

**Rapport från hearing:
Om pandemier och genteknik**

Datum: 17 maj 2006
Plats: Riksdagen, Skandiasalen
Arrangör: Gentechniknämnden
Moderator: Gunnar Björne
Rapportör: Lotta Fredholm

Innehållsförteckning/

Föredrag	Sid
<u>Bakgrund</u>	1
<u>Inledning</u> Erling Norrby, professor i virologi, Karolinska Institutet	2
<u>Genteknik vid vaccinframställning</u> Jan Holmgren, professor i medicinsk mikrobiologi vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet	4
<u>HIV-vaccin och antivirala medel</u> Britta Wahren, ledamot i Gentechniknämnden och professor vid institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska Institutet	6, 12
<u>Antibiotikaresistens</u> Staffan Normark, professor vid institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska Institutet	8
<u>Snabbdiagnostik</u> Henrik Nordström, forskare vid Kunskapscentrum för mikrobiologisk beredskap, Smittskyddsinstitutet	10
<u>Att upptäcka nya virus</u> Tobias Allander, forskare vid avdelningen för klinisk mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna	10

Bakgrund

Gentechniknämndens ordförande Gunnar Björne inledde med att säga att bakgrunden till att Gentechniknämnden bjudit in till hearingen är SARS-epidemin som rasade för några år sedan, och den nu aktuella fågelinfluensan. Sjukdomarna har påtagliga kopplingar till genetikområdet. De mikroorganismer som ligger bakom har speciella genetiska särdrag, och med genteknik går det också att ta fram snabbare diagnosmetoder, att lindra sjukdom och förhoppningsvis även skapa botemedel. Dessutom finns en liten terroristkoppling när det gäller denna typ av virus, som man bör ha i åtanke. Gentechniknämndens syfte med hearingen är att belysa olika aspekter av sjukdomarna och ge en bred översikt över de problem som finns.

Inledning

Erling Norrby

Erling Norrby gav först en exposé över området, och sade att år 2005 lärde sig svenskarna två nya ord: tsunami och pandemi.

Vi människor har ofta har en antropocentrisk syn och ser det som att virus infekterar oss. Men faktum är att vi lever i ett "moln" av virus, något som varit en drivande faktor evolutionärt. Virus orsakar visserligen sjukdom hos oss, men det är inte något självändamål. Tvärtom är det illa om värdjuret blir alltför sjukt, eftersom virus då inte sprids vidare. Det optimala är balans. Ett exempel på en sådan jämvikt är viruset myxomatos som man använde mot kaniner i Australien. Viruset hade inledningsvis ihjäl merparten av kaninerna, men långsamt ställde det in sig i jämvikt med sin värd. Resultatet är att de överlevande och motståndskraftiga kaninerna lever piggare än någonsin.

När det gäller människan som mål för infektioner, spelar det roll att vår evolutionära historia är mycket kort. Den moderna människan utvecklades i Afrika för 160 000 - 180 000 år sedan och vandrade därifrån 100 000 år senare. Då levde hon i jägar- och samlarsamhällen om 150-200 individer. De virus som följde oss då var sådana som ger långdragna infektioner som värden kan leva med länge, såsom papillomvirus, herpes- och Hepatit B virus.

De virus som ger akuta infektioner är däremot mycket unga. De uppstod först för 10 000 år sedan när människan blev bofast och slog sig samman i större grupper. Ett exempel är mässlingsvirus från nötkreatur som humaniserades för 3-4000 år sedan. För att virus som ger akuta infektioner ska kunna överleva krävs en population på omkring 300 000 individer. Det gör att Island med sina blott 270 000 invånare inte kan underhålla en fortgående spridning av exempelvis mässling.

En akut infektion följer ett visst mönster: först nedsmittning och ett tidsbegränsat sjukdomsförlopp, sedan tas infektionen om hand av immunförsvaret och därefter blir individen immun.

Flera av de virus som ger akut infektion har man lyckats utrota, såsom smittkoppsvirus, och förhoppningsvis i framtiden även mässlingsvirus.

Det finns två strategier som virus kan använda för att liksom influensavirus komma igen år efter år. En är att skapa en mängd olika typer. Det finns exempelvis omkring 200 olika varianter av förkylningsvirus, och det gör att vi kan ha några olika förkylningar varje år.

En annan strategi är att virus lär sig att förändra sina ytegenskaper på så vis att immunförsvaret inte känner igen viruset när det dyker upp nästa gång. Denna strategi använder influensavirus.

Möjligheten till sådan förändring finns inte hos alla virus. De kan behöva bibehålla vissa ytegenskaper, exempelvis för att ta sig in i värdens celler. Många virus som ger akuta infektioner är därför så kallat antigenstabila, såsom mässling, polio och påssjuka. Men influensavirus är alltså inte stabilt, utan mycket variabelt.

