

# Influenza

## - menneskets uforudsigelige følgesvend

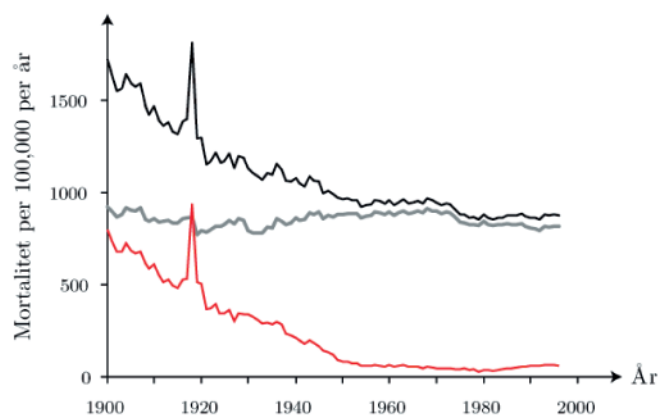
*Influenza er en af verdenshistoriens store dræbere. På trods af vores voksende forståelse af, hvordan influenza-virus udvikler sig og spredes, kan vi stadig ikke vurdere risikoen for en verdensomspændende epidemi af f.eks. fugleinfluenza.*

Af Pernille Ravn, Roald Forsberg og Freddy Bugge Christiansen

■ Med jævne mellemrum fejer influenzaepidemier over landet og sender tusinder af danskere hjem under dynen. Influenza forårsages af en virusinfektion, og de fleste influenzaudbrud er heldigvis relativt uskadelige. Men i et større perspektiv har influenza været en af de store dræbere i menneskehedens historie, og truslen om nye alvorlige epidemier dukker ind imellem op. Det så vi sidst med fugleinfluenzaen og dets virus H5N1, som fyldte godt i medierne sidste år.

Fugleinfluenzaen begyndte med nogle angreb blandt høns i Hong Kong i sidste halvdel af 90'erne, og tilsvarende udbrud af virus har siden optrådt sporadisk flere steder i verden, senest også i Europa. Det umiddelbart bekymrende er, at mennesker i tæt berøring med de syge fugle kan få en voldsom og ofte dødelig influenza. Sygdommen synes dog ikke at smitte mellem mennesker.

Selvom viden om sådanne udbrud af alvorlige sygdomme ofte løber verden rundt, vil udbrud af størrelser som disse næppe opnå mere end en kort notits før de glemmes – tænk blot på udbrud i Afrika af den



*Den årlige dødelighed i USAs befolkning gennem det tyvende århundrede er vist med den sorte kurve. Den røde kurve viser dødeligheden forårsaget af smitsomme sygdomme, og den grå kurve viser dødeligheden af andre årsager. Den markante top på den røde kurve skyldes udbruddet af den spanske syge i 1918. Den svage stigning på kurven fra ca. 1980 frem mod år 2000 skyldes AIDS.*

dødelige blødningsfeber Ebola. Det specielle ved fugleinfluenzaen var, at verdenssundhedsorganisationen (WHO), og ikke FNs landbrugsorganisation (FAO), signalerede bekymring og udsendte advarsler. Fugleinfluenzaen blev altså set som en potentiel global trussel mod mennesker. Influenzas epidemiologi bærer nøglen

