

# Virusi dišnog sustava

---

**Mandić, Mihaela**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, University of Split, Faculty of science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:323116>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za biologiju

Mihaela Mandić

# **VIRUSI DIŠNOG SUSTAVA**

Završni rad

Split, 2020.

Ovaj rad, izrađen u Splitu, pod vodstvom doc. dr. sc. Nives Kević, predan je na ocjenu Odjelu za biologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnice biologije i kemije (*univ. bacc. biol. et chem.*).

Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za biologiju  
Ruđera Boškovića 33, 21 000 Split, Hrvatska

## **VIRUSI DIŠNOG SUSTAVA**

Mihaela Mandić

### **SAŽETAK**

Virusi dišnog sustava su uzročnici najvećeg broja infekcija kod ljudi. Budući da možemo liječiti samo simptome koje virusi dišnog sustava uzrokuju, uz prevenciju najbolju obranu organizmu osigurava imunosni sustav. Cilj je ovog rada opisati viruse dišnog sustava kao uzročnike najvećeg broja infekcija i načine na koje imunosni sustav reagira na navedene infekcije.

**Ključne riječi:** virusi, virusi dišnog sustava, imunosni sustav, specifična imunost, nespecifična imunost, protutijela

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Splitu

Rad sadrži: 24 stranica, 10 grafičkih prikaza i 21 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor: doc. dr. sc. Nives Kević**

**Ocjenjivači: Doc. dr.sc. Nives Kević;**

**Prof. dr. sc. Ivana Bočina**

**Doc. dr. sc. Elma Vuko**

**Rad prihvaćen: rujan, 2020.**

University of Split  
Faculty of Science  
Department of Biology  
Ruđera Boškovića 33, 21 000 Split, Croatia

## **RESPIRATORY SYSTEM VIRUSES**

Mihaela Mandić

### **SUMMARY**

Respiratory system viruses are causative agents for the largest number of infections in humans. As there is no way to cure the disease but only symptoms of the one, our immune system is the best way of defense from these viruses beside prevention. Aim is to describe respiratory system viruses as the causative agents for the largest number of infections and the way in which immune system responds to those infections.

**Keywords:** virus, respiratory tract viruses, immune system, innate immunity, adaptive immune response, antibodies

Thesis deposited in library of Faculty of Science, University of Split.

**Thesis consists of:** 24 pages, 10 figures, 21 references. Original language: Croatian

**Mentor:** Assist. Prof. Nives Kević, PhD, Faculty of Science, University of Split

**Reviewers:** Nives Kević, Ph.D. *Assistant Professor of Faculty of Science, University of Split*

Ivana Bočina, Ph.D. *Professor of Faculty of Science, University of Split*

Elma Vuko, Ph.D. *Assistant Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Thesis accepted:** September, 2020.

## **IZJAVA**

*kojom izjavljujem s punom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam završni rad s naslovom VIRUSI DIŠNOG SUSTAVA izradila samostalno pod voditeljstvom doc. dr. sc. Nives Kević. U radu sam primijenila metodologiju znanstveno-istraživačkog rada i koristila literaturu koja je navedena na kraju završnog rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti koje sam izravno ili parafrazirajući navela u završnom radu na uobičajen, standardan način citirala sam i povezala s fusnotama s korištenim bibliografskim jedinicama. Rad je pisan u duhu hrvatskog jezika.*

*Studentica*

*Mihaela Mandić*

## SADRŽAJ

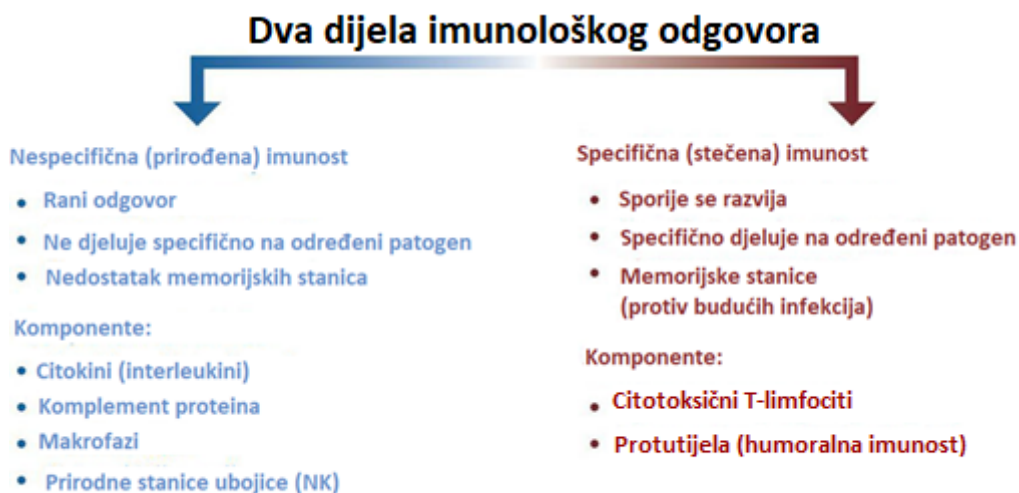
<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Imunosni sustav</b> .....	2
<b>1.2. Stanice imunskog sustava</b> .....	3
1.2.1. Leukociti.....	3
1.2.2. Obrambena svojstva neutrofila i monocita-makrofaga.....	3
1.2.3. B-limfociti.....	4
1.2.4. T-limfociti.....	4
<b>1.3. Nespecifična i specifična imunost</b> .....	5
1.3.1. Nespecifična imunost.....	5
1.3.2. Specifična imunost.....	6
<b>1.4. Antigen i antigenska determinanta</b> .....	7
<b>1.5. Protutijelo</b> .....	7
1.5.1. Struktura protutijela.....	7
1.5.2. Razredi imunoglobulina.....	8
<b>1.6. Temeljne značajke imunskog odgovora</b> .....	9
<b>2. RAZRADA TEME</b> .....	11
<b>2.1. Virusi</b> .....	11
2.1.1. Građa virusnih čestica.....	11
2.1.2. Umnožavanje (replikacija) virusa.....	11
<b>2.2. Virusi dišnog sustava</b> .....	13
2.2.1. Prezentacija virusnog antigena.....	14
2.2.2. Odgovor imunskog sustava na virusne infekcije.....	15
2.2.3. Mehanizmi djelovanja protutijela.....	16
<b>2.3. Bolesti dišnog sustava uzrokovane virusima</b> .....	16
2.3.1. Prehlada.....	16
2.3.2. Virusna plućna pneumonija.....	17
2.3.3. Teški akutni respiratorni sindrom.....	18
2.3.4. Covid-19.....	19

<b>3. SAŽETAK</b> .....	22
<b>4. LITERATURA</b> .....	23



## 1. UVOD

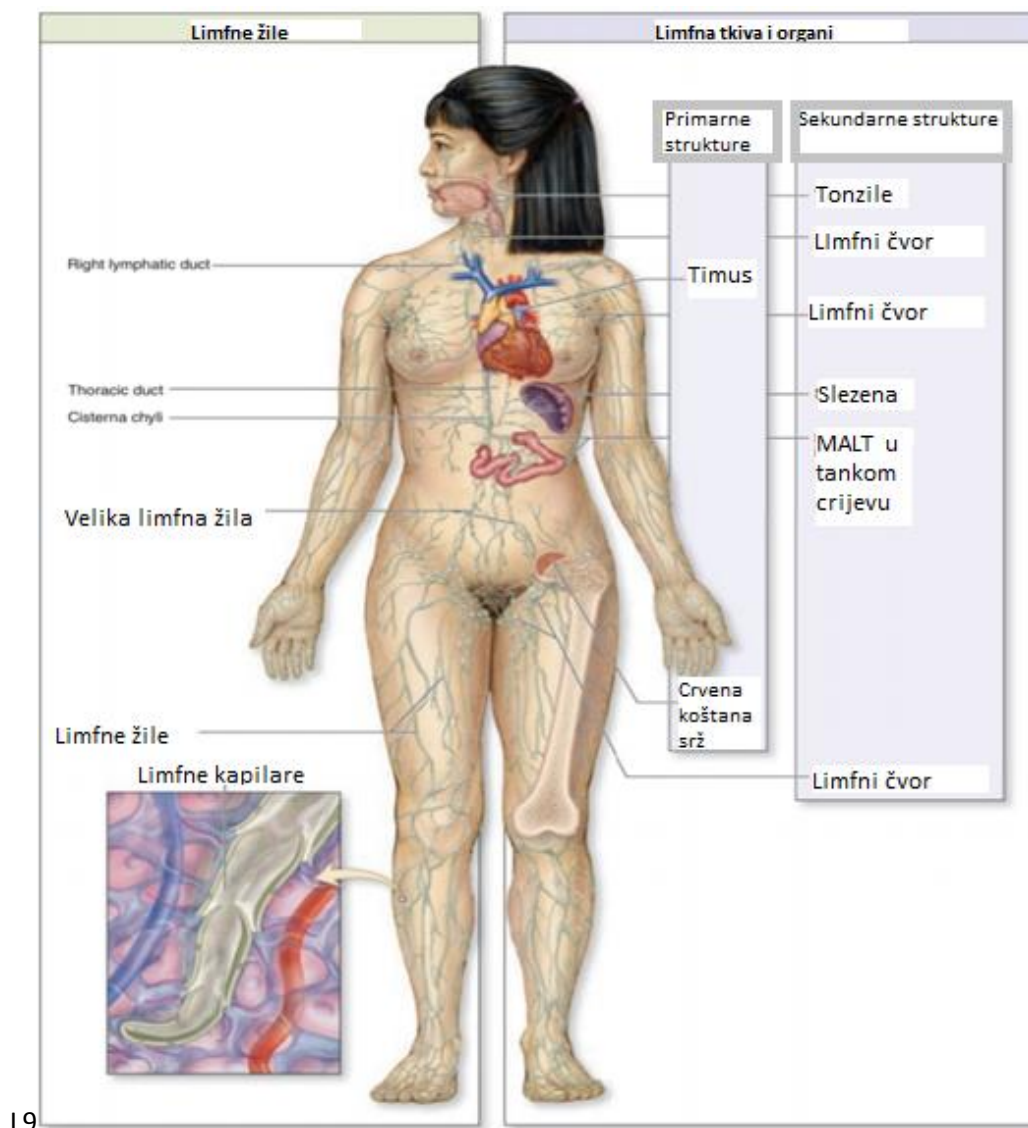
Virusi se nalaze svuda oko nas, u zraku koji udišemo, u vodi, u hrani. Izloženi smo im pri međusobnim dodirima, kao i dodirima s predmetima koje svakodnevno koristimo. Infekcije dišnog sustava su najčešće infekcije kod ljudi, i u većini slučajeva uzročnik je upravo virus. Djeca svake godine u prosjeku prebole pet infekcija dišnog sustava, a odrasli dvije ili tri. Unatoč tome, infekcije virusima i bolesti koje su posljedica tih infekcija su rjeđe nego što bi mogli očekivati. Razlog tomu je obrana organizma koju osigurava imunostni sustav. Organizam sadrži cijeli niz složenih mehanizama koji ga štite od virusnih infekcija. U osnovi je odgovor organizma sličan imunološkom odgovoru na druge patogene i sastoji se iz dva dijela (Slika 1). Prva linija obrane su fizičke prepreke poput kože, zatim kemijske prepreke, komplement proteina i prirodne stanice ubojice. Nespecifični odgovori na virusne infekcije su brzi odgovori za razliku od specifičnih kojima je potrebno više vremena jer uključuju prepoznavanje antigenskih determinanti pojedinih virusa (Payne, 2017). Uz to, specifična imunost uključuje i memorijske stanice što omogućava brzi odgovor organizma i proizvodnju velike količine protutijela u slučaju ponovnog dodira s istim virusom. Protutijela imaju sposobnost specifičnog vezanja i različite specifične i nespecifične mehanizme uništavanja virusnih čestica (Mescher, 2018).



