ALTERNATOR
Misliti znanost.

Štetje ovinkov do endemičnosti

24. 2. 2022

Number: 08/2022

Author:

- Arne Praznik



Novodobni Hamlet, računalniška obdelava: Katja Bidovec

Letos mineva 140 let od smrti Charlesa Darwina, čigar teorija evolucije je zmožna pojasniti delovanje živih sistemov na različnih ravneh, od najnižjih do najbolj zapletenih – in prav v tem je njena lepota. Darwinova teorija evolucije je v svojem bistvu tudi zelo preprosta, saj temelji na natanko treh korakih: prvič, določena biološka lastnost se lahko deduje; drugič, ta lastnost se lahko med generacijami spreminja; tretjič, nekatere izmed teh spremenjenih lastnosti lahko izboljšajo t. i. fitnes oziroma reproduktivno uspešnost organizmov, zaradi česar se bo ta lastnost v povprečju hitreje širila v populaciji in postopoma prevladala nad drugimi. Eleganca teorije se kaže v tem, da je zmožna pojasniti delovanje živih sistemov na različnih ravneh, od najnižjih, molekularnih in genetskih ravni, do bolj konvencionalno razumljene evolucije razvoja novih vrst in nadalje vzpostavitve večjih, medvrstnih ekosistemov.

A če je razmeroma preprosto razumeti osnovne korake evolucije, je mnogo težje pokazati, kako deluje evolucija pri razvoju konkretnih lastnosti. Tako je delno zaradi množice različnih pristopov, s katerimi lahko evolucija poveča reproduktivno uspešnost organizma. Poglejmo si primer: nekatere živali v sušnem obdobju migrirajo na druga območja, kjer je večja zaloga hrane, medtem ko se druge vrste prilagodijo tako, da začnejo v tem obdobju izkoriščati druge prehranske vire energije. Obe prilagoditvi sta v tem primeru odziv na selekcijski pritisk »omejen dostop do hrane v določenem letnem obdobju« in pomenita preživetveno prednost pred osebki, ki te lastnosti nimajo. A v hipotetičnem scenariju, v katerem bi se ti lastnosti pojavili približno hkrati v evolucijski zgodovini, hipotetične raziskovalke in raziskovalci pa ne bi dobro poznali drugih selekcijskih pritiskov, bi bilo izredno težko predvideti, katera od obeh lastnosti prinaša osebku večjo prednost in, posledično, katera lastnost bo prevladala v populaciji.

Druga pomembna težava so obogatitve določenih genetskih sprememb v populaciji, ki se pojavijo naključno in jih je težko

ločiti od resničnih prilagoditev organizma na selekcijski pritisk. Kot primer si lahko predstavljamo vrsto, pri kateri je neki nepredvidljiv dogodek, na primer požar, povzročil smrt 80 % osebkov, 20 % pa je bilo zunaj dosega požara. Med preživelimi osebki je bila po naključju pogosteje kot v celotni populaciji prisotna določena lastnost, ki sicer ni pomenila evolucijske prednosti, a je zaradi smrti preostalih osebkov naenkrat postala prevladujoča. Ko bi genetiki prihodnosti raziskovali evolucijsko zgodovino te vrste in ne bi vedeli za omenjeni požar (ali v zgodovini evolucije mnoge druge, manj dramatične, a vseeno vplivne dogodke), bi sicer odkrili obogatitev lastnosti, vendar ne bi mogli zagotovo določiti, ali se je lastnost razvila zaradi selekcije ali naključnega genetskega zdrsa.

Tretja zelo pomembna težava pri razvozlavanju poteka evolucije pa je vpetost posameznih bioloških lastnosti v kompleksno mrežo medsebojnih odvisnosti z drugimi lastnostmi, organizmi in okoljem. Nobena biološka lastnost namreč ni povsem izolirana od drugih in spremembe v raziskani lastnosti pogosto vplivajo tudi na številne druge. Ta povezanost se lahko kaže na različnih ravneh – od medsebojnega vplivanja bioloških molekul, izražanja lastnosti šele ob prisotnosti neke druge lastnosti, do specifičnega obnašanja osebkov v skupnostih in številnih drugih primerih. Zaradi kompleksnosti teh interakcij je potek evolucije določene vrste izredno nepredvidljiv in zato težko napovedljiv (https://doi.org/10.1038/514161a) . Šele z razvojem tehnologije za sekvenciranje celotnih genomov in drugih tako imenovanih *-omik* (angl. *-omics*) so raziskovalci in raziskovalke lahko začeli raziskovati evolucijo na sistemski ravni – torej ravni, ki obsega celoten organizem. A kljub tej zmožnosti je zaradi kompleksnosti že prej omenjenih prepletov interakcij med lastnostmi, organizmi in okoljem ter ogromne količine spremenljivk iz množice podatkov težko izpeljati zanesljive zaključke.

