

Miljöförstöring och artutrotning medför ohälsa och sjukdom

COVID-19 ÄR EXEMPEL PÅ EFFEKTER AV ETT STÖRT EKOSYSTEM

Vår planet har under de senaste 540 miljoner åren genomgått fem olika perioder (kambrium-ordovicium, ordovicium-silur, perm-trias, trias-jura och krita-tertiär) med massutdöende, det vill säga perioder då organismer dött ut under en med geologiska mått mätt kort tidsrymd. Människan (*homo sapiens* betyder »den visa människan») är ansvarig för den pågående sjätte stora massutrotningen [1].

Den »visa människans» expansiva och okontrollerade beteende har på mindre än hundra år medfört betydande miljöproblem såsom global uppvärmning, avskogning, förlust av naturliga livsmiljöer för djur, föroreningar av luft, vatten och jord samt brist på rent vatten. Illegal handel med vilda djur bidrar också till den pågående sjätte massutrotningen. Den globala medeltemperaturen har enligt »Global climate report» stigit med 1,16 °C sedan 1880 och fortsätter att öka i en snabbare takt, vilket ökar risken för ex-

Peter Stenvinkel, professor, överläkare, njurmedicinska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
 ● peter.stenvinkel@ki.se

maging» [5]. Dessa sjukdomar karaktäriseras av en nedreglerad expression av den cytoprotektiva transkriptionsfaktorn »nuclear factor erythroid 2-related factor 2» (Nrf2), som skyddar mot inflammation och oxidativ stress genom att uppreglera hundratals cytoprotektiva gener [3]. Sannolikt utvecklades denna transkriptionsfaktor som skydd när vi för cirka 530 miljoner år sedan, som centipedlika djur, började utforska världen ovanför oceanerna och blev exponerade för syrgas och därmed oxidativ stress [6].

Den ökande incidensen av livsstilssjukdomar i vårt moderna samhälle beror delvis på genetiska, epigenetiska och funktionella anpassningar som under evolutionen har skett till följd av förändringar under människans utveckling på grund av förändringar i klimat, tillgång till föda och pandemier [7]. Digerdöden (*Yersinia pestis*), som med början år 1347 dödade cirka 50 procent av Europas befolkning, innebar att vissa genvarianter av den toll-lika receptorn selekterades fram, vilket har medfört att denna uppsättning är vanlig hos nutida européer [8]. Detta har medfört ökad produktion av proinflammatoriska cytokiner som ökar risken för autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar. Huruvida denna genetiska selektion som en konsekvens av digerdöden ökar risken för »cytokinstorm» vid covid-19 kan diskuteras.

Försämrad miljö leder till ett nytt sjukdomspanorma

Njurarna har genom sin förmåga att kontrollera vatten- och elektrolytbalansen och avgifta kroppen en avgörande roll för att skydda kroppen från föroreningar, intorkning och stigande temperatur. Med en ökad

»... med kvarstående höga CO₂-utsläpp kommer en kollaps av den biologiska mångfalden i tropiska hav att ske redan före år 2030 ...«

trema väderförhållanden såsom värmeböljor, orkaner, skogsbränder och torka. Takten med vilken temperaturen stiger har utmanat vår förmåga att anpassa vår livsstil till ett fossilfritt samhälle.

Beräkningar i en aktuell studie visar att under ett scenario med kvarstående höga CO₂-utsläpp kommer en kollaps av den biologiska mångfalden i tropiska hav att ske redan före år 2030, vilket kommer att sprida sig till tropiska skogar före år 2050 [2]. Det är således bråttom att förändra vår nuvarande livsstil och radikalt sänka CO₂-utsläppen.