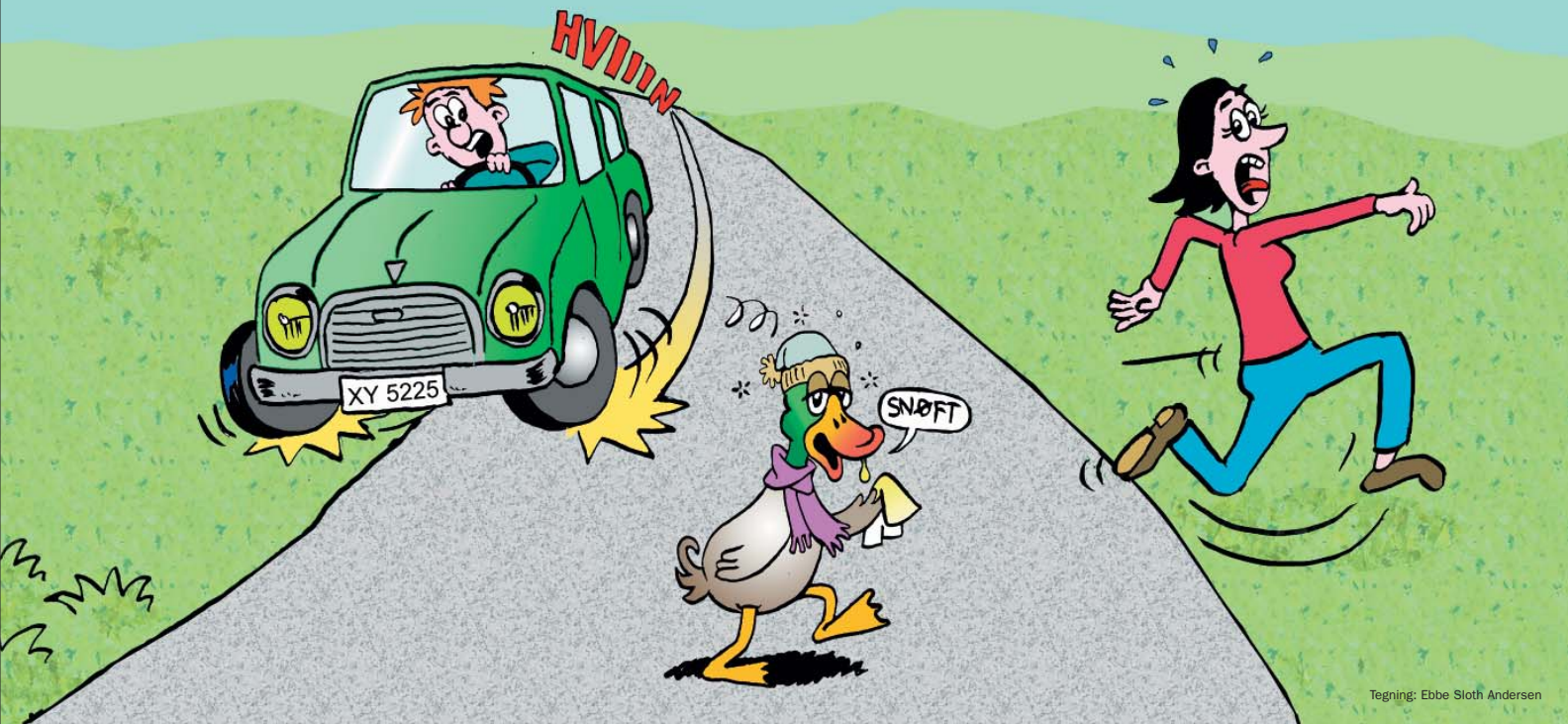
til denne umiddelbart overraskende udvikling, og epidemiologer verden over delte og deler WHO's bekymring.

### Begrænset beskyttelse

Fugleinfluenza er en A-influenza, og næsten hvert år oplever vi en influenzaepidemi forårsaget af vira af denne type. Menneskeinfluenza ligner overfladisk

mæslinger, men hvor mæslinger normalt giver livslang immunitet over for sygdommen, har de fleste af os haft influenza adskillige gange. Vort immunsystem har derfor en begrænset evne til at beskytte os mod denne sygdom, og grunden er, at proteinerne på overfladen af influenza-viruspartikler ændrer sig forholdsvist hurtigt.