Slika 1. Usporedba specifične i nespecifične imunosti (izvor: Payne, 2017)

## 1.1. Imunosni sustav

Imunosni sustav možemo definirati kao sustav čija je osnovna funkcija zaštita organizma od napada i oštećenja mikroorganizmima i stranim tvarima. Izgrađuju ga stanice kao što su limfociti i stanice mononuklearnog fagocitnog sustava koje su prisutne u krvi, limfi i vezivnom tkivu, te pojedinačni organi (npr. limfni čvorovi, slezena) razmješteni po cijelom tijelu (Slika 2). Stanice toga sustava mogu razlikovati vlastito (vlastite makromolekule) i tuđe (strane tvari) i usklađivati razgradnju ili inaktiviranje stranih tvari.



Slika 2. Limfni organi i raspored limfnih žila (izvor: Mescher, 2018)

## 1.2. Stanice imunskog sustava

Stanice imunskog sustava su leukociti (bijele krvne stanice) i tkivne stanice koje potječu od leukocita. Da bi spriječile razvoj bolesti, sve te stanice djeluju zajedno, i to na dva načina. Prvi način je izravno razaranje uzročnika procesom fagocitoze, a drugi uključuje stvaranje protutijela i senzibiliranih limfocita (Guyton, 1995).

### 1.2.1. Leukociti

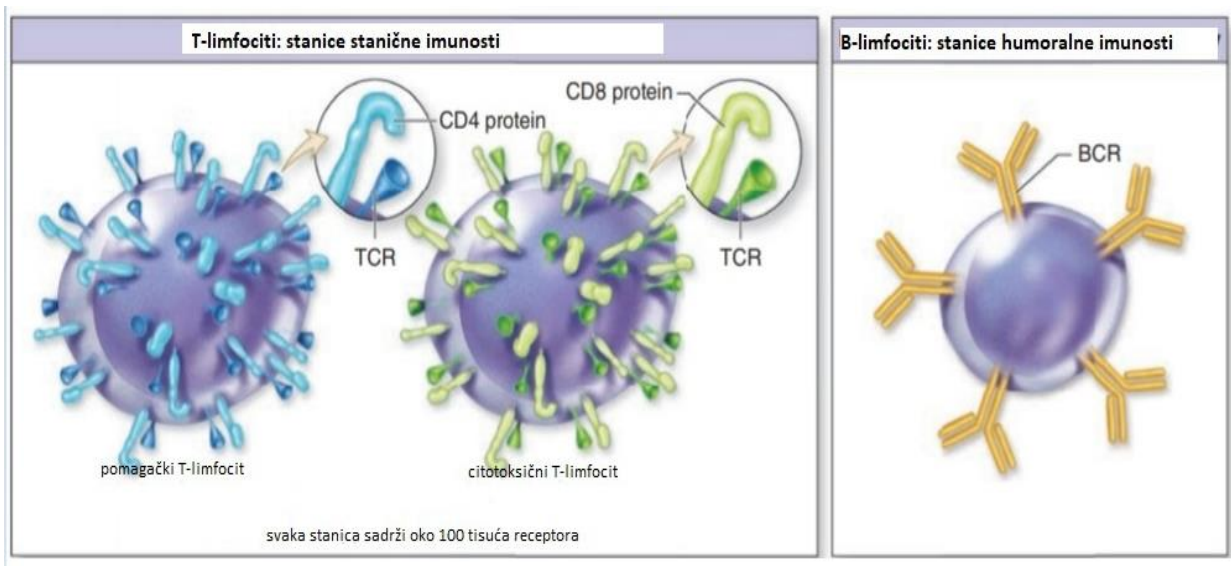
Leukociti su stanice krvi koje sudjeluju u obrani organizma, čija se brza i snažna obrana odvija zahvaljujući prijenosu ovih stanica krvlju u područja zahvaćena upalom. Razlikujemo šest vrsta leukocita. To su: polimorfonuklearni neutrofili, eozinofili i bazofili te monociti, limfociti i plazma stanice. Sve tri vrste polimorfonuklearnih leukocita zrnaste su strukture, zbog čega se nazivaju i granulocitima. Monociti i limfociti sadrže nepodijeljenu jezgru i nemaju zrnca u citoplazmi stoga se nazivaju agranulocitima. Leukociti dijelom nastaju u koštanoj srži (granulociti i monociti, te manji broj limfocita), a dijelom u limfnom tkivu (limfociti i plazma stanice)(Guyton, 1995).

### 1.2.2. Obrambena svojstva neutrofila i monocita-makrofaga

Viruse i druge štetne agense napadaju i uništavaju uglavnom neutrofili i monociti. Neutrofili su zrele stanice koje mogu uništiti viruse i bakterije čak i u krvi koja cirkulira. Krvni su monociti, nasuprot njima, nezrele stanice koje imaju malu moć suprostavljanja zaraznim agensima. Nakon aktivacije antigenom od njih nastaju makrofazi sa sposobnošću fagocitoze. Velik broj pokretnih stanica makrofaga se pričvrsti uz tkiva i tako pričvršćeni mogu ostati mjesecima, sve dok nisu potrebni za obavljanje specifičnih izvršnih zadaća. Najvažnija zadaća ovih dviju vrsta stanica je fagocitoza. Nakon fagocitoze lizosomi i druga citoplazmatska zrnca stupaju u dodir s fagocitnim mjehurićem. Membrane lizosoma i fagocitnog mjehurića se stapaju prilikom čega probavni enzimi i baktericidne tvari prelaze u mjehurić. Na kraju dolazi do probave fagocitirane čestice. Fagocite karakterizira sposobnost odabira onoga što će fagocitirati, jer bi inače uništavali i normalne stanice ili dijelove organizma. Prvo, vjerojatnost fagocitoze je veća ako je čestica hrapave površine. Drugo, većina tvari koje se nalaze u tijelu u normalnim uvjetima ima zaštitni proteinski omotač. Mrtva tkiva i strane čestice su često bez zaštitnog omotača, a mnogi među njima imaju i jak električni naboj što ih također čini podložnima fagocitozi (Guyton, 1995).

### 1.2.3. B-limfociti

B-limfociti nastaju u koštanoj srži, migriraju u ne-timusne limfne organe (slezena, limfni čvorovi) gdje nakon aktivacije proliferiraju i diferenciraju se u plazma stanice. Na površini B-limfocita se nalaze receptori za antigene. Navedeni su receptori monomeri IgM ili IgD imunoglobulina, a antigene prepoznaju samo kada su prezentirani kao dio molekule kompleksa tkivne podudarnosti (MHC-major histocompatibility complex) zbog čega kažemo da su ovisni o MHC molekulama. Svaki je limfocit prekriven sa oko 150 tisuća takvih receptora (Slika 3). Vezanje receptora s antigenom, koji može biti slobodan, izložen na površini zaražene stanice ili već vezan s protutijelom, pokreće endocitozu. Pomagački T-limfocit veže se na B-limfocit i stimulira više ciklusa stanične proliferacije. Od nekih aktiviranih B-stanica ne nastanu plazma stanice, nego memorijske B-stanice, koje brzo reagiraju pri ponovnom izlaganju istom antigenu (Mescher, 2018).



