

TILBAGE TIL FREMTIDEN

– En virusforskers syn på tre år i pandemiernes tegn

Virusforsker Anders Fomsgaard ser tilbage på alt det, som vi har lært i løbet af tre år med COVID-19-pandemi og abekopper.

Af Kristian Sjøgren,
videnskabsjournalist.
ksjoegren@gmail.com

Om forskeren



Anders Fomsgaard er uddannet læge fra Københavns Universitet 1982, dr.med. fra Københavns Universitet i 1990. I dag er han professor i infektionsmedicin ved Syddansk Universitet og leder af Virus Forskning & Udvikling (ViFU) ved Statens Serum Institut, hvor han forsker i virus-genetik og immunitet.

Anders Fomsgaard holder 7. marts 2023 foredrag om virus i serien Offentlige Foredrag i Naturvidenskab. Denne artikel er lavet i den forbindelse som led i projektet Brobygning på første række finansieret af Novo Nordisk Fonden.

I oktober 2019 landede en ny bog på hylderne i de danske boghandler. Dengang løftede de færreste nok øjenbrynene over titlen *Det er bare en virus* af overlæge og virusforsker Anders Fomsgaard fra Statens Serum Institut. Skæbnen ville dog alligevel, at blot én måned senere begyndte det, der endte med at lukke hele verden ned i to år og gøre virus til noget, som vi alle sammen snakker om og har en holdning til.

Når Anders Fomsgaard kigger tilbage på de tre år, der er gået, siden en syg flagermus via et madmarked i Wuhan smittede én enkelt person med coronavirus, til at mange millioner mennesker i dag har mistet livet i pandemien, mener han, at vi har lært mere om smittespredning, virus, vacciner, gensekventering og forebyggelse, end det overhovedet ville have været muligt uden en verdensomspændende pandemi.

Det gælder ikke bare forskere og læger, men os alle sammen, og det kan forhåbentlig ruste os til den næste pandemi, idet COVID-19 langtfra er den sidste af slagsen, og fordi de formentlig også vil komme oftere i fremtiden.

»I dag er alle med på, hvad vi taler om, når vi taler om virus. Jeg ville ønske, at det skyldtes, at folk har læst min bog, men det er nok ikke hele årsagen. Det sprog, som vi forskere har talt i årtier, er gået hen og blevet hverdagssprog, og alt fra cykelryttere til standupkomikere har været i Aftenshowet og talt med om helgenomsekventering, PCR-sensitivitet og omikronvarianter. To et halvt år med pandemien har lært os, at hvad der sker på et marked i en "lille kinesisk landsby" med 10 millioner indbyggere kan påvirke os alle sammen,« siger Anders Fomsgaard, som siden udgivelsen af første udgave af sin bog i 2019 har måtte opdatere den til også at inkludere kapitler om COVID-19 og abekopper, og så er der også blevet plads til et kapitel om diarré i Afrika.

Virus skal gennem to flaskehalse for at starte en pandemi

Ifølge Anders Fomsgaard er det fantastisk på mange forskellige måder, at den brede befolkning er blevet bevidst om, hvordan virus har potentialet til at påvirke vores liv i langt større omfang end en sæsonbetinget forkølelse.

Fra pandemien med COVID-19

lærte vi, at der kan opstå varianter af en virus, og at en helt ny virusvariant, der opstår i for eksempel Sydafrika, 10 dage senere kan smitte til højre og venstre til lyden af en tung bas ved en supersprederbegivenhed på Rådhuspladsen.

Vi har også lært, hvordan virus opstår, og hvordan vi kan vaccinere mod dem, hvordan vi kan overvåge deres spredning, og hvordan vi kan beskytte os selv og andre mod smitte.

Går vi tilbage til udgangspunktet, tog hele denne historie sin begyndelse på et marked i Wuhan, hvor en person blev smittet med coronavirus fra en flagermus. Og netop når vi taler om nye potentielle pandemier, står det efterhånden klart, at de næsten altid har deres begyndelse i smittespredning fra et vildt dyr til et menneske. Virus skal for at kunne lave en pandemi gennem to flaskehalse, som det i en moderne verden bliver lettere og lettere for virus at komme igennem. Sådan var det også i Wuhan.