Influensavirus bär sin arvs massa i form av enkelsträngat RNA, bestående av 13500 baser. Arvsmassan är uppdelad i åtta fragment, som kan ge upphov till 11 gener. Det kan låta lite, men räcker för att ta kontroll över världens celler, och se till att de tillverkar nya viruspartiklar, och att dessa utsöndras så virus kan spridas vidare.

Fram till dags dato har man sekvensbestämt omkring tusen olika influensagenom. Arbetet har visat att influensavirus har dålig precision när de kopierar sin arvs massa, något som ger upphov till felslag eller mutationer. Sådana sker en gång på en miljon baser hos människor, men så ofta som en gång på 10 000 hos influensavirus. Studier av influensagenom har också visat att det sker mycket omsortering som gör att virus helt förändras, något som ger upphov till ett så kallat antigen skift. En sådan förändring krävs om vi ska drabbas av en pandemi. Omsortering har nyligen visat sig ha betydelse även för mindre förändringar i virus, så kallad drift.

Mänskligheten drabbas regelbundet av pandemier. De två ytstrukturer som influensavirus förändrar heter hemagglutinin, H och neuraminidas, N. Det finns i dag 16 kända H och 9 stycken N. Dessa båda går att kombinera på olika vis och det gör att influensa kan anta många skepnader.

År 1889 kom Ryska snuvan (H2) och strax därefter, 1902, kom en ny variant (H3). Svininfluensa, eller Spanska sjukan, (H1N1) rasade 1918-20. Man beräknar att Spanska sjukan krävde uppåt 50 miljoner liv. Det är inte känt om den höga dödligheten orsakades av egenskaper hos virus, av den utbredda undernäringen hos befolkningen eller av en kombination av dessa båda faktorer.

Asiaten (H2N2) rasade 1957-58 och krävde då omkring fem miljoner liv, men äldre personer som redan varit med om ryska snuvan klarade sig på denna immunitet. Under Hongkong-influensan (H3N2) som florerade 1968-70 dog mellan en och två miljoner människor.

Forskare har tagit fram virusarvs massa ur vävnad från personer som dog i Spanska sjukan och som bevarats i permafrost. Med hjälp av omvänd genetik lyckades de bygga upp virus och möss som utsattes för smitta blev mycket sjuka. Tilltaget väckte diskussion om huruvida det var lämpligt att återskapa ett så farligt virus med tanke på risken för bioterrorism.

– Att man trots sådana farhågor lät publicera detta vetenskapliga arbete var ovanligt förtänksamt, sade Erling Norrby.

Många djur kan smittas med influensa, men det är ovanligt att sjukdomen smittar mellan arter. När det gäller den pågående fågelinfluensan, H5N1, har den sedan 1997 smittat omkring 200 människor, varav hälften har avlidit. Tidigare har människor smittats av fåglar, med influensavirus av typen H7, H9 och H10.

Det är viktigt att försöka förstå hur virus kan förändra sina ytegenskaper, sin antigenkaraktär. Här finns mycket kunskap, men när det gäller förmågan att ge sjukdom är det mer oklart - det går inte i dag att titta på arvs massa och förutspå om ett virus ger mild eller svår sjukdom. Vi vet inte heller hur virus kan förändras på ett sådant sätt att det börjar smitta från människa till människa. Frågan är också om det är just H5N1-virus som kommer att utvecklas till nästa pandemi? Erling Norrby poängterade att det finns alla skäl att förvänta sig att det kommer att uppstå en pandemi, även om vi i dag inte vet vilket virus som tar det steget.

Hoppfullt är att när det väl sker står vi nu bättre rustade än vad vi någonsin tidigare gjort. En försvarslinje är att kartlägga de virus som finns, exempelvis genom att testa fåglar och se vilka virus de bär på. Det går också att minska överföring av smitta mellan vilda och tama fåglar. En annan viktig del är att Världshälsoorganisationen, WHO, övervakar alla utbrott orsakade av nya influensastammar som sker i världen. I de fall man upptäcker ett nytt smittsamt virus är det viktigt att förhindra spridningen geografiskt.

Ett exempel där detta lyckats var under SARS-epidemin. Den gick att stoppa genom att sjuka personer isolerades och man spårade också varifrån smittan kom.

I dag finns tillgång till två antivirusmedel, där de verksamma substanserna heter amantadin och tamivir. Erling Norrby var tveksam till att många länder köpt in stora mängder antivirusmedel. Dels eftersom vi inte vet om de kommer att vara verksamma mot just det virus som visar sig orsaka pandemin, dels för att virus snabbt utvecklar motståndskraft, resistens.

