

Kai Kisand ja Pärt Peterson rõhutavad tõhususdoosi olulisust

Antikehade langustrend on pärast kolmandat COVID-19 vaktsiinidoosi aeglasem ja antikehade kvaliteet parem, rääkisid Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi rakulise immunoloogia professor Kai Kisand ning molekulaarimmunoloogia professor Pärt Peterson Med24 toimetajale Madis Filippovile.

Saite tänavuse riigi teaduspreemia arstiteaduse alal tööde tsükli „Immuunsüsteemi vananemise ja COVID-19-haiguse uuringud“ eest. Palun tutvustage, mida see hõlmas.

Kai Kisand: Kuna olime juba varem alustanud vanade inimeste immuunsüsteemi uuringuid, oli küllaltki loogiline koroonapandeemia raames sama teemat jätkata. Kohe üsna pandeemia alguses oli selge, et kõige rohkem on sellest haigusest ohustatud vanemad inimesed, mistõttu haakus see meie varasemate uurimisteedadega hästi.

Pärt Peterson: Kui pandeemia tekkis, siis mõningase kõhkluse järel otsustasime, et püüame samuti teemasse panustada. Alguses ei olnud piisavalt vahendeid, et mõõta immuunvastust. Eriti oli puudus antikehatestidest, õigemini maailmas polnudki olemas selliseid teste, millega mõõta antikehasid SARS-CoV-2 vastu. Kuivõrd me olime varem antikehade mõõtmisega palju tegelenud, oli loomulik jätkata ja teha viirusele antikehade test. See läks päris kiiresti. 2020. aasta aprilli keskpaigaks oli test valmis. Teine oluline osa oli koostöö kliinikumiga. Tooksin välja ühendlabori juhataja Anu Tamme, kes aitas saada patsientide materjali. Algul oli ka pisut tegemist eetikalubade saamisega, aga Tartu Ülikooli eetikakomisjon töötas väga aktiivselt.

Kisand: Millegipärast kõik firmad, kes hakkasid antikehatestide välja töötama, keskendusid algul nukleokapsiidile, mille vastased antikehad



Kai Kisand

Foto: Andres Tensus

ei ole enamasti kaitsva iseloomuga. Meie töötasime samuti nukleokapsiidivastase testi välja, aga eelkõige leidsime, et ilmselt on oluline määrata ogavalguvastast immuunvastust. Ogavalk on virioni pinnal ja hiljem selguski, et selle vastaste antikehade tase korreleerub hästi seerumi viirust neutraliseeriva aktiivsusega. Esimene pool aastat oli meie test väga oluline vahend selleks, et määrata SARS-Cov-2 vastu oluliste antikehade taset. Praegu on juba paremaid teste, aga sel hetkel olime oma testiga maailmas esirinnas.

Peterson: Tahan rõhutada koostöö olulisust. Meil on olnud hea koostöö mitmete immunoloogidega teistest riikidest. Väga hea koostöö oli näiteks Briti teadlastega. Iga nädal toimusid regulaarselt Zoomi koosolekud, kus seda temaatikat saime palju omavahel arutada.



Pärt Peterson

Foto: Andres Tensus

Kisand: Esialgu keegi ju ei teadnud, mida see viirus teeb, miks ta sellist haigust põhjustab. Need videokohutused olid hästi informatiivsed.

Peterson: Me polnud oma mullis, vaid kogu aeg teiste teadlastega kontaktis. Kindlasti tahan tänada oma töörühma, kes väga kiiresti käivitus ja pani muud tööd ootele.

Üks osa meie järgmisest eesmärgist oli saada COVIDi-patsientide materjali kliinikumist, analüüsida nende veremarkereid ja põletikulist protsessi. Tol ajal oli teada, et haigetel tekib kopsus ja ka süsteemselt väga tugev põletikuprotsess. Selleks, et aru saada, millised põletikumarkerid tekivad, mõõtsime inimestes neid laiaulatuslikult. Kai Kisand panustas T-rakulise immuunsuse uuringusse. Seal tekkis samuti küsimus, kas see peaks olema ogavalgu või nukleokapsiidi vastu.

Kisand: Üldiselt on T-raku vastus mõttekas erinevate valkude vastu. Antikeha vastus ei pruugi olla kasulik, kui ta ei neutraliseeri seda viirust.

