

Darwins principer styr utvecklingen av A/H1N1

Evolutionen av influensavirus enormt komplex – nya influensan inget undantag

ANNIKA LINDE, statsepidemiolog, avdelningen för epidemiologi annika.linde@smi.se
MIA BRYTTING, chefsmikrobiolog, avdelningen för virologi
JOHAN STRUWE, överläkare, avdelningen för epidemiologi; Strama

JAN ALBERT, professor, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska institutet; avdelningen för virologi; samtliga Smittskyddsinstitutet, Stockholm

En för människor ny influensa, A/H1N1, har spritts över världen och kan komma att orsaka en pandemi. Som nästan alla kända pandemivirus har det nya influensaviruset överfört till människan från grisar. Alla kända influensapandemier har haft olika förlopp och orsakat olika svår sjukdom.

Det är omöjligt att säga exakt hur det nya viruset kommer att utvecklas och anpassas till sin nya mänskliga värd, men vad som händer med viruset kommer att få mycket stor betydelse för sjukdomens spridning och förlopp.

Influensavirus är liksom många andra RNA-virus mycket föränderliga, och en snabb evolution är vanlig för virus som just passerat en artbarriär. Att begränsa virusspridningen är viktigt just nu, eftersom det kan minska risken för utveckling mot ökad smittsamhet och aggressivitet.

Det finns mycket och detaljerad kunskap kring influensavirusets strategi för att nå och spridas bland människor. Kunskapen summeras i denna artikel för att ge en bakgrund till varför prognoserna från experter och myndigheter är så svävande i detta tidiga skede.

Virusytan viktigast för spridningsförmåga och immunitet

På virusytan finns utskott, hemagglutinin (H) och neuraminidas (N). H binder till cellernas receptorer för influensa, det första steget vid en infektion. Om man har antikroppar som exakt passar ett visst H kan man inte bli infekterad av just denna influensavariant, men dessa antikroppar skyddar inte mot infektion med virus med ett annat H.

N frigör nybildat influensavirus från cellen så att det kan spridas. N har viss betydelse för immuniteten mot influensavirus men är inte lika viktigt som H. Änder och andra sjöfåglar är naturliga värdar för influensavirus, och hos dem är influensa en asymtomatisk tarminfektion. Hos fåglar har man hittat 16 olika H och 9 N. Kombinationen av H och N på ytan avgör virusets subtyp. H1N1, H2N2 och H3N2 är de subtyper som vi känner till som givit upphov till pandemier (Figur 1).

De flesta pandemierna har haft sitt ursprung i gris

Grisar liknar människor immunologiskt. De infekteras ibland av våra influensavirus och vi av deras. Virus hos gris och människa skiljer sig dock så pass mycket att de mycket sällan anpassas och får god spridningsförmåga hos den nya värden. Grisar kan också infekteras lättare med fågelinfluensa än människor, och de kan vid dubbelinfektioner bli blandningskärn för nya virus.

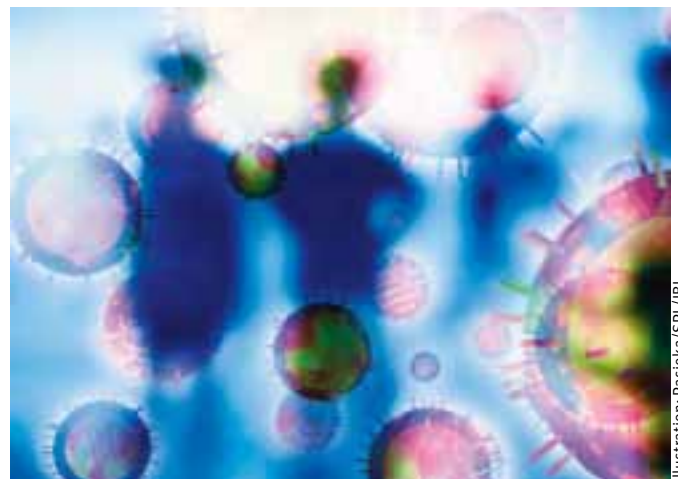


Illustration: Pasiéka/SPL/IBL

Utskott på influensavirusets yta är avgörande för hur viruset förmår sprida sig och för människans möjlighet att skapa ett försvar mot viruset.