Här går det att jämföra med HIV, där det visat sig att det krävs en kombination av tre olika medel med olika verkningsmekanismer för att undvika resistens. Först då får man en tillräckligt bra multipliceringseffekt och ett gott skydd. Vad gäller influensavaccin har de vaccin som finns i dag måttlig effekt. Med nya tekniker går det dock att snabbt ta fram vaccin som är riktat mot ett visst virus. En metod är att man ser till att det levande influensavirus man använder i vaccinet har rätt H och N på ytan, men utan förmåga att skapa sjukdom. Vaccin som innehåller levande virus ger bra immunitet.

Gunilla Wahlén frågade om människor kan smitta djur. Det är möjligt, även om det är mycket vanligare att människor smittas av andra människor. Inte sällan är den mänskliga värden en återvändsgränd.

– Ett sådant exempel är TBE som överförs med fästingar till människa. Vi blir sjuka, men kan inte sprida sjukdom tillbaka till djur, sade Erling Norrby.

Han nämnde också nya rön som visar att fågelinfluensa som gått över till människor framförallt har sitt fäste i de nedre luftvägarna. Det gör att den smittar betydligt mindre mellan människor än vanlig influensa.

Jan Holmgren kommenterade med tanke på de australiska kaninerna att man även hos människa har en anpassning till infektioner. Vad gäller kolera så har alla personer lika lätt att smittas, men när man väl är sjuk är risken att dö högst för personer med blodgrupp 0. Den blodgruppen är allra ovanligast vid Gangesdeltat där kolera är mycket vanligt.

Jan Holmgren

Jan Holmgren berättade sedan om **Genteknik vid vaccinflamställning**. Han inledde med att säga att det finns annat än influensa som kan ge pandemier och drog parallellen till bakteriesjukdomen kolera. Sedan 1961 är kolera en pågående pandemi, med fäste i Asien, Afrika och Latinamerika. Även kolerabakterien har ändrat sin arvs massa de senaste åren, och har nu återtagit förmågan att bilda den klassiska typen av koleratoxin.

Gentekniken öppnar helt nya möjligheter för vaccinframtagning. Med hjälp av DNA-teknologi går det att ta fram proteinantigen för att göra subenhetsvacciner. Det går mycket snabbare och är billigare än att isolera antigen från naturliga smittämnen. Det tidigaste exemplet är vaccin mot Hepatit B som kom 1987 och där antigenet tillverkas av genförändrade jästceller. Ett svenskt exempel är dricksvaccinet mot kolera, Dukoral.

Det går även att skapa mutationer i farliga mikroorganismer för att få fram försvagade virus eller bakterier som går att vaccinera med. Försvagningen innebär att man slår ut den gen som skapar sjukdom. Ett exempel är att man ur kolerabakterien tar bort dess förmåga att göra koleratoxin. Ett annat sätt att oskadliggöra mikroorganismer är att skapa mutationer i gener som är viktiga för organismens näringsomsättning. Genom att slå ut viktiga aminosyror i exempelvis tyfoïdbakterier som verkar inuti celler har man kunnat ta fram en vaccinkandidat som kan användas som levande vaccin.

Det går också att utveckla nya sätt att förmedla vaccinet. Ett är att skapa nya bärare, eller vektorer. Dessa kan vara levande men försvagade virus som bär med sig antigen, exempelvis från HIV.

Det går också att få genetiskt förändrade växter att tillverka både virusantigen och bakterieantigener. Det fiffiga är att man av dessa växter kan tillverka majs-mjöl, bananpulver eller tomatketchup – alltså ätliga vacciner.

Ett nytt sätt att ta fram antigen är att studera arvsmassan hos den organism man vill vaccinera mot, något som kallas omvänd vaccinologi. Genom att ta alla möjliga bitar av arvsmassa från en viss bakterie och tillverka motsvarande proteiner går det att få fram en arsenal av antigen som sedan går att testa i försöksdjur.

Ett exempel är de bakterier, meningokocker, som orsakar hjärnhinneinflammation. Här tog forskarna fram 2000 delar av arvsmassa och valde ut 600 som kunde ha med proteiner att göra. Av dessa användes 350 för att vaccinera kaniner och 29 gav intressanta immunsvår. Hälften av dessa gick man vidare med mot industriell tillverkning av ett hjärnhinnevaccin. Haken med metoden är att det bara går att få fram proteinantigen. Många viktiga antigen består annars av kolhydrater och dessa hittar man inte. Ett annat, stort problem är att försöksdjuren inte reagerar som människor på vaccinet.

– En del säger att möss ljuger alltid, apor ljuger ibland, och att det bara är försök med människor som ger någon form av sanning, sade Jan Holmgren.

