

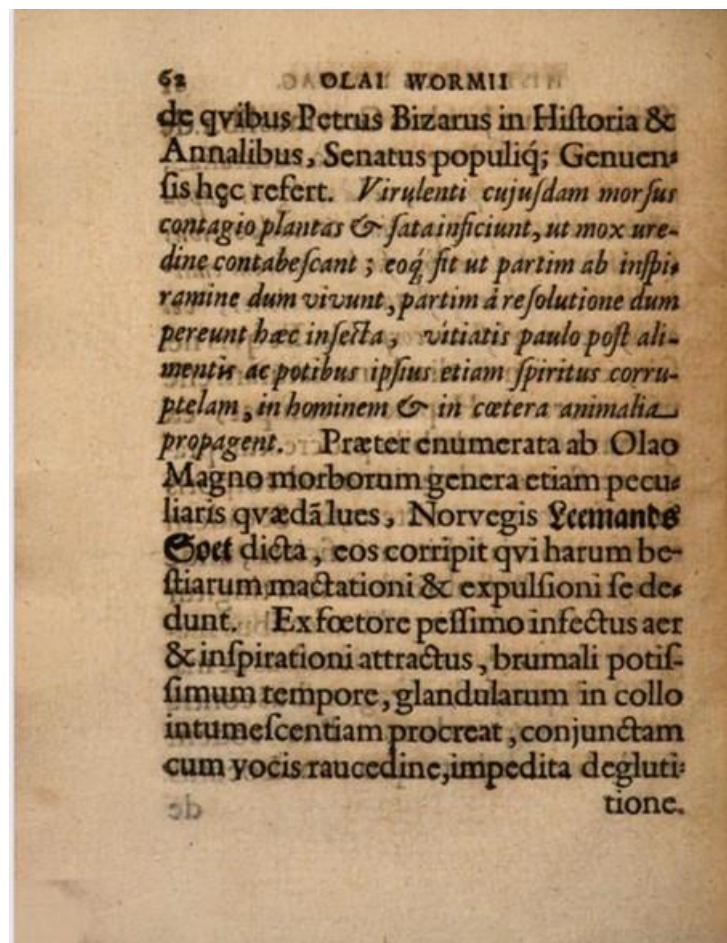
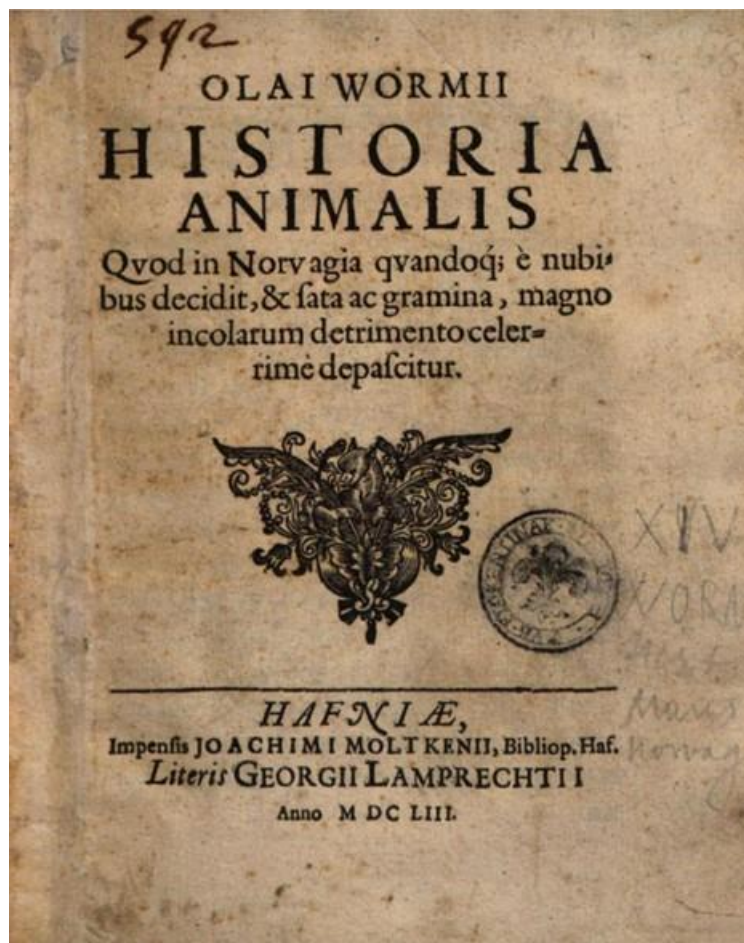
Zoonoser



Et evolusjonsbiologisk perspektiv

Georg Kapperud

«Leemands Soet» - Tularemi





Smittsomme sykdommer

fra mat, vann og dyr

Tilbakeblikk og utfordringer

Georg Kapperud



Et kulturhistorisk perspektiv:

- En rekke kulturhistoriske endringer var drivkraften bak infeksjonenes utvikling, og bidro til at nye sykdommer oppsto
- Smitte mellom mennesker og dyr har spilt en avgjørende rolle
- De alvorligste, klassiske zoonosene er utryddet i Norge
- Men, vi har fått fremvekst av en rekke moderne zoonoser

Zoonoser

Et evolusjonsbiologisk perspektiv

Georg Kapperud



Et evolusjonsbiologisk perspektiv:

- Hvilke biologiske prosesser er det som styrer utviklingen av zoonoser og andre smittsomme sykdommer?
- Hvordan er de blitt slik vi observerer dem i dag?
- Evolusjon er nøkkelen til å forstå denne prosessen



Innhold



- 1 Innledning: Hva er zoonoser?
- 2 Evolusjon – smittestoff og vertsdyr under forandring
- 3 Fra destruktiv konfrontasjon til stabil likevekt - ESS
- 4 Artsgrensene krysses
- 5 Zoonoser i Norge – forekomst og betydning
- 6 Hva vil fremtiden bringe? Konklusjon og epilog

Hva er zoonoser?

Sykdommer som smitter fra andre virveldyr til mennesker

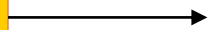
(men ikke alltid omvendt – vi kan være en blindvei)

Direkte ved kontakt



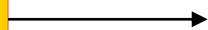
Kontakt med dyrene,
deres avføring, urin eller sekreter

Indirekte via vehikler



Matvarer, andre dyreprodukter,
gjenstander og vann

Indirekte via vektorer

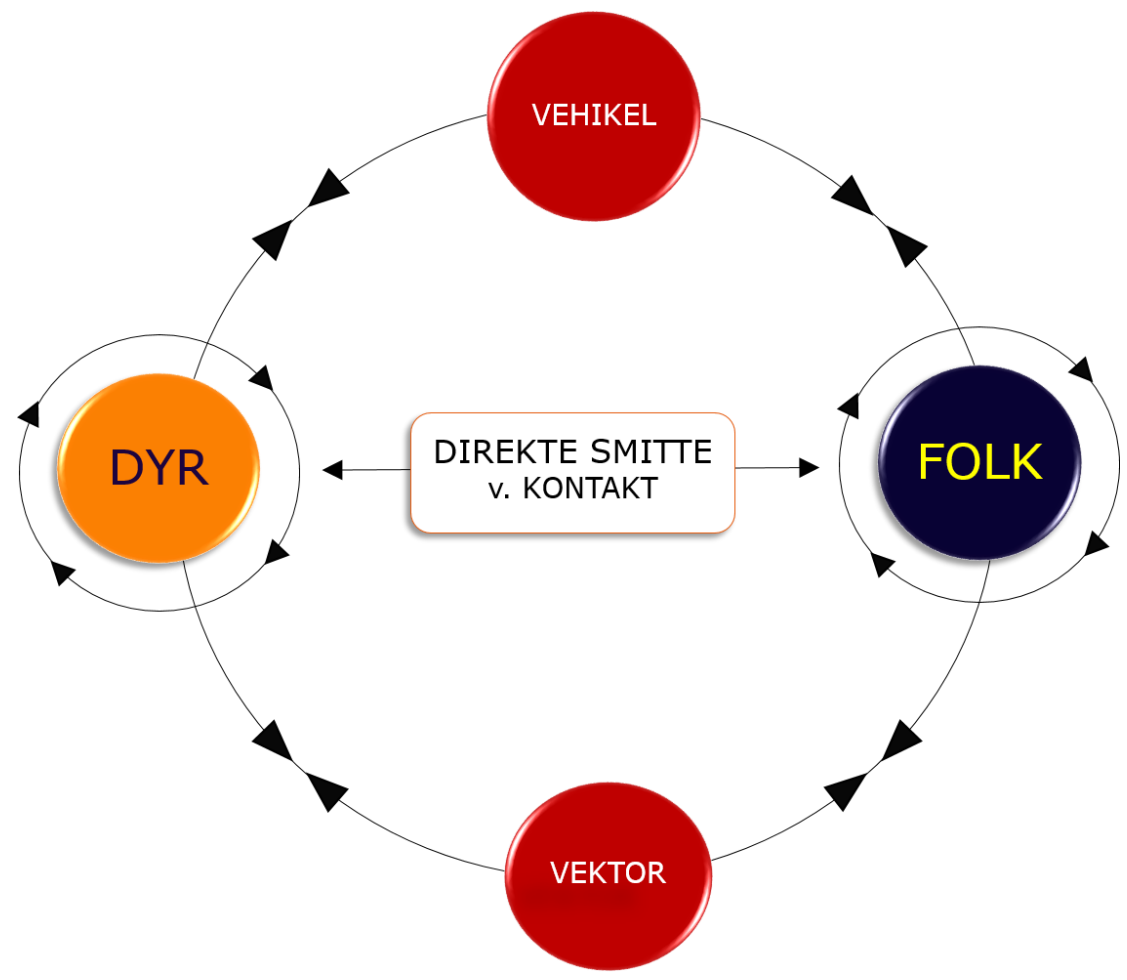


Levende insekter og flått

Mange zoonoser kan smitte på flere måter. Ikke alle zoonoser gir sykdom hos dyr, men dyrene kan være friske smittespredere



INDIREKTE SMITTE
v. MAT, VANN, MILJØ



INDIREKTE SMITTE
v. VEKTORER

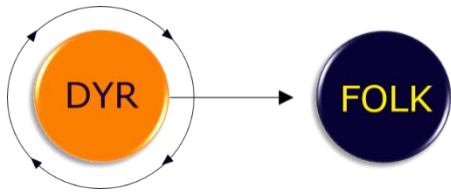
Smitteveier

Mange zoonoser kan smitte på flere måter, mens andre har bare én smittevei

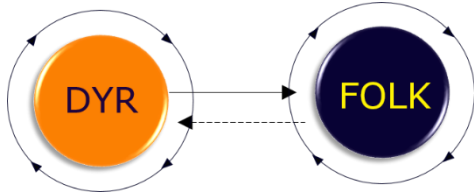
Noen smitter aldri mellom folk, og sjelden eller aldri fra folk til dyr – vi kan være en blindvei - smittekjeden brytes



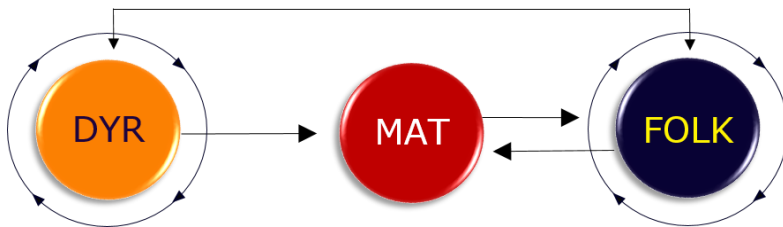
Eksempler på zoonoser vs. mat- og vannbårne sykdommer (vektorer er markert med (V))



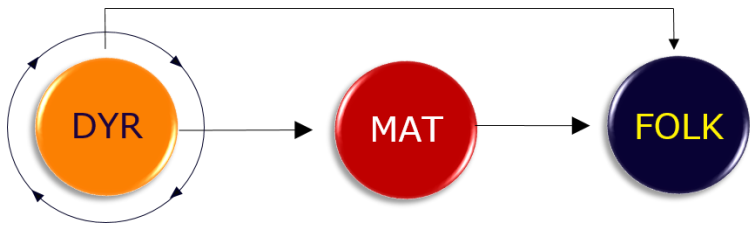
Sirkulerer bare blant dyr – mennesket er en blindvei
Smitter fra dyr til folk men ikke mellom folk – Rabies, Borreliose (V)



Sirkulerer både blant dyr og folk
Smitter fra dyr til folk og mellom folk – Ebola, Sovesyke (V) Pest (V)

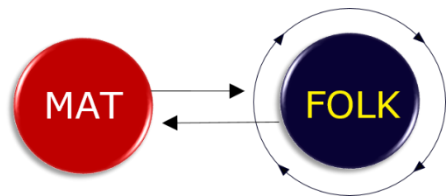


Sirkulerer både blant dyr og folk – kan smitte direkte fra dyr
Indirekte smitte fra mat og vann - Salmonellose EHEC



Sirkulerer bare blant dyr – kan smitte direkte fra dyr
Indirekte smitte fra mat eller vann – smitter ikke mellom folk
Toksoplasmose – Tularemi (V) (vi er en blindvei)

ALLE VÅRE
SMITTSOMME SYKDOMMER
HAR ANTAGELIG SIN
OPPRINNELSE BLANT DYR



Human-spesifikke agens – smitter mellom folk
Indirekte smitte fra mat eller vann – ikke zoonoser
Kolera Tyfoidfieber



Flere typer zoonoser

Zoonoser og andre smittsomme sykdommer deles inn slik:

Infeksjonssykdommer



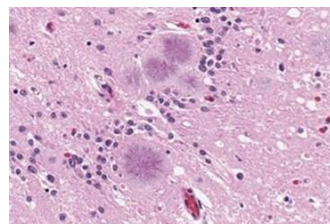
Forårsaket av mikrober:
Bakterier, virus, encellede parasitter, sopp