Slika 3. Specifični receptori B i T-limfocita (izvor: Mescher, 2018)

### 1.2.4. T-limfociti

T-limfociti čine 80% limfocita u optoku. Također nastaju u koštanoj srži ali za razliku od B-limfocita migriraju u timus. U timusu se umnažaju i stvaraju stanice koje naseljavaju druga limfna tkiva (slezena, limfni čvorovi). U njima dozrijevaju i diferenciraju se u nekoliko populacija: pomagačke, supresijske, ubilačke i memorijske T-stanice. Na površini T-limfocita se kao i kod B-limfocita nalaze specifični receptori koji vezuju antigene. Nazvani su TCR

receptori (Slika 3), a građeni su od dva glikoproteina, nazvana alfa i beta lanac, s varijabilnim regijama sličnima onima opisanim kod imunoglobulina. TRC receptori prepoznaju antigene samo kada su prezentirani kao dio MHC molekula.

Pomagačke stanice karakteriziraju stanični diferencijacijski antigeni ili CD4 koreceptori koji zajedno sa TRC receptorima omogućuju vezanje MHC II molekula i antigenskih peptida koje one predstavljaju. Vezanje omogućava pomagačkim T-stanicama proizvodnju citokina koji potiču diferencijaciju B-stanica u plazma stanice, aktivaciju makrofaga te aktivaciju citotoksičnih T-limfocita. Neke se pomagačke stanice mogu diferencirati u memorijske stanice što organizmu omogućava brži odgovor u slučaju ponovnog susreta s istim antigenom.

Citotoksične (ubilačke) T-stanice sadrže CD8 koreceptore koji zajedno sa TRC receptorima vežu specifične antigene stranih stanica ili stanica inficiranih virusima. Antigene takvih stanica prezentiraju MHC I molekule. Do proliferacije na ovaj način aktiviranih ubilačkih T-limfocita dolazi u prisutnosti interleukina (kemijskih glasnika sličnih hormonima s ulogom u nadziranju aktivnosti stanica koje sudjeluju u imunološkoj reakciji) koje izlučuju pomagačke T-stanice. Citotoksične stanice djeluju neposredno proizvodeći bjelančevine (perforine) koje stvaraju otvore u staničnoj membrani i uzrokuju apoptozu (staničnu smrt).

Supresijske stanice reguliraju staničnu i humoralnu imunost te inhibiraju djelovanje prethodno navedenih tipova stanica. Kao koreceptore sadrže CD4 i CD25. Gama i delta T-limfociti predstavljaju malu pod-populaciju čiji TCR receptori sadrže gama i delta lance umjesto alfa i beta lanaca. Uloga im je u prvoj crti obrane protiv mikroorganizama, a nalaze se u epidermi (Mescher, 2018).

### **1.3. Specifična i nespecifična imunost**

Imunosni odgovor može biti nespecifičan (prirođen) i specifičan (stečen).

#### **1.3.1. Nespecifična imunost**

Nespecifična imunost uključuje brze, nespecifične reakcije kao i fizičke barijere poput kože i mukoznih površina, membrana probavnog, respiratornog i mokraćno-spolnog sustava koje sprečavaju infekciju i ulazak stranih tijela. Osim navedenog prirođenu imunost čine i kemijske barijere (npr. klorovodična i organske kiseline) koje u specifičnim područjima snižavaju pH te tako ubijaju mikroorganizme koji su ušli ili inhibiraju njihov rast. Bakterije, gljive i parazite koji uspiju zaobići ove barijere ubrzo uklone neutrofil i drugi leukociti, smješteni u vezivnom tkivu, na čijoj se površini nalaze receptori koji omogućavaju prepoznavanje i vezanje štetnih tvari. Neutrofil i različite epitelne stanice proizvode kratke kationske polipeptide koji ubijaju

bakterije tako što razaraju staničnu membranu te lizozime-enzime koji hidroliziraju komponente staničnih membrana (Mescher, 2018). Organizam štiti i komplementni sustav (sustav proteina u krvnoj plazmi i sluznicama) te makrofazi koji fagocitiraju bakterije. Ključne stanice prirodene imunosti su stanice ubojice (NK, natural killer) stanice koje imaju sposobnost trenutnog prepoznavanja i uklanjanja patogena bez aktivacije B-limfocita i drugih stanica specifične imunosti (Lotze i Thomson, 2010).

### 1.3.2. Specifična imunost

Stečena imunost stječe se postupno izlaganjem mikroorganizmima, specifična je jer djeluje na ciljani antigen, a odgovor organizma je sporiji i evolucijski se kasnije razvilo u odnosu na prirodenu imunost. Odgovor specifične imunosti uključuje B i T-limfocite u čemu ključnu ulogu imaju antigen-prezentirajuće stanice (uglavnom su to makrofagi nastali od monocita). Za razliku od prirodene imunosti, stečena imunost cilja i prepoznaje točno određene viruse, bakterije i druge patogene tvari te uključuje nastanak memorijskih stanica što omogućuje brzi odgovor organizma u slučaju da dođe u dodir s istim patogenom (Mescher, 2018). Na temelju izvršnih mehanizama razlikujemo dva oblika specifične imunosti: humoralnu i staničnu. Humoralna imunost je imunost posredovana protutijelima. Protutijela se stvaraju nakon ulaska nekog antigena u organizam, bilo slobodnog topljivog ili vezanog uz površinu neke čestice. Ona su glikoproteini u krvi, a proizvode ih plazma stanice koje nastaju diferencijacijom B-limfocita. Difunkcionalne su molekule, koje djeluju samostalno. Jedan dio molekule obavlja funkciju prepoznavanja, tj. veže se nekovalentno reverzibilno sa svojim antigenom, a drugi dio uključuje nespecifične mehanizme za razaranje i odstranjenje antigena. Stanična imunost je imunost posredovana stanicama, pretežno T-limfocitima i makrofazima. Obično se javlja pri ulasku unutarstaničnih bakterija, virusa, stanica transplantata ili tumora. Osnovni izvršni mehanizam sastoji se u izravnom citotoksičnom djelovanju T-limfocita ili djelovanju njihovih produkata (limfokina) koji na najrazličitije načine pridonose uništenju ciljnih stanica. Pored limfocita T, koji su nosioci stanične imunosti, u reakciju su uključeni i makrofagi te ostale stanice koje zadobiju sposobnost lize, fagocitoze i obuzdavanja rasta ciljnih stanica. Prepoznavanje ciljnih stanica ne uključuje samo strane antigenske determinante već i istodobno prepoznavanje vlastitih antigena preko kompleksa tkivne podudarnosti (klasa MHC I) (Taradi, 2009).

#### **1.4. Antigen i antigenska determinanta**

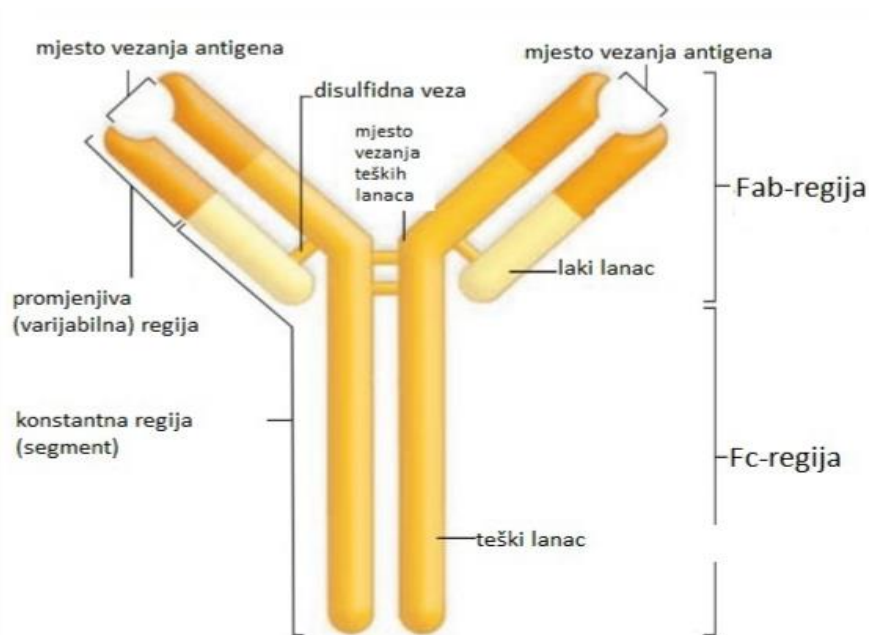
Antigen je molekula tj. strana tvar koju prepoznaju stanice specifične imunosti i koja izaziva odgovor upravo tih stanica. Odgovor može biti stanični, humoralni ili obostran. Najčešće je i stanični (limfociti) i humoralni (protutijela). Antigene nalazimo u stanicama kao što su bakterije i tumorske stanice ili u makromolekulama, kao što su bjelančevine, polisaharidi i nukleoproteini. Molekule masti i lipida nisu antigenične. Specifičnost imunskog odgovora kontrolira relativno malo područje molekule antigena koje nazivamo antigenska determinanta ili epitop. Proteinske i polisaharidne antigenske determinante se sastoje od 4 do 6 aminokiselina ili monosaharidnih jedinica. Složeni antigen kakav nalazimo npr. kod bakterija posjeduje mnogo antigenskih determinanti (Junqueira i sur., 1999).

#### **1.5. Protutijelo**

Protutijela (imunoglobulini) su glikoproteini koji se nalaze u krvnoj plazmi, a specifično se vežu s antigenskim determinantama koje su potaknule njihovo stvaranje. Imunoglobuline izlučuju plazma stanice. B-limfociti, čijom diferencijacijom nastaju plazma stanice imaju receptore koji prepoznaju i vežu specifična protutijela. Protutijela se nakupljaju u krvnoj plazmi ili u međustaničnoj tekućini, ili se prenose u žlijezde za izlučivanje poput mukoznih žlijezda i žlijezda slinovnica. Druga protutijela su membranski proteini na površini B-limfocita ili drugih leukocita (Mescher, 2018).