Gentekniken är ett viktigt verktyg för att förstå immunsvaret hos människor bättre, men också för att ta fram så kallade adjuvants, som gör att immunsvaret blir bättre när man vaccinerar. Exempelvis går det att använda vissa delar av arvsmassan från bakterier. Det går också att ge antigenet ihop med försvagade bakterietoxiner som får immunsystemet att reagera extra starkt. En annan idé är att i vaccinet blanda antigenet med speciellt framtagna och särskilt immunstimulerande ämnen, så kallade cytokiner.

Sammanfattningsvis har gentekniken öppnat helt nya möjligheter för att ta fram vacciner, men det tar tid att få fram färdiga produkter och i dag finns också få färdiga vacciner som tagits fram på detta vis.

Marie Wahlgren frågade hur vaccin jämför sig med andra typer av läkemedel, när det gäller hur lång tid det tar att få fram en färdig produkt?

Jan Holmgren svarade att ledtiden för att ta fram ett helt nytt vaccin är densamma som för andra läkemedel, omkring 15 år. Men om man vill göra influensavaccin kan det gå betydligt snabbare. Där finns redan en etablerad baspanel, och det som behövs är att få fram den variant av vaccin som behövs. Det är på detta vis man i dag gör nya influensavaccin varje säsong.

– Men att kunna göra vaccin mot en pandemistam av influensa förutsätter att man har en pågående tillverkning av vanligt influensavaccin från år till år, sade han, och fortsatte:

–Frågan är vem som ska utveckla och tillverka vaccin? Det är i dag mycket mer lönsamt att ta fram andra typer av läkemedel som måste tas under lång tid, jämfört med ett vaccin som bara behöver ges en enda gång.

Britta Wahren

Britta Wahren inledde med att i relief till föregående talare berätta att det i år licentierats några nya vaccin. Ett rotavirusvaccin mot tarminfektioner och även vaccin som man tror ska kunna hämma ett av de polyomavirus som orsakar livmoderhalscancer.

Hennes föredrag om **HIV-vaccin** beskrev hur de utvecklats det nya DNA-vaccin som man testat i Sverige och som nu ska börja provas i Tanzania. Sedan 1990-talet pågår HIV-pandemin och virusstammarna förändras sig från dag till dag. Den ursprungliga virusvarianten upptäcktes i Centralafrika, men i dag finns nya typer av virus i alla världens storstäder. Dessutom sammansmälter virus med varandra och skapar nya typer av HIV. Att en sådan sammansmältning är möjlig beror på att virusgenomet lägger sig inuti arvsmassan hos infekterade celler, och finns kvar där så länge individen lever.

Det är vita blodkroppar som drabbas och när en cell väl är infekterad fortsätter den att tillverka virus av och till. Vita blodkroppar är en viktig del av immunsystemet och i takt med att dessa celler dör slås det på sikt ut hos en infekterad person.

Att vaccinera mot HIV är svårt. Ett problem är att det inte i förväg går att veta vilken av alla de olika virusvarianterna som en person kommer att bli infekterad med. Ett sätt att gissa bättre är att se vilka former av virus som finns i olika länder. I Tanzania exempelvis finns en mängd olika kombinationer av HIV. Varianterna kallas A och C och D, men det finns personer som bär på kombinationer, såsom AC eller ACD. Det betyder att någon gång blev en redan infekterad person smittad igen med en ny virusvariant.

En liknande blandning kan ske även med influensavirus. Där är dock risken större att exempelvis en infekterad gris blir smittad av en infekterad människa och får agera blandningskärl för virus, och även fåglar kan bidra till blandningen. Då kan det ske så kallade skift, som ger förutsättningar för en pandemi. Blandning sker när människor lever nära sina husdjur, såsom i Asien, och därför har influensapandemier ofta kinesiska eller asiatiska namn.

HIV-virus kan inte gå igenom ett sådant skift eftersom de bara har ett enda fragment av arvsmassa. Däremot kan de, såsom nämnts ovan, para ihop sig med andra HIV-virus och sätta ihop arvsmassan på nya sätt.

För att göra vaccin mot HIV har man valt att använda så många olika delar från viruset som möjligt. Vissa är ytstrukturer som man vill att kroppens antikroppar ska kunna känna igen. Andra representerar inre delar, som ska aktivera kroppens cellmedierade försvar, där immunsystemets celler känner igen och har ihjäl infekterade celler.

I försöken har forskarna använt sju olika gener: fyra som representerar inre strukturer, och tre från virushöljet. Några av dem reglerar virustillväxt.

För att göra vaccinet sätts de valda strukturerna in i cirkulära bakterieplasmider, och så skjuts hela plasmider in i exempelvis muskeln på den som ska vaccineras. Väl inne i muskelcellens kärna börjar plasmiden tillverka RNA som sedan bildar protein. Det gör att det uppstår ett individuellt vaccin för just den här personen.

