

## Effektivare övervakning och analys krävs för att hantera viruset och dess mutationer

**En omfattande och snabb vaccinering är nödvändig för att bekämpa pandemin, men det räcker inte. Det behövs även effektiva system för övervakning och kvalificerad analys av viruset och dess mutationer. Dessutom måste ansträngningarna att begränsa smittspridningen fortsätta. Det menar Vetenskapsakademiens expertgrupp om Covid-19.**

Covid-19 orsakas av viruset SARS-CoV-2. Detta är ett för människan nytt virus som anpassar sig till sin nya värd genom evolutionens naturliga urvalsprocess, där mutationer som är fördelaktiga för virusets spridning gynnas. Det har rapporterats att vissa nyligen identifierade SARS-CoV-2-varianter har en ökad spridningshastighet. Detta utgör ett allvarligt hot, eftersom ökad smittspridning leder till fler fall som kräver behandling och sjukhusvård. Ökad smittspridning ger dessutom viruset större möjligheter att mutera ännu mer. Man talar om en "adaptiv evolution" av viruset. På sikt kan viruset förändras så mycket att den immunitet man fått genom tidigare infektion eller vaccination inte längre ger något effektivt skydd.

Den pågående evolutionen av SARS-CoV-2 kräver inte bara effektiva vacciner som distribueras snabbt, utan även fortsatta sociala restriktioner samt effektiva system för storskalig övervakning och kvalificerad analys av cirkulerande virusstammar för att bekämpa pandemin.

### Mutationer och varianter hos coronavirus

SARS-CoV-2 är ett RNA-virus. Dess arvs massa, som innehåller ett slags instruktionsbok för att tillverka nya virus, utgörs inte av DNA som hos människor, djur och växter, utan av en annan nukleinsyra med namnet RNA. Mutationer i RNA-virus uppkommer när viruset kopierar sin arvs massa. Det sker med hjälp av ett enzym som med en viss frekvens inför fel i arvs massans kod, som därmed förändras. Trots att coronavirus har ett korrigerings system som rättar många av dessa fel är mutationshastigheten relativt hög, liksom den är hos många andra RNA-virus [1].

De flesta mutationer är neutrala och ändrar inte virusets biologiska egenskaper. Vissa är dock fördelaktiga för viruset genom att öka dess stabilitet, öka dess förmåga att föröka och sprida sig, eller genom att förändra viruskomponenter så att de inte känns igen av antikroppar. På så sätt kan nya varianter av viruset konkurrera ut de existerande i en dynamisk process. Vi ser redan exempel på mutationer som tycks vara fördelaktiga för virus spridning, särskilt i SARS-CoV-2-virusets så kallade spike-protein (S-protein), som viruset använder sig av för att ta sig in i värdcellen. Vissa mutationer, som N501Y, finns i flera av de nytillkomna varianterna, inklusive B.1.1.7 (först identifierad i Storbritannien), B.1.351 (först identifierad i Sydafrika) och P.1 (först identifierad i Brasilien). Virusvarianterna B.1.351 och P.1 har dessutom två andra gemensamma mutationer i spike-proteinet, liksom flera andra nya mutationer.

Arvs massan i SARS-CoV-2 kan avläsas genom så kallad genomsekvensering. Denna analys visar att den adaptiva evolutionen gynnar mutationer i S-proteinet. Några av dessa mutationer förekommer i proteinets så kallade receptor-bindande domänen (RBD). Denna domän

gör att viruset kan docka in till ett protein på den mänskliga värdcellens yta, ACE2-proteinet, som fungerar som receptor för SARS-CoV-2 [2]. N501Y-mutationen sitter i RBD och ökar styrkan i bindningen mellan S-proteinet och ACE2-receptorn [3]. Därigenom tar sig viruset lättare in i värdcellen. Det underlättar infektionen, och fler infekterade celler betyder högre virusproduktion, vilket i sin tur ökar riskerna för smittspridning. Epidemiologiska studier från Storbritannien och Sydafrika talar för att B.1.1.7- och B.1.351-varianterna, som innehåller RBD-mutationer, är ansvariga för den ökade spridningshastigheten i dessa länder [4, 5].

Den pågående snabba evolutionen av virusvarianter gör det nödvändigt att utföra storskalig sekvensering av virusgenom, följa smittspridningen med epidemiologiska studier i realtid, och dela dessa data med resten av världen. Sekvenseringsdata från olika SARS-CoV-2-varianter laddas kontinuerligt upp i offentliga databaser, framförallt Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID), som ursprungligen skapades för att påskynda delning av influensavirus-sekvenser. Från denna databas kan forskare och organisationer analysera data och tillhandahålla rapporter som beskriver hur SARS-CoV-2 utvecklas [6].

### Immunitet mot nytilkomna virusvarianter

S-proteinet och inte minst dess RBD-domän är viktiga måltavlor för kroppens antikroppssvar mot SARS-CoV-2. Många antikroppar som är riktade mot RBD binder till en yta som överlappar med den viruset använder för att docka in och binda till värdcellens receptor ACE2 [7, 8]. Antikroppar som blockerar virus-receptor-bindningen, och därmed infektionen, kallas neutraliserande antikroppar. Vissa mutationer, speciellt de som uppkommit i RBD, påverkar hur effektivt neutraliserande antikroppar binder till viruset. När smittan sprids ackumuleras mutationer i S-proteinet, och därmed ökar risken att virusvarianter uppstår som undkommer de antikroppssvar som byggts upp genom en tidigare Covid-19-infektion [9].