Težavnost predvidevanja trendov

Ta razmeroma dolg uvod je namenjen temu, da prikažemo, kako je raziskovanje evolucije tudi osnovnih lastnosti pogosto težko, tako z vidika določanja evolucijske zgodovine vrste (zaradi omejenih podatkov o preteklosti vrste) kot tudi z vidika predvidevanja, kako bo evolucija potekala. To lahko vidimo že pri raziskovanju evolucije razmeroma enostavnih bioloških sistemov – virusov.

Dobri dve leti po začetku epidemije covida-19 se poraja pereče vprašanje, kako poteka evolucija virusa, še posebej glede napovedovanja sprememb v njegovi prenosljivosti in virulenci (za namene te razprave bo virulenca opredeljena z bolj splošnim pomenom, in sicer kot škoda, ki jo virus povzroči okuženemu). Odkritje nove različice omikron je presenetilo marsikaterega raziskovalca in raziskovalko, zlasti zaradi večje prenosljivosti v primerjavi z vsemi ostalimi znanimi različicami. Pojav te različice kaže, da ima virus še dovolj evolucijskega prostora za znatno povečanje prenosljivosti, za katero smo do nedavnega mislili, da se je približala svojemu vrhu. Hkrati pa je pojav različice za marsikoga pomenil prvi korak (od do zdaj že mnogih prvih korakov) k prehodu virusa v endemično stanje in koncu pandemije. Omikron namreč povzroča v primerjavi z različico delta v povprečju blažji potek bolezni. Nekateri so v tem videli potek evolucije virusa, kot ga opisuje tako imenovani zakon zmanjšanja virulence, ki ga je konec 19. stoletja postavil ameriški epidemiolog in bakteriolog Theobald Smith (https://www.jstor.org/stable/43831447) . Ta pravi, da se v odnosu patogen – gostitelj patogen postopoma razvija k zmanjšani virulenci, dokler ne povzroča le še blagih simptomov ali pa se celo približa simbiozi. Podlaga za takšno sklepanje je ideja, da za patogene (v našem primeru viruse) ni evolucijsko ugodno, da pretirano škodujejo gostitelju, saj z razvojem bolezni zmanjšajo možnost prenosa na novega gostitelja. A žal ta zastarela predstava koevolucije gostitelja in patogena v realnosti pogosto ne drži, zlasti zaradi mnogo bolj kompleksnih povezav med lastnostmi organizma in njegovo reproduktivno uspešnostjo.

Kot približek reproduktivne uspešnosti virusov se pogosto meri tako imenovano replikacijsko število R, ki ga lahko grobo opredelimo kot povprečno število novih okužb, ki jih povzroči ena okužena oseba. Njegova vrednost je odvisna od razmerja dejavnikov, ki ga zvišujejo (prenosljivost, izogib imunskemu odzivu, dostopnost novih gostiteljev, dolžina in mesto okužbe idr.) ali znižujejo (smrtnost, prilagojenost gostiteljevega imunskega sistema, uvedba različnih družbenih ukrepov proti širjenju virusa idr.). Evolucija lahko učinkuje na več dejavnikov hkrati, obenem pa različni dejavniki ne vplivajo enako na reproduktivno uspešnost virusa, zato se znižanje R, kot posledica spremembe enega dejavnika, lahko razmeroma preprosto nazaj zviša z drugim dejavnikom. Problem pa postane še bolj kompleksen, saj pri evoluciji patogenov v prvi vrsti ni takoj očitno, da bi bila povišana virulenca nujno evolucijska ovira virusu. To morda velja za visoko smrtne bolezni, kot sta bolezni po okužbi z virusom SARS ali MERS (pri omenjenih virusih je prav tako visoka smrtnost med mlajšimi osebami). A pri mnogo manj smrtnem covidu-19 je prav tako mogoče, da bi evolucijski razvoj lahko vodil v povišanje smrtnosti virusa za še nekaj odstotnih točk, preden bi vpliv smrtnosti začel ovirati razmnoževalno sposobnost virusa.