Marksykdommer (infestasjoner)



Forårsaket av flercellede parasitter:
Rundmark, bendelmark og ikter

Prionsykdommer



Forårsaket av prioner – aggregater av feilfoldete prionproteiner (f.eks. BSE kugalskap)

Mikrober, parasitter og prioner kalles «smittestoff» eller «agens»



Interaksjoner

Zoonotiske agens interagerer med minst to virveldyrarter - av og til også med vektorer

Mennesket er sjelden den foretrukne verten – vi kan være blindvei

Parasittisme	+ - →	Agens gir sykdom hos minst én vert Graden av sykdom varierer - innen og mellom vertsartene
Kommensalisme	+ 0 →	Agens overlever, formeres og spres fra verten - som selv er uaffisert (frisk bærer)
Mutualisme	+ + →	Begge parter har fordel. Agens er ikke lenger en sykdom for denne verten
Nøytralisme	0 0 →	Populasjonene affiserer ikke hverandre

Selv om en zoonose gir sykdom hos mennesket, kan den være ufarlig for andre dyr.
Interaksjonen er ikke alltid evolusjonært stabil – den kan forandres over tid

Videoene er laget og lest av:

Georg Kapperud

Bilder:

Etter lisens fra Shutterstock og Colourbox

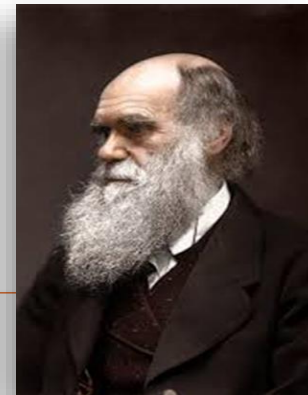
Evolution



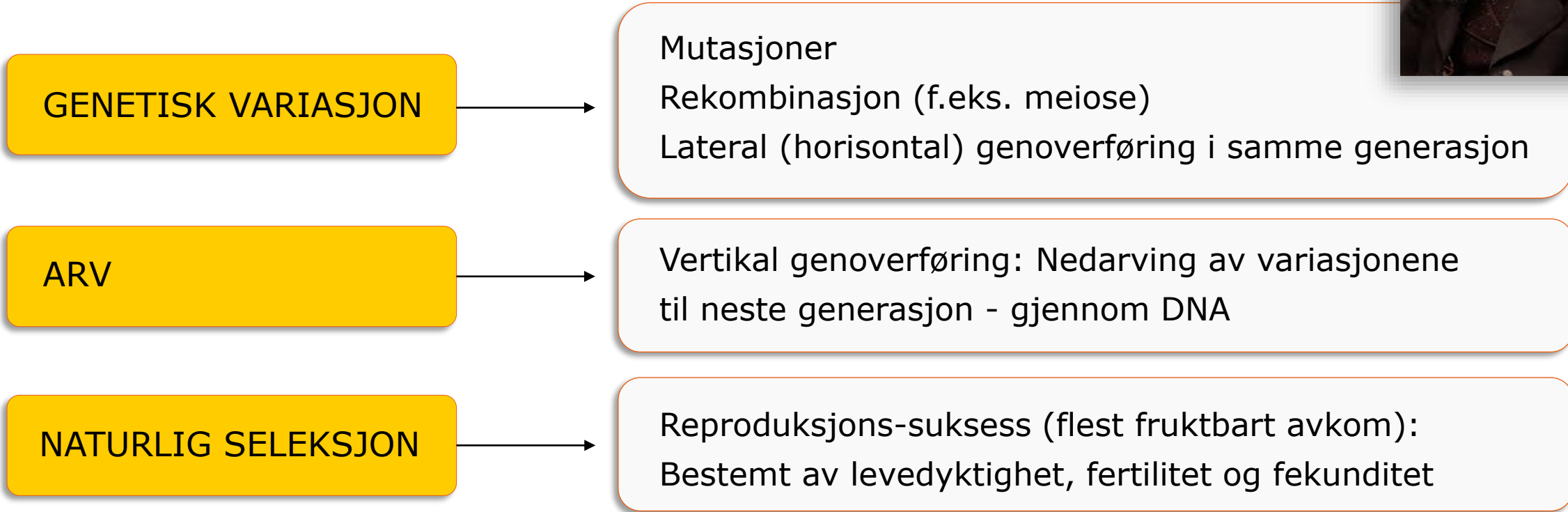
Smittestoff og vertsdyr under utvikling



Hva er evolusjon?



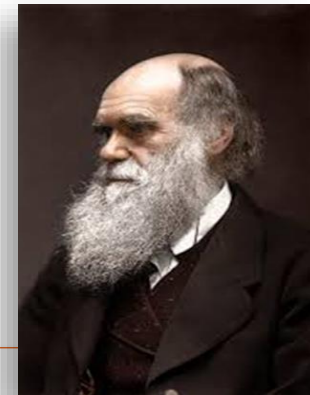
Evolusjon består av tre trinn:



Gener som gir bærerene økt antall fruktbare avkom, vil anrikes i populasjonen



En kumulativ prosess



Evolusjon kan karakteriseres ved:

HVOR RASKT



Generasjonstiden
Styrken på seleksjonspresset – gjelder det liv eller død? Eller bare *litt* økt suksess?

HVILKEN RETNING



Tilgjengelige genetiske variasjoner
Retningen på seleksjonspresset
En rekke begrensninger og kompromisser

Evolusjonen består av en gradvis akkumulering av små forandringer som hver gir litt økt reproduksjonssuksess



Indre faktorer



Faktorer i genomet og cellen som påvirker evolusjonen:

Genetisk variasjon

Hvilke mutasjoner og alleler er tilgjengelig for seleksjon?
Evolusjonen favoriserer de genene som gir størst reproduksjonssuksess akkurat nå (ikke i fremtiden)

Andre gener

Alle gener deltar i et kooperativt team:
The co-adapted genotype
Bidrar det nye genet til teamets samlede suksess?

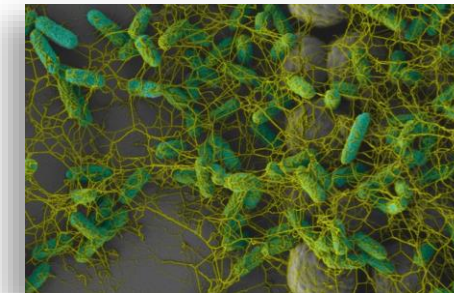
Bio-økonomi

Hva koster adaptasjonen i bakterie-cellebudsjett?
Hvert ekstra gen øker replikasjonstiden, reduserer reproduksjonsraten og krever ekstra nukleotider, aminosyrer og ATP

Er nytten større enn utgiftene i form av ATP, stoff og redusert reproduksjonsrate?



Ytre faktorer



Faktorer i det ytre miljøet som påvirker evolusjonen:

Det abiotiske miljø



Kjemiske, edafiske og klimatiske faktorer i jord, vann, mat, overflater, tarm, hud, slimhinner osv.

Det biotiske miljø



Andre mikrober og dyr: Konkurrenter, samarbeidspartnere, biofilm/mikrobiom, predatorer, parasitter, bakteriofager, patogener etc.

Vertsdyr og vektorer



Smittestoffenes nisje som patogener, eller som kommensaler, i vertsdyr og vektorer. Interaksjonen varierer

Smittestoffets tilpasninger til miljø, ulike vertsdyr og vektorer kan være antagonistisk
Dermed oppstår et evolusjonært kompromiss mellom motstridende krefter



Historiske begrensninger



Evolusjonen går ikke tilbake og ombestemmer seg



Hvorfor har ikke
hvalen gjeller?



Hvorfor har ikke
flaggermusen fjær?



Hvorfor smitter ikke rabies
gjennom luft eller mat?

Når evolusjonen tatt en spesiell retning, kan dette blokkere utvikling i alternative retninger – fordi forandringer vil kreve dramatiske embryologiske, anatomiske, fysiologiske og epigenetiske omveltninger



To ulike reproduksjonsstrategier

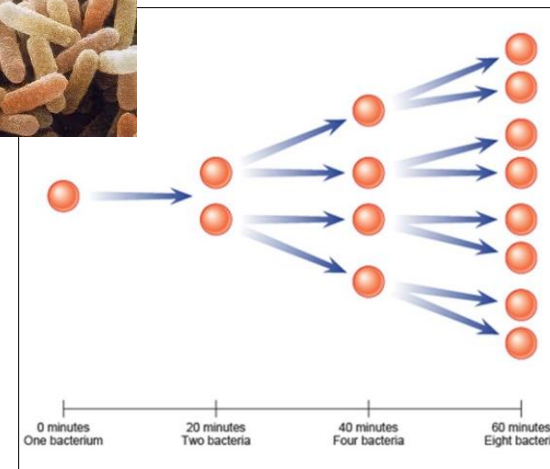
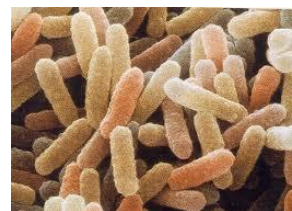
Smittestoffene har et evolusjonært forsprang – Meget rask evolusjon

Mennesker



- Lang generasjonstid (flere tiår)
- Få barn
- God start i livet

Bakterier



- Kort generasjonstid (minutter)
- Milliarder av forskjellige "barn"
- Bare noen få klarer seg

Evolusjon under en epidemi



Agens: Svært kort generasjonstid

I løpet av den korte tiden en epidemi varer kan bakterier og virus gjennomgå drastiske forandringer: Nye varianter med høyere eller lavere virulens, økt evne til å overleve og spres, eller resistens mot antibiotika.

Folk: Lang generasjonstid

Det vil ta lang tid før en sykdom eventuelt kan føre til forandringer i vår gen-pool, slik at populasjonen som helhet får mer *arvelig* motstand.

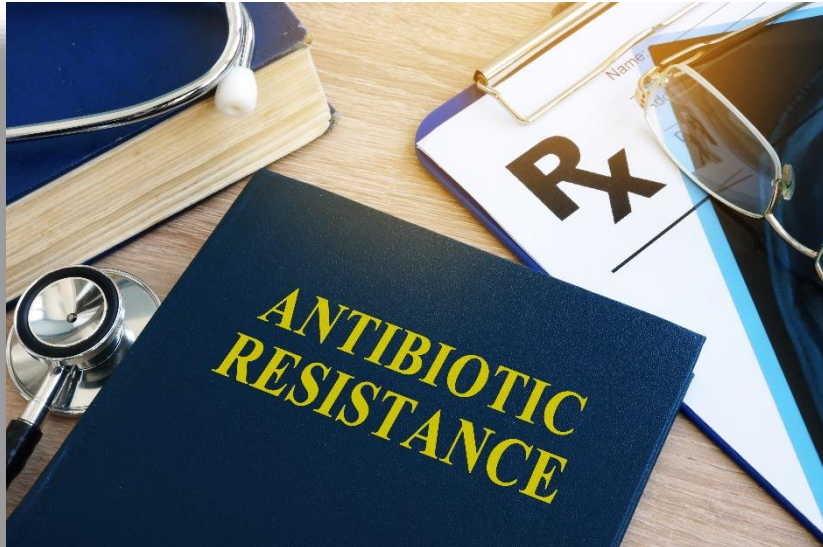
Slike forandringer vil bare skje for de mest alvorlige sykdommene som gir redusert reproduksjonssuksess. Ellers vil ikke resistens mot sykdommen ha positiv seleksjonsverdi.

Covid-19 er neppe slik. Vår respons går gjennom *ervert immunitet, vaksine – og smittevern*.



Antimikrobiell resistens – eksempel på rask evolusjon

Meget sterkt seleksjonspress



Et intenst
våpenkappløp!



- Bakteriene møter stadig skiftende omgivelser og krav
- Ved å lage masse avkom med forskjellige egenskaper i løpet av kort tid, øker sjansen for at noen klarer seg
- De som klarer seg best og får flest avkom, vil etter hvert dominere
- Slik er det for alle levende organismer, men blant bakterier (og virus) kan det skje veldig fort

Våpenkappløpet



Vårt forsvar

- Uspesifikt forsvar (nedarvet)
- Spesifikk arvelig resistens
- Spesifikk ervervet immunitet
- Hygiene, smittevern, vaksine, medisiner, karantene

Smittestoffenes våpen

- Evne til å overleve og spres
- Invadere celler og formere seg
- Manipulere oss: hoste, diaré
- Stor evne til å forandre seg
- Formerer seg raskt.

Resultat:

- Nye og bedre våpen på kort tid



Våpenkappløpet

Bedre våpen – Bedre forsvar – Evolusjonær stabilisering av interaksjonen

AGENS



VIRULENSFAKTORER – SMITTESTOFFENES VÅPEN:

Adheranse, kolonisering, invasivitet, toksiner, resistens
Overleve, vokse og spres - i konkurranse med andre mikrober
Manipulasjon: Påvirke vertens adferd - bl.a. hoste, diaré

VERTEN



VÅRT FORSVAR:

Uspesifikt forsvar (nedarvet) – makrofager, interferon, lysozym
Spesifikk *genetisk* resistens (nedarvet)
Spesifikk *ervert* immunitet rettet mot hvert agens
Antibiotika, vaksine, hygiene, tabu, ritualer (adaptiv, kulturell)

En intens co-evolusjon

Alle dyr er under konstant angrep – Etter døden blir vi alle spist!