Det finns tre kända sätt för ett nytt influensavirus att överföras till människor, s k skifte (Fakta). För att det ska bli en pandemi krävs både att virus överförs till människa och att det anpassas till att spridas effektivt i sin nya mänskliga värd (drift).

Spanska sjukan kanske anfader till den nya influensan

Hur pandemivirus före spanska sjukan överfördes från djur till människa är okänt, men spanska sjukans virus har rekonstruerats från obduktionsmaterial och från kroppar som legat i permafrosten sedan 1918. Baserat på genetiska analyser tror man i dag att viruset (H1N1) kom från fågel [1]. Möjligen underlättades anpassningen till människan av att viruset under en kortare period infekterade grisar. Åttlingar till spanska sjukans virus finns i dag kvar som H1N1 hos både gris och människa, men de har utvecklats olika i respektive art [2].

När viruset först upptäcktes i USA i mars 1918 gav det gans-

■ SAMMANFATTAT

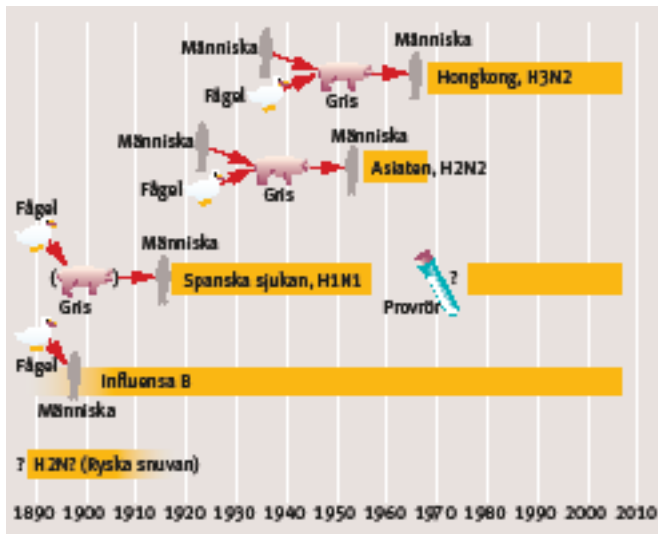
Kunskap om kända influensapandemier, t ex spanska sjukan och asiaten, visar att de haft olika förlopp och orsakat olika svår sjukdom.

En ny influensa har plötsligt börja spridas över världen och hotar att utvecklas till den pandemi vi länge befarat.

Just nu verkar det vara en relativt lindrig infektion, som huvudsakligen drabbar unga.

Influensavirus förändrar sig dock kontinuerligt, speciellt när de är nykomlingar i en art. **I dag står** västvärlden bättre rustad inför en eventuell pandemi än någonsin tidigare tack vare modern behandling med antibiotika och antivirala medel.

Andra delar av världen har betydligt sämre utgångsläge.



Figur 1. Influenzapandemier i modern tid och vilka kombinationer av hemagglutinin (H) och neuraminidas (N) som orsakat dem. De gula linjerna visar hur lång tid virus fortsatt att cirkulera, och symbolerna varifrån virus kommit. Det är bara virus från 1918 och framåt som kunnat studeras ordentligt, och tidpunkten för introduktion av influensa B är mycket osäker.

ka beskedlig sjukdom. Det spreds till Europa med amerikanska trupper. När det nådde Spanien i maj uppmärksammades det för första gången på allvar och fick sitt namn. Spridningen fortsatte långsamt över sommaren, och i juli påvisades de första fallen i Skåne. Redan under sommaren inträffade dödsfall hos unga i Sverige, och sjukdomen hade redan då börjat få ett allvarligt förlopp. I oktober 1918 exploderade den över i stort sett hela världen, och mellan 25 och 100 miljoner människor dog. Cirka 0,5 procent av Sveriges befolkning avled. De flesta döda var unga män.

Den dominerande dödsorsaken var bakterieorsakad lunginflammation som inte kunde behandlas, eftersom det inte fanns antibiotika. Även akut viruspneumoni kunde vara dödsorsak. Bakteriespektrum var varierat, och delvis ovanliga lungpatogener förekom [3].