Druga večja pomanjkljivost teorije o postopnem zmanjšanju virulence SARS-CoV-2 je, da se velik delež prenosov zgodi še pred pojavom simptomov bolezni covid-19 ali nekaj dni po njem, medtem ko se hujši potek bolezni večinoma razvije kasneje. Okužena oseba bi v tem primeru kljub povišani virulenci in smrtnosti virusa lahko uspešno prenašala virus na nove gostitelje, saj bi se ji stanje poslabšalo šele, ko bi bila prenosljivost virusa že zmanjšana. In tretjič, zmanjšanje virulence, zlasti pri visoko nalezljivih boleznih, se pogosto ne zgodi zaradi zmanjšanja virulence samega virusa, temveč zaradi predhodnega srečanja populacije z drugo, a podobno različico istega virusa. To srečanje v obliki predhodne okužbe ali cepljenja okrepi pripravljenost imunskega sistema na ponovno soočenje s podobnim patogenom in posledično izboljša zdravstveni izid ob ponovni okužbi. To pomeni, da se virusu ni toliko zmanjšala virulenca, kot se je naš imunski odziv bolje prilagodil na to, da nevtralizira in onesposobi virus SARS-CoV-2.

V kontekstu evolucije patogen – gostitelj takšna prilagoditev gostitelja pomeni nov selekcijski pritisk na virus, zaradi česar bo imel evolucijsko prednost, če se bo uspel izogniti imunskemu odzivu. Prav to se je zgodilo pri različici omikron, ki ima

poleg povečane prenosljivosti tudi zmožnost, da se delno izogne naši pridobljeni imunosti po cepljenju ali predhodnem okuženju z drugimi različicami. Podobno prilagajanje lahko opazimo tudi pri drugih človeških koronavirusih. Sev koronavirusa 229E še vedno povzroča občasne valove sezonskega prehlada, tudi pri ljudeh, ki so prehlad že večkrat preboleli. Raziskovalce in raziskovalke (https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009453) je zanimalo, ali je ta zmožnost ponovnega okuževanja posledica upada imunosti ali pa razvoja virusa, ki je privedel do izogiba pridobljeni imunosti. Analiza krvi iz osemdesetih let 20. stoletja je pokazala, da so protitelesa iz vzorcev lahko nevtralizirala različico 229E iz osemdesetih let, slabše pa različice iz devetdesetih in še slabše različice po letu 2000. Uspešne so bile torej tiste mutacije virusa, ki so mu omogočile, da se je izognil pridobljenemu imunskemu odzivu.

Podobna usoda bo morda doletela SARS-CoV-2, katerega evolucija bo potekala v smer izogibanja že pridobljenemu imunskemu odzivu. Koliko možnosti bo virus imel za tak razvoj, bo močno odvisno od njegove sposobnosti razmnoževanja (naj spomnimo – bolj ko se virus množi, več se razvije mutacij, ki privedejo do izogibanja imunosti; zato je cepljenje pomembno tudi za zaviranje razvoja novih različic, saj tudi če ne izniči poteka bolezni, zmanjša število virusov v telesu in s tem pojav novih mutacij) ter inherentnih omejitev v zgradbi virusa, zaradi katerih bodo spremembe ene lastnosti lahko omejile ali poslabšale funkcije drugih.

Preplet fenotipov in evolucijske prtljage

Če smo omenili selekcijski pritisk na virus SARS-CoV-2, da se ta izogne pridobljeni imunosti, se lahko virus poskuša prilagoditi pritisku s spremembami več bioloških molekul, ki ga sestavljajo v danem trenutku. En način je tolikšna sprememba proteinov, da jih naš imunski sistem težje prepozna. To se je na primer zgodilo z različico omikron, pri kateri so raziskave (https://doi.org/10.1038/s41591-022-01705-6) pokazale, da jo protitelesa proti drugim različicam slabše nevtralizirajo. S takšno spremembo se virus delno izogne naši pridobljeni imunosti in si zviša reproduktivno uspešnost v primerjavi z različicami brez teh sprememb.