For det første skal virus smitte fra et vildt dyr til et menneske. Det kan enten ske direkte eller gennem en mellemvært, som kan være et hus-

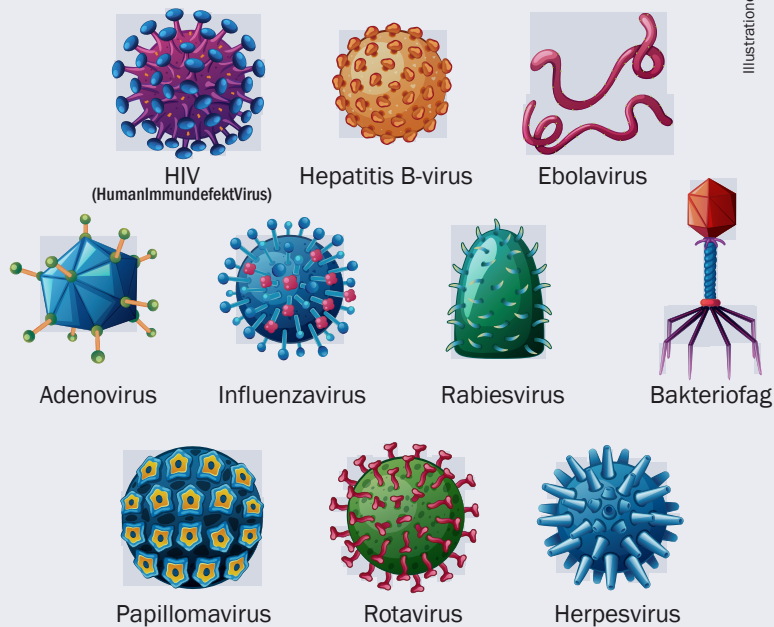
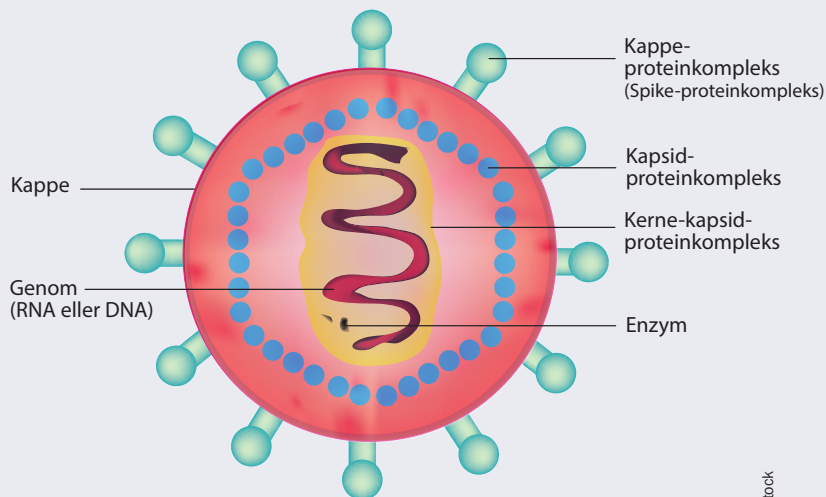
Fakta om virus

Virus er meget små – i størrelsesordenen nanometer. Hvis en celle blæses op til vandmelonstørrelse, vil en virus til sammenligning være som en ært. Virus har været kendt siden 1892, hvor russeren Dimitrij Ivanovskij opdagede et "smitstof", der kunne trænge igennem et filter, der holdt bakterier tilbage.

Da en definerende egenskab for en levende organisme er, at den kan reproducere sig selv, er virus i den forstand ikke en livsform. Virus er blot en beholder af protein med en stump genetisk kode indeni. Denne proteinbeholder kaldes kapsid. Virus kan kun reproducere sig selv ved at trænge ind i en celle på en levende organisme og via sin genkode overtage kontrollen af cellens maskineri, så der bliver produceret flere virus. Den genetiske kode i virus kan enten bestå af RNA eller DNA, og det giver grundlag for en overordnet inddeling af virus i RNA- og DNA-virus. De gamle, kendte virus har DNA som genetisk kode, mens nye virus har RNA. Nogle virus har også en ydre membran, kaldet en kappe, og det er vigtigt i forhold til at forebygge sygdom, da man let kan ødelægge virus med sæbe eller håndsprit, hvis de har en sådan membran.

Omkring 8 procent af menneskets DNA består faktisk af såkaldt endogene retrovirus. Retrovirus har den egenskab, at de kan kopiere deres virus-RNA om til DNA inde i vores celler og derefter sætte dette DNA ind i vores kromosomer, således at cellen for altid er inficeret og virus-DNA'et vil gå i arv til vores børn. Nogle endogene retrovirus har været til stede på Jorden i flere hundrede millioner år.