Antibiotika kan alltså vara viktigare än antiviralmedel för att förhindra dödsfall vid en pandemi, men resistensläget för de primära bakteriella patogenerna, pneumokocker och *Staphylococcus aureus*, är i dag mycket bekymmersamt i många länder; resistensproblem finns också i Sverige.

Efter 1920 verkar spanska sjukans virus ha tappat en stor del av sin aggressivitet, och även om det kom tillbaka upprepade gånger fram till 1957 var sjukdomen relativt lindrig.

Asiaten 1957 uppstod genom att spanska sjukans H1N1-virus och ett fågelvirus blandades till ett nytt virus i grisar, troligen i Sydostasien [2]. Viruset fick helt nya proteiner på sin yta, H2N2, och dessutom byttes två andra av de totalt 8 gensegmenten ut. Detta virus orsakade en medelsvår pandemi, och i samband med den försvann H1N1.

År 1968 var det dags igen. I en ny blandningsprocess byttes ytterligare två gener i H2N2 ut. Det nya viruset fick ett nytt H, men N2 blev kvar. H3N2 orsakade Hongkong-influenzan, som var lindrigare än asiaten. Den drabbade Nordamerika första halvåret 1968 men kom inte till Europa förrän säsongen 1968–1969. I samband med detta försvann asiaten.

År 1977 återkom H1N1, som den beskedliga variant från 1948 som selekterats fram från spanska sjukans. Man tror att viruset återkom genom en laboratoriesmitta. Sedan dess cir-

FAKTA. Skifte och drift

Skifte: ett för människan nytt influensavirus överförs till människa genom

- att ett fågelvirus överförs och anpassas till människa
- att grisvirus överförs och anpassas till människa
- att ett nytt virus med gener från olika djurarter blandas i gris och överförs till människa.

Drift: det nya influensavirusets evolution sker genom

- anpassning till snabb förökning och spridning hos icke-immuna människor
- senare förändringar i hemagglutinin (H) och neuraminidas (N) så att immuniteten efter en genomgången influensa av samma subtyp inte skyddar mot den muterade influensavarianten.

kulerar två influensa A-varianter (H1N1 och H3N2) över jordklotet. Även H3N2 finns hos grisar, men liksom när det gäller H1N1 kan man genom genetisk analys hitta en rad skillnader mellan grisvirus och människovirus.

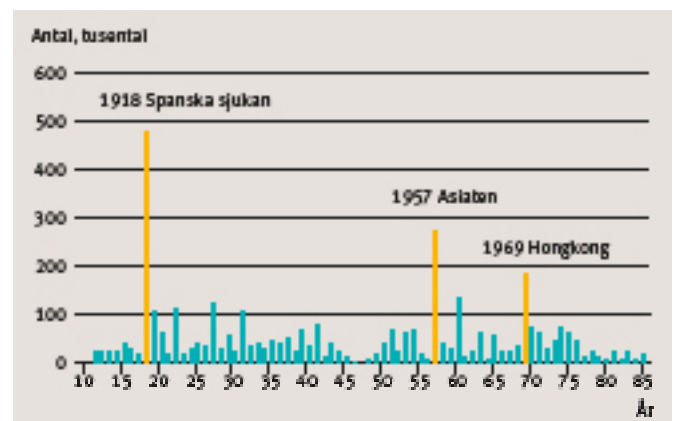
Den nya influensans gener kommer från olika håll. Den har material från nordamerikansk svininfluensa, som i sin tur utvecklats från spanska sjukans. För övrigt består den enligt de första publicerade analyserna av en mycket komplex genblandning [4].

Parallellt med dessa olika influensa A-virus cirkulerar influensa B. Detta virus har lämnat fågelvärlden och finns nu bara hos människor. Det kan alltså inte hämta gener som kodar för nya ytproteiner från fåglar och kan därmed inte dyka upp som ett nytt virus och skapa pandemi. Det är mycket osäkert när influensa B först överfördes till människor.

Drift, mutation och selektion ger virusets fortbestånd

Pandemivirus har lyckats hålla sig kvar under åren genom mutationer och selektion. Spontana mutationer inträffar kontinuerligt när influensavirus förökas (i medeltal 1 mutation/nytt virus; 10^7 nya virus/ml kan finnas i saliv hos en influensa-sjuk). Om något av alla dessa nya influensavirus har en tillväxtfördel, kommer det snabbt att dominera enligt Darwins princip om att den lämpligaste överlever.