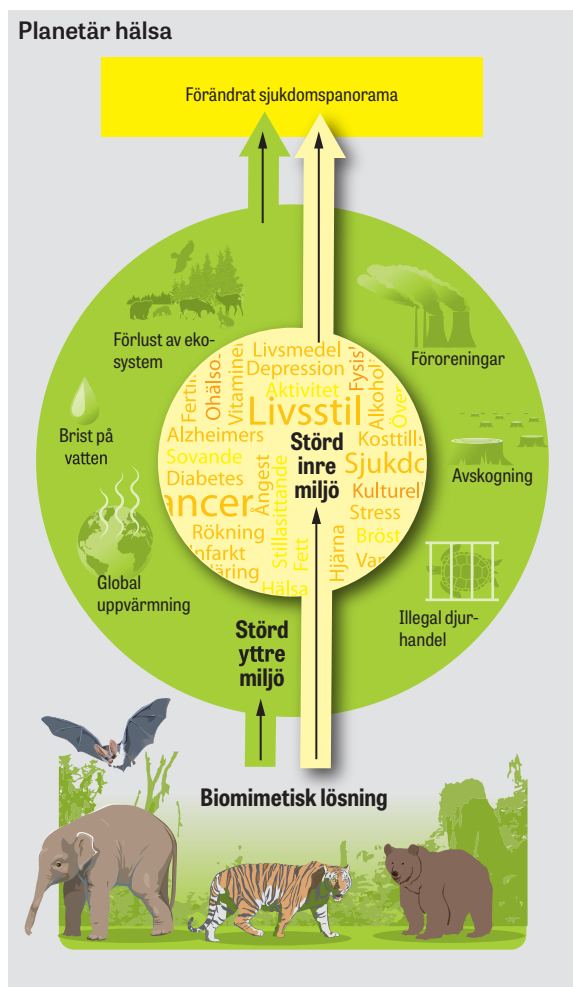
Patienter med kroniska livsstilssjukdomar drabbas

Den globala hälsan utmanas av en åldrande befolkning och en epidemi av livsstilssjukdomar som ansamlas med ökande ålder, såsom typ 2-diabetes, fetma, fettlever, arterioskleros, hypertoni, cancer, kronisk njursjukdom, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, stroke, depression, osteoporos och Alzheimers sjukdom [3]. Denna ökande grupp av sjukdomar karaktäriseras av en låggradig kronisk inflammation som driver åldrandeprocesser [4] genom så kallad »inflam-

HUVUDBUDSKAP

- Människan är ansvarig för den sjätte massutrotningen som nu pågår på vår planet.
- Äldre och patienter med livsstilssjukdomar riskerar att drabbas hårdare av miljöpåverkan.
- Miljöpåverkan såsom global uppvärmning och föroreningar leder till nya sjukdomar.
- Biomimetik (det vill säga att lära från naturen) ger oss en unik möjlighet att hitta nya behandlingar för livsstilssjukdomar.
- Förlust av planetens mångfald minskar vår möjlighet att hitta nya behandlingar för livsstilssjukdomar.
- Covid-19-pandemin är ett aktuellt exempel på hur viktigt det är att inte störa eller förstöra ekosystem.

ÖVERSIKT



Figur 1. För att studera interaktioner mellan livsstilssjukdomar som ansamlas med ökande ålder och ett ökande miljöhot krävs ett samlat synsätt (planetär hälsa) där man integrerar studier av människans hälsa med både vår yttre miljö och djurens hälsa. Genom att studera geniala lösningar som har utvecklats i naturen under evolutionen och efterlikna dem kan nya förhållningssätt till behandling av livsstilssjukdomar och effekter av miljöpåverkan studeras.

prevalens av kronisk njursvikt (i dag ca 10–12 procent) kommer vi framöver att ha en ökad andel äldre patienter som kan antas uppvisa särskilda svårigheter att anpassa sig till snabbt förändrade miljöförhållanden bland populationer vars organkapacitet inte har uppnått sin fulla utvecklingspotential, främst i låg- och medelinkomstländer [9]. Man kan förenklat påstå att kroniska livsstilssjukdomar relaterade till kronisk inflammation karaktäriseras av en störd »inre miljö«.

Samtidigt måste vi förhålla oss till ökande störningar i planetens yttre miljö, såsom global uppvärmning, föroreningar och brist på rent vatten.

Vi måste därför börja studera effekterna av en samtidig störning i kroppens inre miljö på en planet där en ökad störning av den yttre miljön sker och hur dessa störningar interagerar och påverkar varandra (Figur 1). Det är sannolikt att planetens miljöpåverkan kommer att drabba barn, äldre, redan sjuka och fattiga patienter hårdast.