Kilde: *Det er bare en virus* af Anders Fomsgaard



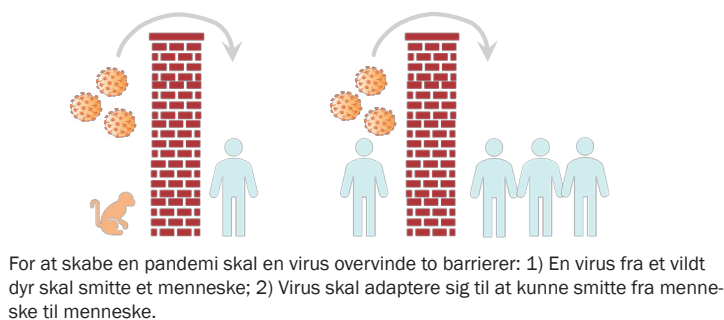
Illustrationer: Shutterstock

dyr. I takt med, at vi bliver flere og flere mennesker på planeten, og vi blandt andet rydder skov for at lave plads til marker, kommer vi tættere og tættere på de vilde dyr. Når vi som eksempel rydder regnskov i

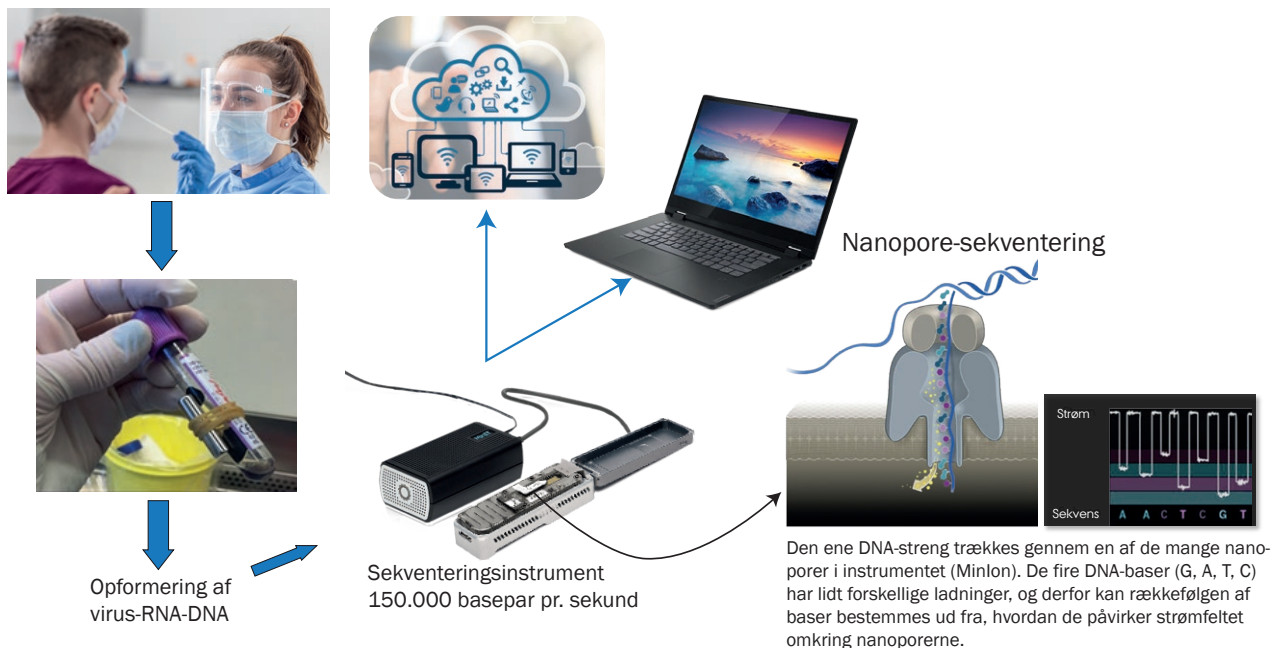
det centrale Afrika, skal millioner af flagermus og deres virus finde et nyt sted at leve, og de kan finde på at slå sig ned i storbyer i Vestafrika, hvilket bringer flagermusenes virus faretruende tæt på os mennesker.

På den måde gik blandt andet ebola fra at være en virus, som florerede i isolerede landsbyer, til at flytte ind i millionbyer.

For det andet skal virus "lære" at smitte fra mennesker til mennesker. Nogle virus har lært at smitte mennesker, men har endnu ikke knækket koden til at være aktive deltagere i supersprederbegivenheder. For eksempel kan man som menneske godt få fugleinfluenza, der kommer med en risiko for at dø på 90 %, men man kan (endnu) ikke smitte sin kone og børn med sygdommen.



For at skabe en pandemi skal en virus overvinde to barrierer: 1) En virus fra et vildt dyr skal smitte et menneske; 2) Virus skal adaptere sig til at kunne smitte fra menneske til menneske.