Detta skiljer sig från processen vid exempelvis influensavaccin. Då odlas virus i ägg och alla som vaccineras får exakt samma vaccin. Fördelen med ett individuellt vaccin är att det är lätt att förändra de ingående komponenterna för att få en personligt anpassad mix.

Vaccinet delas upp i två olika rör, där ett innehåller höljets gener och ett innerstrukturernas gener. Det är kostsamt, men anledningen är att immuniteten blir sämre om man blandar alltför många komponenter. Det beror på att de olika generna inte kommer in i tillräckligt många celler. För att DNA-fragmenten verkligen ska komma in i cellerna vaccinerar man med en speciell pistol, där man skjuter in en stråle vaccin i huden eller i muskeln.

I det försök som avslutats i Stockholm och som ska börja i Tanzania har man vaccinerat 40 friska personer fyra gånger, med några månaders mellanrum. Först tre gånger med plasmider och sedan den sista gången med en vaccinvektor där generna satts in. Försöket har pågått i tre år och resultaten är mycket bra. Med denna kombination har i stort sett alla som vaccinerats fått ett bra immunsvår, vilket är unikt. De goda resultaten beror troligen på att vaccinet representerar så många delar av viruset.

På Gunilla Wahléns fråga om både män och kvinnor deltagit i försöket svarade Britta Wahren att man varit tvungen följa LäkeMedelsverkets bestämmelser och utesluta fertila kvinnor ur studien.

– Det var ett bakslag för oss, eftersom det är just fertila kvinnor vi vill skydda med vaccinet i utvecklingsländer, sade Britta Wahren.

I Tanzania kommer dock 60 poliser, både män och kvinnor, delta i studien.

I Stockholm förekommer i dag främst HIV av variant B, den typ som först spreds i USA och Västeuropa, men ungefär en tredjedel av de som är smittade har någon annan typ av virus. Erling Norrby sade att HIV-virus funnits länge, men att det är ett ändrat sexuellt beteende som gjort att det i dag sprids mer mellan individer.

Marie Wahlgren undrade om inte vaccination kan göra att människor ökar sitt riskbeteende. Britta Wahren svarade att en stor del av nyttan med en vaccina-

tionskampanj är att man samtidigt informerar om hur virus sprids. Förhoppningen är att man då också får människor att skydda sig bättre.

Staffan Normark

Staffan Normark inledde sitt föredrag om **Antibiotikaresistens** med att poängtera hur viktiga antibiotika varit som läkemedel sedan de utvecklades under andra världskriget. Sedan 1960 har dock inga nya klasser av antibiotika tagits fram, och från 1990-talet och framåt har vi en smygande pandemi av antibiotikaresistenta bakterier världen över.

Att pandemin är smygande beror på att så länge som det finns ett enda antibiotikum som bakterien är känslig mot går infektionen att behandla. Men när bakterien blir totalresistent uppenbaras pandemin.

Resistens hos bakterier orsakas delvis av mutationer, men den viktigaste vägen till resistens är att fragment av arvs massa förs över från andra bakterier. Det kanske mest kända exemplet är de bakterier som kallas MRSA, meticillinresistenta stafylokocker. Dessa är ett gissel på många svenska sjukhus och går nu att hitta även ute i samhället.

Sverige är världsledande vad gäller antibiotikaresistens, tack vare omfattande och välfungerande rapporteringssystem, och bra epidemiologisk forskning. Här följer forskare och läkare hur de resistenta stammarna sprids över världen och försöker förklara vad det är som gör att de blir resistenta. Man karakteriserar även nya resistenta stammar för att hitta svaga punkter. I Sverige kartläggs också många av de faktorer som orsakar resistens, såsom förskrivning och användning av antibiotika.

En fråga som man vill besvara inom grundforskningen är: om man förbjuder användning av antibiotika som det finns resistens mot – kommer de bakterier som bär denna resistens att försvinna? Svaret är att om de resistenta bakterierna har någon konkurrensnackdel av att bära resistensgener gentemot de känsliga, så kommer de resistenta att försvinna. Annars kommer de att finnas kvar och vi får lära oss leva med dem.

Andra forskare försöker belysa samspelet mellan mikroorganism och människa och på så vis skapa nya behandlingsprinciper.

På sin tid togs penicillin fram som ett medel som dödade bakterier på en odlingsplatta. Nu vill vi ha antibiotika som dödar de skadliga bakterierna inuti den sjuka patienten, och sådana medel finns inte i dag. Här kommer genomik och genteknik in som hjälpmedel för att förstå resistens och ta fram nya läkemedel. Det finns en mängd kunskap i dag - exempelvis finns över 100 olika bakteriers arvs massa kartlagd. Sådan information kan ge en fingervisning om vilka mål man kan rikta nya medel mot.