Antipredator-adferd

Patogene mikrober og parasitter er våre predatorer



Vaksine

Antibiotika

Hygiene

Mat- og vannhygiene

Tabuer





Ikke alle virulensfaktorer er tilpasninger til oss

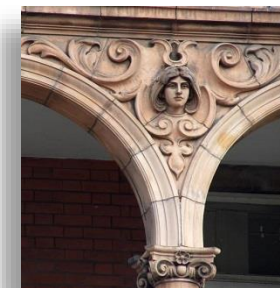
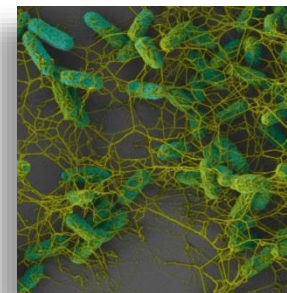


Tilpasning til en annen vert eller vektor

Tilpasning til det ytre miljøet

Ingen adaptasjonsverdi – nøytral metabolitt

Sekundær adaptasjon - Spandrel



Tilfeldig bieffekt av egenskaper selektert for et annet formål:

Faktorer som gir sykdom hos én vert, kan være en viktig tilpasning til en annen vert eller vektor uten å gi sykdom, eller de kan bidra til overlevelse og spredning av agens i miljøet. Evolusjon av slike faktorer kan være et kompromiss mellom motstridende behov

EHEC – Enterohemoragisk E. coli



Den globale fremveksten av EHEC-infeksjoner skyldes at bakterien E. coli har ervervet nye virulensegenskaper - toksinet

STX som kan gi nyresvikt (HUS) - gjennom spredning av en bakteriofag som angriper bakterien.

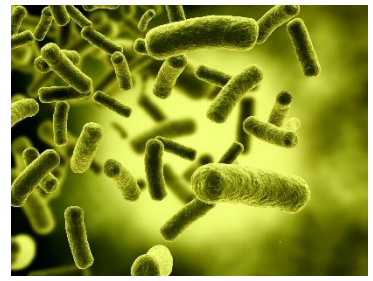
Økningen er kalt en bakteriofag-pandemi



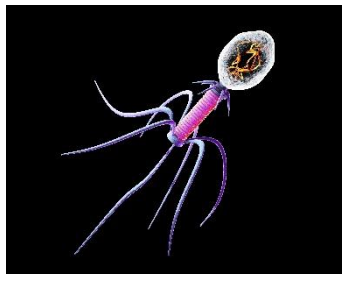
Shiga-toksinet (STX)

En altruistisk antipredator-strategi som ble virulensfaktor?

EHEC



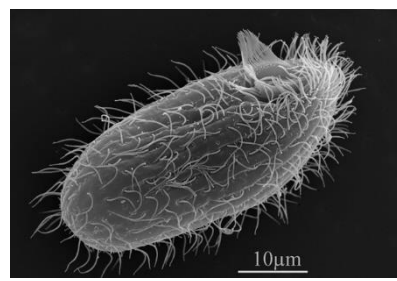
Bakteriofag



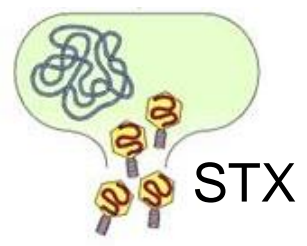
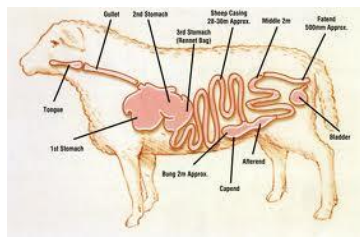
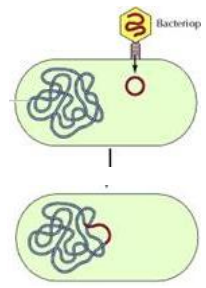
Habitat



Predator



Makrofag



Antibiotika



Hypotese:

Det toksinet vi oppfatter som en alvorlig virulensfaktor, er ikke en tilpasning til oss. Sykdommen HUS er en tilfeldig bieffekt av et toksin selektert som effektiv antipredator-respons i bakteriens primære habitat (drøvtyggere og miljøet), gjennom altruistisk «kin selection»



Stabilisering av våpenkappløpet



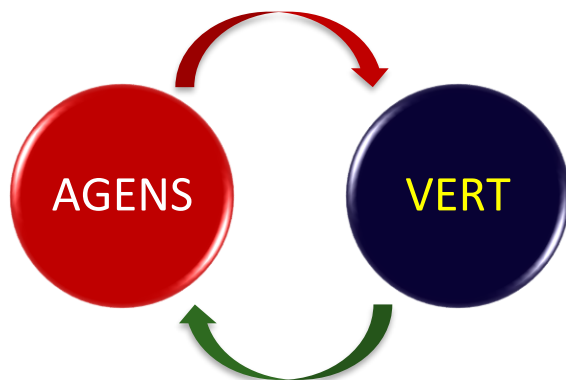
IT TAKES ALL
THE RUNNING
YOU CAN DO
TO STAY IN THE
SAME PLACE

The Red Queen Effect

*Stadig bedre våpen -
Men ikke økt suksess*

Modeller for utvikling av våpenkappløpet:

- Én eller begge dør ut (kopper, rinderpest, SARS)
- Sykdommen blir stadig mildere - kommensalisme
- Kompromiss: Moderat virulensnivå
- Nye, alvorlige epidemier: Repetitiv zoonotisk spillover
- Sykdommen blir endemisk, men forblir svært alvorlig



Runaway selection?

Monster-mikrober og supermedisiner?

Resultatet kan variere mellom vertsdyrartene

ESS

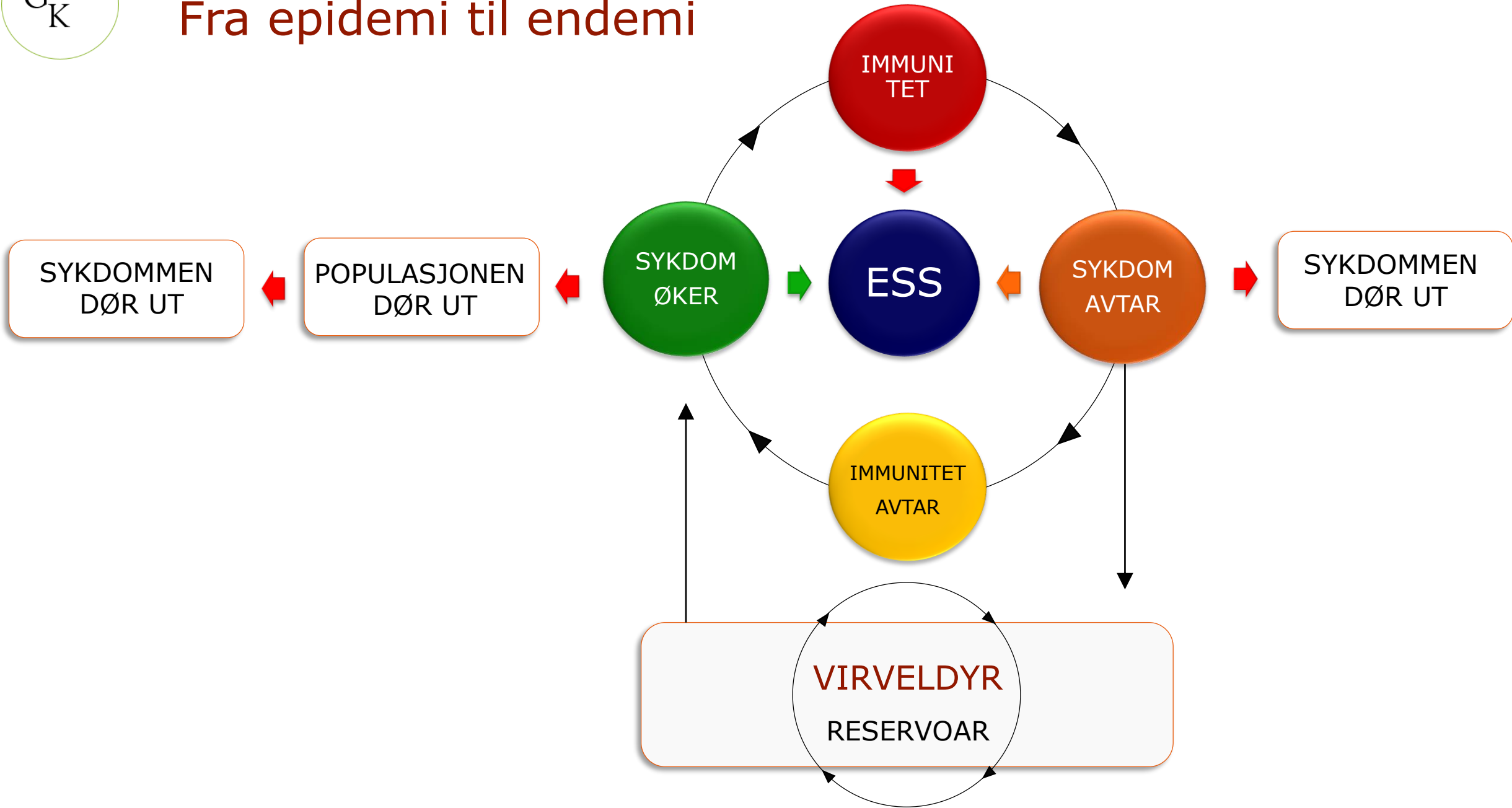
Evolutionary Stable Strategy



Fra destruktiv konfrontasjon
til stabil likevekt



Fra epidemi til endemi



En massiv demografisk katastrofe



Conquistadorene brakte europeiske sykdommer til Amerika



Den innfødte befolkningen ble redusert fra ca. 80 millioner til ca. 5 millioner i løpet av 100 år (1520-1620)

Etter ca. 200 år var dødeligheten redusert og sykdommene ble endemiske

Myxomatose

(Ikke zoonose)



Introdusert til Australia i 1950
for å kontrollere kaninbestanden

Bestanden ble redusert
fra 600 til 100 millioner på 2 år

Kaninene utviklet genetisk resistens og viruset ble mindre virulent:
Dødeligheten ble redusert fra 100 til 50 % - og sykdommen ble enzootisk



ESS



Vil en stabil vert-agens-balanse alltid være mildere sykdom?

- Sykdommen blir mildere som følge av gradvis, gjensidig tilpasning mellom vert og agens
- Utviklingen stabiliseres ved et moderat virulensnivå – et evolusjonært kompromiss
- Agens blir en kommensal (f.eks. mange tarmbakterier)
- Det utvikles mutualisme (f.eks. nyttige tarmbakterier, mitokondrier, endogene virus)
- Repetert spillover fra reservoardyr med nye, alvorlige epidemier (ebola, pest, coronavirus)
- Sykdommen blir endemisk, men forblir svært alvorlig (rabies, miltbrann, sovesyke, malaria)

Evolusjonen vil ofte føre til mildere sykdom. Men mange endemiske zoonoser forblir alvorlige på grunn av evolusjonære begrensinger og kompromisser

Pesten



Menneskeloppen var
viktigste vektor i Norge



Gjentatte, alvorlig epidemier i Europa og Asia fra 6. til 20. århundre

Repetitiv zoonotisk spillover fra reservoaret



Det er begrenset hva evolusjonen kan utrette



Sjelden sykdom



Lavt seleksjonspress på verten og agens

Verten er en blindvei



Smittekjeden brytes. Lavt seleksjonspress på agens

Livet eller middag



Asymmetrisk seleksjon: Hvem har mest å tape?

Andre verter og vektorer



Antagonistisk seleksjon: Kompromisser

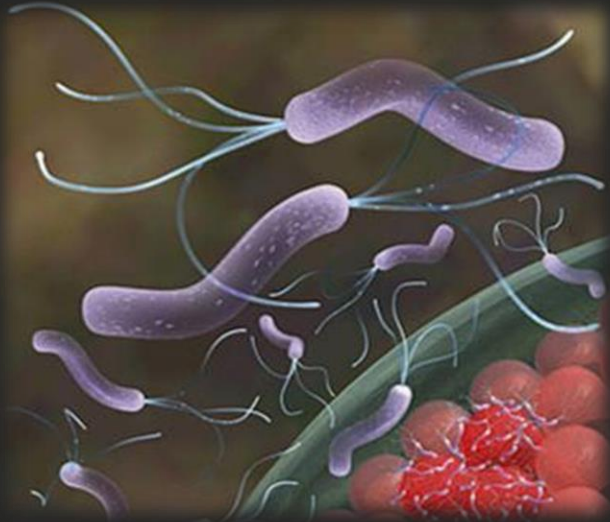
Andre begrensinger



Retningsvalg evolusjonen har tatt, kostnad vs. nytte, tilgjengelig genetiske variasjon, samspill innen genomet

Evolusjonen kan være asymmetrisk og kan være et kompromiss mellom motstridende behov. Variasjonen i gen-poolen setter begrensninger - Ikke alle tilpasninger er mulige

Evolusjonen har to arenaer



INNEN VERTEN:

- Evolusjonen maksimerer formering.
- Reprodukere raskere og i større antall, unnvike vertens forsvar:
- Alvorlig sykdom, høy virulens

MELLOM VERTS-INDIVIDENE:

- Evolusjonen maksimerer smittespredning.
- Høy virulens kan redusere smitte:
- Mildere sykdom, lavere virulens
- Unntak: Rabies, miltbrann, malaria, pest, kolera mm (høy virulens reduserer ikke smitte)





Optimal virulens?