Influenza har to proteiner, nemlig hæmagglutinin (HA) og neuraminidase (NA), som genkendes af vort immunforsvar. De antistoffer, som immunforsvaret danner under sygdommen, bliver mindre og mindre effektive, efterhånden som virus ændrer sig. Resultatet er, at man gennemsnitligt får influenza med tre-fire års mellemrum. Når man bliver smittet igen, bliver sygdomsforløbet mildere, idet man har en delvis immunitet over for det forandrede virus. Fremstilling af vaccine mod influenza kræver derfor, at man gætter hvilken virusvariant, der vil give næste års epidemi. På den baggrund er det faktisk mere bemærkelsesværdigt, at vaccinen ofte virker, end at den i enkelte år giver en dårlig beskyttelse mod sygdommen.



Tegning: Ebbe Sloth Andersen

I 2006 blev der for første gang i Danmark fundet flere fugle inficeret med den farlige virusvariant H5N1, som kan udløse fugleinfluenza hos mennesket.

## Pandemier

Influenza A har en lang historie. Allerede Herodot beskrev sygdomsudbrud i det femte århundrede før Kristi fødsel. Dens indtog i den nyere historie skete med den spanske syge i 1918, som forårsagede mellem 20 og 50 millioner menneskers død under en global epidemi, en såkaldt *pandemi*. I år 1900 udgjorde dødeligheden på grund af smitsomme sygdomme omkring halvdelen af den totale dødelighed i USA (se figur). Den faldt drastisk indtil midten af århundredet, men i 1918 fordobledes den på grund af influenzapandemien, og ingen anden enkeltbegivenhed har forårsaget en lignende katastrofe i det 20. århundrede.

Det karakteristiske ved en pandemi er, at bogstaveligt talt ingen har virksomme antistoffer over for det pandemiske virus. Årsagen er, at det nye virus har HA- eller NA-molekyler på overfladen, som er helt uprøvede for mennesker. Man siger, at der er foregået et antigen *skift*. Den spanske syge (H1N1) gav årlige epidemier af varierende sværhedsgrad indtil 1956, uden at de dog nåede 1918-epi-

demien i voldsomhed. Overfladeproteinene ændrede sig i en evolutionær proces, som nedsætter vore antistoffers effektivitet. Dette kaldes antigen *drift*. I 1956–57 kom en ny pandemi, den asiatiske influenza, med skift til undertypen H2N2. En pandemi i 1968–69 introducerede Hong Kong influenzaen (H3N2), som stadig giver årlige epidemier. Efter hver pandemi dør den gamle undertype ud. Disse pandemier forårsagede en større dødelighed end de meget mindre årlige epidemier, men deres effekt var dog betydelig mere moderat end pandemien i 1918–19. Dødeligheden forårsaget af de årlige epidemier bliver dog betydelig, når den samles over år, og den overstiger det samlede antal dødsfald ved pandemierne.

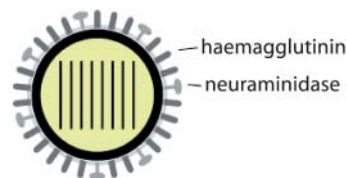
## Rekombinerede virus

Genomet for influenzavirus består af otte RNA-segmenter med hver deres genetiske information. Ved skiftene i 1956 og 1968 kom generne for de nye typer overfladeproteiner fra svømmefugle, og de pandemiske vira bestod af 2–3 fuglesegmenter, mens de resterende kom fra

## Influenzavirus

Influenza omfatter tre sygdomsgrupper, influenzatyperne A, B og C. Influenza C hører man ikke meget om, fordi den kun giver en mild sygdom. Influenza B kan være mere alvorlig, især for mennesker, der er svækkede af andre årsager, og influenzavaccine beskytter mod denne sygdom. Influenza A er den alvorlige influenza, som ved store epidemier kan mærkes i samfundet som sygdomsfravær fra undervisning, arbejde og andre pligter, men de forårsager også en betydelig dødelighed, især blandt spædbørn, gamle og svækkede mennesker. Blandt andet derfor er A-influenza den mest overvågede smitsomme sygdom i verden, hvor et globalt netværk af alment praktiserende læger løbende indberetter sygdommens forekomst og indsender prøver fra alvorligt angrebne patienter.