Att studera detta kräver ett nytt synsätt där man

integrerar studier av människans hälsa med förändringar i vår yttre miljö och djurens hälsa; så kallad planetär hälsa [10], som definieras som »den mänskliga civilisationens hälsa och tillståndet i de naturliga system som den beror på«. Vi ser redan påtagliga bevis på hur störningar i den globala miljön påverkar människans hälsa. I Centralamerika och andra varma delar av världen ses nu epidemier av kronisk njursvikt hos fattiga jordbruksarbetare som arbetar i ett varmt klimat [11]. I en aktuell studie från Israel rapporteras att ökad temperatur under 1:a och 3:e trimestern även ökar risken för preeklampsi hos gravida kvinnor [12].

Alltsedan en period av smog i Meuse-dalen i Belgien 1930 och en i London 1952 har det varit uppenbart att luftföroreningar orsakar sjukdom och död. Epidemiologiska studier visar tydliga samband mellan luftföroreningar och risken för bland annat kronisk njursvikt [13], fetma och typ 2-diabetes [14] samt hjärt-kärlsjukdom [15]. Då man nyligen, baserat på data från 194 länder, visat att 17–20 procent av alla fall av kronisk njursvikt, särskilt i låg- och medelinkomstländer, kan bero på luftföroreningar kanske vi framöver behöver använda ansiktsmask inte bara som skydd vid pandemier utan även som skydd mot njursvikt [16].

Sambanden mellan brist på rent vatten och ökad morbiditet är sedan länge uppenbara [17]. Bristen på rent vatten och global uppvärmning ökar risken för kronisk dehydrering, ett tillstånd som har rapporterats öka risken för typ 2-diabetes [18]. Man har beräknat att risken för fetma kommer att öka med 12 procent (från 1961 till 2081) på grund av global uppvärmning [19]. Ett samband mellan uppvärmning och fetma skulle delvis kunna förklaras av aktivering av fruktos- och vasopressinsystemen [20].

Global uppvärmning kan även ha flera andra negativa effekter på vår hälsa, såsom mer stillasittande, ökat intag av kaloririka drycker och nedsatt funktion i mitokondrierna med ökad oxidativ stress som följd [21] – en etablerad riskfaktor för sjukdomar relaterade till livsstil [22]. Dessutom kan klimatförändringar genom brist på rent vatten, extrema väderförhållanden

»... risken för fetma kommer att öka med 12 procent (från 1961 to 2081) på grund av global uppvärmning [19].«

och förhöjda havsnivåer på grund av smältande glaciärer leda till migration av »miljöflyktingar«, vilket leder till ökad risk för konflikter och pandemier.

Biomimetik – möjlighet att hitta nya lösningar för hälsa

På grund av den rådande allvarliga miljösituationen utmanas människosläktet som aldrig förr, och vi måste snarast hitta nya och innovativa lösningar. Den enorma mångfalden med cirka 8,7 miljoner arter är en av de mest iögonfallande aspekterna av livet på vår planet. Sedan djurlivet uppstod har djur överlevt (eller inte) baserat på huruvida deras anpassningar till miljöförändringar och de tidigare fem massutrotningarna har varit ändamålsenliga eller inte. Har arten inte

ÖVERSIKT

lyckats anpassa sig till förändrade omständigheter har den utrotats.

Eftersom människor under framför allt det senaste århundradet överutnyttjat och förstört ekosystem och djurens livsmiljöer kommer det att ta miljoner av år för planeten att återhämta sig från förlusten av mångfald av djur som beräknas att ske under de närmaste 50 åren [23]. Detta kommer att få en katastrofal effekt, eftersom begreppet biodiversitet inte bara innefattar antalet just nu existerande arter på planeten utan även inbegriper summan av den unika evolutionära utveckling som varje enskild art genomgått under miljontals år [23].