Covid-19-vaccinerna som nu används är baserade på just S-proteinet, och om det förändras är det alltså risk för att vaccinerna inte längre fungerar effektivt. Uppföljning av vaccinerans skyddseffekt mot olika stammar är därför ett prioriterat område. Laborrietester visar att antikropparna hos vaccinerade förmår att neutralisera virusvarianter som innehåller enstaka mutationer [10], medan varianter med flera mutationer ger minskad effekt [11]. Vissa mutationer förefaller vara särskilt kritiska. Nyligen presenterades preliminära resultat från kliniska vaccinprovningar i Sydafrika som visade på en minskad skyddseffekt i grupper infekterade med B.1.351-stammen [12]. Fortsatta analyser av detta slag är mycket angelägna.

### Folkhälsoåtgärder

Bra vacciner skyddar inte bara de vaccinerade individerna mot sjukdom, de minskar också antalet individer som kan infekteras av viruset. Eftersom virusmutationer kan uppstå i varje virusbärare, innebär ett lägre antal virusbärare att risken för nya mutationer minskar.

Den fortsatt höga smittspridningen och virusets snabba utveckling globalt understryker vikten av att så snabbt som möjligt begränsa antalet nya infektioner för att minska risken att viruset förändras ytterligare genom nya mutationer. Det är bråttom att vaccinera riskgrupperna äldre och personer med nedsatt immunförsvar, eftersom dessa individer har större risk att få allvarlig Covid-19, och därmed kan påskynda spridning av nya varianter. Vaccination av

---

en stor andel av befolkningen kommer dock att krävas för att effektivt bryta smittspridningen. Från Israel, som redan hunnit vaccinera en betydande del av sin befolkning, har lovande resultat rapporterats [13]. Det visar hur betydelsefulla vaccinationerna är.

Under tiden måste spridningen av gamla och nya virusvarianter begränsas genom fortsatta åtgärder av det slag som redan har visat sig vara effektiva: social distansering, ansiktsmasker, reserestriktioner, karantän och kontaktpårning [14]. För att möta hotet av varianter som är mer smittsamma och/eller inte påverkas av tidigare immunitet måste dessa åtgärder fortsätta och, när så är nödvändigt, utökas. Bevakningen av nytillkomna oroväckande mutationer och varianter bör i högsta möjliga mån ske i realtid. Den nationella kapaciteten och infrastrukturen för sekvensering och analys av virusgenom måste utökas, så att nya varianter upptäcks snabbt. Ju tidigare sådana varianter upptäcks, desto snabbare kan vaccinerna anpassas till dem. Globalt samarbete och öppen delning av information är essentiellt.

### Framtida beredskap

SARS-CoV-2 har orsakat en av de allvarligaste kriserna för folkhälsan under detta århundrade. Jordens höga befolkningstäthet och det utbredda internationella resandet gör att risken för epidemier och pandemier har ökat avsevärt under de senaste årtiondena. Därför behöver alla länder ha en effektiv beredskap för pandemier med möjlighet att snabbt mobilisera omfattande och välkoordinerade åtgärder. För Sverige liksom för andra länder behövs dessutom ett starkt vetenskapligt engagemang med långsiktiga satsningar på virologi, immunologi, epidemiologi och klinisk forskning för att säkra att regering och myndigheter har tillgång till vetenskaplig expertis på högsta nivå. Den vetenskapliga och tekniska expertisen måste bibehållas och kontinuerligt utvecklas för att snabbt kunna mobiliseras i skarpa lägen.

### Referenser

1. Zhao, Z., et al., *Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications*. BMC Evol Biol, 2004. **4**: p. 21.
2. Lan, J., et al., *Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor*. Nature, 2020. **581**(7807): p. 215-220.
3. Starr, T.N., et al., *Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding*. Cell, 2020. **182**(5): p. 1295-1310 e20.
4. Tegally, H.e.a., *Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.21.20248640v1>, 2020.
5. Volz, E.e.a., *Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.30.20249034v2>, 2021.
6. Kontinuerligt uppdaterade översikter om SARS-CoV-2-mutationer och varianter kan hittas på <https://cov-lineages.org>, <https://nextstrain.org/sars-cov-2/>, eller i rapporter som: [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-new-SARS-CoV-2-variants-EU-EEA-first-update.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-new-SARS-CoV-2-variants-EU-EEA-first-update.pdf) eller: [https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2021/01/Report-2\\_COG-UK\\_SARS-CoV-2-Mutations.pdf](https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2021/01/Report-2_COG-UK_SARS-CoV-2-Mutations.pdf)
7. Barnes, C.O., et al., *SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies*. Nature, 2020. **588**(7839): p. 682-687.

8. Yuan, M., et al., *Recognition of the SARS-CoV-2 receptor binding domain by neutralizing antibodies*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020.
9. Andreano, S., *SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.28.424451v1>, 2020.
10. Xie, X., *Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.425740v1>, 2021.
11. Wu, K.e.a., *mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>, 2021.
12. [novavax.com](https://www.novavax.com) och [jnj.com](https://www.jnj.com)
13. Chodick, G., *The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.27.21250612v1>, 2021.
14. Grubaugh, N. and e. al., *Public health actions to control new SARS-CoV-2 variants*. *Cell*, 2021.

*Detta dokument har producerats av expertgruppen om Covid-19 som tillhör Kungl. Vetenskapsakademien. Det speglar expertgruppens uppfattning och skall inte ses som ett uttalande eller ställningstagande av Kungl. Vetenskapsakademien.*

---