För influensa rör det sig inte om årtusenden av anpassning som för Darwins finkar, utan det är evolution i expressfart under dagar och veckor. När viruset mognat sker en långsam-



Figur 2. Antal anmälda influensafall i Sverige 1911–1985 enligt tjänsteläkarrapporter till epidemiologiska avdelningen, Statens bakteriologiska laboratorium. Det syns tydligt att de senare pandemierna givit upphov till färre läkarbesök, speciellt med tanke på att befolkningen ökat.

»Influensaevolutionen är enormt komplex, och ingen pandemi eller epidemi är den andra lik. Det är därför även experterna är så osäkra ...«

mare vidareutveckling under årtal. Den viktigaste evolutionen sker i H-proteinet på influensavirusets yta, eftersom detta gör det möjligt för virus att undkomma de antikroppar som bildats som svar på tidigare infektion. Men virusets spridningsförmåga påverkas också av mutationer i gener som förändrar virusets tillväxthastighet. Det virus som hittar den bästa kombinationen av immunflykt och förökningsförmåga sprids över hela världen i årliga mer eller mindre omfattande utbrott, »säsongsinfluensan«.

Influensaevolutionen är enormt komplex, och ingen pandemi eller epidemi är den andra lik. Det är därför även experterna är så osäkra på vad som kommer att hända med det nya H1N1-viruset. Genom att följa principiella utvecklingsmönster för olika virus kan vi teckna en del möjliga framtida scenarier.

Hur kan ett influensavirus skapa en pandemi?

Virus måste ha en ny yta (nytt H och eventuellt också N), som är okänd för immunsystemet hos en stor del av befolkningen. Detta betyder inte att alla människor måste sakna immunitet mot den nya influensan, men det måste finnas många som den kan infektera. Både spanska sjukan och asiaten skonade i stor utsträckning de äldre. En förklaring till detta kan vara att de hade haft liknande influensor i sin ungdom. Exempelvis hade många personer som var födda 1889 och några år därefter haft ryska snuvan, och det viruset hade sannolikt samma H som asiaten 1957. Man kan också tänka sig att äldre har byggt upp ett relativt skydd mot nya influensor genom att ha blivit infekterade med många olika influensavirus tidigare i livet.

Virus måste kunna infektera celler i de övre luftvägarna. För att spridas effektivt mellan människor måste influensaviruset ha förmåga att föröka sig effektivt i de övre luftvägarna. Detta gör att det bara behövs en liten virusdos för att infektera. Hostan och nysningarna som uppkommer vid infektionen ger också den aerosol som behövs för virusspridningen.

Fågelinfluensan, H5N1, kan bara infektera vissa celler i lungorna. På väg ner i lungorna fastnar viruset i det slem som täcker luftvägarna och hindras från att nå de mottagliga målcellerna. Bara om man utsätts för mycket stora mängder av detta virus kan man bli infekterad. Det är kanske huvudorsaken till att fågelinfluensan inte sprider sig mellan människor [5]. Att lungorna infekteras direkt bidrar till den svåra lungsjukdom som utvecklas hos de människor som trots allt infekteras. Virus som är nya för människan, som vid SARS och fågelinfluensan, verkar dessutom orsaka ett våldsamt immunpåslag, som är den direkta orsaken till den svåra sjukdomsbilden [6].

För att ett fågelvirus ska kunna infektera de övre luftvägarna hos svin eller människor måste det anpassas för att kunna växa vid en lägre temperatur än fåglarnas 39 grader. Dessutom måste H anpassas så att viruset kan binda till celler i människans övre luftvägar. Bara influensavirus med H1, H2 och H3 har hittills lyckats med detta.