- Agens' suksess øker med dets **reproduksjonsrate** og **overføringsrate** til nye verter. Positiv seleksjonsverdi: Reproducere tidligere, raskere og i større antall, overleve lenger, spres lettere, unnvike vertens forsvar, motvirke konkurranse, produsere antimikrobielle stoffer, invadere vev etc.
- Slike egenskaper vil øke virulensen og føre til alvorligere sykdom. Samtidig vil høy virulens kunne redusere overføring til nye verter ved å drepe eller immobilisere verten, og vil i så fall bli selektert mot. Kompromiss: Det etableres en stabil likevekt ved et moderat virulensnivå som optimaliserer smittestoffets suksess.
- Men, dette stemmer ikke alltid: En del sykdommer er fremdeles svært alvorlige, tross langvarig sameksistens med vertsdynene. Årsakene kan være:
- Høy virulens reduserer ikke alltid transmisjon til ny vert, av og til tvert imot, og kan være svært viktig for smittestoffets suksess, men er mindre viktig for verten (livet vs. middag-effekten)
- Evolusjonære begrensninger: Sjelden sykdom, verten er en blindvei, antagonistisk seleksjonspress fordi virulensfaktoren er en viktig adaptasjon til andre vertsdyr, vektorer eller miljøet



Høy virulens kan stabiliseres av evolusjonen



HØY VIRULENS
REDUSERER IKKE
TRANSMISJON
AV OG TIL
TVERT IMOT

HØY VIRULENS
ER VIKTIG FOR
AGENS-SUKSESS
MINDRE VIKTIG
FOR VERTEN

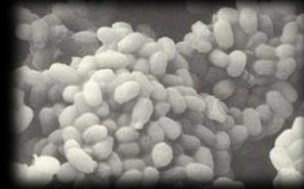
KONFRONTA-
SJONEN ER
SJELDEN
DEN SJELDNE
FIENDEN

VERTEN ER EN
BLINDVEI
SMITTEKJEDEN
BRYTES

Miltbrann



Høy virulens er nødvendig
for overføring til nye verter

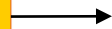


Bakterien dreper verten og skaper dermed anaerobe forhold som utløser sporulering.
Sporene overlever i miljøet i årevis – uten sporer ville bakterien bukket under

Sovesyke og malaria

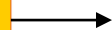
Fremdeles alvorlige sykdommer – Harmløse for vektorene

VEKTOR



Vektor er flygende insekter
Friske, mobile vektorer er nødvendig for overføring til ny vert – transmisjon er prioritert

VIRVELDYR



Høy konsentrasjon av agens i blodet:
Sykdom er en uunngåelig konsekvens
Febersyk, immobilisert vert er lett bytte for vektorer, altså mer effektiv transmisjon

Asymmetrisk seleksjon

Seleksjonstrykket er størst for at parasitten tilpasser seg vektoren. Gener som gir syke vektorer har negativ seleksjonsverdi. Syke verter er en fordel for parasitten, men *verten* kan utvikle forsvar (f.eks. sigdcelle-anemi)

Borrelia og borreliose

Friske, mobile verter og vektorer har positiv seleksjonsverdi

VEKTOR



Vektor er flått – vingeløse og lite mobile
 Friske, mobile verter er nødvendig for smittespredning
 Proteiner i flått-spytt gir anti-koagulasjon, immunsuppresjon,
 og effektiv transmisjon - og beskytter agens

VERTER



Småpattedyr og fugler er kompetente verter (ulike genotyper)
 Vertene er bærere av Borrelia og blir ikke syke
 Når flåttlarvene suger blod, blir de infisert
 Nymfene infiserer nye verter – og folk



STORE VIRVELDYR og FOLK kan bli syke

De er ikke kompetente verter (blindvei – smittekjeden brytes) – en del blir syke. Arena for parring hos voksne flått. De er blodgivere for hunnene slik at de kan legge egg

Rabies

Verdens mest diabolske virussykdom



- Overføres gjennom dype bitt
- Følger nervebanene til hjernen
- Voldsom aggresjon og salivasjon
- Nesten 100 % dødelig – dramatisk død
- Mange dyrearter kan bli smittet
- Mennesket er en tilfeldig blindvei



Manipulasjon

Hvem har mest å tape? Seleksjonstrykk i favør av agens



Rabies-virus



Leverikte



Tarmpatogener

Manipulasjonen vil stabiliseres dersom:

Manipulasjonen er svært viktig for agens, men mindre viktig for verten, hvis for eksempel agens er en sjelden fiende, eller hvis begge profiterer



Hoste, oppkast og diaré: Manipulasjon eller forsvar?



- Agens: Svært viktig for spredning til nye verter
- Vert: Fjerner smittestoff og slim fra luftveiene
- Begge parter profiterer, men agens har mest å vinne



- Agens: Liten effekt for de fleste patogener (unntatt noen virus)
- Vert: Fjerner agens og toksiner før de når tarmen
- Vert: Betydelig tap av mat, væske og elektrolytter
- Verten har mest å vinne, de fleste agens har lite å tape eller vinne



- Agens: Svært viktig for spredning til nye verter - enterotoksiner
- Vert: Fjerner smittestoff og toksiner fra tarmen
- Vert: Betydelig tap av væske og elektrolytter (f.eks. kolera)
- Agens har mest å vinne. Kan gi alvorlig sykdom hos verten

Hoste, oppkast og diaré er viktige, generelle reaksjoner hos vertedyrene. Men, de kan utnyttes aktivt av et agens til å øke spredningspotensialet, ved utvikling av virulensegenskaper som øker reaksjonene

Evolusjonen prioriterer smittespredning

Agens som overføres med flygende vektorer, gir ofte alvorligere sykdom enn agens som smitter via luftveiene

- **SMITTE VIA FLYGENDE INSEKTER:** Syke verter reduserer ikke smittespredning. Lav virulens er ingen fordel. Men, friske vektorer er essensielt
- **SMITTE VIA LUFTVEIENE:** Mobile verter gir økt smittespredning. Lav virulens er en fordel





Lav virulens kan stabiliseres av evolusjonen

Når har lav virulens positiv seleksjonsverdi?

Forutsetning:

TRANSMISJONEN
MÅ IKKE
REDUSERES



Rabies og Miltbrann
Høy virulens er nødvendig
for effektiv smitte

TRANSMISJON
ER AVHENGIG AV
FRISKE, MOBILE
VERTER



Forkjølelse og
Borrelia hos gnagere

FÅ
MOTAKKELIGE
VERTER
IMMUNITET
ENDEMI



Mange er immune
God vaksinasjonsdekning

MENNESKET
REDUSERER
TRANSMISJONEN
SMITTEVERTILTAK
HOS FOLK OG DYR

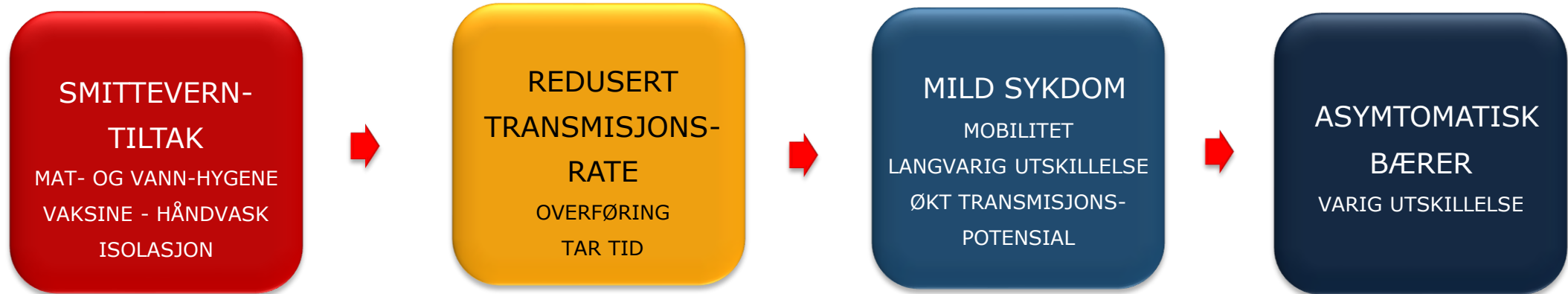


Drikkevanns-hygiene
Mathygiene etc.



Smitteverntiltak kan gi lavere virulens

Vi kan oppnå to ting: Lavere insidens og redusert virulens



Evolusjonsteorien forutsier:

Hvis vi reduserer transmisjons-raten gjennom smitteverntiltak, vil lav-virulente stammer med langvarig utskillelse ha en langsiktig, selektiv fordel fremfor høy-virulente stammer som immobiliserer verten og dør sammen med den.

Zoonotiske agens:

Tilpasning til andre, viktigere verter kan gi antagonistisk seleksjonspress, hvis virulensfaktoren er nødvendig for spredning fra *andre* dyr. Slike agens har alternative verter – generalistenes trumfkort



Ignaz Semmelweis
Antiseptikkens far

Dårlig hygiene

Kan bidra til å opprettholde og forsterke virulens

Hvis vi *ikke* reduserer transmisjonsraten gjennom smitteverntiltak, vil lav-virulente stammer med langvarig utskillelse *ikke* ha en selektiv fordel fremfor høyvirulente, fordi dårlig hygiene gjør at de *uansett* spres til nye verter. Seleksjon for lav virulens blir svekket.



Høy virulens kan være en fordel:

Tvert imot kan høyvirulente stammer ha en selektiv fordel, fordi de utnytter verten bedre ved å motvirke vertens forsvar, og har dermed høyere reproduksjonsrate. Under uhygieniske forhold kan derfor slike varianter bli opprettholdt i populasjonen og til og med øke, fordi transmisjonen ikke er redusert.



Shigellose (ikke zoonose)

Høyvirulente arter ble utryddet i I-land ved hygienetiltak –
Erstattet av lavvirulente S. sonnei – med økt spredningspotensial



Krig og katastrofer



Vanlig i U-land



Import til I-land

Mildere sykdom - lenger utskillelse – økt overlevelse i miljøet – økt spredningspotensial

Zoonoser



Fra ren dyresykdom til spesifikt humanpatogen

Artsgrensene krysses



Vertspreferanse og vertsspesifisitet

Generalister (zoonoser):

Uten kjent vertspreferanse



Campylobacter?

Med vertspreferanse



Y. enterocolitica, S. Enteritidis

Spesialister (ikke zoonoser):

Er blitt vertsspesifikke



Barnesykdommene, kolera, tyfoidfeber



Mange smittsomme sykdommer som i dag bare finnes hos mennesker, er antagelig tidligere generalister som har utviklet humanspesifikke varianter



Generalist eller spesialist?



Zoonoser:

GENERALISTER
FLERE, ALTERNATIVE
VERTSDYRARTER

Evolusjonen favoriserer varianter med størst gjennomsnittlig suksess over alle vertene. Kompromisser er nødvendig



Campylobacteriose

Ikke zoonoser:

SPESIALISTER
ARSTSSPESIFIKKE
BARE ÉN VERTSDYRART

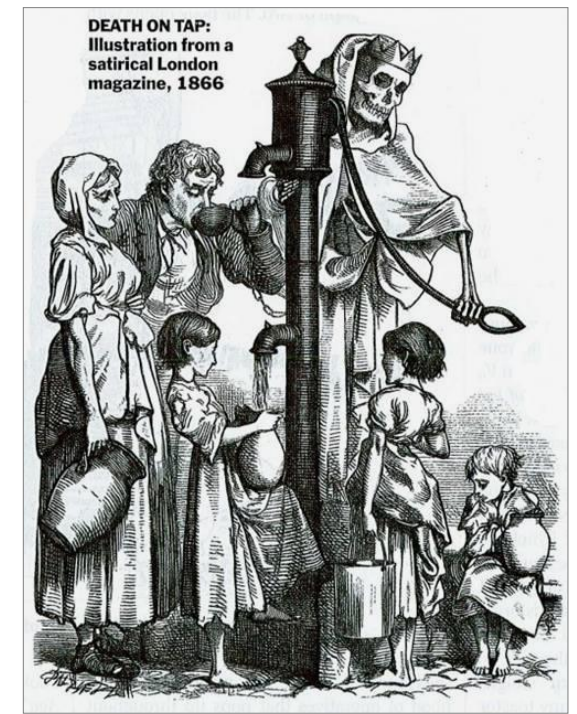
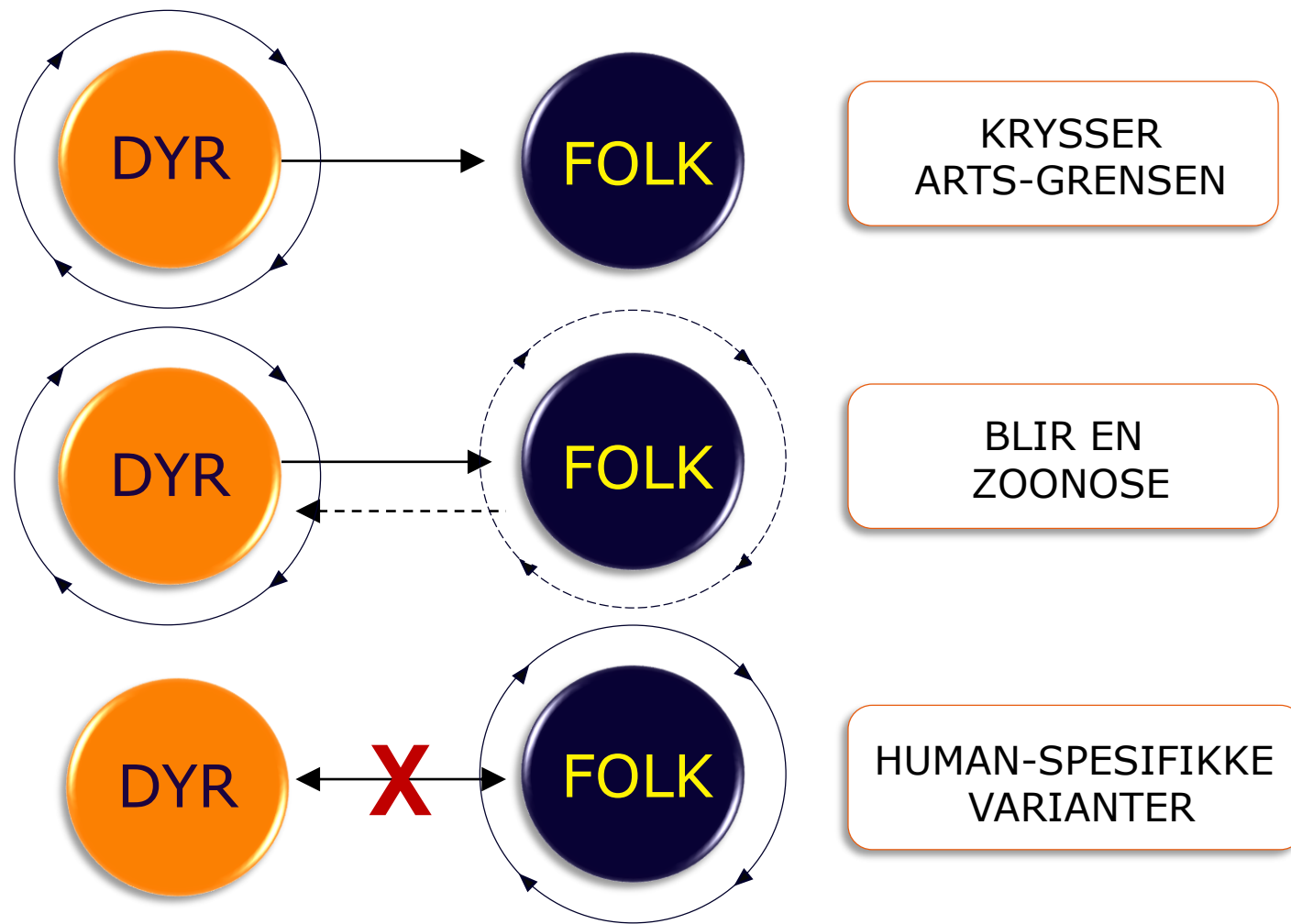
Evolusjonen maksimerer tilpasning til én vert. Resultatet er spesialisering - de er bedre enn andre i denne verten