Peterson: Tegime koostööd Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi mikrobioloogia osakonnaga. Toon välja professor Irja Lutsari, dr Piia Jõgi ning Saaremaa ja Tallinna perearstid dr Mari Sootsi ja dr Diana Ingeraineni. Nendega tehtud uurin-gute mõte oli vaadata, kui palju on rahvastikus inimesi, kellel on tekkinud antikehi. Tol ajal teati ju väga halvasti, kui paljudel inimestel on koroonaviirus olnud, ning palju räägiti karjaimmuunsuse saavutamisest.

Kisand: Selgus, et esimese lainega nakatus viirusega alla 2 protsendi Tallinna ja umbes 6 protsenti Saaremaa elanikest. See 6 protsenti oli võimeline tõmbama Saaremaal tervishoiusüsteemi hinge täielikult kinni. Inimesi, kes esimeses laines viirusega pihta said, sai jälgitud 7–8 kuud. Enamasti sattusid sellesse uuringusse inimesed, kes põdesid suhteliselt kergelt. Hämmastuseks leidsime, et hoolimata kergest põdemisest, olid ikkagi teatud immuunmarkerid veel kuid peale haiguse põdemist erinevad võrreldes nendega, kes polnud haigust põdenud. Seega, mingisuguse jälje COVIDi põdemine immuunsüsteemile ikkagi jätab.

Peterson: Leidsime inimesi, kes on antikehade järgi läbi põdenud või nakatunud, aga nad olid asümptomaatilised. Neil polnud endale teadaolevalt mingit haigust olnud. Isegi nendel leidsime mõne põletiku-markeri muutuse. See elanikkonna uuring ei olnud enam vanematele inimestele suunatud, kuid ka vanemate inimeste uuring läks edasi. Lisaks on Kai Kisand palju töötanud pika COVIDi teemaga.

Kisand: Jah, see uuring on praegu pooleli. Sisekliinikuga koostöös jälgime suurt hulka patsiente, kes on

olnud COVIDiga ravil kliinikumis või Lõuna-Eesti Haiglas. Need inimesed kutsutakse järelkontrolli 3 kuud, 6 kuud, 12 kuud, 2 aastat ja 3 aastat peale haiglast lahkumist. Vaadatakse, kui kiiresti nad taastuvad ning millised kaebused ja kui suurel hulgal püsivad. Meil on võimalik uurida, millised immuunsüsteemi funktsiooni muutused on läbipõdemisega kaasnenu.

Peterson: Vahepeal tekkis huvitav seos autoantikehade baasil. Varasematest teadmistest lähtudes leiti, et vanematel inimestel, kes haigestuvad COVIDisse, esinevad autoantikehad teatud stimulaatormolekulide vastu, mida nimetatakse interferoonideks.

Kisand: Interferoonid on viirusevastased mediaatorid, mis on teada juba üle 50 aasta. Nende põhiline funktsioon on aidata kohe pärast viiruse sisenemist viiruse paljunemist ja levimist kontrolli all hoida. Meie varasemad uuringud on tegelenud interferoonivastaste autoantikehade-ga. Neid on leitud põhiliselt kahe tüümusega seotud haiguse puhul. Üks neist on tümoom ja teine on autoimmuunne polüendokriinopaatia sündroom 1 (APECED). Nendel haigetel on interferoonivastased autoantikehad kõrges tiitris olemas. Varem ei olnud nende autoantikehade viirusinfektsiooni soodustav roll teada. Tundus, et nad võib-olla polegi nii tähtsad. Tuleb välja, et teatud viirused on interferoonide kaitsva funktsiooni suhtes üsna tundlikud. Kui nüüd autoantikehad neid interferoone maha suruvad, ei lase neil toimeta, siis see viirus saab kiiremini jaguneda ja teda on raskem kontrollida. Praeguseks on teada, et selliseid viiruseid on kaks. Üks on SARS-CoV-2 ja teine kollalpalavikuviirus. Mainin ära, et kollalpalavikuviiruse vastane vaktsiin on elusvaktsiin. Inimestel, kellel on interferoonivastased antikehad, võivad tekkida tõsised vaktsineerimise kõrvaltoimed.