Varje infekterad människa måste överföra infektionen till i genomsnitt mer än en människa. Det finns många faktorer

som påverkar hur många som smittas, t ex hur många vi träffar och hur nära vi är dem samt temperatur och luftfuktighet, men det är också i hög grad beroende på viruset självt. Det virus som smittar effektivast är det som kommer att dominera. Vår naturliga immunitet mot virusangrepp, inte minst interferon, är mycket effektiv när det gäller att minska influensaförökningen. Effektiva influensavirus, t ex spanska sjukans virus, har mutationer som hämmar effekten av interferon [7]. Därmed kan virus föröka sig bättre och öka sin spridningskompetens.

Den 11 maj publicerades en första uppskattning av den nya influensans smittspridningstakt (det sk basala reproduktionstalet, R_0 ; [8]). Spridningstakten var 1,4–1,6 nya fall för varje infekterat fall. Om detta stämmer är spridningstakten just nu något lägre än för tidigare pandemivirus, men högre än för säsongsinfluensan.

Mer virus, svårare sjukdom

Att producera mycket virus i luftvägarna är alltså en strategi för influensavirus att spridas så effektivt som möjligt. Detta är mycket viktigt, eftersom det också finns en korrelation mellan mängd virus och hur sjuka vi blir. Säsongsinfluensa förökas bara i luftvägarna, men det sätter i gång en kaskad av cytokiner som är huvudorsak till de symtom vi får. Virusmängden är korrelerad med mängden cytokiner [9]. Grundregeln är alltså att mycket virus leder till svår sjukdom och hög smittsamhet; lite virus leder till lindrig sjukdom och lägre smittsamhet.

Om den smittdos vi utsätts för är liten, kan vårt naturliga immunförsvar (interferon och naturliga mördarceller) ta hand om större delen av inkommande virus. Denna reaktion ger mycket lite cytokinutsöndring. Det blir bara små mängder virus kvar som ska elimineras av andra linjens försvar, dvs T-celler av olika slag, i samarbete med monocytter, och B-celler. Det är detta samarbete som ger upphov till cytokinkaskaden – som i sin tur orsakar sjukdomen [10]. Stor initial smittdos, exempelvis om någon nyser mot en annan person på nära håll, kan alltså korrelera med svårare sjukdom.

Bara det mexikanska H1N1-viruset ger lunginflammation

Det virus som förökas bäst har i princip en tillväxtfördel i enlighet med Darwins principer, men det kan ändå vara till nackdel för virus att bli alltför effektivt. En svårt sjuk människa eller en död människa sprider inte virus till många andra. Om ett virus ger mycket svår sjukdom reagerar vi numera dessutom snabbt – som vid SARS och fågelinfluensa – och försöker begränsa spridningen. Detta kan vara en orsak till att det virus som givit svår sjukdom inte spritt sig utanför Mexiko – de som hamnat på sjukhus och dött har inte träffat och inte smittat turister på barer och vid andra evenemang. Men eftersom man är smittsam under en del av inkubationsperioden, är detta nog inte tillräckligt för att förklara varför det virus som ger svår sjukdom inte har spritt sig.

En annan hypotes är att lunginflammationerna i Mexiko orsakats av ett virus som är i ett tidigt utvecklingsstadium mot humananpassning. Precis som vid fågelinfluensan skulle det då behöva nå lungorna för att smitta, och detta kräver hög smittdos. Men samtidigt är ett sådant virus dåligt anpassat till övre luftvägarna och saknar därmed bra förutsättningar

»... betyder inte att alla människor måste sakna immunitet mot den nya influensan, men det måste finnas många som den kan infektera.«

»Kanske har vi för första gången också möjlighet att på allvar begränsa spridningen av ett pandemi-virus ...«

för att spridas effektivt. När det väl smittar ger det svår sjukdom, men trots detta har det liten spridningschans – precis som SARS och fågelinfluensa.

Det kan också vara så att de svåra fallen i Mexiko är toppen av ett stort isberg och att svåra fall kommer att dyka upp även utanför Mexiko när tillräckligt många insjuknat. Det är den hypotesen som den nyutkomna artikeln i Science [9] baseras på. Dödligheten uppskattas där till 0,4 procent av de infekterade. Detta är bara något högre än för säsongsinfluensa, men mindre än hälften av dem som dött har tillhört traditionella riskgrupper för svår influensasjukdom. Detta är alltså ett något obehagligare perspektiv, och vi hoppas att det inte kommer att bli det bestående mönstret.

