

Fladdermöss och människor

HOS INTE MINST FLADDERMÖSS FINNS EN POOL AV CORONAVIRUS MED POTENTIAL ATT INFEKTERA MÄNNISKOR – NYA EPIDEMIER ÄR ATT VÄNTA

Under de senaste två årtiondena har tre zoonotiska globala utbrott orsakade av coronavirus (cov) uppträtt: sars (svår akut respiratorisk sjukdom) 2003, mers (Mellanöstern-respiratoriskt syndrom) 2012 och covid-19, orsakat av sars-cov-2, 2019. Dessa virus kan vara höggradigt patogena för människa och kommer från fladdermöss. Två har uppstått i Kina. Det är högst troligt att nya coronavirusepidemier kommer att uppstå i framtiden.



Anders Sönerborg, professor, överläkare, medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset/institutionen för laboriemedicin, Karolinska institutet, Stockholm
 ● anders.sonnerborg@ki.se

ner (spike-protein, hölje, membran och nukleokapsid) och andra accessoriska proteiner. Kännetecknande är att rekombinationer, insertioner och deletioner i genomet är mycket frekventa. Denna benägenhet till genetisk variation är viktig att beakta vid framtagandet av nya antivirala läkemedel och vacciner. Det är också troligt att det påverkar graden och varaktigheten av kvarstående immunitet efter en coronavirusinfektion.

Humana sjukdomar orsakade av corona

Coronavirus orsakar infektioner i luftvägar och mag-tarmkanalen hos människor. De ansågs inte vara särskilt patogena fram till det stora utbrottet av sars i Guangdong-provinsen i Kina 2002-2003 [1]. 2012 uppträdde mers [2] och nu covid-19 [3]. De båda betacoronavirusen, sars-cov-1 och mers-cov, orsakar allvarlig sjukdom hos de flesta. I motsats till detta så har de flesta som infekteras av sars-cov-2 inga eller lindriga symtom, men en mindre andel av de infekterade, främst äldre, utvecklar den allvarliga lungsjukdomen covid-19 [4].

De humana coronavirusen 229E och NL63 (alfacoronavirus) samt OC43 och HKU1 (betacoronavirus) orsakar lindrig respiratorisk sjukdom, även om infektionerna kan bli svåra hos spädbarn, yngre barn och äldre personer.

Djursjukdomar orsakade av corona

Coronavirus orsakar även utbrott hos djur, såsom ett stort utbrott bland svinkultingar av SADS (swine acute diarrhoea syndrome) 2017 [5]. Andra exempel på coronavirus som infekterar djur är PED-virus (svin-epidemi-diarrévirus) och TGE-virus (virus som orsakar överförbar gastroenterit hos svin), som är alfacoronavirus, samt PD-cov (deltacoronavirus hos svin) som orsakar återkommande epidemier bland svin. IBV (aviärt infektiöst bronkitvirus), ett gammacoronavirus, är höggradigt smittsamt för kycklingar. Bovint betacoronavirus kan orsaka diarré hos kor och kalvar men också bovin respiratorisk sjukdom, vilken är en av de mest kostsamma sjukdomarna inom köttindustrin. Även alpackor som lever i Anderna kan drabbas. Katter kan få

felin infektiös peritonit. Nyligen har det dessutom visats att katter, inklusive tigrar, kan infekteras av sars-cov-2. Ett flertal andra djurarter har befunnits härbärga coronavirus, såsom mink, val, gnagare, igelkott och kinesisk kobra.

Humana infektioner är zoonoser

Alla kända humana coronavirusinfektioner är zoonoser. Sars-cov-1, sars-cov-2, mers-cov samt humant coronavirus NL63 och humant coronavirus 229E kommer från fladdermöss, medan de humana coronavirusen OC43 och HKU1 förmodligen kommer från gnagare. Det mest troliga är att det finns mellanvärdar. För sars-cov-2 anses kortsvansade myrkottar kunna vara en mellanvärd, eller kanske en reservoar, men detta är inte säkert klarlagt.

Varför uppstår coronaepidemier i Kina?

Kina är det fjärde största landet i världen och har flest invånare. Många olika natur-

Vad är ett coronavirus?