Influenza A virus' genom består af otte enkeltstrengede RNA-segmenter, som ligner DNA og på lignende måde indeholder den genetiske information. To af de otte koder for overfladeproteinene hæmagglutinin (HA) og neuraminidase (NA). HA binder virus til receptorer på værtcellen og befordrer infektionen. Virus



yngler inde i cellen, og NA frigør de nye viruspartikler fra værtscellens receptorer, så virus spredes i kroppen og inficerer nye celler.

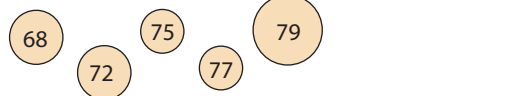
Influenza A angriber menneske, gris, hest og flere andre pattedyr, men virus stammer oprindeligt fra svømmefugle, som huser mindst 16 HA- og 9 NA-typer. Hong Kong fugleinfluenza er forårsaget af H5N1 virus, men i de senere år er udbrud af H9N2 og H7N7 influenza blandt tamfugle også konstateret. Fugle og mennesker er forskellige i deres samspil med influenzavirus. Svømmefugle får en mild tarminfektion, hvorimod mennesker får en luftvejsinfektion.

Kopiering af RNA er ikke så nøjagtigt som kopiering af DNA. Der sker mange flere fejl, så influenzavirus har en høj mutationsrate. Mutationsraten i mennesker er specielt høj, højere end hos fugle. Derudover er de overfladestrukturer, som hæmagglutinin binder sig til, forskellige.

## Drift og vaccine

Antigen drift består af en serie hændelser, som er miniudgaver af antigenet skift. Afstanden mellem to vira måles ved styrken af reaktionerne mellem det ene virus og de antistoffer, som det andet provokerer i et inficeret individ. Figuren giver en forsimplet illustration af drift for Hong Kong influenzaen. Den pandemiske 1968-variant ændrede sig lidt i mange retninger, men i 1972 blev scenen overtaget af en ny distinkt variant, som igen bredt kunne smitte nogle, der blev syge under pandemien. 1972-varianten gav begrænset immunitet over for 1968-varianten, men den nye variant kunne ligesom den gamle inficere de mennesker, som ikke havde haft 1968-variantens influenza. Omvendt ville mennesker, som kun havde erfaringer med den nye variant, have en vis men begrænset immunitet over for 1968-varianten. Den nye variant havde derfor et større potentiale for vækst end den gamle, da en større del af populationen var modtagelig. Samtidig æder den nye variant af den gamles poten-

### H3N2



tielle infektionsmål, og i løbet af kort tid dør 1968-varianterne ud. Denne proces forsætter, indtil en pandemi introducerer en ny undertype

Data stammer fra de overvågninger, som er basis for udvælgelsen af næste års influenzavaccine, og hoppet til den næste klat falder ofte sammen med et år, hvor vaccinen virker dårligt. Hvilken variant, der har potentialet til at tage det næste større skridt i den antigene drift, er vanskeligt at forudsige ud fra kliniske og immunologiske data, men udvik-

lingen af molekylærgenetiske teknikker har givet håb om at kunne gøre det bedre.

Udviklingen i HA kan også følges i genets RNA-sekvens, hvis udvikling nu er kendt siden den spanske virus i 1918. For øjeblikket sekventeres alle otte segmenter af virusgenomet, både de historiske vira og vira fra prøver som indsamles systematisk i flere lande. Denne nye type data vil give en bedre forståelse af influenza A's evolution, og håbet er at det vil give os bedre muligheder for udvikling af effektive vacciner.