Snart kommer det att gå att ta fram hela arvs massan hos en bakterie på en dag. Då kommer det att gå snabbt att diagnostisera en patient som kommer in med exempelvis blodförgiftning. I stället för att behöva odla fram bakterierna över natt, skulle det gå att med en snabb DNA-sekvensering ta fram vilka resistensegenskaper just den här bakterien har.

Staffan Normarks eget intresseområde är samspelet mellan bakterie och människa. Under en infektion behöver en bakterie växa till och bli fler för att orsaka sjukdom. Men bakterien kommer hela tiden att dödas av kroppens infektionsförsvar. Ett mål är att ta fram nya medel som inte bara hämmar bakteriernas tillväxt, utan som även ökar avdödningen av bakterier i kroppen. Ett sätt är att stärka immunförsvaret.

Forskning pågår i dag om så kallade antibakteriella peptider. Dessa ingår i kroppens eget försvar och förhoppningen är att det med hjälp av nya substanser ska gå att aktivera kroppens egen antibiotikatillverkning.

Det går också att angripa själva bakterien. I dag vet man vilka mekanismer som gör bakterier sjukdomsalstrande. I grunden är de resistenta mot kroppens egna försvarspeptider och frågan är hur man ska kunna göra dem känsligare? Tanken är att göra sjukdomsalstrande bakterier ofarliga, likt de som ingår i vår normalflora.

I forskning med kolerabakterier har forskare tagit fram en ny substans som gör att bakterien inte kan tillverka koleratoxin, och inte heller sätta sig fast på kroppens celler. Då kan den inte heller orsaka kolera. Ett svenskt exempel kommer från Umeå där man har visat att många tarmbakterier har ett slags spruta på sin yta. Med denna sprutar de in proteiner i den cell de angriper och programmerar om kroppens celler så att sjukdom uppstår. Salmonella är ett exempel på en sådan bakterie. Nu har man utvecklat ämnen som hämmar överföringen av proteinerna, och då är bakterien inte längre sjukdomsalstrande. Att hämma detta så kallade Typ III sekretionssystem är en helt ny behandlingsprincip.

Jämförelse med andra bakteriegenom visar att även bakterien bakom klamydia har en sådan spruta. Klamydia är den vanligaste orsaken till könssjukdom i Sverige och i fattiga länder leder infektionen till blindhet. De nya substanserna hämmar även klamydiabakterier. Dessa medel är inte antibiotikum, eftersom bakterierna inte dör, men de hindrar bakterien att föröka sig inne i cellerna och vara sjukdomsframkallande. Troligen beror effekten på att bakterien för att föröka sig behöver hämta material, såsom fetter, från värdcellen. Då behöver bakterien få ta vid cellens membran och det fungerar inte om Typ III sekretionen slås ut.

Nils Uddenberg frågade om det inte fanns risk att bakterien utvecklar resistens mot denna typ av medel? Staffan Normark svarade att det fanns en sådan risk. Problemet med vanliga antibiotika är dock att man inte bara behandlar patientens sjukdomsalstrande bakterier utan även normalfloran. Resistensen uppstår därför inte i den bakterie som ger sjukdom, utan i andra som sedan överför förmågan. Poängen med Typ-III sekretionshämmande ämnen är att inga andra bakterier i kroppen normalt har detta system, och därför är risken för utveckling av resistens mycket mindre.

Frågan om vem som ska ta ansvar för att utveckla antibiotika och vacciner dök också upp. Jan Holmgren beskrev situationen och sa att alla vaccin och alla antibiotika omsatte lika mycket pengar som ett enda läkemedel. Det är svårt att få industrin att satsa på att utveckla vaccin som bara behöver ges två gånger, om man för samma kostnad kan utveckla andra typer av läkemedel som behöver tas varje dag i många år. På liknande vis är budskapet att antibiotika ska användas så litet som möjligt för att hindra resistensutveckling inte något som lockar. Därför behöver man skapa nya förutsättningar, men samarbeten mellan industrin och andra aktörer, exempelvis inom EU.

Henrik Nordström

I sitt föredrag om **Snabbdiagnostik** beskrev Henrik Nordström hur man i dag på bara 30 minuter kan se om ett visst prov innehåller influensa A. Att just influensa A är intressant beror på att det bara är denna influensa som hittills gett upphov till pandemier. Men testet är grovt – det visar om provet innehåller influensa A eller ej, men det ger ingen vägledning om vilken typ av influensa A det handlar om. Provet är också bara säkert till 75 procent.