Figuren viser, hvordan man med moderne udstyr let og hurtigt kan identificere virus i felten. Virus-DNA fra en pødestik kan oprenses i et reagensglas i hånden, fordi DNA/RNA vil hænge fast på nogle mikroskopiske magnetiske kugler i reagensglasset og fastholdes der med en lille stangmagnet med en elastik. Virus-DNA opformeres med enzymer og mærkes, inden de dryppes ned i sekventeringsinstrumentet. DNA-gen-sequensen bestemmes ved hjælp af nanoporer i instrumentet og videresendes til en mini-computer uden skærm og tastatur. Den færdige sekvens kan enten sendes elektronisk via skyen til et laboratorium, eller virus gen-sequensen kan identificeres på en almindelig bærbar PC.

»Der findes i naturen estimerede 600.000 virus, som vi ikke har oplevet endnu, men som har potentialet til at springe fra dyr til mennesker. Nogle af dem kan komme igennem den ene flaskehals og smitte mennesker, mens andre kan komme gennem begge flaskehalse og blive udgangspunktet for smitte mellem mennesker. Globaliseringen gør samtidig, at de kan sprede sig med en hastighed, som ikke har været mulig førhen. Vi er i dag otte milliarder mennesker på planeten, og vi rejser rundt som aldrig før, samtidig med at vi i et land som Danmark død og pine skal have friske jordbær i januar, og de bliver dyrket i Nordafrika. Det kræver, at der hele tiden er transport mellem landene, og det giver virus rigtig gode betingelser for at kunne sprede sig. Derfor kan vi også kun forvente, at vi kommer til at se endnu flere pandemier i fremtiden,« forklarer Anders Fomsgaard.

Abekopper blev spredt via pride-events

Når virus skal gennem flaskehalse, skal de mutere i specifikke regioner af deres arvemaske. Tager vi som eksempel et kig på abekopper, skete der på et tidspunkt for ganske

få år siden nogle mutationer i arvematerialet, som gjorde det lettere for virus at formere sig i menneskeceller. Helt specifikt muterede virus, så nogle af vores anti-virus-enzymmer ikke i samme omfang kan "nakke" abekoppervirus, og det giver nu virus gode muligheder for at sprede sig i mennesker

Kombinerer man det med supersprederbegivenheder, hvilket i tilfældet med abekopper har været en lang række pride-events, står man med en truende pandemi mellem hænderne. Anders Fomsgaard glæder sig over, at den pandemi, som udelukkende forekom blandt mænd der har sex med mænd og mange kontakter, ser ud til snart at være gået i sig selv igen. Men det var slet ikke sikkert, at det ville være gået den vej.

»Den skal nok komme tilbage på et senere tidspunkt, når virus er muteret noget mere og derved får muligheden for at være mere smitsom. Det gælder specielt, når virus får muligheden for at smitte ved supersprederbegivenheder. Jo flere mennesker, der er smittet med virus, jo bedre er dens muligheder

for at opnå nye mutationer, der er gavnlige for virus, og jo lettere bliver det for virus at smitte,« siger Anders Fomsgaard.

Netop når det kommer til abekoppervirus, har den fundet ud af at komme gennem de to førnævnte flaskehalse og kan faktisk også smitte andre dyr. Det betyder, at abekopper også kan smitte rotter, og i en dyreboutik i Texas har man for eksempel set, at en gambiansk kæmperotte har smittet andre dyr og overført virus til mennesker med abekopper.

