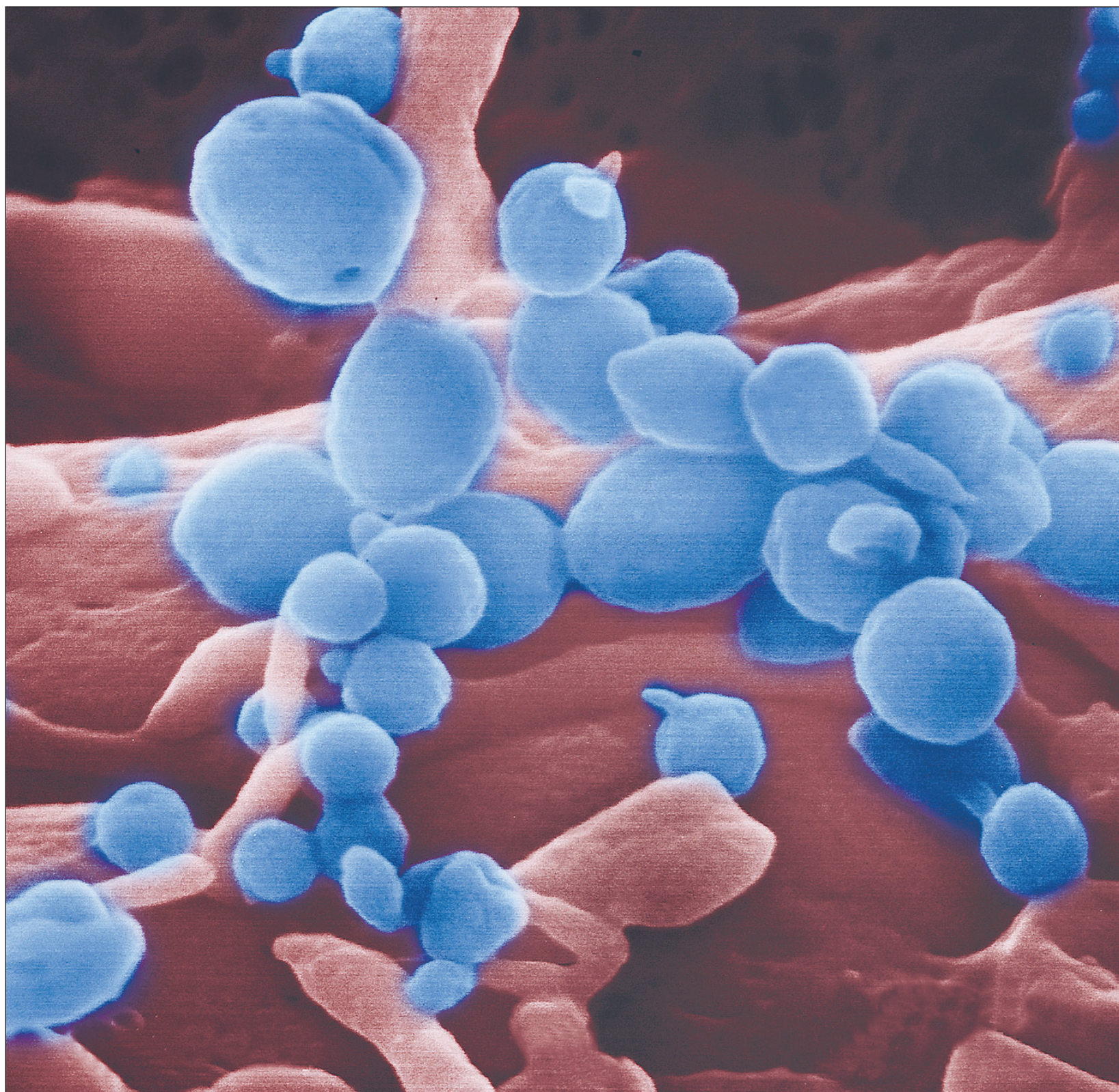


Fugleinfluenzaens udvikling i bund og grund uforudsigelig

Alligevel arbejder forskere verden over med netop at forudse, hvordan fugleinfluenzaen vil udvikle sig. Sandsynligvis kan virussens udvikling mod en pandemi aflæses i udviklingen af aminosyrer i tre polymerasegener



Af Birgitte Marfelt

bim@ing.dk

Fugleinfluenzaen H5N1 er i bund og grund uforudsigelig. Det siger *Anders Gorm Petersen*, lektor og ph.d. i bioinformatik, som arbejder med molekylær evolution på Center for Biologisk Sekvensanalyse på DTU.

Anders Gorm Petersen fastslår, at mutationsprocessen i det fugleinfluenzavirus, der siden 1997 har været på erobringstogt, først i Sydøstasien og nu i Europa, ikke kan forudses.