För att få ett mer specifikt test är det bättre att försöka fånga virus arvs massa. I influensa A består denna av åtta delar, varav två stycken (HA och NA) används för att avgöra vilken typ av influensa det handlar om. För att bestämma arvs massa brukar man normalt använda så kallad PCR-teknik, där man kopierar upp bitar av arvs massan, som sedan avläses på olika sätt. Hos virus är detta dock knepigt, eftersom deras arvs massa varierar så mycket. Hittills har man därför varit tvungen att använda flera olika tester för att undersöka arvs massan mer specifikt.

Frågan är om det går att ta fram ett test som i ett steg avgör både om det handlar om influensa A eller ej, och samtidigt visar vilken typ av influensa A det handlar om.

Sättet Henrik Nordström beskrev kallas mikromatristeknik, på engelska microarray technique. Enkelt beskrivet går det till så att man på ett mikroskopglas fäster bitar av känd virusarvs massa, exempelvis olika delar av HA. Tanken är att utnyttja att de båda strängarna i arvs massan är komplementära, och därför binder bäst till varandra. Knepet är att använda enkelsträngat DNA både på plattan och från det prov som ska undersökas. När arvs massan i provet får fästa på plattan kommer strängarna att passa bäst med den HA-typ som provets virus innehåller. För att kunna avläsa resultatet märks provets arvs massa med fluorescerande ämnen som går att se i visst ljus.

Metoden kan göras mycket specifik. Om plattan märks med känt virus-DNA av både HA- och NA-typ (av alla de varianter som finns) går det att i ett steg identifiera precis vilken stam provet innehöll, och möjligen även avläsa hur pass sjukdomsgenererande just denna stam är. Nu arbetar Henrik Nordström och hans kollegor för att det ska gå att få svar på ett sådant här test inom fem timmar.

Tobias Allander

Tobias Allander inledde sitt föredrag **Att upptäcka nya virus**, med att säga att allt man hittills talat om på hearingen – att identifiera vilket virus det är, att förebygga smitta, behandla och bota – bygger på att man faktiskt känner till det virus som orsakar infektionen. Men mänskligheten ställs då och då inför nya virus, exempelvis när man först upptäckte HIV. Då tog det två långa år från att man gjorde observationen att homosexuella män insjuknade på ett mystiskt vis, till dess att man lyckades identifiera det virus som orsakade sjukdomen. Två år är lång tid, eftersom man under denna period inte vet vad sjukdomen beror på och då inte heller hur smitta ska förebyggas.

Problemet är att virus är mycket små. För att påvisa dem krävs "handtag", alltså sätt att indirekt greppa tag i dem, via antikroppar som binder till virus yta eller att man kan känna igen just detta virus gener. För ett okänt virus saknas sådana handtag.

I dag hittar forskare ungefär ett nytt virus varje år. Men frågan är hur många okända virus som omger människan som art, och vad dessa betyder för människors hälsa. Omkring 30 procent av alla infektioner i nervsystemet kan bero på okända virus, och man tror också att okända virus orsakar upp till en femtedel av alla sjukvårdskrävande luftvägsinfektioner hos barn. När det gäller kroniska sjukdomar som ungdomsdiabetes och multipel skleros diskuteras i dag om virus kan ligga bakom, och så även vid olika cancersjukdomar.

Tidigare har forskare försökt identifiera virus genom att odla dem i provrör, men de flesta virus som går att odla har redan hittats, och vissa tycks ej gå att odla. Ett modernare sätt är att använda genteknik. Med hjälp av databassökningar i genbanker går det att jämföra det nya virusets arvs massa med arvs massa hos redan hittade virus. På så vis går det också att se om och hur ett nyfunnet virus är släkt med kända virus, och man gör en så kallad fylogenetisk analys.

Med hjälp av genteknik har man funnit exempelvis Hepatit C och –E virus (år 1989 och 1990), och genteknik var också viktig för identifieringen av SARS-viruset år 2003.

Att försöka fånga ett okänt virus är som att leta efter en nål i en höstack. I ett prov från en infekterad människa består denna höstack av arvs massa från patienten, av bakteriell arvs massa från vår normalflora samt av en liten aning virusarvs massa. Att studera varje litet arvs masse-fragment är ett oerhört tidsödande arbete. I mitten av 1990-talet kom man på att det borde gå att bli av med en stor del av höstacken, genom att från provet subtrahera arvs massa från en frisk person (alltså human arvs massa plus normalfloran). Metoden var teoretiskt mycket elegant, men fungerade sällan i praktiken. Under 2000-talet har forskarna därför utvecklat något som kallas molekylär virusscreening, där man utnyttjar datorer. Efter att ha sekvensbestämt all arvs massa i provet får datorn reda ut vad som är vad. Med hjälp av all information om gener som i dag finns tillgänglig i databaser går det att jämföra arvs massan i provet och se vad som är känt och vad som är okänt. Får man fram en liten gensekvens som är unik för det nyfunna viruset har man också sitt första handtag. Därefter handlar det om rutinjobb: när hela arvs massan sekvensbestämts görs en genkarta. Då går det också att ta fram diagnostiska test för att se om andra patienter är infekterade med samma virus.