I stället för att utnyttja och förstöra den naturliga

»Ett biomimetiskt förhållningssätt kan komplettera nuvarande ... forskning på möss och råttor som sker i en onaturlig laboratoriemiljö.«

balansen som mödosamt utvecklats i naturen, borde »den visa människan« i stället lära sig av de geniala naturliga lösningar som har utvecklats över tid och efterlikna dem, det vill säga ha ett biomimetiskt förhållningssätt [24]. Även om innovationsbaserade möjligheter baserade på lösningar i naturen har visat sig vara framgångsrika inom ett brett utbud av områden såsom teknik, kemi och arkitektur har området ännu inte utvecklat sin fulla potential inom biomedicinsk vetenskap [25]. Ett biomimetiskt förhållningssätt kan komplettera nuvarande biologiska tillvägagångssätt som till stor del fokuserar på den forskning på möss och råttor som sker i en onaturlig laboratoriemiljö. Eftersom naturen aldrig är slarvig eller fuskar i sina evolutionära experiment är risken att biomimetisk forskning leder till felaktiga resultat liten.

Geniala lösningar för livsstilssjukdomar finns i naturen

Det finns redan många exempel där människan lärt från vilda djur som under evolutionen utvecklat geniala lösningar som skyddar dem mot kroniska livsstilssjukdomar [26].

Hibernerande björnar utvecklar inte insulinresistens eller typ 2-diabetes trots uttalad fetma under hösten [27]. Dessutom drabbas björnar, trots månader av anuri, inaktivitet och nedsatt njurfunktion under vinterns vila, inte av osteoporos, inflammation, muskelutarmning eller åderförkalkning. Kopplingen mellan ansamling av fett och vattenbalansen hos de arter som under långa perioder lider brist på vatten, såsom kameler och blåval, kan ge oss ledtrådar om metaboliska överlevnadsmekanismer som har satts ur spel i ett modernt samhälle med en stillasittande livsstil och överkonsumtion av kaloririk föda [28].

Andra djur har utvecklat unika mekanismer som kan inspirera forskare att hitta nya lösningar för livsstilssjukdomar:

- organregenerering (hajar, ödlor och spindlar),
- snabb organtillväxt (pytonorm),

- skydd mot högt blodtryck (giraffer),
- god sårhäkning (primater),
- cancerskydd (elefanter och kalrättor),
- blodsockerkontroll (Gila-ödlan),
- skydd mot resistenta bakterier (kackerlackor),
- skydd mot UV-ljus (flodhästar) och
- akut njursvikt (djupdykande sälar) [26].

Vi kan också dra lärdom av djur som uppvisar en ökad risk för en viss sjukdom. Ett exempel är kattdjur (katt, tiger och lejon) som uppvisar en kraftigt ökad risk att drabbas av kronisk njursvikt [29, 30]. Även om flera olika orsaker kan förklara den ökade risken för njursjukdom hos katter stärker dessa fynd epidemiologiska studier som visat att ökat intag av rött och processat kött ökar risken för kronisk njursvikt hos människor [31, 32].

I naturen har vissa arter, såsom fladdermöss, björnar, sälar, och långlivade kalrättor utvecklat ett uppreglerat Nrf2-system - sannolikt för att skydda sig mot fysiologisk oxidativ stress i en exceptionell livsmiljö [3]. Med tanke på den globala uppvärmning och ökade luftföroreningar mänskligheten nu brottas med är det värt att notera att Nrf2 kan ha betydelse för att skydda djur mot värmestress [33] samt luftföroreningar [34].

Förlust av biodiversitet minskar behandlingsmöjlighet

Ett av de hittills bästa exemplen på en framgångsrik biomimetisk applikation är utvecklingen av det anti-hypertensiva läkemedlet kaptopril från den giftiga brasilianska huggormen (*Bothrops jararaca*), vars effekt på renin-angiotensinsystemet efterliknar ormens gift. I många av de gifter som under evolutionen har utvecklats i naturen finns det en potential till nya mediciner. Möjligheten att använda gift från honungsbin (*Apis mellifera*), israelisk skorpion (*Leiurus quinquestriatus*), asiatisk padda (*Bufo gargarizans*) samt ett marint manteldjur (*Ecteinascidia turbinata*) som framtida behandling vid cancer har nyligen uppmärksammats [35].