Så selv om WHO ved, at mutationsprocessen fra ren fugleinfluenza til et virus, der smitter fra menneske til menneske, er undervejs og nu har muteret til et niveau, hvor virus smitter fra pattedyr til pattedyr, kan ingen forudse, hvordan næste, næste og næste skridt ser ud.

Det er det, der gør udvikling og produktion af en effektiv vaccine mod den virus, som vil ende med at smitte mellem mennesker, så vanskelig.

Forskerne anslår, at fugleinfluenzaen skal ændre sig på i hvert fald en 20-30 nøglepositioner, før den har udviklet sig til en farlig pandemi.

Det, der har bragt den globale viden om influenzasmitte et stort skridt videre, er fundet og genoplivningen af den virus, H1N1, der i 1918 smittede verdens befolkning med den spanske syge. Den pandemi, der krævede flere ofre end Første Verdenskrig, mellem 20 og 50 millioner døde, var også en fugleinfluenza. Og den muterede trinvis, dvs. punktmuterede, ved at udskifte enkelte aminosyrer i sekvensen, så den til slut kunne fungere i mennesker.

»Den nye fugleinfluenza har ved flere lejligheder parallelt og helt uafhængigt udviklet de samme mutationer, så den kommer til at ligne menneskevirussen mere og mere. Og af 1918-virussens ti mutationer har man observeret i alt fem i forskellige nyfundne virusstammer,« siger Anders Gorm Petersen.

Ligner menneskeinfluenza

Da forskerne genoplivede H1N1-virus og lavede forsøg med den spanske syge i cellekulturer og dyremodeller, fandt de en top-smitte virus, der supereffektivt slog cellerne ihjel.

»De punkter, hvor 1918-virus er forskellig fra den nuværende fugleinfluenza, er åbenlyse indikatorer for, hvilke ændringer der skal til for at virussen kan tilpasse sig til mennesker. I et par nyligt offentliggjorte artikler i *Nature & Science* har forskere fundet den fulde sekvens af det gamle influenza-

△ ANGREB. De blå fugleinfluenzavira fotograferet under et angreb på raske celler. Virus tvinger de angrebne celler til at producere tusindvis af nye vira, og efter et par døgn dør værtscellen. [foto: Lennart Nilsson]

genom. Ved en tidligere rekonstruktion havde virus ikke vist sig særlig virulent. Den nye rekonstruktion resulterede i et fuldt funktionelt virus. Forskellen var, at forskerne ved den tidlige rekonstruktion kun benyttede nogle af de gener, som de troede var vigtigst. Til den nye rekonstruktion havde forskerne fundet resten af sekvensen, tre polymerasegener, som er ansvarlige for at replicere virus. Og nu var virus pludselig supervirulent. Man skal altså have alle generne fra den oprindelige virus, før den er rigtig slem,« slår Anders Gorm Petersen fast.

Men selvom 1918-influenzaen mest ligner en fugleinfluenza, har den på visse punkter mere tilfælles med menneskeinfluenza: Ud af

de tilsammen 2.232 aminosyrer i tre polymerase-proteiner, er der i alt ti steder hvor 1918-virussen er forskellig fra fuglevirussen og i stedet har den samme aminosyre som menneskevirussen.

»Interessant nok er nogle af disse menneske-specifikke aminosyrer nu blevet observeret i flere uafhængige fugleinfluenzaer,« siger Anders Gorm Petersen.

Gris som mellemvært

Når fugleinfluenza formentlig skal ændre aminosyrer på mindst 20-30 steder, er det, fordi virus, ud over polymerasegenerne, også skal tilpasse sig i resten af generne. Blandt andet regner man med, at der er nøglepositioner i de såkaldte matrix- og nukleo-proteiner, som er vigtige for tilpasning til mennesker.

På det grundlag, slår forskerne fast, at H5N1 er godt på vej til at opnå de ændringer, der skal til, før den har muteret sig frem til den udgave, der skaber en pandemi blandt mennesker.

Punktmutation sker over længere tid. Muta-

tion ved rekombination kan ske på én gang. Når virus rekombinerer, skifter den pludselig en stor del af sit genom ud, og så kan den tage et evolutionært hop, hvor den radikalt skifter egenskab.

»Punktmutationerne i den spanske syge er forskellig fra pandemierne i 1957 og 1968, der udviklede sig ved rekombination, måske med en gris som mellemvært. Man forestiller sig, at en gris blev inficeret samtidigt af en menneske- og fugleinfluenza. De byttede i ét hak en del genetisk materiale ud og udviklede derved en influenza, der dels kunne smitte mellem pattedyr, dels havde nogle af fugleinfluenzaens slemme egenskaber. Sådan forestillede man sig også oprindeligt, at 1918-virussen udviklede sig. Men sådan var det, efter alt at dømme, ikke,« siger Anders Gorm Petersen.

Han tror, at en rekombineret virus måske er mindre dødelig for mennesker, end en punktmuteret fuglevirus vil være, netop fordi den rekombinerede er mere tilpasset mennesker. □