Olime nendesse rahvusvahelisesse uuringutesse oma rühmaga kaasatud. Praeguseks on teada,

et umbes 10 protsendil neist, kes põevad COVIDit raskelt, on see tõenäoliselt suures osas põhjustatud sellest, et interferoonid ei saa toimida viirusevastaselt. Varem arvasime, et interferoonivastased antikehad on väga spetsiifilised peamiselt neile kahele haigusele (lisaks oleme näinud neid antikehi haiguste puhul, kus interferoone toodetakse liiga palju, teatud autoimmuunsed haigused). Vanemaealised olid autoantikehade suhtes uurimata. Kui me selle kallale asusime, siis selgus, et umbes 2,5 protsendil üle 65aastastest on kõrges tiitris autoantikehasid. Miks nad vanematel inimestel tekivad, pole praegu üldse teada. Kui mõelda, et inimeste eluiga järjest pikeneb ja nad võivad tahta ka kõrgemas eas kuhugi reisida, kus on vaja eelnevalt teha kollalpalaviku vaktsiin, siis selles suhtes peaks mõtlema, kas tuleks enne autoantikehad ära määrata.

Kuidas mõjutas teie uuringuid COVID-19-vaktsiinide tulek?

Peterson: Esimesi vaktsineerimisi hakati tegema 2021. aasta jaanuaris. Alustasime koostööd Synlabi ja Icosageniga, et vaadata, kuidas tekib vaktsineeritud inimestel immuunvastus vaktsiinile. Projekt algas 2021. aasta jaanuaris ja läheb veel praegugi edasi. Oli selgelt näha, et inimestel, keda vaktsineeriti Pfizeri vaktsiiniga, tekkisid antikehad hästi, aga õige pea leidsime, et antikehade tase ajas langeb. Tol hetkel tundus see vastuolulise teemana. Meil oli isegi natuke raske seda tugevalt artikli pealkirja ja abstrakti sisse kirjutada. Artikkel avaldati ajakirjas Lancet Regional Health Europe, aga kui oli artikli toimetamise protsess, siis tekkis küsimus, kuidas sõnumit sõnastada nii, et see ei mõjuks kuidagi negatiivselt. Samas iseloomustab selle temaatika kiiret muutumist see, et vaid mõne kuu pärast oli see juba üldtunnustatud fakt. Paljud teadlased üle maailma hakkasid leidma sama.

Kisand: Antikehade suhtes on oluline info veel see, et nende langustrend

on pärast tõhustusdoosi aeglasem ja antikehade kvaliteet kolmanda doosi järel paraneb. Oluline on ka see, et kui kaks esimest doosi viiruse omikronivarianti ei blokeerinud, siis tõhustusdoosi järel tuli omikroni blokeerimine ilusti välja. On lootust, et ka tulevaste tüvede suhtes on immuunvastus parem, kui on kolm doosi tehtud.

T-rakuline vastus on pisut püsivam kui antikeha vastus, aga kipub samuti ajas nõrgenema. Sellega on samamoodi, et kui kahe doosi järel ei olnud mõnel vaktsineeritud veel T-rakulist vastust näha, siis peale kolmandat doosi oli T-rakuline vastus enamikul ikkagi ilusti määratav. T-rakud on sellepärast olulised, et nad aitavad ära hoida rasket haigust. Nad tulevad mängu siis, kui viirus on saanud juba natuke organismis tegutseda, on rakkudes sees. T-rakud peaksid elimineerima viirusega nakatunud rakud suhteliselt kiiresti, et viirus ei jõuaks tungida sügavamale.

Peterson: See, et me vaktsineerimisega ei saa takistada viiruse levikut, on selge. Nakatumine jääb. Aga vaktsineerimine aitab haiglasse sattumise vastu. See on oluline, et hoida meditsiinisüsteem toimivana. Tõenäoliselt muutub koroonaviirus sesoonseks ja võimalik, et see juhtub juba õige pea. Eestis ei ole praegu neljandate dooside jagamist vanematele inimestele veel plaanis. Kuigi mõned riigid seda juba teevad, leian, et meil oleks praegu kõige olulisem saada võimalikult laiaulatuslik kolmanda doosi kasutus. Seda on siiani vähe. Ja siis sügisel, enne kui võiks tekkida uus laine – lootes, et uut tüve või lainet ei teki enne sügist –, võiks anda neljanda doosi vanemaealistele inimestele samal ajal gripivaktsiiniga.