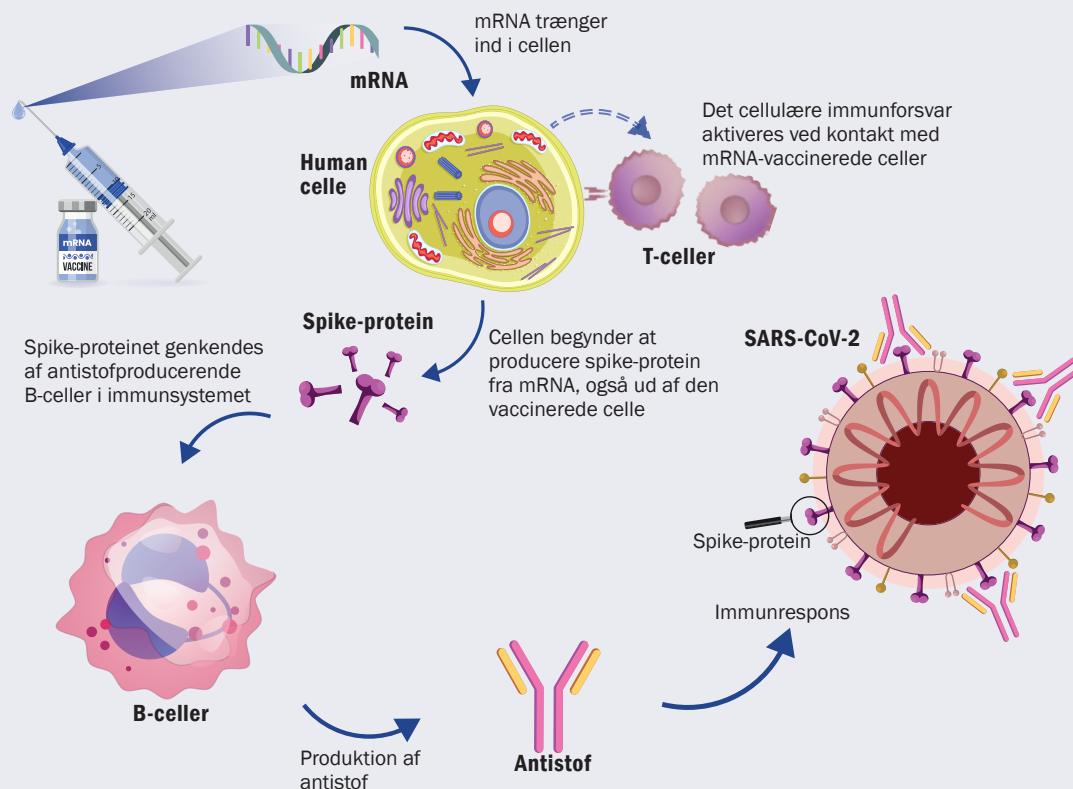
»Når først virus kan det, bliver dens muligheder for at sprede sig endnu bedre. Det er godt for virus, men det er rigtig uheldigt for os,« siger Anders Fomsgaard.

COVID-19 satte skub i vaccineudvikling

COVID-19-pandemien og abekopper har indenfor de seneste år lært ikke bare den brede befolkning, men også forskere, en hel masse om virus, som fremadrettet er helt uvurderlig viden, hvis man spørger Anders Fomsgaard.

For det første har COVID-19-pande-

Genetiske vacciner



Illustrationer: Shutterstock samt Aktuell Naturvidenskab

mRNA-teknologi sendte helt nye typer af vacciner på markedet i kampen mod COVID-19-pandemien. Den første af vaccinerne var vaccinen fra Pfizer/BioNTech, der blev godkendt til brug i Europa i januar 2021. Det samme gjorde den anden vaccine, den fra Moderna.

En mRNA-vaccine indeholder messenger RNA (mRNA) med den genetiske kode for spike-proteinet i coronavirus. Den genetiske kode for spike-proteinet leveres ind i kroppens celler, hvor den midlertidigt vil blive brugt af cellerne til at producere spike-proteinet.

Når cellerne producerer spike-proteinet, bliver det synligt for kroppens immunforsvar, som opfatter spike-proteinet som noget fremmed for kroppen, en slags virusinfektion der skal bekæmpes. Det igangsætter et immunrespons, som også lagrer sig i immunforsvarets celled hukommelse.

Hvis en person, som er vaccineret med en mRNA-vaccine, efterfølgende kommer i kontakt med coronavirus, vil immunforsvarets hukommelse genkende virus og samtidigt have et forsvar til at bekæmpe den.

mien ledt til en vaccinerevolution, der har været drevet af udviklingen af mRNA-vaccinerne. Før pandemien havde forskere arbejdet med DNA- og mRNA-vaccineteknologien siden begyndelsen af 1990'erne, men der manglede en pandemi til at få testet teknologien af på mennesker i stor skala. Den pandemi fik vi i den grad.