Ett exempel på när metoden fungerat är när Tobias Allander och hans kollegor för ett knappt år sedan rapporterade om ett nytt virus som kallas humant bocavirus. Viruset infekterar barn, som får andnöd och feber, och ligger bakom att omkring 300 barn läggs in på sjukhus varje år.

Slutligen presenterade Tobias Allander sin vision: Ett projekt där man ska identifiera hela det humana "viromet". På liknande vis som man gjorde med människans arvs massa i HUGO-projektet, anser han att vi bör kartlägga alla virus. Först när vi har en komplett karta över det moln av virus som finns omkring oss kan vi till fullo förstå vad de gör med oss, och vara mycket bättre rustade vid nya epidemier.

Tanken är inte här att kartlägga så kallade humana retrovirus. De som finns inlemmade i allas vår arvs massa är redan kartlagda, inom ramen för HUGO-projektet.

Sten Stymne frågade om man i dag vet varifrån virus kommer ur en evolutionär aspekt. Erling Norrby svarade att antagligen fanns åtminstone RNA-virus innan celler utvecklades, som en del av RNA-världen. Vad gäller DNA-virus kom de senare i processen och här är det en öppen fråga om de bröt sig ut ur celler eller representerar ett förstadium till dessa.

Nils Uddenberg noterade det nyvaknade evolutionära intresset inom medicinen för att förstå samverkan mellan mikroorganism och värd. Han förutspådde mer samarbete mellan evolutionsteoretiker och infektionsläkare och virologer. Han sade också att det vore intressant att hos en grupp studera både genetik och infektion för att studera vad som kan ligga bakom sjukdom, eftersom det sannolikt inte är endera orsaken utan snarare en kombination.

Jan Holmgren kommenterade och sade att man redan i dag vet att infektioner ligger bakom ungefär 20 procent av all cancer. Exempel är papillomvirus som orsakar livmoderhalscancer och helicobacter som ger cancer i magsäcken. Om femton år kanske det är en tredjedel av all cancer som kan förklaras på detta sätt. Kopplingen mellan kroniska sjukdomar och mikrober är mindre utforskad, men han höll det för sannolikt att det fanns samband.

Britta Wahren

Eftersom professor Bo Öberg, VD vid företaget Medivir, inte kunde närvara, höll Britta Wahren i presentationen om **Antivirala medel**.

Eftersom virus är enklare organismer än bakterier, har antivirala medel en enklare organism att angripa, jämfört med antibiotika. Antivirala medel ska slå mot virusförökningen, men inte skada cellen. I dag finns effektiva medel mot många virus: influensavirus, herpesvirus, HIV, hepatit B och C och även medel som kan användas vid en eventuell smittkoppepidemi.

Inuti den angripna cellen kan antivirala medel hämma virusenzymer, exempelvis de som gör att virus kan fästa vid och ta sig in i cellen, enzymer som ser till att nya virus tillverkas eller de som ser till att virus kan mogna ut.

När virus bygger sin arvs massa sätts nukleotider ihop en efter en, och bildar antingen en RNA- eller en DNA-sträng. Många antivirala medel verkar genom att sätta sig på nukleotidens plats och blockera fortsatt påbyggnad. Exempel på medel med denna typ av mekanism är HIV-medlet azidotymidin, AZT.

Det fiffiga är att medlen bara verkar på de virusenzymer som bygger ihop nukleotider, inte på våra egna enzymer som ombesörjer detta i friska, delande celler. På så vis riktas de enbart mot de infekterade celler som håller på att tillverka virus.

För att i möjligaste mån undvika resistens gäller det att slå mot konserverade delar hos virus som inte kan förändras.

Det går också att hos en viss patient se vilka resistensmönster som personens virus har. Medel med liknande mekanism ger upphov till snarlika resistensmönster. Därför kan mönstren skvallra om vilka läkemedel patienten fått och vilka man bör använda i fortsättningen.

Staffan Normark berättade att det finns liknande sätt att studera antibiotikaresistens hos bakterier. Skillnaden är att det här handlar om hundratals olika resistensvarianter, vilket gör att det kan vara svårt att fånga alla.

Erling Norrby påpekade att det är viktigt att använda virala medel på ett klokt sätt. Ett stort problem hos gamla är bältros, och där kan man med en snabb diagnos och insättning av medel förhindra långvariga smärttillstånd.

Britta Wahren kommenterade slutligen att när det gäller HIV och antivirala medel är smittade gravida kvinnor den absolut viktigaste gruppen att nå. Med antivirala medel kan överföringen till deras barn hindras helt och hållet.