Framtida scenarier för H1N1

Om den svåra sjukdomen är kopplad till dålig spridningsbenägenhet, så är det beskedliga H1N1-viruset, som lyckats anpassa sig till de övre luftvägarna, det som har bäst chans att spridas pandemiskt. Vad kan hända med detta virus i framtiden?

Eftersom det nya H1N1 inte är speciellt replikationskompetent och spridningstalet verkar vara lägre än för tidigare pandemivirus, skulle det möjligen kunna dö ut och aldrig orsaka en pandemi. Virus sprider sig sämre i fukt och värme än i kall, torr luft. Att vi träffas i mindre grupper och ofta utomhus under skollov och semestrar hämmar också spridningen. Den stundande sommaren på norra halvklotet kan bidra till att spridningen klingar av – men samtidigt kommer vinter på södra halvklotet. I det långa perspektivet är vår sommarsäsong kanske inte till så mycket hjälp. Att virus skulle dö ut är nog inte den mest sannolika hypotesen.

Om det nya influensaviruset behåller spridningen 1,4–1,6 nya fall för varje fall så kommer vi troligen att se en ganska långsam spridning. Om virus också behåller sin beskedliga

karaktär är en möjlig utveckling en lindrig pandemi till hösten. Detta bedömer vi tills vidare som det mest troliga.

Risk finns dock att virus muterar så att en mera tillväxt- och spridningsbenägen variant selekteras. Detta är en fördelaktig anpassning ur virusets synvinkel men ett problem för oss människor, eftersom det leder till både ökad spridningsförmåga och aggressivare sjukdom. Denna risk ökar ju mer viruset får sprida sig. Spanska sjukans utveckling 1918 är ett varnande exempel, likaså pandemier på 1800-talet, exempelvis ryska snuvan 1889, som blev en allvarligare sjukdom när den återkom 1890.

Ett sådant muterat virus kommer att ge pandemi, och det kan bana väg för lunginflammation och andra komplikationer hos sköra patienter, som vilket annat influensavirus som helst. Det skulle också, som spanska sjukans, kunna drabba huvudsakligen unga individer. Vi riskerar då dödsfall, men det är viktigt att minnas att de flesta under pandemin 1918–1920 dog av bakterieinfektioner som influensan banade väg för. Dessa kan vi i Sverige hantera med antibiotika i dag, men många andra länder, framför allt fattigare länder, är mycket sämre ställda. Om spridningen dröjer några månader kan vi också ha vaccin, och vi har redan antivirala läkemedel som kan lindra pandemiförloppet. Kanske har vi för första gången också möjlighet att på allvar begränsa spridningen av ett pandemivirus genom snabb identifiering av smittade och snabba åtgärder mot smittspridning, bl a genom profylax och behandling med antivirala läkemedel och snabb vaccinutveckling.

Att identifiera smittade och hindra att de smittar andra är det viktigaste vi kan göra just nu, men om virus utvecklas och blir mer aggressivt är vi i västvärlden bättre rustade än någonsin förr. Länder i andra delar av vår värld kan komma att drabbas betydligt värre. Ännu mer för deras skull än för vår egen måste vi försöka stoppa virusspridningen och en möjlig pandemievolution av ett aggressivare virus.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005;437(7060):889-93.
2. Belshe RB. The origins of pandemic influenza – lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med*. 2005; 353(21):2209-11.
3. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008; 198(7):962-70.
4. Butler D. How severe will the flu outbreak be? *Nature*. 2009;459:14-5.
5. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature*. 2006;440 (7083):435-6.
6. Cinatl J Jr, Michaelis M, Doerr HW. The threat of avian influenza a (H5N1): part II: Clues to pathogenicity and pathology [review]. *Med Microbiol Immunol*. 2007;196(4): 191-201.
7. Kochs G, García-Sastre A, Martínez-Sobrido L. Multiple anti-interferon actions of the influenza A virus NS1 protein. *J Virol*. 2007;81 (13):7011-21.
8. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al; The WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science*. Epub 2009 May 11.
9. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol*. 2001;64(3):262-8.
10. Sládková T, Kostolanský F. The role of cytokines in the immune response to influenza A virus infection [review]. *Acta Virol*. 2006; 50(3):151-62.