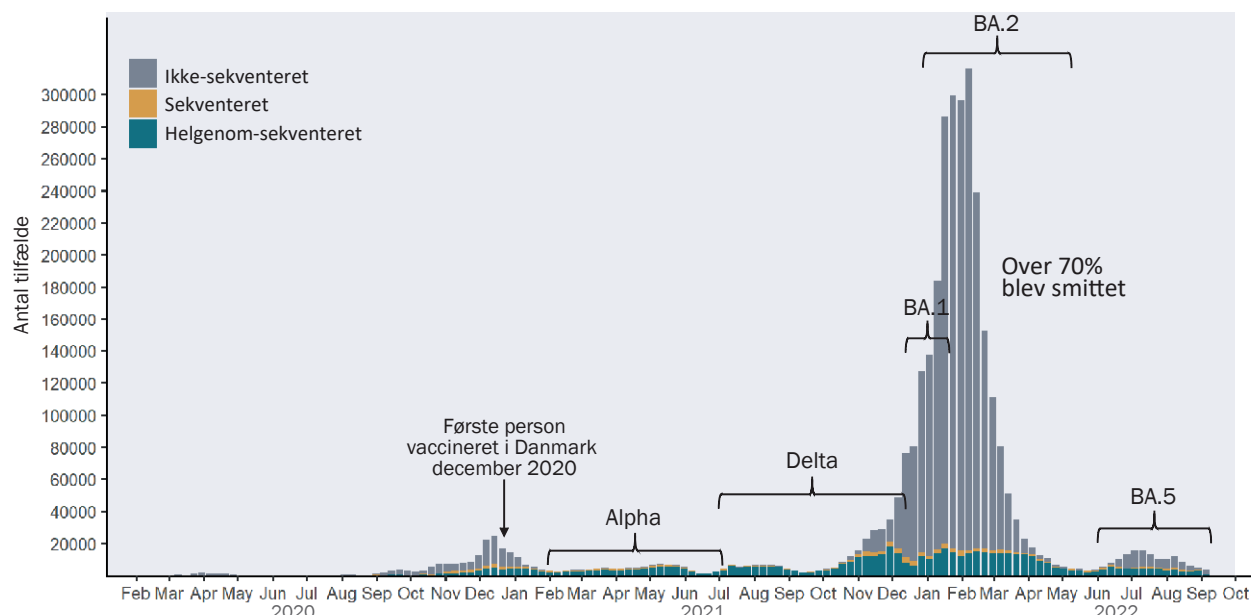
»Vi har virkelig været vidner til en revolution indenfor vaccineteknologi, hvor det i dag er blevet muligt at udvikle og lave en ny vaccine til milliarder af mennesker indenfor et år. Det var slet ikke muligt med den "gamle" vaccineteknologi,« siger Anders Fomsgaard.

Det kan måske undre nogle, at teknologien til at lave mRNA-vacciner har været kendt siden begyndelsen af 1990'erne, men at vi først nu har benyttet os af den. Det er der ifølge Anders Fomsgaard en god forklaring på: Der manglede en virus, som både var farlig nok, til at det var relevant at lave en vaccine imod den, og så skulle virussygdommen ikke været dækket ind af vacciner med den gamle vaccine-teknologi.

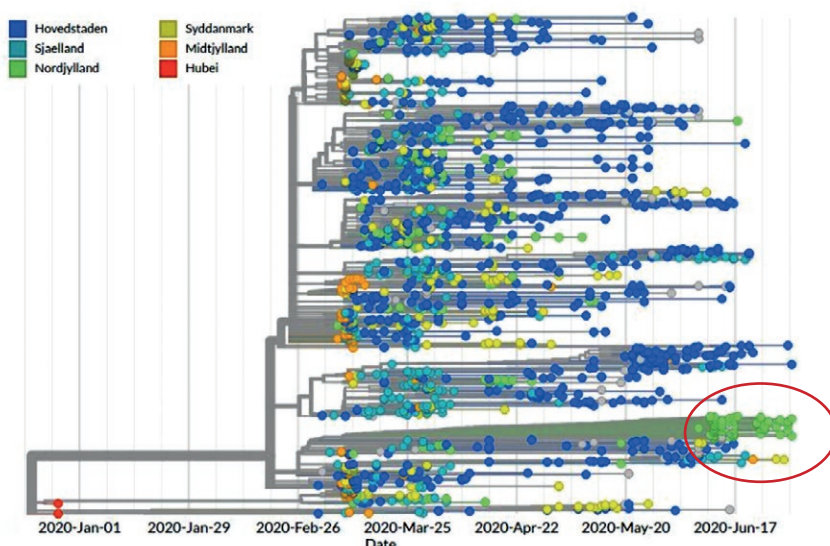
»Med COVID-19 kom der en mulighed for at få testet denne vaccineteknologi af på millioner af mennesker og gøre den til nok den mest gennemtestede form for

vaccine i dag. Med eftervisningen af teknologiens potentiale forventer jeg også, at vi fremover vil se, at mange eksisterende vacciner vil blive udskiftet med vacciner lavet med mRNA-teknologi. Vi har set, at de virker bedre, og at vi kan producere dem meget hurtigere. Jeg tror også, at vi kommer til at se denne teknologi brugt til at lave vacciner mod alt fra influenza til kræft,« siger Anders Fomsgaard.