Alustasime hiljuti peremeditsiini kaasprofessori Marje Oona juhtimisel ja koostöös geenivaramu ning Synlabiga laiaulatuslikku uuringut, mille käigus kutsutakse tagasi geenidoonorid, kes on vaktsineeritud. Kokku saab neid olema umbes 4000. Uuritakse antikehade taset ja osal ka T-rakulist vastust. Peamiselt

keskendub see vanemaealistele. Tõenäoliselt annab see meile olulist infot selle kohta, milline on vaktsiinivastus vanemaealistel, milline osakaal on kaasvatel haigustel, kuidas toimub vaktsiini vastuse dünaamika ja milline on geneetiline tegur.

Kisand: Loodame saada informatsiooni selle kohta, kuidas ja milliste parameetrite abil saaks ennustada vanemaealistel vaktsiinivastust ning kellele oleks vaja tõhustusdoose lisada.

Veel on üks huvitav rühm inimesi, kes on viirusele palju eksponeeritud, kuid ei haigestu. Näiteks elukaaslased – üks jääb haigeks, teine mitte. Nende vastu on rahvusvaheliselt päris suur huvi. Mis faktor see on, mis muudab nad viiruse suhtes resistentseks? Loodetakse leida mingisuguseid geneetilisi tegureid, mida saaks hiljem ära kasutada kas parema ravi või profülaktika leidmiseks. See on oluline, et mõista paremini inimese immuunsüsteemi funktsioneerimist. Uuring sai just eetikakomiteelt heakskiidu. Nüüd proovime Eestis selle rahvusvahelise uuringu käima panna.

Kuidas te iseloomustaksite kahte aastat koroonaviirusega? On see eriala vaates olnud põnev, või vastupidi, peate tegelema ühe teemaga, samas kui tahaks tegeleda muuga?

Peterson: Me ei tegeleks sellega, kui see poleks meile huvitav ja väljakutset pakkuv.

Kisand: See on olnud hästi põnev ja hästi kurnav. Ega teised projektid kuhugi ei kadunud. See pani päris suure koormuse peale.

Peterson: Kohati on kindlasti olnud raske. Eriti intensiivne periood oli 2020. aasta märts, aprill ja mai. Siis oli suur teadmatus. Erakordselt keeruline, aga väga põnev aeg. Meid on paljuski aidanud meie varasem taust, sest kiiresti hakkas tekkima müra, milles tuli orienteeruda, et aru saada, mis on õige suund. Hea tunne

on olnud oma panus anda. Oli oluline, et hakkasime sellega tegelema kohe algusfaasis. Märtsis, aprillis ja mais liikusime justkui suure tsunami ees – olime mõnedes asjades maailmas esirinnas. Selge see, et meie ressursid pole need, mis suurriikides ja suur laine tuleb tagant järele. Sellepärast peab mõte liikuma kaugemale ette. Nüüd tegeletakse selle temaatikaga nii palju, et teadusartiklite avaldamine on juba keeruline. Meie oleme olnud väga edukad, aga tajume, et paljude teadlaste jaoks on see raske. Kui oleksime hiljem alustanud, siis ei oleks me tõenäoliselt nii edukad olnud.

Seoses Ukraina sõjaga vajus COVID tagaplaanile. Koroonast ollakse väsinud. Piirangud kadusid, ent haiglakoormus ja nakatumiste arv on suured. Kas optimismiks on põhjust?

Peterson: Piirangute kaotamine on olnud ühiskonnas väga oodatud. Inimesed on tõesti väsinud. Koos piirangutega on ühiskonnas kindlasti tulnud kaasa ka palju probleeme. Samas arvan, et oli hea, et piirangute kaotamisega natuke viivitati. Kui piirangud oleks kaotatud juba veebruaril alguses, nagu oli surve, siis oleks meil tõenäoliselt olnud palju pikem periood nakkuse levikus ja surmajuhtumeid rohkem. Maske võiksime edasi kanda. Maski kandmist võiksime üldse rohkem aktsepteerida, näiteks kui on n-õ tavaline nakkus.

Kisand: Võib-olla iga nohuga ei peaks tulevikus kodus istuma, vaid paned maski ette ja keegi ei tohiks viltu vaadata.

Peterson: Praegu tundub, et koroonaviirus saab olema sesoonne. Kui nüüd ei teki mõnda uut tüve, siis arvan, et meil on umbes pool aastat aega sügiseks valmistuda. Me ei tea, kas uus laine tuleb või mitte, aga meil on võimalus olla selleks paremini valmis. Kahjuks on viimased aastad näidanud, et nii, nagu talv tuleb alati üllatusena, tuleb ka COVIDi-laine. Kindlasti on vaktsineerimine selle vastu kõige parem meede.