Det är sannolikt att det bland gifterna hos de >3 000 olika ormar som i dag finns på planeten finns intressanta substanser för framtidens läkemedel. Faktum är att <0,01 procent av planetens ormgifter hittills har identifierats och karaktäriserats [36].

Eftersom cirka 1/3 av de läkemedel vi i dag använder har sitt ursprung från naturen är utvecklingen av framtida läkemedel beroende av att vi bevarar naturens mångfald. Med >50 000 arter av olika växter är det således av yttersta vikt att pågående avskogning av Amazonas förhindras, inte bara av miljö- utan även av hälsoskäl.

Tyvärr innebär förlusten av olika livsmiljöer och ekosystem att vi går miste om en unik möjlighet att identifiera biomimetiska lösningar för människans sjukdomar. Det kan poängteras att det är möjligt att stimulera den cytoprotektiva transkriptionsfaktorn Nrf2 med substanser från växtriket, såsom sulforafan, fisetin, curcumin och quercetin. Detta erbjuder en alternativ väg till evidensbaserade icke-farmakologiska behandlingar för att förbättra hälsan enligt konceptet »mat som medicin« [4]. Att detta är en kliniskt framkomlig väg exemplifieras av en studie som visar att behandling med broccoligröddar (rika på sulforafan)

ÖVERSIKT

kan vara lika effektiv som metformin vid svårreglerad typ 2-diabetes [37].

Det kan förefalla ironiskt, nu när vi börjar få bevis för att man med skraddarsydd nutritionsbehandling kan påverka livsstilssjukdomar, att denna utveckling hotas av en störd yttre miljö med global uppvärmning, föroreningar och avskogning.

Covid-19-pandemin visar vikten av hållbara ekosystem

Effekterna av den pågående covid-19-pandemin för människors välfärd, socioekonomiska och politiska strukturer är, och kommer att under lång tid att vara, enorma.

För prevention och behandling av viruspandemier kan vi lära från naturen, bland annat fladdermusens roll för spridning av sars-cov-2 [38]. Redan före covid-19-pandemin orsakade olika zoonotiska sjukdomar, såsom ebola, hiv och rabies >2 miljoner dödsfall varje år [39]. Då många av planetens cirka 1 200 fladdermusarter härbärgerar virus, såsom ebola och sars-cov-2, utan att utveckla annat än på sin höjd lindriga symtom, kan vi genom studier av fladdermöss få biomimetisk inspiration till hur virusinfektioner kan behandlas.

Det terapeutiska dilemmat hos svårt sjuka covid-19-patienter är en uttalad hyperinflammation (cytokinstorm) kombinerad med ett reducerat interferonsvar [40]. Denna kombination medför i värsta fall en uttalad vaskulär inflammation med endoteldysfunktion, hyperkoagulabilitet, akut svår lungsvikt (ARDS) och multiorgansvikt [41]. Man har visat

»Fladdermöss har under evolutionen utvecklat en elegant lösning på detta problem då de kontrollerar hyperinflammation ...«

att covid-19-patienter med svåra symtom har lägre interferonsvar än patienter med lindriga besvär [42] och att ett viralt protein (ORF3b) är en potent interferonhämmare [43]. Fladdermöss har under evolutionen utvecklat en elegant lösning på detta problem då de kontrollerar hyperinflammation, möjligen via uppreglerat Nrf2-uttryck [44], samtidigt som de uppvisar uppreglerade antivirala försvarsmekanismer med ett robust interferonförsvar [45].

I normala fall härbärgeras virus hos fladdermöss utan stor risk för spridning (»spill-over«) till andra arter, men om fladdermusen blir stressad (t ex vid infångande, hot mot habitatet, global uppvärmning eller infektion) ökar spridningen av virus betydligt. Om fladdermöss drabbas av en svampinfektion, »white nose syndrome«, ökar utsöndringen i tarmen av coronavirus-RNA cirka 60 gånger jämfört med hos fladdermöss utan svampinfektion [46]. Eftersom intestinala organoider från både fladdermus och människa kan infekteras av sars-cov-2 [47] bör således gastrointestinalkanalen som smittväg beaktas.