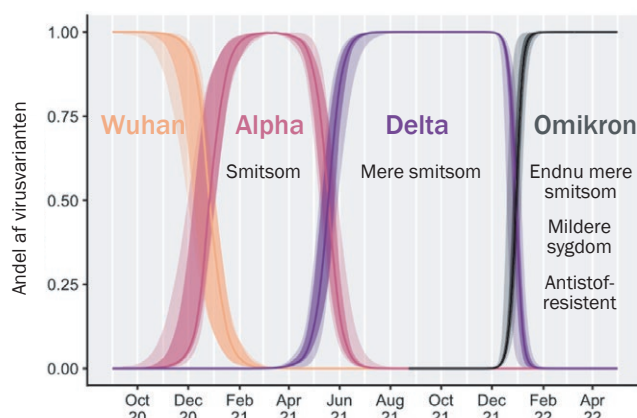
Selv arbejder Anders Fomsgaard med en anden vaccineteknologi baseret på det mere stabile DNA, og den teknologi skal i 2023 testes på mennesker i form af en booster-vaccine mod COVID-19-varianter.



Antal smittetilfælde med de forskellige varianter hen over hele pandemiperioden i Danmark. Andelen af virus, der blev helgenom-sekventeret, er angivet med grønt.



I sommeren 2020 opstod der panik i Danmark, da det viste sig, at flere smittetilfælde med Covid-19 kunne tilbageføres til smitte fra mink, hvor der var opstået nye mutationer af sars-CoV-2. Figuren viser et slægtskabstræ (fylogenetisk træ), som samler forskellige virusgener fra smittede danskere rundt om i Danmark. Fra juni 2020 kan man se, at der ophobes flere og flere af en helt ny virusstamme i Jylland, som stammede fra mink (rød markering).



Vi oplevede et generelt mønster i udviklingen af nye virusvarianter under pandemien: En ny variant opstår, som er mere smitsom end den foregående, hvorved den nye variant hurtigt breder sig til den helt udkonkurrerer og overtager fra de foregående varianter.

Efter Bernard et al (2022) MedRxiv.

Muligt at følge mutationer i virus i realtid

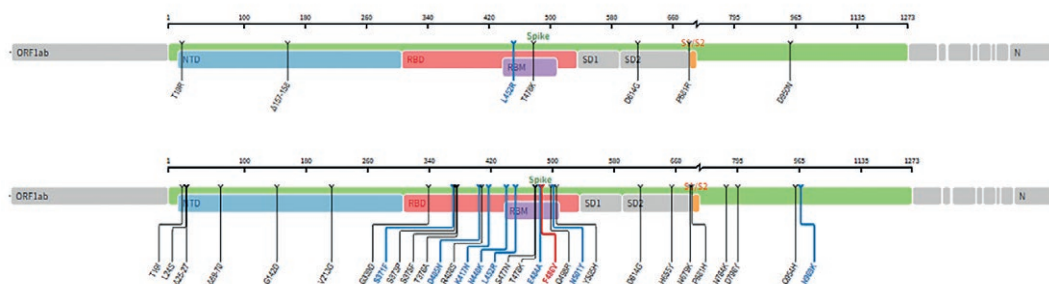
Ifølge Anders Fomsgaard har pandemierne også lært os en anden ting, og det er værdien af genetisk overvågning af virus og virusvarianter.

Helgenomsekventering har været nøglen til at følge med i, hvordan virus har udviklet sig under pandemien, og vi har i især Danmark været hurtige og gode til at udvikle og benytte dette værktøj til at følge med i, hvornår de forskellige varianter har ramt Danmark, og i forståelsen af, hvor farlige de forskellige varianter potentielt set har været.

Anders Fomsgaard betegner det som at kunne se ind i maskinrummet på virus. Ved at følge de mutationer, som undervejs har tilpasset coronavirus til at være bedre til at smitte os, har forskere kunnet følge smittekæder og også sætte ind med tiltag for at stoppe særligt bekymrende varianter. Det skete blandt andet, da en variant pludselig kunne smitte fra mennesker til mink og tilbage igen, og de danske sundhedsmyndigheder valgte kortvarigt at lukke hele Nordjylland ned. Internationalt skete det, da en bekymrende variant blev opdaget i Sydafrika, og de fleste lande rundt om i verden lukkede ned for rejsende fra landet.

Med helgenomsekventeringerne blev alfa-varianten og delta-varianten også hurtigt opsporet i Danmark, og selvom det viste, at vi var med helt fremme i opsporingen af nye virusvarianter, var det ikke altid, at det kom os til gavn.

»Jeg skulle selv til Paris i tre dage hen over julen, men fordi alfa-varianten var fundet



Figuren viser hele gensekvensen for henholdsvis deltavarianten af coronavirus (øverst) og omikronvarianten (nederst). Alle mutationerne eller forskellene er markeret med streger, tal og aminosyrebogstaver. Forskellene understreger, hvor hurtigt virusgenomet kan ændre sig. Det grønne område repræsenterer spike-proteinet, og det Receptor Bindende Motiv (RBM) i det Receptor Bindende Domæne-område (RBD) er angivet med farver.

