliničnega stanja bolnice prehodni, vendar menimo, da je bistveno pripomogel k zmanjšanju virusnega bremena.«

Opisani primer po mnenju so-govornikov priča o pomembnosti razvoja na področju naprednih celičnih terapij in je hkrati spodbuda, da lahko najnovejše terapijske pristope že danes ponudijo bolnikom tudi na slovenskih tleh in predvsem na dostopen način.

Razlike med zdravljenjem s plazmo in novo celično terapijo

O bistvenih razlikah med uporabo plazme in novo celično terapijo s sars-cov-2 specifičnimi limfociti T je Švajger dejal, da

zdravljenje s plazmo da bolnikom pasivno imunsko zaščito, tj. s protitelesi, prisotnimi v plazmi darovalca, ki je že prebolel okužbo. Namen zdravljenja z virusno specifičnimi limfociti T pa je vzpostavitev aktivne imunosti proti določenemu patogenu. »Bolniku torej dostavimo živo celično zdravilo. V primeru tkivne skladnosti med bolnikom in donorjem lahko terapijski učinek virusno specifičnih limfocitov T traja precej dlje časa, saj omogoča tudi razvoj spominske imunosti. Pogosto zdravljenje z virusno specifičnimi limfociti T zahteva samo en odmerek, zdravljenje s plazmo pa večkratnega.«

Koliko pa okvirno stane zdravljenje s plazmo in koliko nova celična terapija? Na ZTM so odgovorili, da celotnih stroškov zdravljenja ne morejo na splošno določiti, saj so odvisni od specifik posameznega bolnika. Poleg tega poudarjajo, da priprava celičnih zdravil poteka z visokotehnološkimi postopki in temelji na najstrožjih standardih varnosti in kakovosti, kar tudi bistveno vpliva na stroške celotnega postopka. So pa njihove cene, tako sta zapisala predstojnik oddelka za terapijske storitve Marko Cukjati in Urban Švajger, primerljive ali celo nižje kot v nekaterih največjih centrih v Evropi, kakršne je denimo v Frankfurtu. Cena hiperimunskih plazme je 695 evrov, pri čemer je glavni strošek določanje protiteles. Strošek priprave zdravila virusno specifičnih limfocitov je 13.164 evrov.

KEMIJSKI INŠTITUT

Na podlagi Pravilnika o podeljevanju nagrad in priznanj Kemijskega inštituta objavljamo

RAZPIS za

Preglovo nagrado Kemijskega inštituta za izjemno doktorsko delo na področju kemije in sorodnih ved

Nagrada obsega plaketo in denarno nagrado v vrednosti 1000 EUR.

Pravico do sodelovanja na natečaju za izjemno doktorsko delo imajo raziskovalke in raziskovalci, ki so uspešno zaključili doktorsko delo na področju kemije in sorodnih ved največ tri leta pred datumom razpisa. Kandidatke in kandidati se lahko prijavijo na razpis največ dvakrat. Na podlagi prispelih prijavi Komisija določila ožji izbor kandidat in kandidatov za Preglovo nagrado za izjemno doktorsko delo. Izbrane kandidatke in kandidati bodo predstavili svoje delo na javni predstavitvi na Kemijskem inštitutu.

Vse pravočasno oddane vloge bo ocenjevala strokovna komisija v naslednji sestavi: dr. Petar Djinović, doc. dr. Matej Huš, prof. dr. Mateja Manček Keber, izr. prof. dr. Franci Merzel in dr. Alenka Ristič.

Predložitev prijavi: **do vključno petka, 27. oktobra 2023, na elektronski naslov preglovanagrade@ki.si v formatu pdf.**

Vlogi mora biti priloženo:

- obrazložitev dosežkov kandidatke ali kandidata in njena/njegova bibliografija;
- doktorsko delo;
- članki, povezani z doktorskim delom, ki so bili objavljeni v revijah z dejavni vpliv;
- izpisek člankov iz baze Cobiss;
- izpisi citiranosti vseh del na osnovi Web of Science (posebej označiti dela, ki so del doktorata).

Komisija bo v dveh tednih po javni predstavitvi izbrala do tri nagrajence. Dobitniki nagrad bodo razglašeni na prireditvi Kemijskega inštituta decembra 2023.

Jubilej

Ob 80-letnici prof. dr. Jožeta Vižintina, zaslužnega profesorja UL

Prof. dr. Jože Vižintin se je rodil pred dobrimi 80 leti v Zaloščah na Vipavskem. Na Fakulteti za strojništvo je diplomiral leta 1972, leta 1975 magistriral in tri leta kasneje doktoriral. Po diplomiji je bil asistent na matični fakulteti, nato direktor Zavoda za raziskavo materialov in konstrukcij (1980–1988). V tem obdobju je bil izvoljen za predsednika Slovenskega društva za tribologijo, znanstveno vedo o trenju, obrabi, mazivih in tehnologiji mazanja. Društvo med drugim vsaki dve leti organizira odmevno mednarodno posvetovanje o tej problematiki pod imenom SLOTTRIB. Bil je med pobudniki in organizator mednarodne konferencie ECOTRIB. Leta 1994 je ustanovil in nato vodil fakultetni center za tribologijo in tehnično diagnostiko ter katedro za tribologijo in vzdrževanje. Danes je upokojen, a še vedno zelo aktiven na številnih področjih.