Fladdermusen är det enda kända däggdjur som utvecklat en förmåga att flyga. För att ett däggdjur ska kunna flyga krävs dock 15-16 gånger högre metabolism än vid vila (att jämföras med en fördubblad metabolism hos fåglar). Den mycket höga metabolismen hos flygande fladdermöss ökar inte bara risken för att fria syreradikaler genereras och att DNA-skador uppstår (det kan vara därför Nrf2-uttrycket är uppreglerat hos fladdermöss) utan ger även upphov till feber 38-41 °C [48]. Detta kan medföra att virus som härbärgerats hos fladdermöss har utvecklat tolerans mot feber. Eftersom feber är en viktig försvarsmekanism mot virusinfektioner kan detta vara en betydande nackdel för andra arter som blir infekterade med sars-cov-2. Att ett robust interferonsystem inte bara kan vara av betydelse hos fladdermöss utan kanske även för behandling av covid-19 hos människa stöds av epidemiologiska studier. Vaccination med levande vacciner (såsom BCG och mässling) tränar vårt immunförsvar och ökar interferonnivåerna, vilket kan bidra till lägre mortalitet [49]. Då en randomiserad studie med trippelbehandling inkluderande interferon-beta-1b visar positiva resultat på virusnivåer, cytokinnivåer och sjukhusvistelsens längd [50], stödjer denna studie hypotesen att interferon skyddar mot allvarligt förlopp vid covid-19.

Eftersom produktionen av interferon sjunker med ökad ålder, komorbiditet [51] och stress [52] skulle detta delvis kunna förklara varför mortaliteten i covid-19 är så starkt relaterad till ålder och komorbiditet och oftare drabbar människor i socialt utsatta områden. Man har nyligen spekulerat i att kronisk steril inflammation hos äldre »inflammaging« i sig är en viktig riskfaktor för allvarligt förlopp vid covid-19 [53].

Biomimetisk allians för att förbättra planetens hälsa

Vi bör anamma en strategi för hela »planetens hälsa« där studier av människans hälsa integreras med studier av miljö och djurens hälsa. För att framöver bättre förebygga och behandla de livsstilssjukdomar som ökar med åldern har vi mycket att lära från naturen.

Med ett biomimetiskt förhållningssätt bör vi också kunna lära av de geniala lösningar som utvecklats i naturen för att bättre möta de miljöhot vi i dag står inför. Detaljerade studier av överlevnadsmekanismer som utvecklats hos djur kan identifiera mekanismer av betydelse för prevention och behandling av människans livsstilssjukdomar och effekter av miljöpåverkan. Detta kräver ett multidisciplinärt samarbete mellan läkare, veterinärer, zoologer, klimatforskare, ekologer, biologer och antropologer [26].

Om vi ska anta ett mer biomimetiskt förhållningssätt i forskningen krävs omedelbara åtgärder, eftersom en snabb förlust av arternas mångfald och livsmiljöer kan komma att förhindra denna möjlighet att lära av naturen. En »biomimetisk allians för bättre hälsa« med samarbete mellan olika discipliner kan bidra inte bara till bättre hälsa utan också till en bättre och mer hållbar miljö med mottot »Vad som är bra för planeten är bra för vår hälsa«.

Aktuella studier stödjer de biomimetiska fynden hos fladdermöss och visar att robusta interferon- och Nrf2-system har en betydelsefull roll som skydd mot

»Om vi ska anta ett mer biomimetiskt förhållningssätt i forskningen krävs omedelbara åtgärder ...«

sars-cov-2. Olgagnier et al [54] rapporterade att Nrf2-systemet var nedreglerat i biopsier från covid-19-pa-

tienter och att Nrf2-agonister, såsom dimetylfumarat, har potenta hämmande effekter på både virusreplikation (oberoende av interferon) och den proinflammatoriska reaktionen. Man har nyligen även visat att antikroppar och/eller mutationer som hämmar interferonsvaret ligger bakom 14 procent av livshotande fall av covid-19 [55,56]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:20107