Coronavirus är en subfamilj, Orthocoronavirinae, inom familjen Coronaviridae i ordningen Nidovirales. Coronavirus består av fyra genus (alfa-, beta-, gamma- och deltacoronavirus) och i dag 38 kända arter. Alfa- och betacoronavirus infekterar huvudsakligen däggdjur. Gamma- och deltacoronavirus infekterar huvudsakligen fåglar.

Coronavirus är höljebärande enkelsträngade 27-32 kilobaspar stora RNA-virus med utstickande proteiner som skapar bilden av en krona. Två tredjedelar av genomet kodar för två stora överlappande polyproteiner, ORF1a och ORF1b, som processas till det virala polymeraset (RdRp) och andra icke-strukturella proteiner som är involverade i RNA-syntes eller modulation av värdsvaret. En tredjedel av genomet kodar för fyra strukturella protei-

»Många frågor kvarstår ... Hur ser smittkedjorna ut från fladdermöss till människa? Varför kan fladdermöss bära på coronavirus utan att bli sjuka? ...«

HUVUDBUDSKAP

- Coronavirus är mycket vanliga hos djur, inte minst hos fladdermöss.
- Det finns en väntande pool av coronavirus med potential att infektera människor.
- Fyra stora humana och animala utbrott med coronavirus har uppstått de senaste 20 åren.
- Vi kan förväntas oss nya coronavirusepidemier.
- Det är av stor vikt att utveckla antivirala läkemedel och vacciner mot coronavirus samt förbättra smittskyddet mot dessa infektioner.

typer finns, och landet har en mycket stor biodiversitet. De flesta i dag kända coronavirusarterna (22 av 38) har identifierats av kinesiska forskare. Fladdermössen lever nära människor och kreatur. Det tillhör den kinesiska matkulturen att levande djur slaktas på plats eftersom då de anses vara mer näringsrika. Dessa förutsättningar gör att Kina är en »hot spot« för nya coronautbrott.

Fladdermöss som reservoar

Fladdermöss kan bära på ett flertal virus som orsakar mycket allvarliga sjukdomar



Foto: Mostphotos/Emmanuelle Bonzami

Större hästskonäsa, en fladdermusart i familjen hästskonäsor och släktet *Rhinolophus*. Hos en annan art i samma släkte, *Rhinolophus sinicus*, har man i Yunnanprovinsen i Kina funnit sars-relaterade coronavirus som binder till ACE-2-receptorn. Dessa och andra iakttagelser är starka indikationer på att sars-cov-1 och sars-cov-2 kommer från dessa fladdermöss genom rekombinationer mellan existerande sars-relaterade coronavirus.

hos människa: lyssavirus (Rabies lyssavirus), henipavirus (nipahvirus och hendravirus), coronavirus (sars-cov-1, sars-cov-2 och mers-cov) och filovirus (marburgvirus, ebolavirus och menglavirus) [6]. Fladdermöss härbärgerar fler zoonotiska virus än något annat däggdjur. Även grisviruset som orsakar SADS har spårats till fladdermöss.

Tio procent av kinesiska fladdermöss bär coronavirusliknande nukleotidsekvenser, varav ett antal kan använda samma humana receptor, ACE-2, som sars-cov-1 och sars-cov-2. Fladdermöss är också reservoaren för mers-cov, även om det är dromedarer som överför viruset till människa. Totalt bär fladdermöss 10 av 17 kända alfa- och 7 av 12 kända betacoronavirusarter som kan infektera människa. Dessa virusbärande fladdermöss finns över hela världen.

År 2013 isolerades ett fladdermuscoronavirus, sarsr-cov (sars-relaterat coronavirus), som använder ACE-2-receptorn, vilket är det starkaste beviset för att sars-cov-1 och sars-cov-2 har fladdermusursprung. Sars-forskare i Kina har också funnit gensekvenser från 11 olika sarsr-cov i en grotta i Yunnanprovinsen, vilka alla innehåller delar av sars-cov. De sarsr-cov som kan använda ACE-2-receptorn har återfunnits hos fladdermusarten *Rhinolophus sinicus* i Yunnan. Dessa och andra iakttagelser är starka indikationer på att sars-cov-1 och sars-cov-2 kommer från dessa fladdermöss genom rekombinationer mellan existerande sarsr-cov. Fladdermusbärande sarsr-cov finns beskrivna också i europeiska och sydostasiatiska länder, liksom i Afrika.