A izogib imunskemu odzivu ni edini način, kako si virus lahko poveča reproduktivno uspešnost. Kot že omenjeno, se je različica omikron prilagodila tako, da okuži celice zgornjih namesto spodnjih dihal. Ta sprememba v lokaciji okužbe ima več posledic. Virus se lažje širi na nove gostitelje, saj je bližje ustnemu žrelu, zaradi česar se pri kašljanju več virusa prenese v okolico. Z zdravstvenega vidika okužba zgornjih dihal povzroča lažje poškodbe dihalnih organov kot okužba spodnjih dihal, zaradi česar je izid za bolnike, okužene z različico omikron, v povprečju boljši. Številne raziskave, ki poskušajo razložiti spremembe v delovanju virusa zaradi spremenjenega genotipa, trenutno še potekajo. Nekatere raziskave (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981044/) na primer pripisujejo zmanjšano virulenco omikrona bolj lokalizirani okužbi in drugačni vrsti aktiviranih protiteles v zgornjih dihalih, zaradi česar se šibkeje aktivira avtoimuni odziv, ki pogosto poškoduje lastno tkivo in povzroči slabše klinične izide.

Mehanizem, zaradi katerega omikron povzroča blažji potek bolezni, še ni natančno pojasnjen. Tu želimo poudariti, da je zaradi takšne povezanosti različnih lastnosti, ko sprememba ene lastnosti (spremenjena lokacija okužbe) potegne za sabo druge lastnosti virusa (boljši zdravstveni izid, manjši vnetni odziv itd.), raziskovanje evolucije izredno kompleksno in težko napovedljivo. V našem primeru se je ta sprememba fenotipa različice omikron, z vidika smrtnosti virusa, pokazala kot za nas ugodna sprememba. Ključno pa je, da razumemo, da to zmanjšanje ni posledica inherentne prilagoditve virusa v manj virulentno različico, temveč je zmanjšana virulenca zgolj naključna evolucijska prtljaga druge fenotipske lastnosti, v tem primeru prilagoditve na okuževanje drugih tarčnih celic. Pri različici omikron zmanjšanje virulence ni negativno vplivalo na reproduktivno uspešnost, vendar bi se lahko zgodilo tudi to. Zato zmanjšanja virulence ne smemo videti kot inherentne težnje virusa, če se ne želimo ušteti ob projiciranju naših želja za prihodnost epidemije na njegovo evolucijo. Kot je bilo v tem prispevku že večkrat nakazano, evolucija ni enosmerna pot, na kateri je vsak korak bližje končnemu cilju (tega v resnici sploh ni). Kot vemo iz številnih drugih primerov, se lahko virulenca virusa tako zviša kot zniža.

Strukturni kompromisi in evolucijska ozka grla

Februarja 2021 je bil v reviji *Science* objavljen članek (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436525/) raziskovalcev Jennie S. Lavine in sodelavcev, v katerem so predstavili model širjenja virusa z nizko (SARS-CoV-2) in visoko (SARS, MERS) virulenco. Pri tem so privzeli domnevo, da imunost, pridobljena s prebolelostjo covida-19 ali cepljenjem, postopoma upade, a ne izgine popolnoma (kar v primeru okužb z virusom SARS-CoV-2 potrjujejo tudi raziskave in vivo). Ob trenutnem poteku širjenja bo večina ljudi skoraj zagotovo v življenju v stiku z virusom SARS-CoV-2 (prek prebolelosti ali prek cepljenja), kar jim bo zagotovilo vsaj delno zaščito pred ponovno okužbo tudi v nadaljnjem življenju. To ne velja za visoko virulentna virusa SARS in MERS, ki povzročata visoko smrtnost tudi med mladimi. Zaradi nizke smrtnosti zaradi bolezni covid-19 med mladimi in pridobljene zaščite bo virusu virulenca najverjetneje upadala do nizke vrednosti. Tako vsaj predvideva postavljeni model. Česar avtorji raziskave niso upoštevali, je prav evolucija virusa (ki jo je v praksi izredno težko modelirati tako, da bi dobili relevantne ocene za realno spreminjanje virusa) in kako ta lahko zavira zmanjšanje njegove virulence. Trenutne raziskave (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2119912) kažejo, da se različica omikron ne more povsem izogniti pridobljeni imunosti po cepljenju ali prebolelosti, zato je potek bolezni ob ponovnem srečanju z virusom blažji. Evolucija namreč vedno uporabi material, ki je na voljo, zaradi česar bodo nove različice do neke mere vedno podobne svojim izvornim sevom.