REFERENSER

- Ceballos G, Ehrlich PR, Dirzo R. Biological annihilation via the ongoing sixth mass extinction signaled by vertebrate population losses and declines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(30):E6089-96.
- Trisos CH, Merow C, Pigot AL. The projected timing of abrupt ecological disruption from climate change. *Nature*. 2020;580(7804):496-501.
- Stenvinkel P, Meyer CJ, Block GA, et al. Understanding the role of the cytoprotective transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – lessons from evolution, the animal kingdom and rare progeroid syndromes. *Nephrol Dial Transplant*. Epub 13 Jul 2019. doi: 10.1093/ndt/gfz120.
- Fougère B, Boulanger E, Nourhashemi F, et al. Chronic inflammation: accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(9):1218-25.
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90.
- Fuse Y, Kobayashi M. Conservation of the Keap1-Nrf2 system: an evolutionary journey through stressful space and time. *Molecules*. 2017;22(3):436.
- Vasseur E, Quintana-Murci L. The impact of natural selection on health and disease: uses of the population genetics approach in humans. *Evol Appl* 2013;6(4):596-607.
- Laayouni H, Oosting M, Luisi P, et al. Convergent evolution in European and Roma populations reveals pressure exerted by plague on Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(7):2668-73.
- Miranda JJ, Barrientos-Gutiérrez T, Corvalan C, et al. Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2019;25(11):1667-79.
- Acunzo DJ, Escher G, Ottersen OP, et al. Framing planetary health: arguing for resource-centred science. *Lancet Planet Health*. 2018;2(3):e101-2.
- Sörensen C, Garcia-Trabanino R. A new era of climate medicine – addressing heat-triggered renal disease. *N Engl J Med*. 2019;381(8):693-6.
- Shashar S, Kloog I, Erez O, et al. Temperature and preclampsia: epidemiological evidence that perturbation in maternal heat homeostasis affects pregnancy outcome. *PLoS One*. 2020;15:e0232877.
- Bowe B, Artimovich E, Xie Y, et al. The global and national burden of chronic kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution: a modelling study. *J Glob Health*. 2020;5(3):e020263.
- Bailey MJ, Naik NN, Wild LE, et al. Exposure to air pollutants and the gut microbiota: a potential link between exposure, obesity, and type 2 diabetes. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1188-202.
- Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, et al. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(10):656-72.
- Bowe B, Xie Y, Li T, et al. Estimates of the 2016 global burden of kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution. *BMJ Open*. 2019;9(5):e022450.
- Mpandeli S, Naidoo D, Mabhaudhi T, et al. Climate change adaptation through the water-energy-food nexus in Southern Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2306.
- Roussel R, Fezeu L, Bouby N, et al; D.E.S.I.R. Study Group. Water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2551-4.
- Kanazawa S. Does global warming contribute to the obesity epidemic? *Environ Res*. 2020;182:108962.
- García-Arroyo FE, Muñoz-Jiménez I, Gonzaga G, et al. A role for both V1a and V2 receptors in renal heat stress injury amplified by rehydration with fructose. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5764.
- Yang L, Tan GY, Fu YQ, et al. Effects of acute heat stress and subsequent stress removal on function of hepatic mitochondrial respiration, ROS production and lipid peroxidation in broiler chickens. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2010;151(2):204-8.
- Sharma A, Smith HJ, Yao P, et al. Causal roles of mitochondrial dynamics in longevity and healthy aging. *EMBO Rep*. 2019;20(12):e48395.
- Davis M, Faury S, Svenning J. Mammal diversity will take millions of years to recover from the current biodiversity crisis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(44):11262-7.
- Stenvinkel P, Kindberg J, Fröbert O. Biomimetik – att efterlikna naturen för att förebygga sjukdom. *Läkartidning*. 2015;112:DAYR.
- Snell-Rood E. Interdisciplinarity: Bring biologists into biomimetics. *Nature*. 2016;529(7586):277-8.
- Stenvinkel P, Painer J, Johnson RJ, et al. Biomimetics – nature's roadmap to insights and solutions for burden of lifestyle diseases. *J Intern Med*. 2020;287(3):238-51.