De sarsr-cov som kan använda ACE-2-receptorn utgör en pool för nya zoonotiska epidemier. Serologiska undersökningar av

personer som bor i närheten av fladdermusgrottor i Yunnan har visat att de varit exponerade för sarsr-cov.

Mers-coronavirus

Mers-cov beskrevs hos fladdermöss i Kina redan 2006, före utbrotten via dromedarer i Mellanöstern 2012. Mers-cov hos fladdermöss har gemensamt ursprung med coronavirus hos dromedarer. Omfattande globala forskningsprogram visar att det finns en stor mängd olika typer av mers-cov i världen. Sannolikt härstammar dessa från ett afrikanskt ur-mers-cov. De flesta av dessa arter kan dock inte utnyttja humana cellytereceptorer, varför risken för utbrott med nya mers-cov kan tänkas vara låg såvida inte nya rekombinationer med andra coronavirus sker.

HKU2-relaterat coronavirus

SADS-cov, ett HKU2-relaterat fladdermuscoronavirus (HKU2r-cov), orsakar akut diarré hos griskultingar med 90 procents dödlighet inom 5 dagar. Det identifierades som orsak till ett stort utbrott i Guangdong 2017, vilket ledde till en utslaktning med svår baconbrist i Kina. Denna stam har bara rapporterats från Kina och Kenya. Inträdesreceptorn för SADS-cov har ännu inte identifierats, men in vitro kan viruset infektera ett större antal celltyper från människa, svin och fladdermöss. De fladdermöss som härbärgerar HKU2r-cov bär också ofta på sarsr-cov. HKU2r-cov klassas därför som högriskstam för nya epidemier bland människor.

Samexistens med andra patogena virus

Samexistens av mer än två olika typer av virus är vanlig hos fladdermöss. Exempel-

vis har SADSr-cov och sarsr-cov beskrivits finnas samtidigt. Samexistens mellan KHU9-cov och ett nyligen identifierat filovirus (menglavirus) som är fylogenetiskt besläktat med ebola- och marburgvirus har beskrivits, och framtida rekombination mellan dessa virus kan inte uteslutas. Ett annat exempel är samexistens mellan HKU10-cov och fladdermusadenovirus.

Viktiga frågor inför framtida utbrott

Fyra stora humana och animala utbrott har orsakats av fladdermuscoronavirus de senaste knappa 20 åren. Många frågor kvarstår. Varför finns det så många genetiskt åtskilda coronavirus hos fladdermöss? Hur många är potentiellt humant patogena? Hur ser smittkedjorna ut från fladdermöss till människa? Varför kan fladdermöss bära på coronavirus utan att bli sjuka? Finns det en fladdermusimmunitet som ger dem tolerans mot coronavirus?

Coronavirus har existerat i sina naturliga reservoarer under en mycket lång tid. Överföring av virus från naturliga värdar till människor och kreatur beror till stor del på mänskliga aktiviteter. Det effektivaste sättet att förebygga zoonoser med coronavirus är att behålla barriärerna mellan de naturliga reservoarer och mänskligheten. Då nya utbrott kan förväntas är det dock av stor vikt att förbereda samhället på det genom utveckling av antivirala läkemedel, vacciner samt strategisk planering för att motverka konsekvenserna av framtida fladdermusorsakade virusutbrott. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:F3UA

REFERENSER

1. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-76.
2. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Epub 24 feb 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Glans H, Sönnernborg A, Aleman S. Covid-19 - uppdatering om klinisk bild och behandling. *Läkartidningen*. 2020;117:F3HW.
5. Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*. 2018;556(7700):255.
6. Wang LF, Cowled C. Bats and viruses. A new frontier of emerging infectious diseases. Hoboken, NJ: John Wiley Sons Inc; 2015.

SUMMARY

Bats and humans

Coronavirus (CoV) species are very common among animals, especially bats. The last two decades three large CoV outbreaks have appeared among humans; Severe Adult Respiratory Syndrome (SARS-1) in 2003, Middle East Respiratory Syndrome (MERS) in 2012 and SARS-2 in 2019, (COVID19). Also a large epidemic among swine, Swine Acute Diarrhea Syndrome (SADS) appeared in 2017 in China. There is a pool of coronavirus among bats which have the potential to infect humans through the ACE2 receptor, and new human epidemics can be expected. Therefore it is of great importance to develop new antivirals and vaccines against CoV as well as to improve the global infectious disease control of these infections.