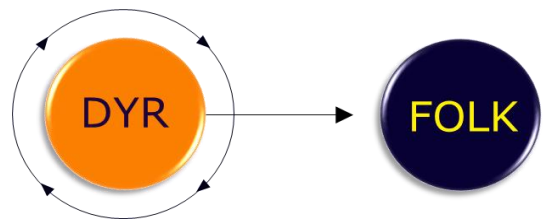
Kopper



Mulig utvikling av en zoonose – gradvis økende spesialisering

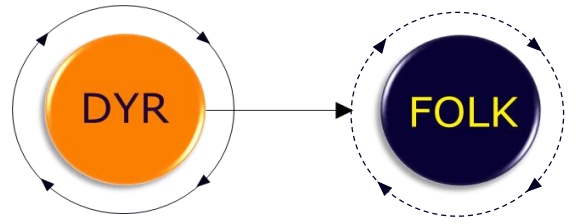


De fleste av våre smittsomme sykdommer har antagelig sin opprinnelse blant dyr



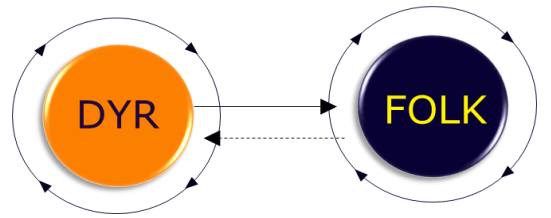
Rabies, miltbrann, borreliose, toksoplasmose

Dyrepatogener som har krysset arts-grensen
Smittet fra dyr til folk men ikke mellom folk - blindvei



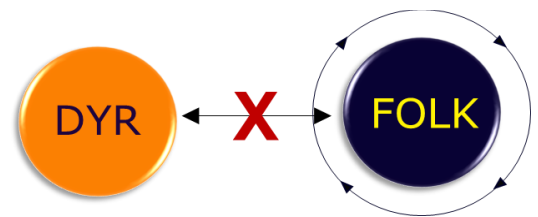
Ebola, marburger-feber

Få sykler med smitte mellom folk
Utbrudd dør ut - ikke evolusjonært stabilt



Salmonella, EHEC o.l., sovesyke, gulfeber, denguefeber

Sirkulerer både blant dyr og folk
Smittet fra dyr til folk og mellom folk - via mat, vann eller vektorer



Barnesykdommene, AIDS, tyfoidefeber, kolera, malaria

Human-spesifikke patogener. Smittet bare mellom folk
Ikke zoonoser

Alvorlige smittsomme sykdommer som har sin opprinnelse blant dyr

- **APER:** AIDS, zikafeber, gulfeber, denguefeber, vivax-malaria, hepatitt B
- **FLAGGERMUS:** Ebola, marburgerfeber, SARS, Covid-19 og rabies
- **DRØVTYGGERE:** Kopper, tuberkulose, sovesyke, miltbrann, vCJS
- **GNAGERE:** Pest, tyfus, lassafeber, leptospirose
- **VILLFUGL:** Falciparum-malaria og kolera
- **FJØRFE og GRIS:** Pandemisk influensa
- **DIVERSE HUSDYR:** Barnesykdommene

Primater - lav artsbarriere mot folk:

Utgjør bare 0,5 % av alle virveldyr-arter

Er opphav til 20 % av de alvorligste sykdommene våre





Evolusjon av vertsspesifisitet

Hvordan kan evolusjonen føre til kryssning av artsgrenser og utvikling av vertsspesifisitet?

GENETISK VARIASJON
VARIANTER OPPSTÅR
SPONTANT



KONKURRANSE
GENETISKE VARIANTER
KONKURRERER OM
RESSURSER

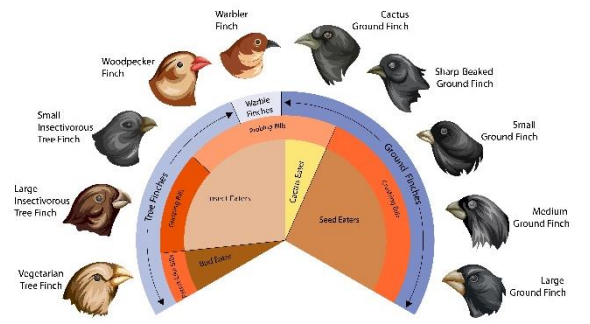


NYE VERTER
KRYSSER ARTSGRENSE
VÅPENKAPPLØP
VIRULENSFAKTORER



**VERTSSPESIFIKK
AGENS**

Ny vert – nye seleksjonskrefter – genetisk divergens - vertsspesifisitet



The Mad Cow Chaos





Kugalskap og vCJS

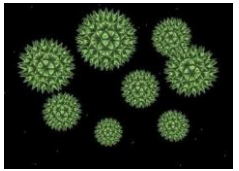


- Prioner er aggregater av feilfoldete versjoner av det normale prion-proteinet som finnes i hjernen. De kan gi dødelige hjernesykdommer hos mennesker og dyr
- I 1986 startet en omfattende epidemi med kugalskap (klassisk BSE) blant storfe i flere land, først i Storbritannia. Prionet ga opphav til vCJS hos mennesker. Handelsembargo - millioner storfe ble drept og brent
- Kan smitte mennesker gjennom storfekjøtt som inneholder nervevev med prionet
- Man trodde tidligere at BSE oppsto ved at et annet prion (skrapesyke) ble overført til storfe gjennom sauekadavre brukt i kraftfôret. Det er det ikke holdepunkter for
- Kugalskap hos storfe og vCJS hos folk er aldri påvist i Norge

Den eneste prionsykdommen vi vet er en zoonose – Krysset artsgrensen fra ku til folk



Zoonotisk influensa



- Sesonginfluensa – er ikke zoonotisk – årlig dør 700-900 nordmenn
- Influensa hos dyr – kan bli zoonotisk (fugleinfluensa og svineinfluensa) – smitter sjelden mellom folk
- Pandemisk influensa – helt nytt virus som ingen har immunitet mot, og som gir opphav til alvorlig sykdom i en verdensomspennende epidemi



Fugleinfluenza 2007-2008

En zoonotisk influensa – som kunne blitt en pandemi



- Virussykdom, rammet nesten bare fugler – både fjørfe og vannfugl
- Det oppsto flere virusstammer med forskjellig alvorlighetsgrad
- Ingen tilfeller av smitte fra ville fugler til mennesker ble påvist
- Noen få tilfeller av smitte til folk i svært nær kontakt med tamfugl
- Man fryktet at viruset skulle mutere og smitte *mellom* mennesker, slik at det oppsto en pandemi. Det skjedde ikke

Faren er over nå - men nye virusstammer vil oppstå

Spanskesyken 1918

Den verste farsott i moderne tid



15.000 norske liv gikk tapt

20-25 millioner
døde på verdensbasis



Svineinfluensa på Hispaniola?



Columbus brakte åtte griser til Hispaniola i 1493, som antas å ha gitt opphav til en massiv epidemi



Epidemien drepte nesten 1 million innfødte i løpet av 30 år

Landbruket – årsaken både til vår suksess og våre infeksjons-problemer

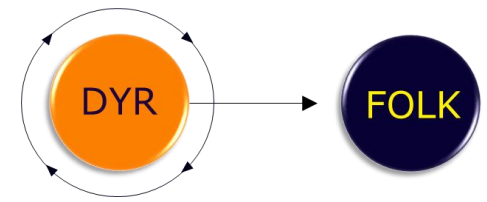


Effektive systemer for jordbruk og husdyrhold ga overskudd av mat og større befolkning. Dette var en forutsetning for utvikling av komplekse sivilisasjoner med byer og høy folketetthet. Dermed kunne en rekke human-spesifikke sykdommer, som gir varig immunitet, oppstå – fordi tilstrekkelig antall mottagelig verter ble tilgjengelig

Overskudd av mat – større befolkning – flere mottagelige – human-spesifikke sykdommer



Evolusjon av smittsomme sykdommer i TROPENE

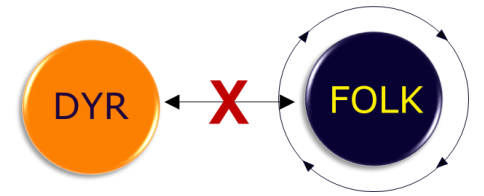


- Stort mangfold av ville dyr, insektvektorer - og smittestoffer
- Stort smittepress på folk og husdyr – stor sykdomsbyrde
- Få stedegne dyrearter som kunne domestiseres
- Stabile jordbrukskulturer var vanskelig å etablere – jegere og sankere
- Komplekse sivilisasjoner med byer og høy folketetthet kom først i nyere tid
- Tett kontakt med viltet - mange sykdommer fra ville dyr – færre fra husdyr
- Mange vektorbårne sykdommer – blodsugende insekter og flått. Høy dødelighet





Evolusjon av smittsomme sykdommer i TEMPERERTE OMRÅDER



- Langt færre ville dyr, insektvektorer og smittestoffer enn i tropene
- Lavere smittepress på folk og husdyr – mindre sykdomsbyrde
- Flere dyrearter som kunne domestiseres (storfe, gris, sau, geit, hest)
- Stabile jordbrukskulturer ble etablert for 11.000 år siden
- Overskudd av mat: Komplekse sivilisasjoner med byer og høy folketetthet
- Tett kontakt mellom folk og husdyr - mange sykdommer fra husdyrene
- Høy folketetthet, store populasjoner – nye, human-spesifikke agens med høy dødelighet oppsto. Smittepresset var stort, særlig i byene



Intenst seleksjonspress førte til at europeerne utviklet genetisk resistens som reduserte dødeligheten av en rekke endemiske, human-spesifikke infeksjoner.

De fleste skyldes agens som opprinnelig stammer fra husdyr.

Blant annet:

kopper, difteri, tuberkulose og barnesykdommene



Den innfødte befolkningen
ble drastisk redusert

Ved kolonisering av andre verdensdeler ble europeiske sykdommer overført til folkeslag som ikke tidligere var eksponert, og som derfor manglet genetiske resistens og ervervet immunitet – med høy dødelighet som konsekvens.

Blant andre aztekere, inkaer, nordamerikanske indianere, polynesiere, maorier og australske aboriginere



Ved kolonisering av Afrika var rollene byttet om: Europeerne manglet resistens mot sykdommer afrikanerne var genetisk tilpasset gjennom langvarig seleksjon.

Blant andre falciparium malaria, sovesyke, gulfeber, denguefeber og dysenteri



Zoonoser

Forekomst og betydning i Norge

Zoonoser i Norge

Klassiske zoonoser

- Bovin tuberkulose
- Brucellose
- Miltbrann
- Echinokokkose
- Trikinose
- Taeniase
- Rabies

Utryddet!