## Immunforsvar

Den første linie i vores forsvar mod virusinfektioner er en uspecifik reaktion fra cellen, og vira må kunne tackle denne for overhovedet at kunne yngle i cellen. Derudover har vi to systemer, der kan "huske" tidligere infektioner og derfor reagerer mere effektivt mod reinfektioner. Begge disse systemer er baseret på hvide blodlegemer, og det ene kaldes

det *humorale immunsystem*, der producerer antistoffer, og det andet kaldes det *cellulære immunsystem*, der eliminerer inficerede celler og generelt celler med fremmede proteiner.

Antistoffer er proteiner, der reagerer mod overfladen af virus, og de fleste vaccinationer mod smitsomme sygdomme mobiliserer dette humorale system,

som er baseret på såkaldte B-celler. Det cellulære system er baseret på T-celler, som er de celler, der angribes af HIV, og det reagerer på stumper af proteiner fra en celleds indre, stumper som præsenteres på overfladen af cellen. Ligesom det humorale system kan det cellulære huske tidligere reaktioner og mobilisere hurtigt angreb ved reinfektioner.

det gamle menneskevirus – de var derfor, hvad der i fagsproget kaldes *rekombinerede* vira. Den genetiske information i menneske- og fuglevirus var altså blevet blandet, og det eneste sted, hvor det kan foregå, er i en celle inficeret med begge vira. Dette er vanskeligt, idet fugle- og menneskeceller har forskellige typer af de molekyler på overfladen (receptorer), som virus nødvendigvis må genkende for at inficere en værtscelle. Denne afhængighed af specifikke receptorer er en årsag til, at fuglevirus har svært ved at inficere mennesker. Andre arter kan dog bruges som et slags mellemlid. Svin og høns, for eksempel, har to slags receptorer, en som genkendes af menneskevirus og en som genkendes af svømmefuglevirus, og de kan derfor virke som segmentblandere.

I 1998 fandt man i USA et H3N2-virus i svin, der viste sig at indeholde genomsegmenter fra menneske-, svine- og fuglevirus. De pandemiske vira i asiatisk og Hong Kong influenza er også opstået sådan.

### En bekymrende udvikling

Den alvorligste konsekvens, fugleinfluenzavirus kan få for mennesker, skyldes ikke nødvendigvis den direkte overførsel af virus fra fugle til mennesker. Holland oplevede i 2003 et udbrud af fugleinfluenzavirus af typen H7N7 i fjerkræ. 31 millioner kyllinger blev aflivet, inden epidemien var indkredset. En dyrlæge døde, og mange folk, som deltog i indsamling og aflivning af fuglene, viste symptomer på infektion. Forskere fra de hollandske sundhedsmyndigheder kunne påvise, at mindst 1000 mennesker blev smittet, idet de havde antistoffer mod H7N7-virus. Det overraskende er, at undersøgelser af 62 af de inficerede husstande viste, at 33 familiemedlemmer havde antistoffer. Dette indikerer smitte direkte fra menneske til menneske, altså en miniepidemi blandt pårørende. Men effektiviteten af virus tillod åbenbart ikke epidemien at nå ud i det omgivende samfund.