Njegova poglavitna pedagoška, raziskovalna in razvojna dejavnost se je v celotnem obdobju povezovala z že omenjenimi strokami strojništva in se v tem okviru še širila in povsod puščala neizbrisno sled. Tako je med direktorovanjem na ZRMK zgradil več kot 20.000 kvadratnih metrov laboratorijskih površin in jih opremil z novima laboratorijskimi pohištvo in razi-

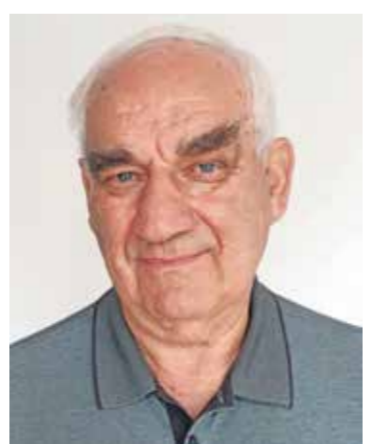


FOTO OSBENI ARHIV

skovalno opremo. Bil je pobudnik in eden od ustanoviteljev slovenske inženirske akademije, v obdobju 2003–2008 tudi njen predsednik in deset let generalni tajnik. Je redni član Inženirske akademije Slovenije in od leta 1997 član ruske mednarodne inženirske akademije, član nemškega inženirskega združenja in mednarodnega združenja za tribologijo. Bil je med ustanovitelji in član upravnega odbora mednarodnega Virtualnega inštituta za tribologijo, v katerega je bilo vključenih 32 mednarodnih laboratorijev. Kot uveljavljen raziskovalec je predsedoval mednarodnemu združenju

Evropska mreža za zaščito industrijskih površin (Wear Protection, ENIWEIP). V Sloveniji je na širšem področju raziskovalne dejavnosti omebe vredno njegovo mesto predsednika Zveze raziskovalnih organizacij Slovenije, prav tako pa njegova intenzivna vključenost v vodenje nekdanje Raziskovalne skupnosti Slovenije. Leta 1995 je postal član upravnega odbora Univerze v Ljubljani in bil od leta 1997 do 2001 njen prorektor in nato še dve leti član senata. V letih 2007 in 2008 je bil tudi v. d. predstojnika in kasneje predsednik strokovnega sveta inovacijsko-razvojnega inštituta univerze.

Za vrhunske rezultate raziskovalnega dela je prejel več nagrad, med drugimi leta 2002 Zoisovo nagrado, leta 2000 in 2006 pa nagrado Ameriškega združenja strojnih inženirjev in priznanje fellow STLE za posebne dosežke v tribologiji. Zveza strojnih inženirjev Slovenije mu je leta 2016 podelila nagrado za življenjsko delo, Univerza v Ljubljani pa zlato plaketo in naziv zaslužni profesor.

Izjemno je negoval sodelovanje z domačo in tujo industrijo. Pravzaprav je bilo to zahtevano že v začetku: pred študijem na univerzi, po končani triletni poklicni šoli, je bil namreč skoraj dve leti zaposlen

kot ključavničar na SGP Gorica, po srednji šoli strojne stroke pa v Avtoprometu Gorica, kjer je bil na koncu vodja avtokleparske delavnice. To povezovanje in sodelovanje z industrijo se kaže v več kot 150 poročilih in ekspertizah, okoli 20 izvedenih strokovnih delih in okoli 15 patentih. V sodelovanju s Petrolom je razvil dve vrsti bioolja, drsna mehanska tesnila za podjetje ETI Izlake, s podjetjem Strojna Maribor konkavno-konveksni profil za polžaste dvojice, sodeloval je tudi v projektu z Volvom in nekaterimi španskimi podjetji.

Poleg tega je vsekoli nesebično delil znanje in izkušnje ter spodbujal rast, razvoj in uveljavljanje svojih raziskovalcev v slovenskem in mednarodnem strokovnem prostoru. Za ilustracijo te širine in vztrajnosti je dovolj omeniti le podatke, da je smer, ki jo je vzpostavil prof. dr. Jože Vižintin, na koncu večletnega cikla pokrivala že deset predmetov.

Ob vsem tem strokovnem zarišu ni moč mimo prof. dr. Jožeta Vižintina kot človeka. Resnega, občutljivega, zanesljivega, zavzetega človeka, ki zna vsakomur prislusniti in po potrebi svetovati. Ki ga poleg nešteti raziskovalnih in strokovnih vprašanj zanimajo tudi mnoga druga, pomembna za posameznike in širšo skupnost. V pogovoru

za prilogo Dela o znanosti je pred našim vstopom v schengensko območje ocenjeval, da se razvija delovanje naših raziskovalnih in razvojnih ustanov v pravo smer, hkrati pa opozarjal na to, da ni zagotovil, da bo šla v to smer tudi naša industrija. Žal se njegova bojazan danes uresničuje: zaradi propada cele vrste ambiciozno zamišljenih velikih in malih podjetij ter ukinitve ali osiromašenja oddelkov in služb za razvoj in inovacije v številnih drugih se mnogokrat zazdi, da je v času krize prav tu še najlažje racionalizirati in kaj prihraniti. Prava resnica pa je neskončno daleč od te. Pot iz sedanjih zagat in krize lahko dolgoletni pelje le prek ustreznih ovrednotene in celovito podprtega inženirskega znanja, inovacij, poglobljenega zaposlovanja najboljših kadrov doma ter sistematičnega povezovanja s svetom na taki, enakopravnejši podlagi. Predvsem pa v zaupanju in upoštevanju stroke in strokovnjakov na vseh področjih. To pa je pot, ki jo je z vztrajnostjo, poglobljanjem znanja in kopičenjem pravih izkušenj že pred desetletji premišljeno zastavil in uspešno vodil 80-letni jubilar prof. dr. Jože Vižintin.

PROF. DR. BOJAN PODGORNIK, Inštitut za kovinske materiale in tehnologije