- Fröbert O, Fröbert AM, Kindberg J, et al. The brown bear as a translational model for sedentary lifestyle-related diseases. *J Intern Med*. 2020;287(3):263-70.
- Johnson RJ, Stenvinkel P, Andrews P, et al. Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage and droughts. *J Intern Med*. 2020;287(3):252-62.
- Brown CA, Elliott J, Schmiedt CW, et al. Chronic kidney disease in aged cats: clinical features, morphology, and proposed pathogenesis. *Vet Pathol*. 2016;53(2):309-26.
- Junginger J, Hansmann F, Herder V, et al. Pathology in captive wild felids at German zoological gardens. *PLoS One*. 2015;10:e0130573.
- McClelland R, Christensen K, Mohammed S, et al. Accelerated ageing and renal dysfunction links lower socioeconomic status and dietary phosphate intake. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(5):1135-49.
- Lew QJ, Jafar TH, Koh HW, et al. Red meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):304-12.
- Wang C, Zhou YL, Zhu Q, et al. Effects of heat stress on the liver of the Chinese giant salamander *Andrias davidianus*: histopathological changes and expression characterization of Nrf2-mediated antioxidant pathway genes. *J Therm Biol*. 2018;76:115-25.
- Lawal AO. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: the role of Nrf2 and Ahr-mediated pathways. *Toxicol Lett*. 2017;270:88-95.
- Noble K, Rohaj A, Abegglen LM, et al. Cancer therapeutics inspired by defense mechanisms in the animal kingdom. *Evol Appl*. Epub 30 Mar 2020. doi:10.1111/eva.12963.
- Mohamed Abd El-Aziz T, Soares G, Stockland JD. Snake venoms in drug discovery: valuable therapeutic tools for life saving. *Toxins (Basel)*. 2019;11(10):564.
- Axelsson AS, Tubbs E, Mecham B, et al. Sulforaphane reduces hepatic glucose production and improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Sci Transl Med*. 2017;9(394):eaa4477.
- Sönnerborg A. Fladder-möss och människor. *Läkartidningen*. 2020;117:F3UA.
- Kreuder Johnson C, Hitchens PL, Smiley Evans T, et al. Spillover and pandemic properties of zoonotic viruses with high host plasticity. *Sci Rep*. 2015;5:14830.
- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-45.e9.
- Poor H, Ventetulo C, Tolbert T, et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin Transl Med*. 2020;10(2):e44.
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *Medrxiv*. Epub 19 Apr 2020. doi: 10.1101/2020.04.19.20068015.
- Konno Y, Kimura I, Uriu K, et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is further increased by a naturally occurring elongation variant. *Biorxiv*. Epub 11 maj 2020. doi:10.1101/2020.05.11.088179.
- Yin Q, Zhu L, Liu D, et al. Molecular evolution of the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 gene Nrf2 in Old World fruit bats (Chiroptera: Pteropodidae). *PLoS One*. 2016;11:e0146274.
- Subudhi S, Rapin N, Misra V. Immune system modulation and viral persistence in bats: understanding viral spillover. *Viruses*. 2019;11(2):192.
- Davy CM, Donaldson ME, Subudhi S, et al. White-nose syndrome is associated with increased replication of a naturally persisting coronaviruses in bats. *Sci Rep*. 2018;8(1):15508.
- Zhou J, Li C, Liu X, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(7):1077-83.
- O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA, et al. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(5):741-5.
- O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020;395(10238):1695-704.
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-704.
- Uno K, Yagi K, Yoshimori M, et al. IFN production ability and healthy ageing: mixed model analysis of a 24 year longitudinal study in Japan. *BMJ Open*. 2013;3(1):e002113.
- Glaser R, Rice J, Speicher CE, et al. Stress depresses interferon production by leukocytes concomitant with a decrease in natural killer cell activity. *Behav Neurosci*. 1986;100(5):675-8.
- Akbar AN, Gilroy DW. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*. 2020;369(6501):256-7.
- Olgagnier D, Farahani E, Thyrssted J, et al. SARS-CoV-2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat Commun*. 2020;11(1):4938.
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. Epub 24 sep 2020. doi: 10.1126/science.abd4585.
- Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. Epub 24 sep 2020. doi: 10.1126/science.abd4570.