Dette forholdsvis uskyldige udbrud er umiddelbart mere

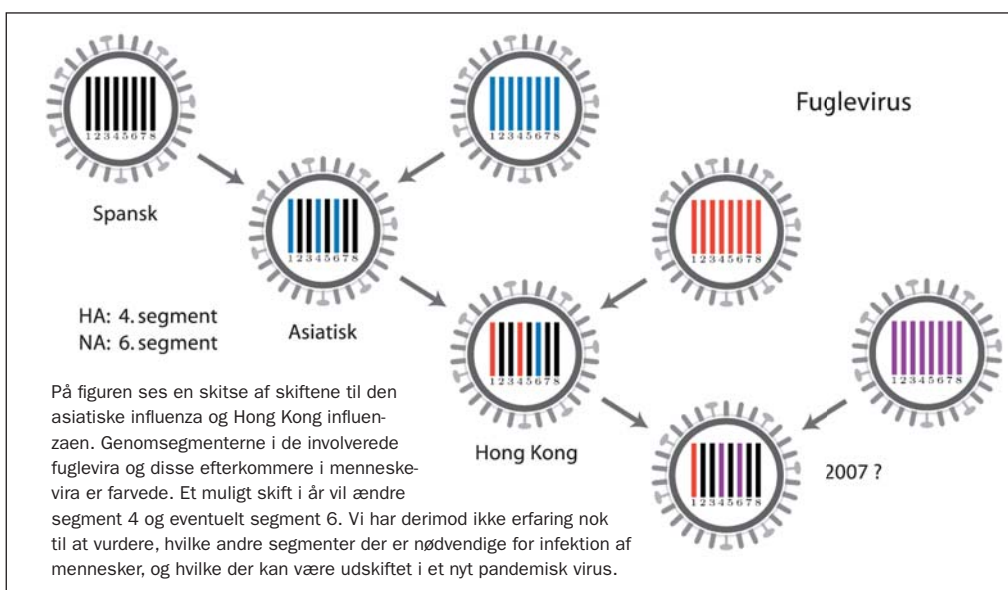




Foto: Casper Dalhoff, Jyllands-Posten.

*En svane undersøges for fugleinfluenza på Danmarks fødevarerforskning i 2006. Hvor stor faren er for en verdensomspændende epidemi af fugleinfluenza er der endnu ingen, der kan give et præcist svar på.*

bekymrende end udbruddene af H5N1. Virus synes at have smittet mellem mennesker, hvorfor det har mulighed for at tilpasse sig forering i mennesker eller at udveksle genomsegmenter med menneskevirus, som det skete i 1956 og 1968. Kan overførsel fra fugle til mennesker foregå direkte? Eller behøves en anden segmentblander? Spørgsmålene er mange, og for øjeblikket sker der meget med influenza A – måske for meget! Hændelserne kan selvfølgelig være udtryk for vores voksende forståelse af influenzas epidemiologi og de øgede muligheder for overvågning. Dog er der grund til at være årvågne og følge udviklingen, som måske i sidste ende giver anledning til et antigen skift og en pandemi.

#### **Forløber-epidemier**

Vi ved, at tilpasning til mennesket er et led i udviklingen af et pandemisk virus. Udbrud-

det af den spanske syge i 1918 begyndte i august, men det nye influenzavirus gav allerede anledning til en epidemi om foråret – en helt normal influenzaepidemi uden den spanske syges alvorlige symptomer. Noget må derfor være sket hen over sommeren, som gjorde virus meget aggressivt i mennesker, og forløberepidemien kan have muliggjort denne udvikling. En lokal epidemi af et fuglevirus eller et rekombineret virus giver mulighed for evolutionær tilpasning til den nye vært, mennesket, så den kan forårsage en stor epidemi. De fleste nye virus når måske ikke at ændre sig på den rette måde, men hver mini-epidemi af fremmede vira giver muligheden.

Siden pandemien af Hong Kong influenza i 1968, har man set drift i dette virus, som i praksis giver sig udtryk i en evolutionær kæde af virusvarianter, som afløser hinanden (se boks). Disse ændringer kan

forklares som en konsekvens af ophobningen af antistoffer over for det almindelige virus blandt mennesker, og resultatet er små forandringer i overflademolekylerne HA og NA. Udskiftningen i viruspopulationen gennem tiden er kolossal. Den beskriver en stadig skiftende følge af varianter, der afløser hinanden, og forståelse af den evolutionære proces kan forhåbentlig lede til et mere sikkert valg af vacciner.