Moderne zoonoser

- Toksoplasmose
- Salmonellose
- Campylobacteriose
- Yersiniose
- Listeriose
- E. coli-infeksjoner
- BSE



● Sporadisk blant dyr på Svalbard

● Regelmessig blant norske husdyr

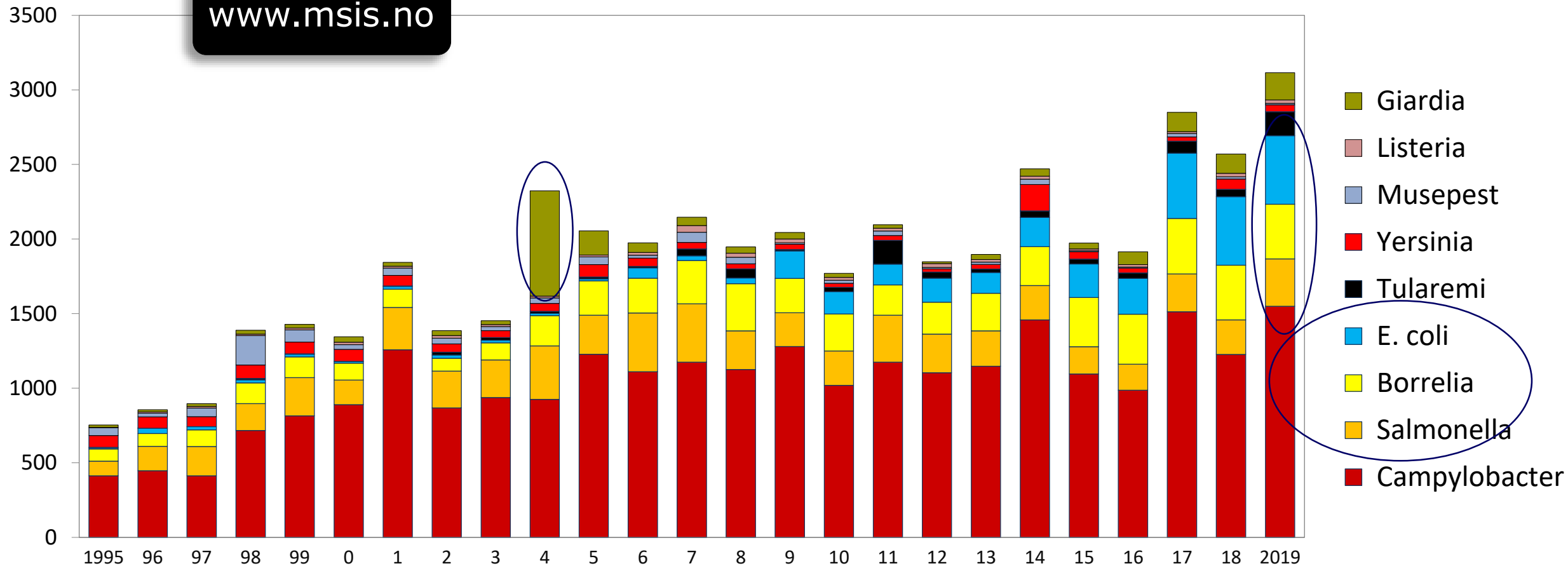


Utvalgte ZOONOSER SMITTET I NORGE – 1995-2019



MSIS

www.msis.no



Campylobacteriose



1995 - 2019

Campylobacteriose er langt den vanligste zoonosen i Norge og i andre vestlige land.

Ca. 1100 – 1500 årlige tilfeller smittet i Norge.

Campylobacter er utbredt blant ville fugler og husdyr i Norge.

Smitte fra drikkevann, ved tilberedning av kylling og kontakt med reservoardyr.

Zoonotiske E. coli



Tarmpatogene E. coli er den nest vanligste årsaken til bakterielle diaréesykdommene smittet i Norge.

Ca. 400 tilfeller årlig.

EHEC er mest alvorlig: ca. 11% får HUS.

Drøvtyggere er reservoaret for zoonotiske varianter (EHEC, aEPEC)





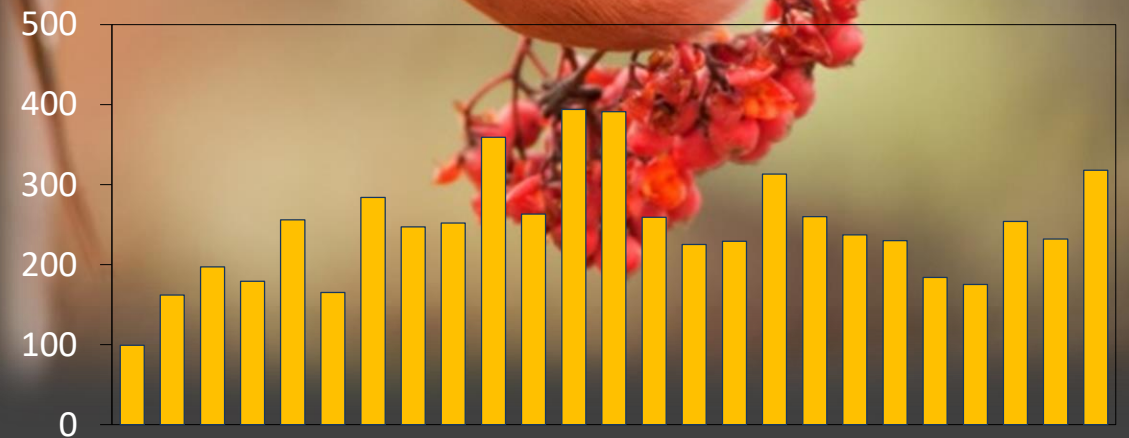
Salmonellose

Salmonella nr. 3 blant årsakene til zoonotisk, bakteriell diaré sykdom smittet i Norge: ca. 200-250 årlig.

Er svært sjelden blant norske husdyr og i norskprodusert mat.

Kjente reservoarer: Enkelte småfugler, piggsvin og måker.

Smitte fra importerte matvarer.



1995 - 2019

Yersinose

Y. enterocolitica er nr. 4 blant årsakene til zoonotisk, bakteriell diaré sykdom smittet i Norge (<100 tilfeller årlig).

Langvarige følgetilstander er ganske vanlig.

Bakterien er vanlig blant norske slaktegris – det eneste kjente reservoaret.



Listeriose

Listeriose er en sjelden, men svært alvorlig sykdom som hovedsakelig rammer utsatte personer.

Ca. 10 – 30 tilfeller årlig smittet i Norge.

Smittekilder: Rakefisk, røkt og gravet fisk, mykoster, mat laget av rå melk, kokt kjøttpålegg.

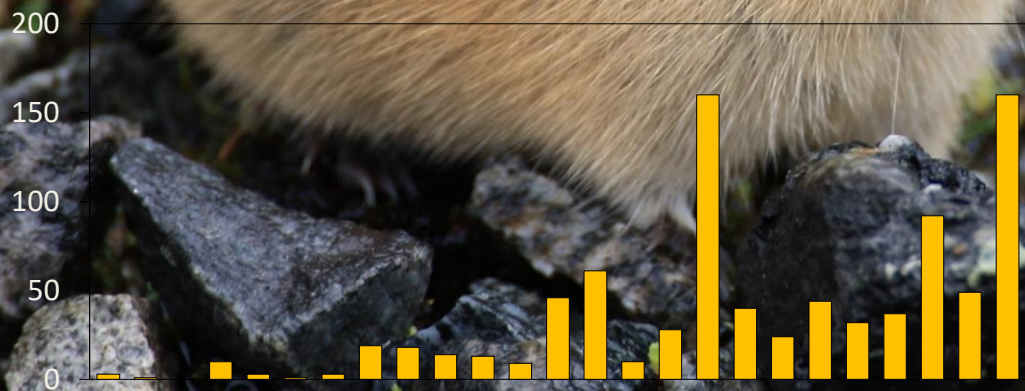


1995 - 2019

Harepest (Tularemi)

Bakteriesykdom som smitter fra smånagere og harer ved kontakt, via mygg og flått, drikkevann og inhalasjon.

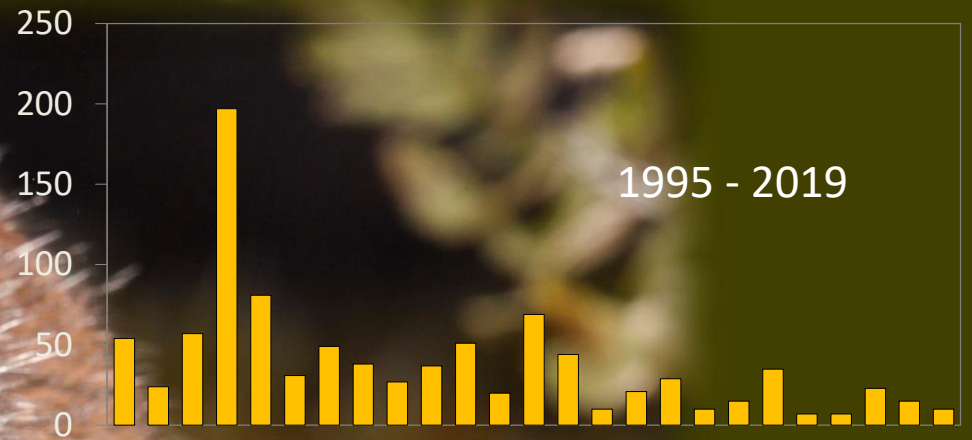
Ca. 30 – 150 tilfeller hvert år – følger variasjonene i smånagerbestandene – særlig lemen.



1995 - 2019

Musepest

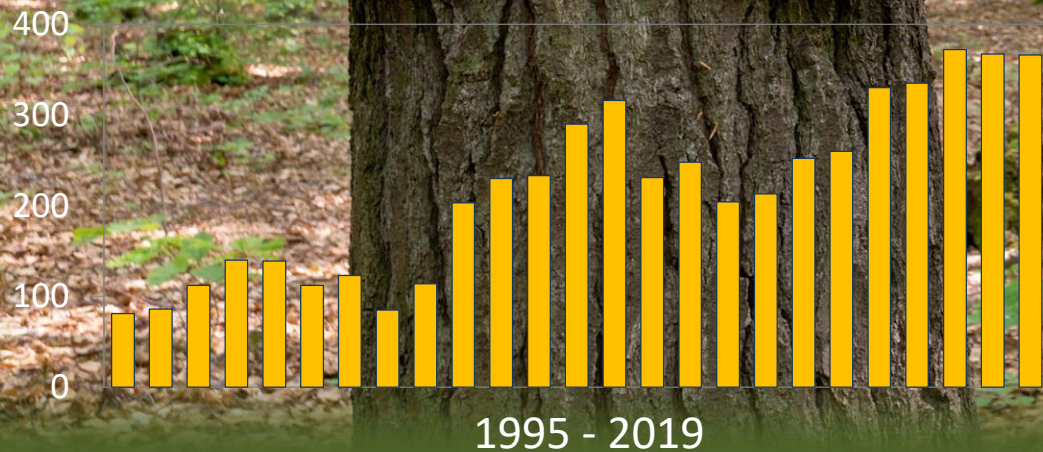
(Nephropathia epidemica)



Virussykdom som spres fra klatremus ved inhalasjon av infisert støv: Influensalignende symptomer med nyreproblemer.

Ca. 10 – 50 tilfeller hvert år – følger svingningene i bestandene av klatremus.

Borreliose

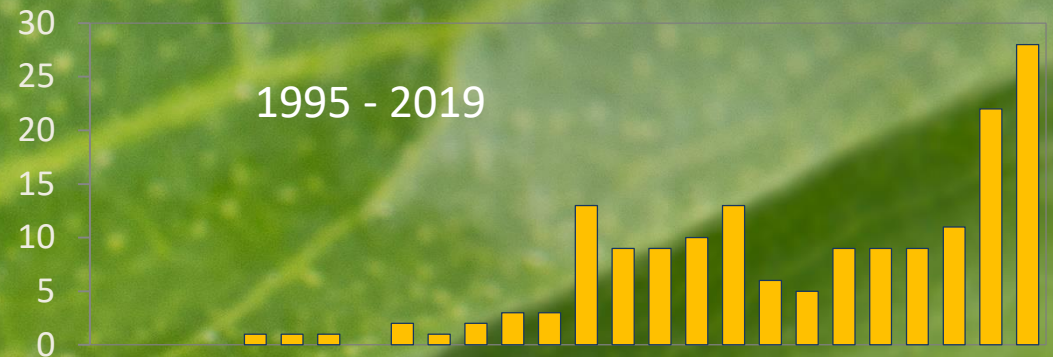


Den vanligste flåttbårne
bakteriesykdom i Europa.

366 registrerte tilfeller i 2019, smittet i
Norge

(systemisk sykdom og senmanifestasjoner).

TBE – Skogflått-encefalitt



Den vanligste flåttbårne
virussykdom i Europa.

Er under fremvekst i Norge - 28 registrerte
tilfeller i 2019, smittet i Norge.

Smågnagere er reservoar.

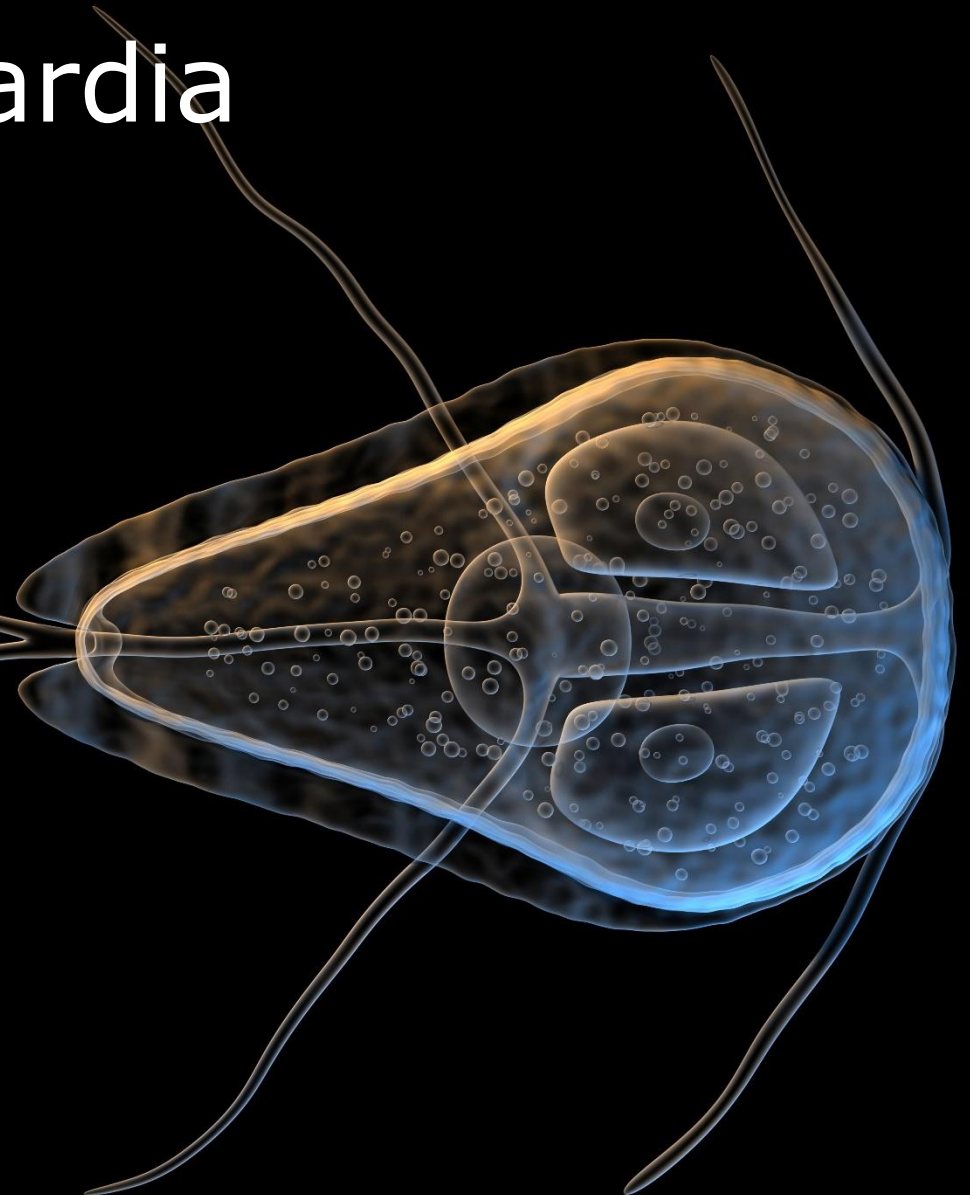
Cryptosporidium og Giardia



Diaré forårsaket av Giardia og Cryptosporidium er betydelig underdiagnostisert i Norge – antagelig langt vanligere enn tidligere antatt.