##### **1.5.1. Struktura protutijela**

Imunoglobulini svih molekula protutijela imaju zajedničku strukturu (Slika 4). Sastoje se od dva jednaka laka lanca i dva jednaka teška lanca povezana disulfidnim mostovima i nekovalentnim vezama. Izolirani karboksilni kraj teškog lanca protutijela naziva se Fc-regijom. Nepromjenjiva ili Fc-regija molekule veže se na površinske receptore više tipova stanica (npr. bazofili i masne stanice). Prvih 110 aminokiselina blizu amino krajeva lakih i teških lanaca se razlikuju prema osjetljivosti na različite antigene i ova se regija naziva promjenjivom, varijabilnom ili Fab-regijom. Ova regija je mjesto vezanja protutijela i antigena. DNA sekvence odgovorne za kodiranje ovih regija podliježu rekombinaciji nakon aktivacije B-limfocita specifičnim antigenom. Svako protutijelo sadrži dva mjesta za vezanje antigena, a oba mjesta vežu isti antigen (Mescher, 2018).



Slika 4. Osnovna struktura protutijela (izvor: Mescher, 2018)

### 1.5.2. Razredi imunoglobulina

U čovjeka postoji pet razreda imunoglobulina. To su: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD. Imunoglobulin IgG je najbrojniji razred imunoglobulina, koji čini 75 - 85% serumskih imunoglobulina. Proizvodnja se povećava tijekom odgovora imunološkog sustava na infekciju organizma. Za razliku od ostalih razreda, IgG je dobro topljiv, stabilan (vrijeme poluživota je veće od 3 tjedna) i prolazi placentalnu barijeru. Nakon što prođe barijeru ulazi u optok krvi fetusa i štiti novorođenče od infekcije. IgA je prisutan u gotovo svim egzokrinim sekretima (suze, kolostrum, slina, sekret nosa) i to kao dimer nazvan sekrecijski IgA. Sastoji se od dvije molekule monomernog IgA povezane polipeptidnim lancem, proteinom J. Sekrecijski IgA je otporan prema nekim enzimima te štiti tjelesne sekrete od umnažanja mikroorganizama. IgA monomere i protein J izlučuju plazma stanice u sluznici probavnih, dišnih i mokraćnih puteva. IgM čini 10% serumskih imunoglobulina. Obično postoji u obliku pentamera povezanog J proteinom. Glavni je imunoglobulin ranog imunološkog odgovora i zajedno s IgD glavni imunoglobulin koji se nalazi na površini B-limfocita. IgD i IgM razrede nalazimo slobodne u optoku krvi i /ili vezane na membranu krvnih stanica. Vezani za membranu služe kao receptori za specifične antigene. Rezultat njihovog međudjelovanja je proliferacija i daljnja diferencijacija B-limfocita, od kojih nastaju plazma stanice koje proizvode protutijela. IgM



aktivira i komplementarni sustav, skupinu proteina plazme koji razaraju stanice i bakterije. IgE je prisutan kao monomer. Ima velik afinitet prema receptorima stanične membrane mastocita i bazofilnih leukocita, na koje se veže neposredno nakon što ga izluče plazma stanice. U ponovnom dodiru s antigenom koji je uzrokovao nastanak IgE, na površini mastocita ili bazofilnih leukocita nastaje kompleks antigen-protutijelo koji dovodi do stvaranja i oslobađanja biološki aktivnih tvari (npr. histamin, heparin, leukotrieni). Na ovaj način nastaje alergijska reakcija.

IgD su imunoglobulini čija je koncentracija u krvnoj plazmi samo 0,1%. Njihova svojstva i aktivnost nisu potpuno poznati. Sudjeluju u ranom imunom odgovoru, nalaze se na membrani B-limfocita i sudjeluju u njihovoj diferencijaciji (Mescher, 2018).

### **1.6. Temeljne značajke imunog odgovora**

Temeljne značajke imunog odgovora su prepoznavanje, specifičnost, imunološko pamćenje i raznolikost. Imunološka reakcija započinje prepoznavanjem kemijskih biljega koji su temelj razlikovanja vlastitog od stranog. Prepoznavanje se odvija po drugačijem načelu unutar specifične i nespecifične imunosti. Mehanizmi prepoznavanja kod nespecifične imunosti slabo su poznati, ali se temelje na raspoznavanju identičnosti. To znači da se prepoznaje nešto što nije vlastito, ali se ne zapažaju razlike između stranih biljega. Nasuprot tom načelu, pri specifičnoj imunološkoj reakciji prepoznavanje se obavlja na temelju komplementarnosti i ne ograničava se samo na spoznavanje vlastitoga, nego se specifično razlikuju i strani biljezi.

Specifičnost znači da se reakcija odvija samo prema onom antigenu koji je reakciju pokrenuo. Izvršni mehanizmi koji se javljaju zbog dodira s antigenom, tj. protutijela i citotoksični limfociti specifično su upereni baš protiv tog antigena, a ne nekog drugog. U organizmu postoji mnogo skupina limfocita, koji se nazivaju klonovima, a koji se međusobno razlikuju po specifičnosti svojih receptora za antigene. Tako svaki klon limfocita nosi površinske receptore jedne specifičnosti po kojoj se razlikuje od svih ostalih klonova. Antigen preko suradnje više stanica kao što su pomagački T-limfociti i antigen-prezentirajuće stanice podražuje određene limfocite B i/ili T, i to samo one čiji se receptori zbog komplementarnosti mogu spojiti s određenim antigenom. Obavlja se selekcija, ali ne između organizama kao u evoluciji, već unutar jednog organizma na razini stanica (limfocita). Iz multispecifične populacije probiru se skupovi stanica koje se čvršće ili slabije vežu s određenom determinantom antigena (Taradi, 2009).

Imunološko pamćenje je sposobnost organizma ili imunokompetentnih stanica da na ponovni ulazak istog antigena odgovore bržom, žešćom i djelotvornijom reakcijom. Memorija je specifična i stječe se prvim dodiranjem s određenim antigenom, tj. u primarnoj imunološkoj

reakciji, a očituje se pri svakom sljedećem ulasku tog antigena, tj. u sekundarnoj imunološkoj reakciji. Stanice s pamćenjem su limfociti koji su se odvojili u ranijim fazama diferencijacije ovisne o antigenu, prije nastanka zrelih izvršnih stanica. Imunološko pamćenje traje mjesecima, godinama pa i doživotno za neke antigene (Taradi, 2009).

Način reagiranja imunskog sustava je toliko složen i raznovrstan da se može usporediti sa živčanim sustavom. Molekule protutijela su najraznovrsniji poznati proteini. Čak je i regulacija imunološke reakcije mnogostruka. Mehanizam regulacije je negativna povratna sprega koja djeluje putem antigena i protutijela, zatim pomagačkih i supresijskih limfocita i gena tkivne podudarnosti (Taradi, 2009).

## 2. RAZRADA TEME

### 2.1. Virusi

Virusi su zarazne čestice koje nemaju staničnu prirodu. Brzo evoluiraju i prilagođavaju se promijenjenim uvjetima. Sastoje se od nukleinske kiseline obavijene proteinskom ovojnicom (kapsidom). Iako su jednostavno građeni pokazuju raznolikost u veličini, organizaciji genoma i građi proteinske ovojnice. Svi virusi su obligatni stanični paraziti jer energiju i građevne komponente uzimaju iz stanice, što znači da stanične procese stanice domaćina koriste za vlastito umnožavanje (replikaciju). Na razini stanice mogući ishodi virusne infekcije su: proizvodnja virusnih čestica bez oštećivanja stanice, smrt stanice ili transformacija stanice. Neki virusi uzrokuju infekcije koje traju nekoliko dana, a neki ostaju u domaćinu do njegove smrti (Payne, 2017).

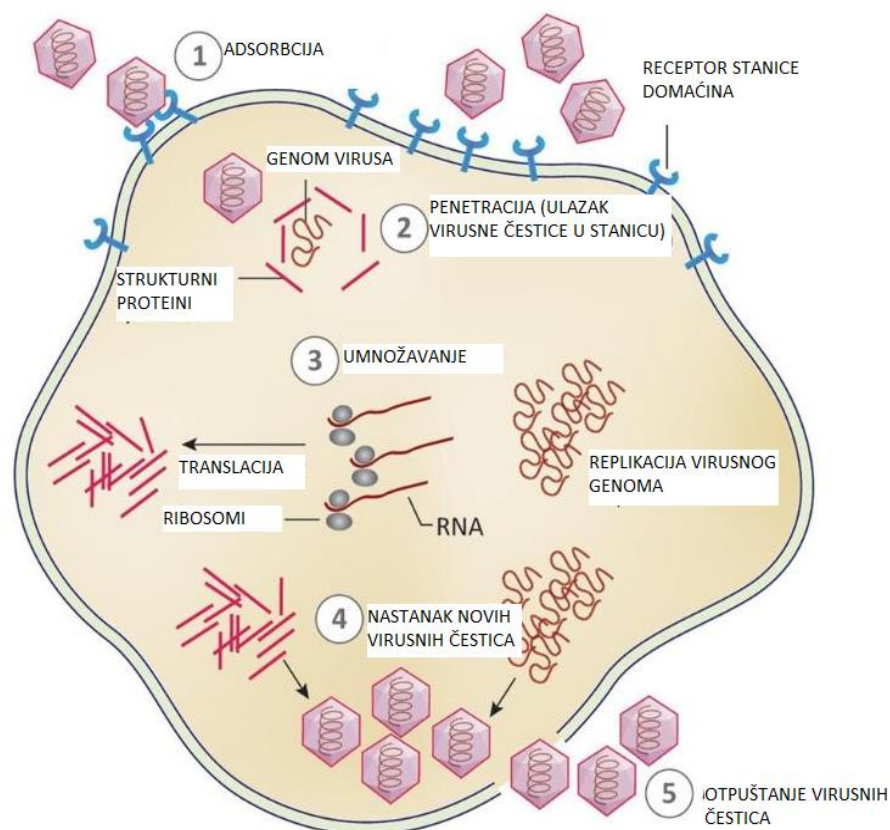
#### 2.1.1. Građa virusnih čestica

Najjednostavniji virusi građeni su od nukleinske kiseline koju obavija proteinska ovojnica (kapsida). Za razliku od višestaničnih organizama kod kojih je genetička informacija pohranjena isključivo u obliku deoksiribonukleinske kiseline (DNA), kod virusa može biti pohranjena i u obliku ribonukleinske kiseline (RNA). Navedene nukleinske kiseline mogu biti jednolančane ili dvolančane, a prema obliku mogu biti zavojite (prstenaste) ili linearne. Dakle prema nukleinskoj kiselini u kojoj je sadržana genetička informacija razlikujemo RNA i DNA viruse. Kapsida je građena od proteinskih podjedinica, koje mogu biti kopije jednog proteina ili je riječ o manjem broju različitih proteina. Zahvaljujući strukturi i organizaciji svojih podjedinica ona štiti genom virusa i pomaže u njegovom prijenosu na stanice domaćina. Kapside nekih virusa obavija još i lipidna ovojnica koja potječe od membrane stanice u kojoj se virus umnožava, a s čije površine strše glikoproteinski izdanci (Payne, 2017).