#### **Grundlaget for antigene skift**

Skift producerer en lignende række forandringer, idet den ene undertype afløser den anden, men det karakteristiske ved skift er netop, at antistofferne mod den gamle virus ikke påvirker den nye og vice versa. En krydsreaktion må alligevel forekomme, da det gamle virus forsvinder efter pandemien. Vores forklaring er, at årsagen må findes i de genomsegmenter,

som er fælles for de to vira. Disse segmenter koder for proteiner, der findes inden i den inficerede menneskecelle og inden i viruspartiklen, og antistoffer kan derfor ikke nå disse proteiner. Menneskets cellulære immunsystem reagerer netop mod virusproteiner inden i de inficerede celler, og selvom det ofte spiller en underordnet rolle ved bekæmpelse af infektioner, opbygger det immunitet mod det gamle virus' indre proteiner. Pandemien vaccinerer på denne måde verdens befolkning mod det gamle virus, og da driftvarianter af det gamle virus i forvejen kun har en begrænset population af modtagelige, vil deres mulighed for spredning hæmmes, så de ikke længere kan give epidemier.

Denne teori har fundet støtte fra to sider. For at undersøge den cellulære immunitets rolle sammenlignede vi genet på segment 5 mellem vira fra mennesker og fugle og fandt blandt

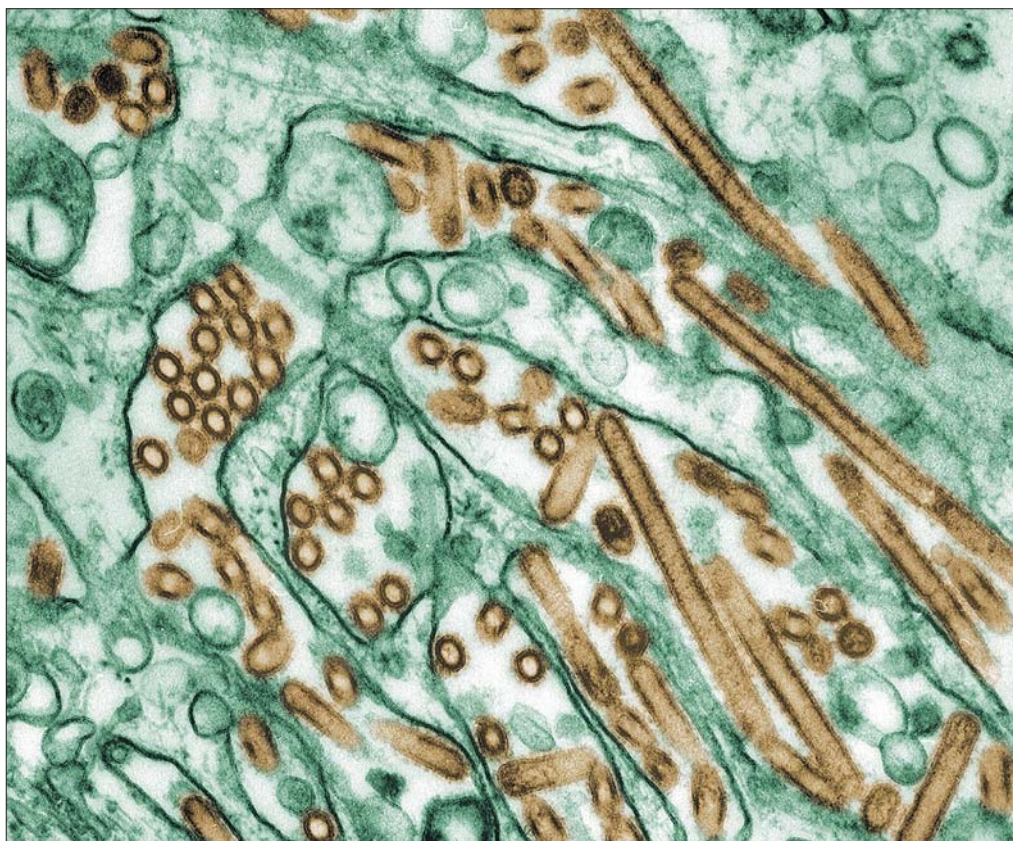


Foto: C. Goldsmith, Centers for Disease Control, US

Fugleinfluenzavirus – H5N1 – ses her i et kunstigt farvet billede optaget i et elektronmikroskop. Virus ses som guldfarvede objekter, som er dyrket i nyreceller fra en hund (grønt). Siden 1997 er der rapporteret flere udbrud af fugleinfluenza hos mennesker, og derfor følges udviklingen nøje af myndigheder og organisationer verden over.

de væsentlige forskelle mange ændringer i de stumper af proteinet, som præsenteres for det cellulære immunsystem. Forsynet har leveret yderligere støtte.