Giardiasis er sjelden zoonotisk.

Drikkevann er viktig smittekilde.



Toksoplasmose



Medfødt toksoplasmose er en kronisk sykdom med store konsekvenser for dem som rammes.

To promille av norske gravide blir smittet under svangerskapet.

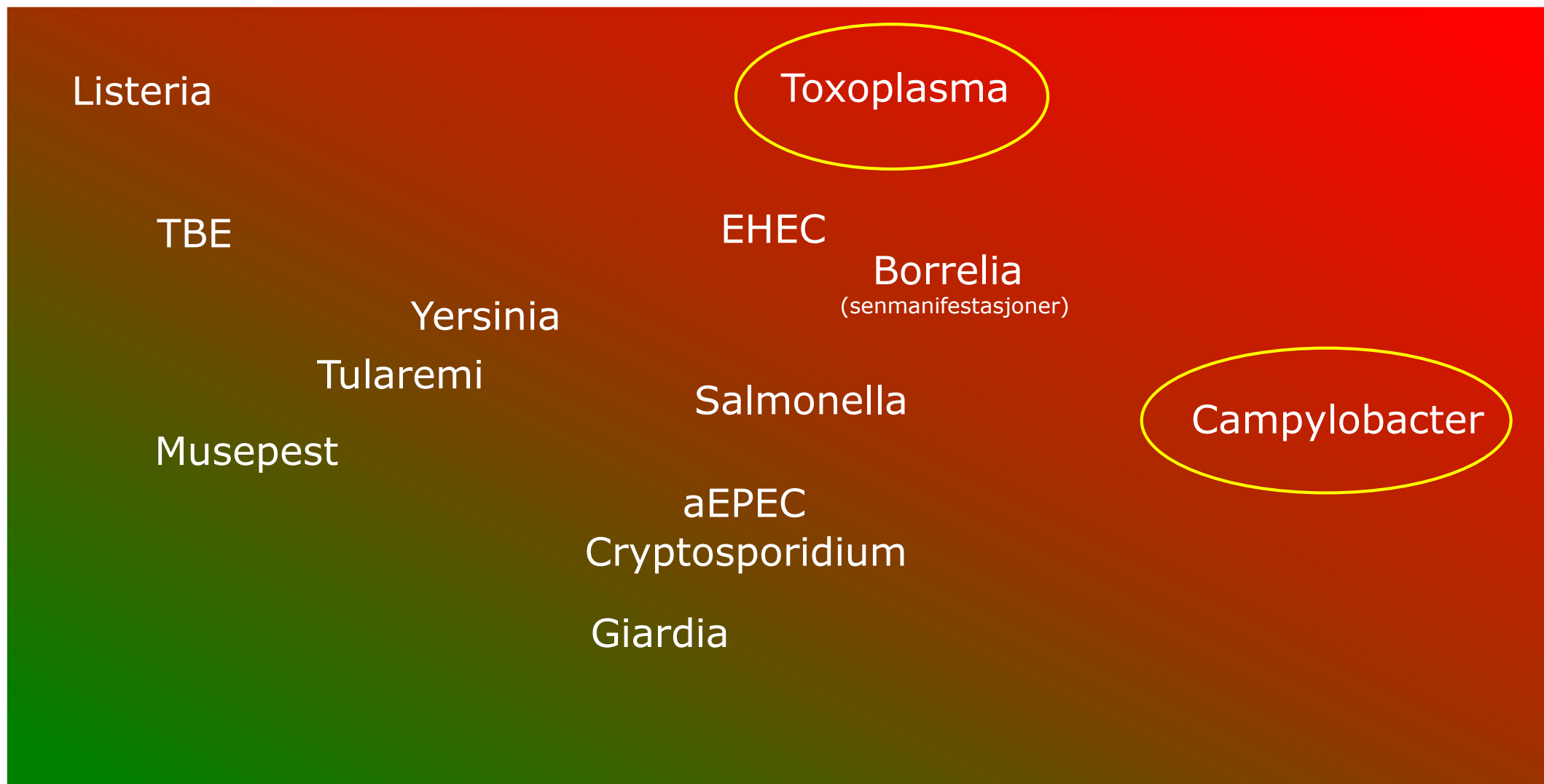
I 30 % av tilfellene blir parasitten overført til fosteret.

Smittekilder: Rått kjøtt, uvaskete vegetabiler, kontakt med katt.

RISIKOKART – en semikvantitativ rangering



KONSEKVENNS (for hvert tilfelle)



FOREKOMST



Toxoplasma gondii

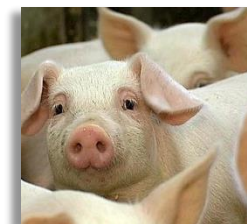
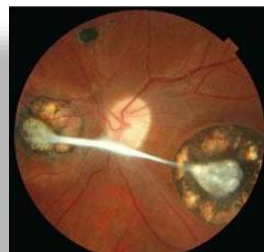


- En encellet parasitt som smitter fra katter og rått kjøtt (**gris, sau og storfe**)
- Katten er hovedvert og skiller ut oocyster i avføringen
- Oocystene overlever lenge i miljøet og er veldig smittefarlige
- Andre pattedyr, fugler og folk er mellomverter – danner cyster i kjøttet
- Kan overføres til fosteret hos gravide som ikke er immune
- Kan forårsake abort, dødfødsel, tidlig død, misdannelser og senskader
- Lammekasting hos sau
- Personer med immunsvikt kan også bli alvorlig syke
- Vi andre blir knapt syke – parasitten finnes hos 10-20 % av oss

Den av våre matbårne zoonoser som har alvorligst konsekvenser



Det fødes inntil 30 barn med toksoplasmose hvert år



Mennesket er en tilfeldig blindvei
Smittekjeden brytes

Forekomst i villfaunaen:



Manipulasjon



Gnagere infisert med
Toxoplasma
mister sin nedarvete
frykt for katter

Mulige psykogene
effekter også hos folk:
Risiko-adferd



Campylobacter



- Bakterie som er vanlig i tarmen hos pattedyr og fugler
- Dyrene blir ikke syke, men skiller ut bakterien i avføringen
- Noen få bakterier er nok til å gjøre deg syk – smitter via mat, vann og dyr
- Kraftig diaré sykdom – ofte blodig avføring og feber – varer et par uker
- Viktige risikofaktorer:
 - Bruk av udesinfisert drikkevann (hjemme, på hytta, i naturen)
 - Dårlig hygiene ved tilberedning av rått fjørfekjøtt og ved grillmåltider
 - Kontakt med reservoar-dyr (hund, katt, fjørfe, sau, storfe og ville fugler)

Vår vanligste zoonose – i Norge så vel som i andre I-land





Oppgave



Hva er årsaken til at *Campylobacter jejuni* gir sykdom hos mennesker, mens andre dyr stort sett er friske bærere?

Hvilke evolusjonsbiologiske faktorer kan bidra til en forklaring?

(Det finnes ingen fasit eller riktig svar)





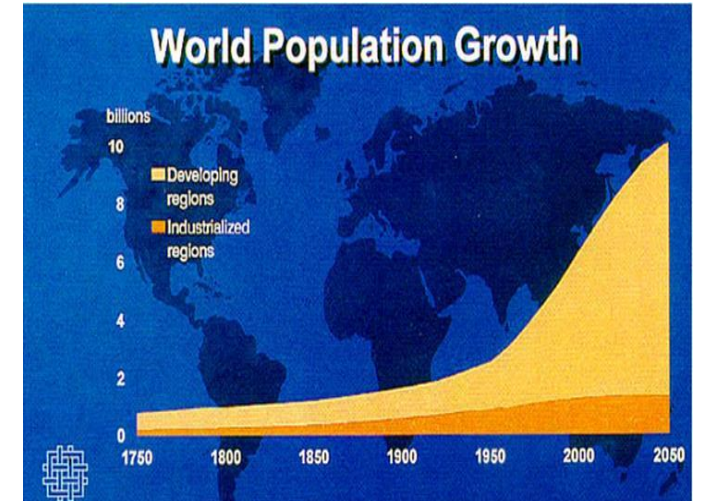
Hva vil fremtiden bringe?



Fremtiden

Det oppstår en ny, alvorlig zoonose omtrent hvert tiende år

- Raskt økende verdensbefolkning
- Større og tettere husdyrpopulasjoner
- Habitat-ekspansjon: Folk og husdyr i tettere og hyppigere kontakt med ville dyr og vektorer
- Nye agens vil krysse artsgrensene – gamle zoonoser kan få økt spredningspotensial
- EPIDEMIER – som forsterkes av:
 - Økende mobilitet av folk, husdyr og varer
 - Hungersnød, ufred og krig, folkevandring – våtere og varmere klima
 - Ukontrollert urbanisering uten sanitærsystem





Økt risiko for at nye zoonoser oppstår og spres

Habitat-ekspansjon - avskoging



Spredning av vektorer



Internasjonal mobilitet

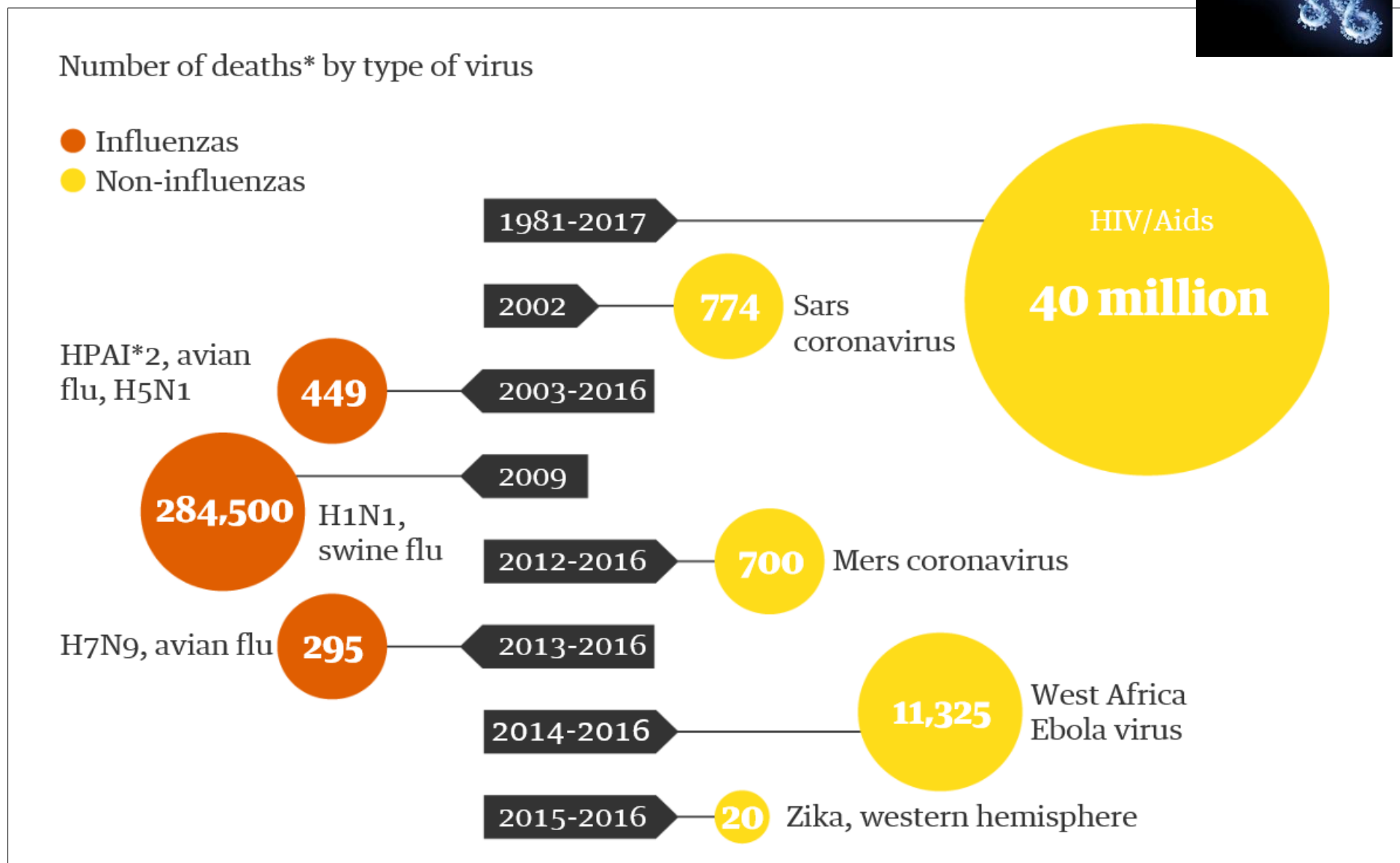


Globalisering av handel med mat, dyr og fôr





Utbrudd av nye dødelige virus siden 1980



COVID-19



CWD - Skrantesjuka





Sammendrag



- Zoonosene er tilpasset minst to verter, av og til også vektorer
- Seleksjonen er derfor ofte asymmetrisk og møter motstridende behov
- Smittestoffene og vertsdyrene har gjennomgått en intens co-evolusjon
- Sykdommene har vært en viktig seleksjonskraft ved utvikling av vårt genom
- Mennesket er sjelden den foretrukne verten – vi kan være en blindvei
- Alle våre smittsomme sykdommer har antagelig sin opprinnelse blant dyr
- Mange opprinnelige zoonoser har tilpasset seg mennesket og blitt artsspesifikke
- Zoonosene er blant de mest alvorlige og vanligste smittsomme sykdommene
- Nye zoonoser vil oppstå – og kjente zoonoser kan få økt spredningspotensial

Zoonosene er en konstant og svært alvorlig trussel


Damokles-sverdet

Damokles spiste de
lekreste retter, men over
hodet hans hang et
sverd i et hestehår!