#### 2.1.2. Umnožavanje (replikacija) virusa

Većina DNA virusa replicira se u jezgri gdje im je dostupna DNA-polimeraza i ostali potrebni enzimi. Replikacija RNA virusa ne ovisi o jezgri stanice domaćina, cijeli se ciklus odvija u citoplazmi. Umnožavanje virusa u stanici odvija se u nekoliko faza (Slika 5). U prvoj se fazi (adsorpcija) virusi pomoću anti-receptora na svojoj površini vezuju za receptore na površini stanice domaćina. Virusi različitih porodica za ulazak u stanicu mogu koristiti isti receptor, a virusi iste porodice mogu koristiti različite receptore. Vezanje je najčešće rezultat hidrofobnih

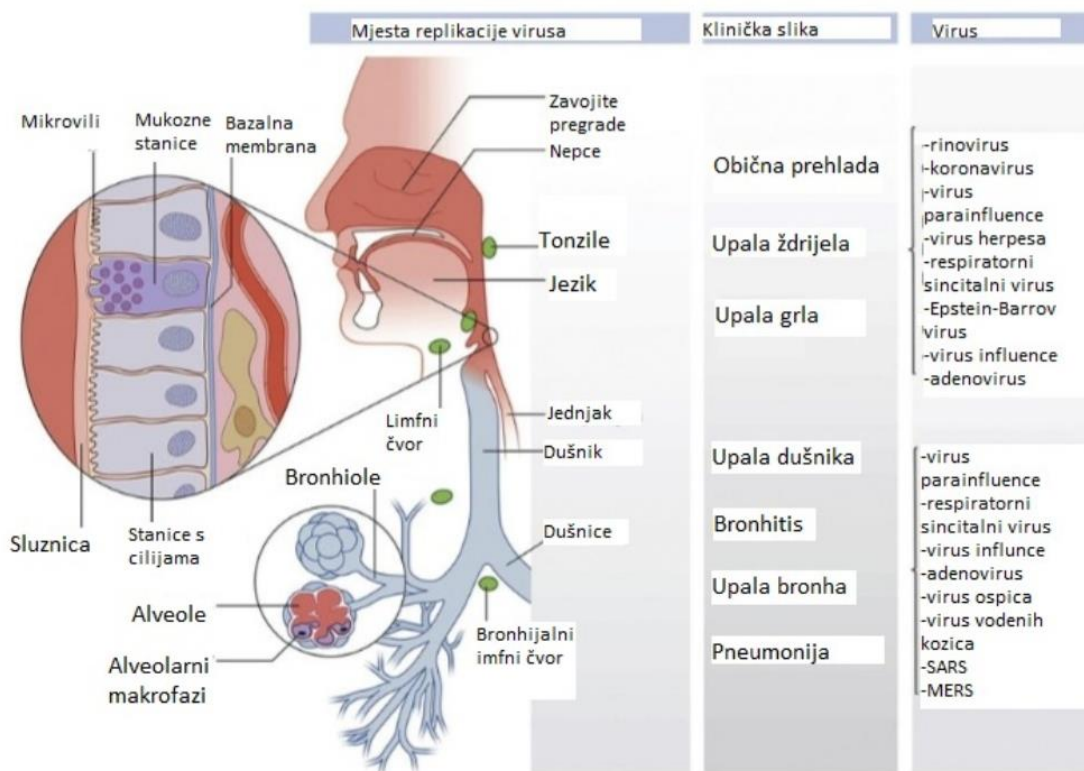
i ionskih interakcija između receptora i na njega utječu uvjeti okoliša (pH i koncentracija soli). Adsorpcija je jača što je veći broj receptora koji sudjeluju u interakciji. Sljedeći korak je ulazak (penetracija) cijele virusne čestice (ponekad i same nukleinske kiseline) u citoplazmu stanice. Ovaj korak je ireverzibilan. U citoplazmi virusna nukleinska kiselina, oslobođena djelovanjem proteolitičkih enzima, počinje upravljati sintezom enzima potrebnih za njezino umnožavanje, kao i sintezom virusnih strukturnih bjelančevina. Svaka porodica virusa koristi različite mehanizme prilikom replikacije virusnih nukleinskih kiselina (npr. sinteza lanca kćeri putem replikacijske vilice ili pomak lanca kod DNA virusa) (Burrell i sur., 2017). Nove virusne čestice se sastavljaju od novo-sintetiziranih građevnih komponenti virusne čestice koje se u posljednjem koraku oslobađaju pucanjem membrane zaražene stanice ili izlaze kroz membranu stanice procesom egzocitoze (Payne, 2017).



Slika 5. Umnožavanje (replikacija) virusnih čestica u stanici (izvor: Payne, 2017)

## 2.2. Virusi dišnog sustava

Infekcije dišnog sustava su najčešće infekcije kod ljudi, i u većini slučajeva uzročnik je virus. Djeca svake godine u prosjeku prebole pet infekcija dišnog sustava, a odrasli dvije ili tri. Najčešća infekcija je gripa. Ozbiljnije bolesti donjeg djela dišnog sustava se obično događaju kad organizam oslabi ili kada im prethode neka druga patološka stanja pluća. Svake godine u prosjeku pet milijuna ljudi umire od infekcija dišnog sustava, od čega je bar jedna petina uzrokovana virusima. Sveukupno nam je poznato više od 200 virusa dišnog sustava koje dijelimo u šest porodica: koronavirusi, adenovirusi, virusi herpesa, orotomixovirusi, paramyxovirusi i pikoravirusi. Neki od njih ulaze u tijelo dišnim sustavom (Slika 6) i uzrokuju bolesti tog sustava, dok se neki virusi dišnog sustav prenose krvotokom i uzrokuju bolesti poput vodenih kozica. Virusi koji u organizam nisu ušli kroz dišni sustav, također mogu doći do pluća i uzrokovati bolesti. Neke infekcije uzrokuju snažan odgovor organizma i produljenu proizvodnju IgG protutijela, koji štite organizam u slučaju ponovne infekcije do kraja života. S druge strane, lokalizirane infekcije izazivaju prolazan odgovor IgA protutijela iz sluznica, stoga se infekcija s istim virusom ili virusom koji se malo razlikuje može ponoviti više puta tijekom života. Dio virusa ima tendenciju za izazivanje infekcije u točno određenom dijelu dišnog sustava, a dio virusa ne izaziva bolest u točno određenom dijelu, već može izazvati bolesti u bilo kojem organu dišnog sustava. Kod pojedinaca čak i virusi iz iste porodice mogu izazvati različite simptome, a slične simptome mogu imati pacijenti zaraženi različitim virusima (Burrell i sur., 2017).



Slika 6. Mjesta ulaska virusa u dišni sustav (izvor: Burrell i sur., 2017)

### 2.2.1. Prezentacija virusnog antigena

Limfociti prepoznaju antigene samo ako su vezani na specifične membranske proteinske komplekse na površini stanice. Ovi antigen-pozitivirajući proteini su dio kompleksa tkivne podudarnosti, koji uključuje dva razreda. Kao što im ime govori, ovi su proteini otkriveni zbog njihove uloge u prihvaćanju presađenih tkiva ili organa. T-limfociti prepoznaju oba razreda MHC proteina i antigene koje predstavljaju. Navedenim limfocitima nepoznati peptidi vezani na površini stanica signaliziraju potencijalno kancerogene, zaražene stanice i stanice koje je potrebno eliminirati. Kao i svi integralni membranski proteini, MHC molekule nastaju u hrapavoj endoplazmatskoj mrežici i golgijevom aparatu. Prije napuštanja endoplazmatske mrežice, razred MHC I veže različite peptidne fragmente koji predstavljaju sve proteine sintetizirane u toj stanici. Prema tome, sve stanice proizvode i na svojoj površini izlažu MHC I proteine koji omogućavaju T-limfocitima razlikovanje stranih stanica od vlastitih. MHC proteine virusom zaraženih stanica T-limfociti ne prepoznaju kao vlastite što dovodi do uklanjanja takvih stanica (Mescher, 2018). MHC II razred se sintetizira i prenosi na površinu