Videre læsning:
Anders Fomsgaard:
Det er bare en virus.
2. udgave, Gyldendal
2022.

her i Danmark, havde Frankrig lukket ned for rejser fra Danmark til Frankrig. Det var lidt fjollet, fordi varianten selvfølgelig også var i Frankrig, men man testede bare ikke for det, ligesom vi gjorde i Danmark. Derudover har vi i Danmark formentlig verdens bedste registre, og det gjorde det muligt for os at lave nogle helt unikke studier, hvor vi kombinerede resultater fra PCR-tests og helgenomsekventeringer med registerdata til at blive klogere på epidemiologien i pandemien *real-time* og på et niveau og omfang, som andre lande ikke kunne matche,« fortæller Anders Fomsgaard.

Anders Fomsgaard ser også gerne, at vi fremadrettet i langt højere grad benytter helgenomsekventering til at følge nye virus, som potentielt set kan være udgangspunkt for en ny pandemi. Kan vi tidligt identificere virus, der udvikler problematiske mutationer, kan vi også tidligere sætte ind med interventioner, der kan holde dem fra at vokse og blive verdensomspændende.

»Som eksempel kunne vi måske allerede i 2016-2017 i Nigeria have opdaget, at abekopper var blevet meget bedre til smitte mennesker seksuelt, og så kunne vi have forhindret, at der kom et stort smitteudbrud ud af det. Heldigvis endte smitteudbruddet ikke med at gå ud over så mange mennesker, men det kunne være endt meget værre. På samme måde ser jeg gerne, at vi løbende overvåger for eksempel influenza i dyr, men også andre sygdomme som TBE, der spredt

sig i Danmark. Vi har gennem de seneste år været vidner til en vaccinerrevolution, men jeg ser gerne, at vi også bliver mere proaktive og forhindrer pandemierne i at opstå fremfor at vaccinere os ud af dem, når de er her,« forklarer Anders Fomsgaard.

Vi burde holde fast i nogle gode vaner fra pandemien

Pandemien lærte os også en tredje ting, og det er værdien af de tiltag, som vi alle sammen tog til os i to år, nemlig afstand, mundbind og brugen af sprit og sæbe. Lukning af skoler, hjemmearbejde, social distance og forsamlingsforbud gjorde, at COVID-19 blev holdt nede, samtidig med at alle andre luftvejsinfektioner forsvandt. Det gjaldt blandt andet forkølelse, influenza og RSV. Sygdommene var væk i to år, men er kommet tilbage, efter samfundet er lukket helt op igen, og folk er gået tilbage til at leve på den måde, som de gjorde før pandemien.

Anders Fomsgaard betragter det hele som et kæmpe samfunds-eksperiment, hvor vi i løbet af to år afprøvede effekten af en masse tiltag på noget, som er et kæmpe samfundsproblem, nemlig at så mange bliver så syge af blandt andet luftvejsvirus hvert eneste år, når influenzasæsonen slår ind. Børn i børnehaver og vuggestuer bliver syge og smitter hinanden og bedsteforældre, så forældre må blive hjemme fra arbejde, hvis de da ikke selv bliver syge og smitter deres kollegaer. Årligt koster det milliarder af kroner, som formentlig

kunne spares, hvis vi indrettede os anderledes og holdt fast i nogle af de vaner, som vi havde tillagt os under pandemien.

»Jeg ville også ønske, at vi i stedet for bare at gå helt tilbage til vores gamle vaner, var kommet tilbage til fremtiden og havde holdt fast i noget af det, som virkede. Det kunne måske være at spritte hænderne af noget oftere eller at bruge mundbind i offentlig transport. Hvorfor skal vi have den samme dårlige rengøringsstandard i dag, som vi havde før pandemien, når vi nu havde set, at det har en gavnlig effekt på udbredelse af smitsomme virus, at vi rent faktisk er bedre til at holde en god hygiejne,« siger Anders Fomsgaard.

Han forklarer, at tiden må vise, hvor gode vi er til at huske alle de ting, vi har lært under denne pandemi, når den næste pandemi rammer os. Det er nemlig ikke et spørgsmål om "hvis", men om "hvornår".

I 2019, da Anders Fomsgaard lige havde udgivet sin bog, hørte man for første gang om en ny virus, der var begyndt at sprede sig i Kina fra et marked i Wuhan. Dengang vidste ingen, hvad det ville få af betydning for hele verden over de næste 2,5 år. Spørgsmålet er, om vi så er lige så blinde næste gang, eller om overvågning, hurtig vaccineteknologi og en folkelig bevidsthed om værdien af social distance og hygiejne gør os i stand til at få skovlen under virus, inden den får skovlen under millioner af os. ■