I 1977 forekom en lille pandemi (eller en stor epidemi) af H1N1-influenza – den russiske influenza. Denne nye influenza udryddede ikke den gamle H3N2-influenza, og begge undertyper af A-influenza cirkulerer nu uafhængigt af hinanden blandt mennesker. Pandemien producerede intet skift. Analyser af virus har dog vist, at det er meget tæt beslægtet med H1N1-virus fra 1950'erne, og det stemmer med, at hovedsageligt yngre mennesker fik den russiske influenza. Virus må derfor have ligget inaktivt (hvor vides ikke) i mere end tyve år, før dens sygdom opstod på ny. Hong Kong influenzaens indre proteiner havde derfor udviklet sig væk fra den russiske (og spanske) influenzaens indre proteiner, så ingen eller kun en meget

svag krydsreaktion forekom. Hypotesen om cellulær immunitet som grundlag for antigenet skift forklarer derfor, hvorfor vi nu har to undertyper af influenza A, den russiske influenza og Hong Kong influenzaen.

### Mens vi venter på det næste skift

Hvor bekymrede skal vi være? Svaret er: Det ved vi ikke! De nye metoder og den intense overvågning af influenza giver os en masse oplysninger om skiftprocessen, men vi ved ikke, hvor relevante de er. Vi kan først kende deres relevans den dag, et skift finder sted – en basal uforudsigelighed ved overførsler af virusmateriale mellem arter.

Dette besvarer ikke spørgsmålet, men der er måske en lille trøst i de nye observationer. Udbruddene af fugleinfluenza med overførsel til mennesker skyldes tre forskellige undertyper af influenza A, nemlig H5N1, H9N2 og H7N7, så det

kan være, at vi blot er blevet i stand til at observere konsekvenserne af disse udbrud. Alligevel kan det tænkes, at en undertype af virus evolutionært forandrer sig således, at den tilfældigvis har en bedre mulighed for at inficere mennesker. Det er dog overraskende, at flere sådanne hændelser er sket i de senere år. Vor begrænsede erfaring med antigenet skift maner dog til forsigtighed og årvågenhed – specielt H5N1, som har cirkuleret i flere år, er bekymrende, fordi den er så voldsom med infektioner i lungerne ligesom ved den pandemiske form af spansk influenza. Bekymringen for, at svømmefugle, der trækker gennem Danmark, udgør en speciel risiko, er overdrevet. De er og har altid været i stand til at sprede de forskellige undertyper af influenza A. Dog er den farlige virusvariant (H5N1) nu til stede blandt dem, så derfor er der grund til at holde øje med inficerede fugle. ■

### Om forfatterne



Pernille Ravn er studerende ved Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet  
pernille.ravn@hotmail.com



Roald Forsberg er ph.d. og Senior Scientific Officer, CLC bio A/S  
e-mail: rforsberg@clcbio.com



Freddy Bugge Christiansen er lic.scient og professor ved Biologisk Institut, Aarhus Universitet.  
E-mail: freddy@biology.au.dk  
Tlf.: 8942 3238

### Videre læsning

Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004 Jul 16;305(5682):371-6.

Armstrong, G.L. et al. (1999) Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *J. Am. Med. Assoc.* 281, 61–66.

R.J. Webby and R.G. Webster. Emergence of influenza A viruses. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* (2001) 356, 1817–1828.