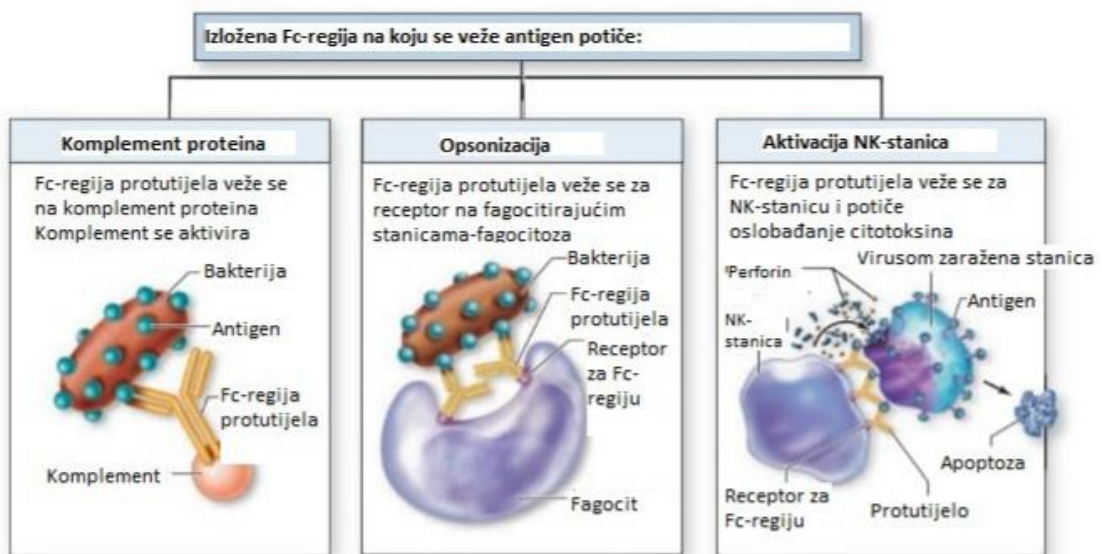
stanica slično kao i MHC I razred, ali samo kod stanica mononuklearnog-fagocitoznog sustava, B-limfocita i dendritičkih stanica. Ovaj razred ima sposobnost vezanja dijelova ili proteina koje su stanice probavile (npr. fagocitozom, pinocitozom ili endocitozom), uključujući i dijelove mrtvih ili zaraženih stanica. Sposobnost vezanja omogućuje im struktura koja se sastoji od dva transmembranska proteina, alfa i beta lanca koji zajedno tvore protein s krajem otvorenim za vezanje peptida. Otvoreni kraj može vezati duže peptide nego MHC I razred. Nakon vezanja, MHC II proteini izlažu peptide potencijalno opasnih stanica signalizirajući i aktivirajući imunološki odgovor T-limfocita na izvor ovih antigena (Hohl, 2015).

### 2.2.2. Odgovor imunskog sustava na virusne infekcije

Infekciju nekim virusom prvo prepoznaju receptori PRR (pattern recognition receptors) smješteni na površini makrofaga i dendritičkih stanica. Oni otkrivaju prisutnost virusa te aktiviraju specifičnu i nespecifičnu imunost. Neke virusne čestice odmah uklanjaju makrofagi procesom fagocitoze prilikom koje cijepaju virusne proteine i izlučuju ih kao kratke, stanici bezopasne peptide. Osim u slučaju kada virus ima sposobnost rasta unutar makrofaga, ove peptide probavljaju dendritičke stanice. Dendritičke stanice zatim migriraju u obližnje sekundarne limfne organe gdje navedene kratke peptide prezentiraju na površini stanica u suradnji sa MHC II razredom proteina ili MHC I razredom u slučaju visoko specijaliziranih dendritičkih stanica. Peptide zajedno sa kompleksom tkivne podudarnosti prepoznaju CD4 ili CD8 receptori smješteni na površini pomagačkih i citotoksičnih T-limfocita. Pomagački limfociti odlaze do mjesta infekcije i luče tvari koje aktiviraju citotoksične T-limfocite. Folikularni pomagački T-limfociti (T<sub>fh</sub>) pomažu vezanje B-limfocita na virusni antigen te njihovu diferencijaciju u plazma stanice. Pomoć koju T-limfociti pružaju B-limfocitima je ključna za proizvodnju protutijela usmjerenih protiv virusa. Mjesta sinteze protutijela su slezena, limfni čvorovi, limfno tkivo crijeva (GALT) i limfno tkivo bronhiola (BALT). Virusni antigeni se prenose krvlju ili limfom do slezene i limfnih čvorova, gdje se vežu na receptore B-limfocita. Rezultat vezanja antigena je proizvodnja IgM i IgG razreda protutijela. Za razliku od slezene i limfnih čvorova, limfnom tkivu sluznice dišnog i probavnog sustava kao i tonzilama i Peyerovim pločama antigene predstavljaju epitelne stanice i proizvode protutijela IgA razreda. Imunosni odgovor može biti i drugačiji. Citotoksični T-limfociti se aktiviraju nakon dodira s virusnim peptidima povezanim sa MHC molekulama smještenim na površini zaraženih stanica. U ovom slučaju odgovor organizma je najjači u prvom tjednu nakon infekcije, u usporedbi s protutijelima čiji se vrhunac doseže u drugom ili trećem tjednu nakon infekcije (Burrell i sur., 2017).

### 2.2.3. Mehanizmi djelovanja protutijela

IgA i IgG protutijela imaju sposobnost specifičnog vezanja i neutralizacije virusnih čestica, aglutinacije (stvaranja nakupina) bakterijskih čestica i precipitacije (taloženja) topljivih antigena. Nadalje, Fc-regije prethodno navedenih i ostalih protutijela vežu se na receptore i potiču tri važne reakcije: aktivaciju komplementa proteina, opsonizaciju i aktivaciju primitivnih stanica (NK-stanica) (Slika 7). Vezanje antigena i protutijela aktivira komplement proteina. To je grupa koja se sastoji od oko 20 proteina plazme, proizvedenih uglavnom u jetri, koji se aktiviraju kroz kaskadu enzimskih reakcija. Nakon aktivacije, specifične sastavnice komplementa se vežu i uzrokuju pucanje membrana invazivnih stanica i potiču dolazak leukocita. Opsonizacija se odnosi na sposobnost površinskih receptora makrofaga, neutrofila i eozinofila da prepoznaju i vežu Fc-regiju protutijela pričvršćenih na površinu antigena ili mikroorganizama. Ona povećava učinkovitost fagocitoze leukocitima na mjestima infekcije. Protutijela vezana na antigene virusom zaraženih stanica prepoznaju NK-stanice. One ubijaju zaraženu stanicu ispuštanjem perforina i drugih proteina. Ovi proteini putem receptora ulaze u stanicu i uzrokuju staničnu smrt (Mescher, 2018).



Slika 7. Različite nespecifične funkcije protutijela (izvor: Mescher, 2018)

## 2.3. Bolesti dišnog sustava uzrokovane virusima

### 2.3.1. Prehlada

Prehlada je virusna upala sluznice nosa, a katkad i ždrijela. Sluznica je otečena i hiperemična te je pojačana sekrecija sluzi. Tijekom upale dolazi do oštećenja i ljuštenja epitelnih stanica, ali se epitel nakon upale brzo regenerira (Kuzman, 2000). Tipični simptomi poput hunjavice,

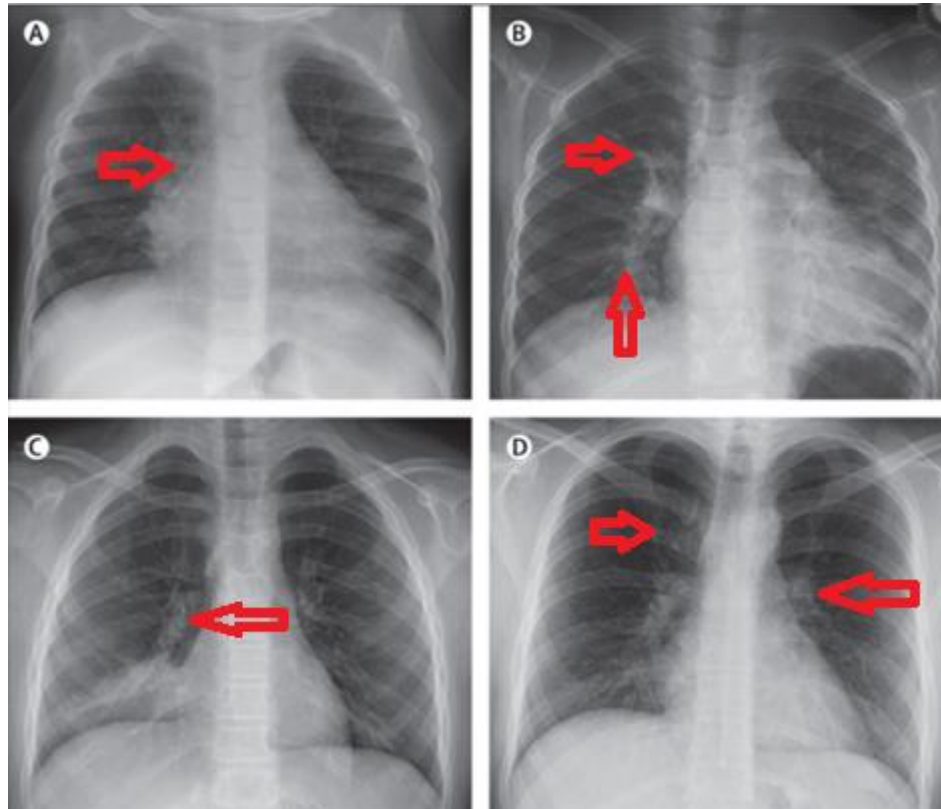


kihanja, začepljenosti nosa, osjećaja suhoće i lagane boli u ždrijelu ponekad su popraćeni s malo povišenom tjelesnom temperaturom (Burrell i sur., 2017). Uzročnici prehlade su različiti respiratorni virusi. Rinovirus je glavni uzročnik, sa nekoliko serotipova koji unutar populacije kruže cijelu godinu i odgovorni su za polovicu prehlada. Koronavirusi su odgovorni za oko 15% prehlada svake godine i to većim djelom za one koje se događaju u zimskim mjesecima. Ljeti prehlade i grlobolje uzrokuju enterovirusi, posebno Koksaki (Coxsackie) virusi A21 i A24 te Echo virusi. Uzročnici prehlade kod djece su respiratorni sincicijski virus -RSV (Orthopneumovirus), virus parainfluenze, meta-pneumovirus i mali dio adenovirusa (Burrell i sur., 2017). Poslije infekcije, a zbog postojanja mnogo različitih serotipova navedenih virusa, organizam ne stječe trajan imunitet. Zbog toga su infekcije vrlo česte i stalno se pojavljuju. Ipak su češće tijekom zime zbog slabije otpornosti dišne sluznice, dužeg boravka u zatvorenim prostorijama te bližih međusobnih kontakata ljudi. Virus se među ljudima najčešće prenose kapljičnim putem, ali i dodirrom. Učestalost prehlada je velika kod male djece koja mogu obolijevati i desetak puta godišnje (Kuzman, 2000).