V angleščini obstaja izraz »*jerry rigging*«, ki poimenuje vsa popravila z materiali, ki so nam trenutno pri roki. Če je, na primer, v stropu manjša razpoka, skozi katero teče voda, na voljo pa imamo samo paket žvečilnih gumijev, bomo skušali vsaj začasno zakrpati luknjo s prežvečenim žvečilnim gumijem. Takšna rešitev ni idealna, vendar je v tistem trenutku

dovolj dobra, če si ne moremo pomagati z drugimi predmeti in če želimo ustaviti kapljanje vode v stanovanje. Koncept »jerry rigging« je izvrstna prispodoba evolucijskega procesa – ta namreč nikoli ne uporablja idealnih rešitev za dane probleme, saj je vedno omejena z določenimi materiali, ki jih ima na voljo (pri evoluciji so ti materiali biološke molekule, ki gradijo organizem). Ker evolucija ne more razviti nove lastnosti *ex nihilo*, mora za to sklepati tako imenovane kompromise med različnimi lastnostmi. Tako na primer določena mutacija v koničastem proteinu (s katerim se virus pritrdi na našo celico in vstopi vanjo) pomaga virusu, da se izogne imunskemu sistemu, vendar se pri tem spremeni celotna zgradba proteina tako, da se ta slabše pritrjuje na površino naših celic in jih posledično težje okuži. Takšni evolucijski kompromisi, pri katerih izboljšava ene lastnosti povzroči poslabšanje druge, so inherentna ovira neomejenemu prilagajanju organizmov na nove razmere (https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004387) . Obstaja torej določena meja v spreminjanju virusa, ki jo bo evolucija težko presegla. Kako oddaljeni smo od te meje, je težko napovedati, vendar lahko upamo, da bo evolucijska meja, ki jo predstavlja naš pridobljeni imunski odziv, po določenem številu soočenj z različicami SARS-CoV-2 tako velika, da bo imel virus močno omejen evolucijski prostor, v katerem se še lahko spreminja, ne da bi to negativno vplivalo na njegovo reproduktivno uspešnost. Žal preskok virusa na številne druge živalske vrste pomeni, da se bo tudi ob umiritvi pandemije pri ljudeh najverjetneje ohranil naravni rezervoar, v katerem bo imel virus prostor za raziskovanje novega evolucijskega terena, preden bo morda nekoč v prihodnosti, ko se bo spremenila njegova virulenca, spet preskočil na ljudi.

Napovedovanje konca epidemije je tako izredno kočljivo, saj marsikatera lastnost evolucije virusa SARS-CoV-2 še ni znana in nas lahko v prihodnosti preseneti. Vsi upamo, da se bo število okužb po valu omikrona zmanjšalo, toda vprašanje je, ali je na obzorju nova različica, ki bo znova zaobšla naš imunski sistem in povzročila nove valove okužb. Trenutni podatki (https://doi.org/10.1101/2021.12.28.21268481%20) kažejo, da se zaščita po prebolelosti in cepljenju do določene stopnje ohrani tudi pri omikronu, zato lahko upamo, da bomo na naslednjo različico že bolje pripravljeni. Nikakor pa ne moremo vedeti, kako dolga je še pot do endemičnosti (https://doi.org/10.1038/s41577-022-00678-4) – ki v epidemiologiji prav tako ne označuje neškodljivosti (https://doi.org/10.1038/d41586-022-00155-x) , temveč statičnost primerov, kar pomeni, da se število novih primerov niti ne zvišuje niti ne pada – malarija in tuberkuloza sta denimo prav tako endemični bolezni. Prav tako ne moremo vedeti, koliko škode lahko na poti do endemičnosti povzroči virus – to bomo najverjetneje vedeli šele, ko bomo do tja dospeli.

https://www.alternator.science/en/long/stetje-ovinkov-do-endemicnosti/