### 2.3.2. Virusna plućna pneumonija

Pneumonija je upalno stanje pluća koje utječe prvenstveno na plućne vrećice - alveole (McLuckie, 2009). Učinak virusne plućne pneumonije i simptomi koje će zaražena osoba razviti u velikoj mjeri ovise o dobi i imunom sustavu te osobe. Iako su virusi relativno neuobičajeni uzročnici pneumonije, kod imuno-kompetentnih odraslih osoba su odgovorni za oko 8% slučajeva razvoja bolesti, a kod djece i osoba sa imunosupresijom taj postotak raste (Burrell i sur., 2017). Što se tiče uzročnika, respiratorni sincicijski virus, meta-pneumovirus i virus parainfluenze (najčešće tipa 3) su odgovorni za 25% plućnih pneumonija u prvoj godini života. Virus influence je uzročnik značajnog broja smrtnih slučajeva. Adenovirusi tip 3 i 7 su rjeđi ali uzrokuju težu kliničku sliku i ostavljaju dugotrajne posljedice koje utječu na funkciju pluća. Kod 20% dojenčadi uzročnik plućnih pneumonija je citomegalovirus koji je potencijalno letalan (Burrell i sur., 2017). Uzročnici pneumonije se šire zrakom, izravnim dodirrom s zaraženom osobom, ili dodirrom sa zaraženim predmetima. Dužina vremenskog perioda u kojem je osoba zarazna ovisi o vrsti virusa. (<https://www.vdh.virginia.gov/epidemiology/epidemiology-fact-sheets/pneumonia/>) Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, 450 milijuna slučajeva virusnih pneumonija se zabilježi svake godine, što rezultira sa četiri milijuna smrtnih slučajeva. Najveći postotak oboljelih čine djeca mlađa od pet godina i ljudi stariji od 75 godina (Ruuskanen i sur., 2012). Virusne plućne pneumonije razvijaju se postupno ali sa štetnim učincima i uzrokuju infekcije donjeg dijela dišnog sustava. Klinička slika može varirati. Pacijent najčešće ima

temperaturu, kašlje, otežano diše i u plućima dolazi do nakupljanja tekućine. Na plućima su vidljive lezije (Slika 8). Kod 49% oboljele djece dolazi do promjena na alveolama (Burell i sur.,2017).



Slika 8. Radiografija pluća kod pacijenata s virusnom plućnom pneumonijom (izvor: Ruuskanen i sur., 2012)

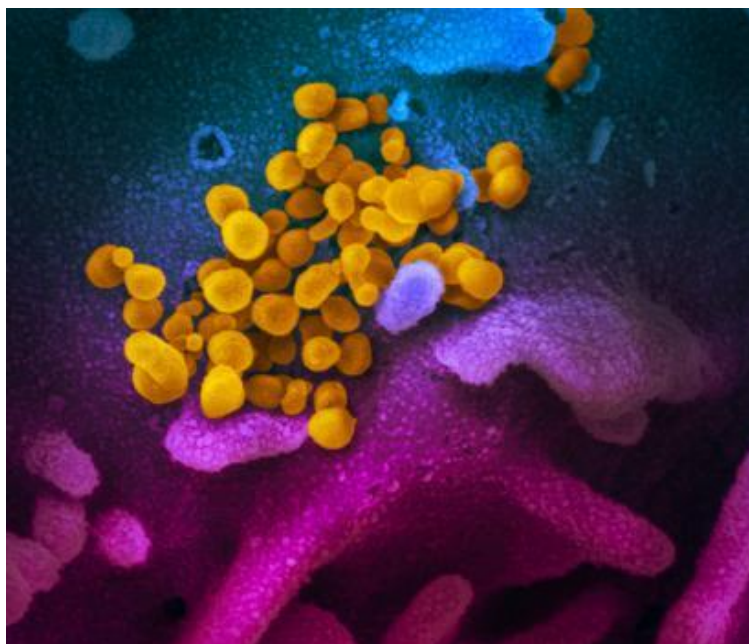
### 2.3.3. Teški akutni respiratorni sindrom (SARS)

Teški akutni respiratorni sindrom (SARS) je virusom uzrokovana plućna infekcija koju karakterizira brzi napredak bolesti. Prvi slučajevi bolesti su zabilježeni 2002. godine u Kini odakle se virus proširio po Sjevernoj Americi i Europi (Chan i sur., 2007). Uzročnik teškog akutnog respiratornog sindroma je SARS-CoV virus koji pripada porodici koronavirusa. Članovi obitelji korona virusa su znatno veliki, jednolančani RNA virusi. Naziv im dolazi od latinske riječi *corona*, čije je značenje kruna, a odnosi se na specifičnu morfologiju virusnih čestica (Payne, 2017). Ovaj virus najčešće izaziva infekcije kod životinja pa je još uvijek

nepoznato kako uzrokuje bolest kod ljudi. Prenosi se zrakom i bliskim kontaktima sa zaraženim pojedincima. U organizam ulazi putem dišnog sustava, a prvi se simptomi razvijaju unutar 2 - 12 dana nakon kontakta s virusom. Simptomi su iznenadna i brzo rastuća visoka temperatura, upala sluznice ždrijela s kašljem i promuklošću, otežano disanje i bolovi u mišićima (Chan i sur., 2007). Rana faza bolesti (unutar prvih 11 dana) karakterizirana je akutnim difuznim oštećenjem alveola. Kasnija faza bolesti pokazuje kombinaciju difuznog oštećenja alveola i akutne fibrozne pneumonije, a oko 20% zaraženih zahtijeva i intenzivnu njegu (Ding i sur., 2003). Početni udio smrtnih slučajeva se kretao oko 10%, da bi kod starijih taj udio obuhvaćao 50% umrlih (Burell i sur., 2017). Epidemiološke studije su pokazale nerazmjerno veći broj smrtnih slučajeva kod starijih i osoba sa imunosupresijom (Chan i sur., 2007). Budući da kod oboljelih možemo liječiti samo simptome, najbolji je način borbe protiv ovog virusa prevencija. Ako virus ipak unesemo u organizam aktiviraju se komponente humoralne i stanične imunosti. Proizvode se specifična IgG i IgM protutijela koja možemo detektirati dva tjedna nakon infekcije, a vrhunac dosežu 60 dana nakon infekcije te im razina ostaje visoka najmanje 180 dana (Burell i sur., 2017).

#### 2.3.4. Covid-19

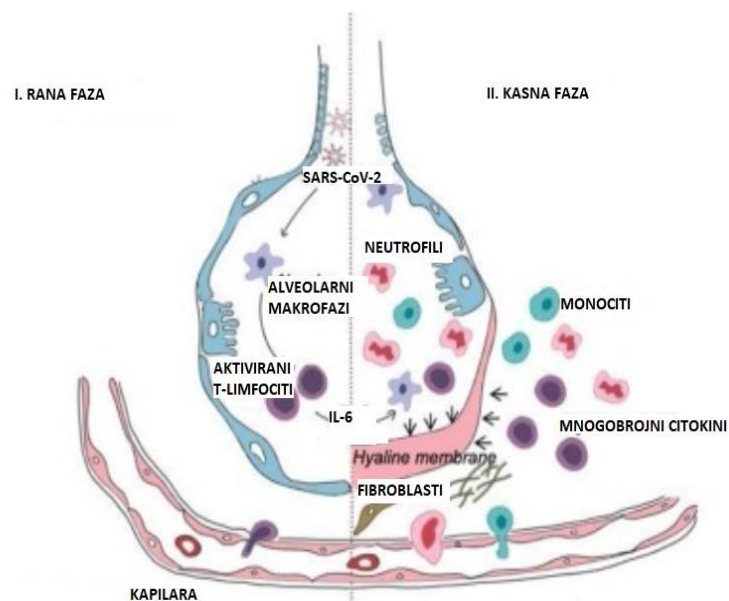
Covid-19 je nova zarazna bolest čiji je uzročnik SARS-CoV-2 virus. Prvi put je zabilježena u prosincu 2019. godine u Wuhanu (pokrajina Hubei, Kina) te je proglašena pandemijom zbog iznimno brzog širenja (Hui i sur., 2020). Virus se u roku šest mjeseci proširio gotovo svim državama svijeta. Vlade mnogih država su donijele mjere za prevenciju tj. zaustavljanje širenja virusa. Smrtnost je tijekom vremena značajno opala zahvaljujući poboljšanju metoda liječenja i novim saznanjima o uzročniku. Uzročnik bolesti SARS-CoV-2 je novootkriveni, pozitivno usmjereni jednolančani RNA virus čiji su cilj epitelne stanice dišnog sustava. Istraživanja su pokazala da ne-strukturni proteini koje kodiraju gotovo dvije trećine genoma ovog virusa imaju sposobnost blokiranja imunskog odgovora stanice domaćina. Virus je eliptičnog oblika s promjerom između 60 -140 nm. Pripada istoj porodici virusa kao i SARS-CoV i MERS-CoV, a podudarnost genoma SARS-CoV-2 i SARS-CoV je 89%. Kao i drugi članovi ove porodice osjetljiv je na ultraljubičasto zračenje i toplinu. Koronavirusi su virusi životinjskog podrijetla, uzrokuju respiratorne, neurološke bolesti i bolesti jetre. Potvrđeno je da sedam različitih virusa iz ove porodice izaziva oboljenja kod ljudi. Procjenjuje se da su 2% populacije zdravi nosioci i da su virusi odgovorni za 5 - 10% virusnih infekcija (Casella i sur., 2020).



Slika 9. SARS-CoV-2 na površini stanica promatran skenirajućim elektronskim mikroskopom  
(izvor: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/novel-coronavirus-sarscov2-images> )

Glavni način prijenosa je kapljičnim putem, bliskim međusobnim kontaktima te dodiranjem predmeta na čijoj se površini nalaze kapljice koje sadrže virusne čestice (Lu i sur., 2020). Što se tiče prijenosa s majke na dijete, rezultati ispitivanja plodne vode, krvi iz pupkovine, te uzoraka brisa grla novorođenčadi su bili negativni. Međutim infekcija u trudnoći može izazvati ozbiljne majčine i perinatalne komplikacije (Huang i sur., 2020). Prilikom dužeg boravka u zatvorenim prostorima postoji mogućnost prijenosa virusa zrakom. Prema podacima o prvim slučajevima oboljenja u Wuhanu vrijeme inkubacije iznosi 3-7 dana, a prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji broj oboljelih 20.07.2020 godine iznosio je više od 8 milijuna (8525042), prema podacima iz 215 različitih država (Casella i sur., 2020). Uobičajeni klinički simptomi su povišena temperatura, umor i suhi kašalj. Neuobičajeni simptomi uključuju iskašljavanje, glavobolju, iskašljavanje krvi, mučnine, proljev i povraćanje, pa čak i gubitak osjeta mirisa i okusa u trajanju od dva do četiri tjedna (Yan i sur., 2020). Neki oboljeli pojedinci nisu razvili simptome ili su imali malo povišenu temperaturu praćenu osjećajem slabosti (oporavak unutar tjedan dana). Kod težih slučajeva simptomi su brzo napredovali uzrokujući ARDS (akutni respiratorni distres sindrom), pneumoniju, acidozu, septički šok, pa čak i otkazivanje bubrega, srca i drugih organa (Huang i sur., 2020). Mehanizam kojim ovaj virus uzrokuje pneumoniju je posebno kompleksan. Do sada dostupni podaci pokazuju da je virusna

infekcija sposobna izazvati pretjerani imunski odgovor domaćina, odnosno reakciju koju nazivamo citokinskom olujom. Glavni uzročnik ovakvog odgovora je interleukin 6 (IL-6) koji djeluje na brojne stanice i tkiva, a proizvode ga aktivirani leukociti. U normalni uvjetima IL-6 pospješuje diferencijaciju B-limfocita, potiče proizvodnju proteina, igra važnu ulogu u termoregulaciji i održavanju funkcionalnosti živčanog sustava. Iako je prema navedenom glavna uloga navedenog interleukina protuupalna, on može izazvati i suprotan učinak koji se naziva sindrom oslobađanja citokina (CRS). Ovaj akutni upalni sindrom karakterizira vrućica i višestruka disfunkcija organa. Vežanje SARS-CoV-2 virusa na receptor inducira oslobađanje još jednog interleukina nazvanog beta-1-pro-IL koji je posrednik upale pluća te fibroze (bolest kod koje se na plućnom tkivu stvaraju ožiljci koji ometaju funkciju pluća)(Cascella i sur., 2020). Budući da ne postoji lijek niti cjepivo protiv SARS-CoV-2 virusa, naš imunološki sustav je najbolja obrana. Shi i suradnici (2020) smatraju da su dvije faze imunskog odgovora u organizmu ključne(Slika 10). Tijekom prve faze nužno je djelovati na poboljšanje imunološkog odgovora organizma, a u drugoj fazi nužno je suzbiti virus (odnosno CRS sindrom) (Shi i sur., 2020).



Slika 10. Dvije ključne faze imunskog odgovora na SARS-CoV-2 (izvor: Shi i sur., 2020)

### 3. SAŽETAK

Virusne infekcije dišnog sustava su najčešće infekcije od kojih svake godine u prosjeku umire pet milijuna ljudi. Djeca godišnje prebole pet infekcija dišnog sustava, a odrasli dvije ili tri. Virusi uzročnici tih infekcija su obligatni stanični paraziti koji energiju i građivne tvari uzimaju iz stanice domaćina te ih koriste za vlastito umnožavanje. Možemo ih podjeliti u šest porodica: koronavirusi, adenovirusi, herpesvirusi, ortomyxovirusi, paramyxovirusi i pikoronavirusi. Većina ih u tijelo ulazi dišnim putevima, ali i oni koju su ušli u organizam na druge načine mogu doseći pluća i izazvati bolest. Budući da kod virusnih infekcija dišnog sustava možemo liječiti samo simptome, najbolju obranu organizma uz prevenciju osigurava imunosni sustav. Odgovor imunosnog sustava uključuje suradnju komponenata specifične (stanične i humoralne) i nespecifične imunosti. Svaki virus na svojoj površini nosi više antigena (virusne bjelančevine i glikoproteini) koje stanice imunosnog sustava prepoznaju kao strane i uklanjaju ih ili uništavaju različitim mehanizmima. Dodir antigena s T-limfocitima (stanična imunost) potiče izlučivanje citokina koji reguliraju imunosni odgovor i upravljaju aktivnostima različitih stanica poput B-limfocita (humoralna imunost). B-limfociti se zatim diferenciraju u plazma stanice koje proizvode protutijela. Dodir s nekim virusima uzrokuje snažan odgovor organizma i produljenu proizvodnju IgG protutijela, koji štite organizam u slučaju ponovne infekcije do kraja života. S druge strane, lokalizirane infekcije izazivaju prolazan odgovor IgA protutijela iz sluznica, stoga se infekcija s istim virusom ili virusom koji se malo razlikuje može ponoviti više puta tijekom života. Dio virusa ima tendenciju izazivanja infekcije u točno određenom, a dio je sposoban inficirati bilo koji dio dišnog sustava. Kod pojedinaca čak i virusi iz iste porodice mogu izazvati različite simptome, a slične simptome mogu imati pacijenti zaraženi različitim virusima.

#### 4. LITERATURA

1. Anonymus (ed.) (2019). Pneumonia / Virginia department of health. On-Line URL: <https://www.vdh.virginia.gov/epidemiology/epidemiology-fact-sheets/pneumonia/> Pristupljeno 20. 8. 2020
2. Anonymus (ed.) (13. 2. 2020). New Images Of Novel Coronavirus SARS-CoV-2 / National Institute of Allergy and Infectious Diseases <https://www.niaid.nih.gov/news-events/novel-coronavirus-sarscov2-images> Pristupljeno 20. 8. 2020
3. Burell, C.J., Howard, C.R., Murphy, F.A. (2017.). Fenner and White's Medical Virology. str.1811-1820
4. Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A. i sur., (2020.). Features, Evaluation and Treatment of Coronavirus (COVID-19) (Updated 2020 August 10). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
5. Chan, J.C.K., Tsui, E.L.H., Wong, W.C.W. (2007). Prognostication in severe acute respiratory syndrome: a retrospective time-course analysis of 1312 laboratory-confirmed patients in Hong Kong. *Respirology*, 12 (4) , pp.531-542
6. Ding Y., Wang H., Shen H. i sur. (2003.). The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J. Pathol*, 200 (3), pp.282-289
7. Guyton, A.C. (1995.). Ur. Andreis, A., Andreis, I. Medicinska fiziologija. Medicinska naklada, Zagreb, str.236-248
8. Hohl, M.T. (2015.). Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. str.50
9. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
10. Hui, D.S., Azhar, E.I., Madani, T.A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., et al. (February 2020). "The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China". *International Journal of Infectious Diseases*. 91: 264–266. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009. PMC 7128332. PMID 31953166
11. Junquiera, L.C., Carneiro, J. I., Kelley, R.O. (1999.) Ur. Bradamante, Ž. I, Kostović-Knežević, Lj. Osnove histologije. Školska knjiga, Zagreb, str.263-282
12. Kuzman, I., Schoenwald, S. (2000.) Infektologija: udžbenik za medicinske škole. Medicinska naklada, Zagreb, str.149-151

13. Lotze, M.T., Thomson, A.W. (2010.). Natural Killer Cells Basic Science and Clinical Application. str.499-510
14. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H. i sur.(2020.). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 395, 565-574. 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
15. McLuckie, A. (2009.). Respiratory disease and it's management. New York:Springer. Str.51
16. Mescher, A.L. (2018.). Junqueira's Basic Histology. Mc Graw Hill Education.str.267-294
17. Payne, S. (2017.).Viruses From Understanding to Investigation. str.41-73
18. Ruuskanen, O., Lahti, E., Jennings, L.C. i sur. (2011.). Viral pneumonia. Lancet. 377(9773): 1264-75
19. Shi, Y., Wang, Y., Shao, C. i sur. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immuneresponses. Cell death Differ
20. Taradi, M. (2009). IMUNOLOGIJA. Medicinska naklada,Zagreb, 7 izdanje
21. Yan, C. H., Faraji, F., Prajapati, D. P., Boone, C. E., and DeConde, A. S. (2020). Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. Int Forum Allergy Rhinol. doi: 10.1002/alr.22579. [Epub ahead of print].