Epilog

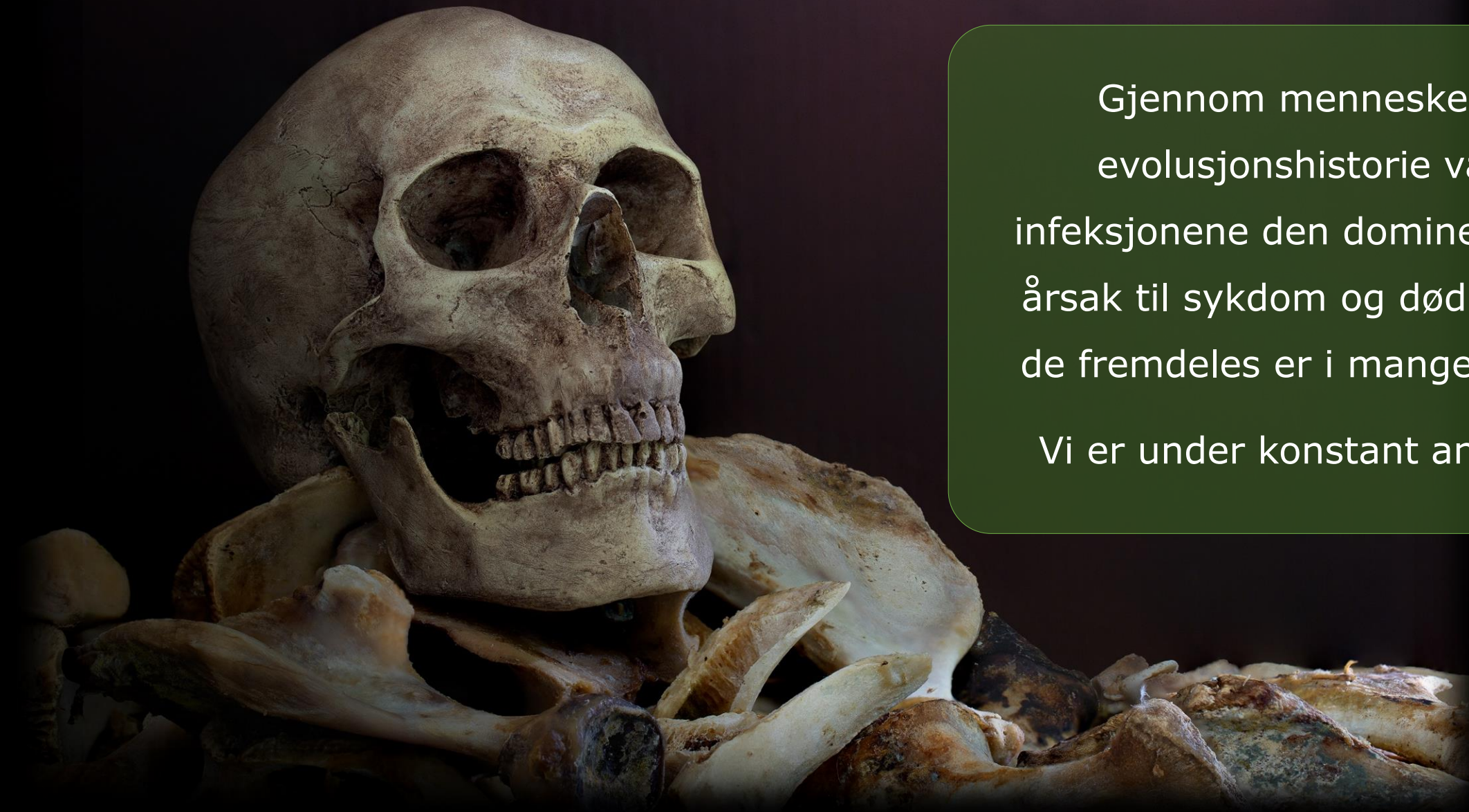
En intens co-evolusjon

A sunset scene with silhouettes of acacia trees against a golden sky. The sun is low on the horizon, creating a bright glow that filters through the branches of the trees. The sky is a mix of warm orange and yellow tones, with some darker clouds visible in the distance. The trees in the foreground are dark and detailed, showing the characteristic flat-topped structure of acacias.

Siden uminnelige tider levde
mennesket og dets forløpere
som jegere og sankere.

Langsomt ble komplekse
sivilisasjoner mulig.

I denne prosessen fulgte
infeksjonssykdommene med



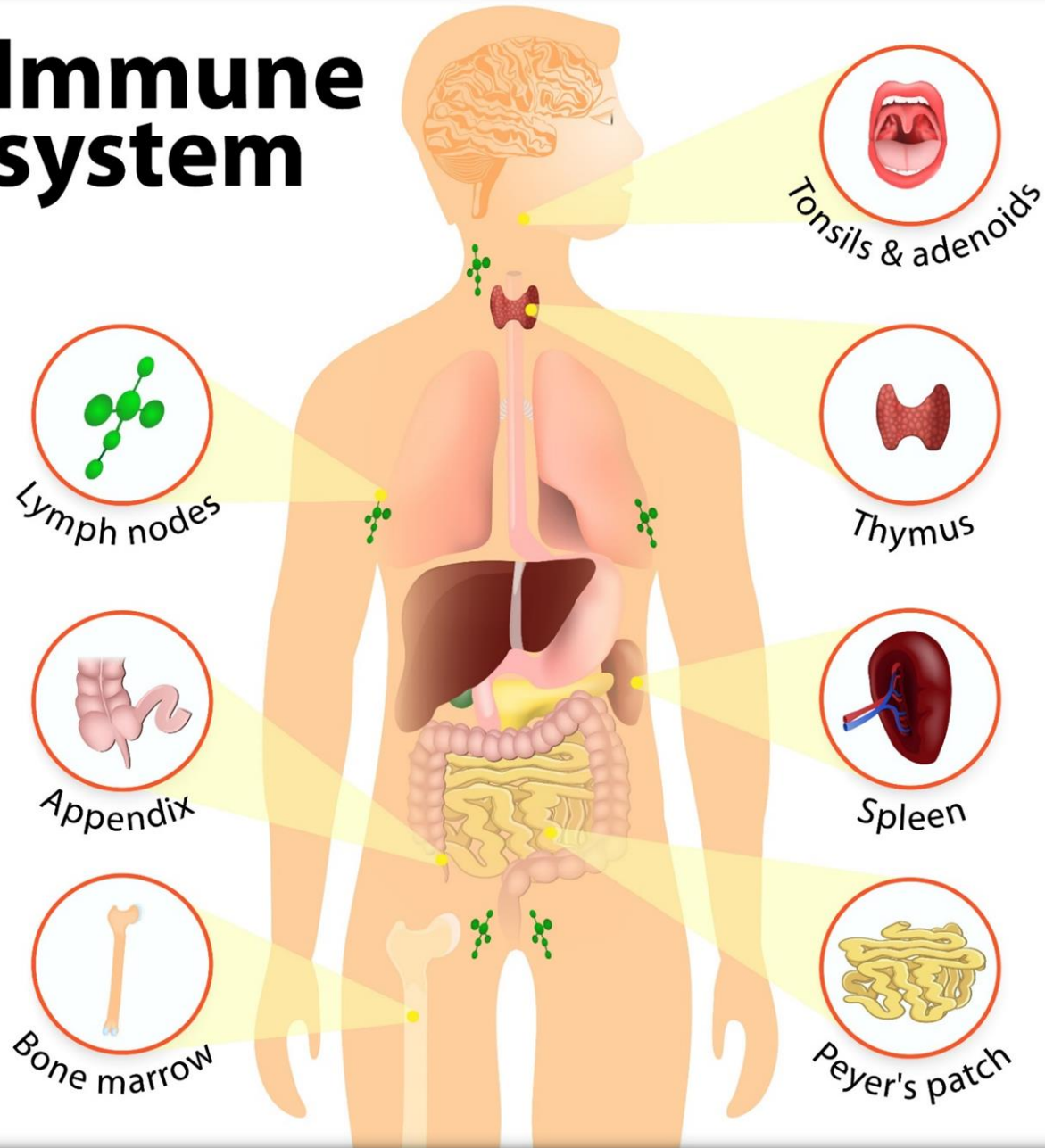
Gjennom menneskets
evolusjonshistorie var
infeksjonene den dominerende
årsak til sykdom og død – slik
de fremdeles er i mange land.
Vi er under konstant angrep



Infeksjonene utgjør derfor et meget sterkt seleksjonspress på menneskets genom.

Infeksjonene var en avgjørende drivkraft i evolusjonen av mennesket og dets forløpere

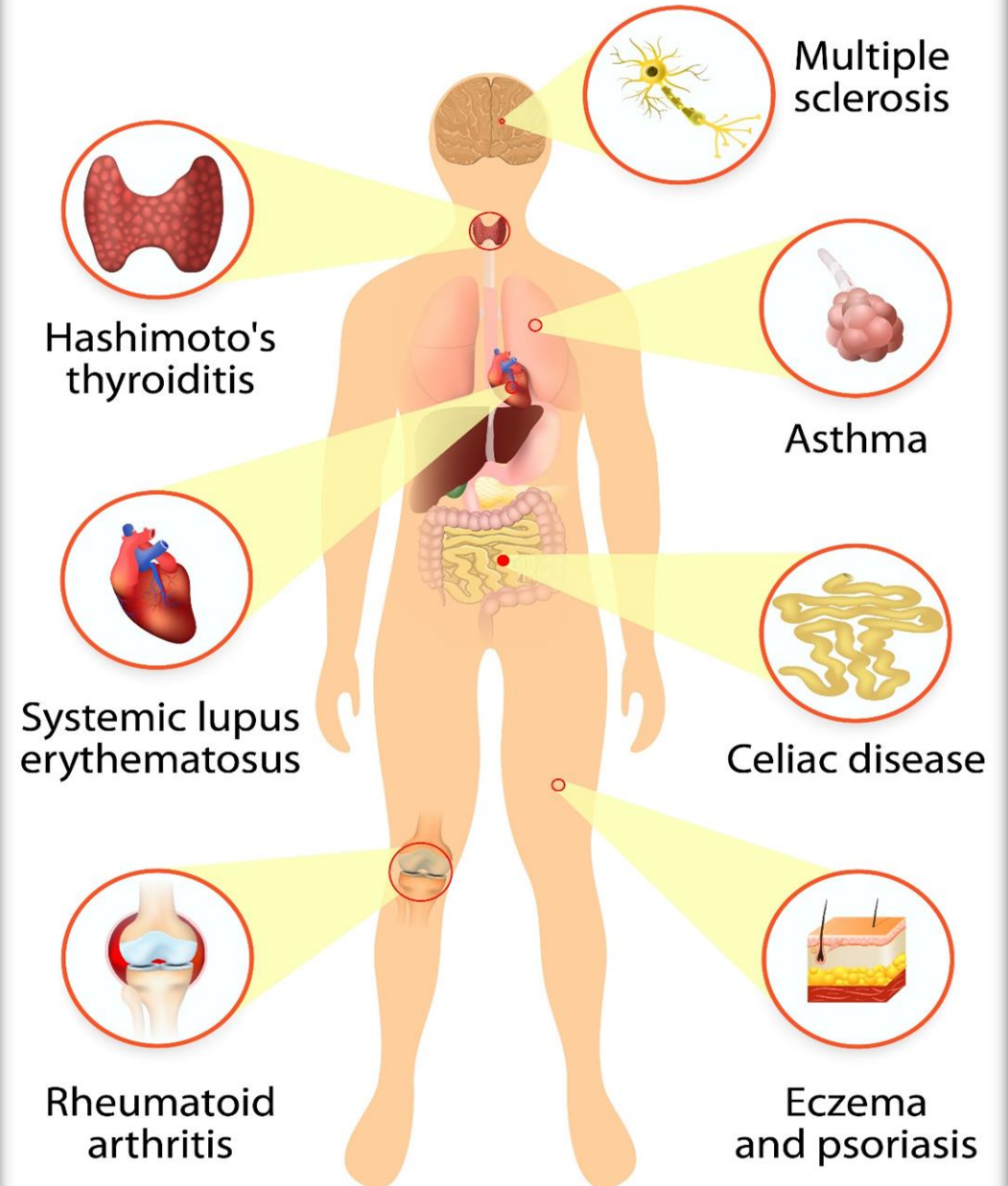
Immune system

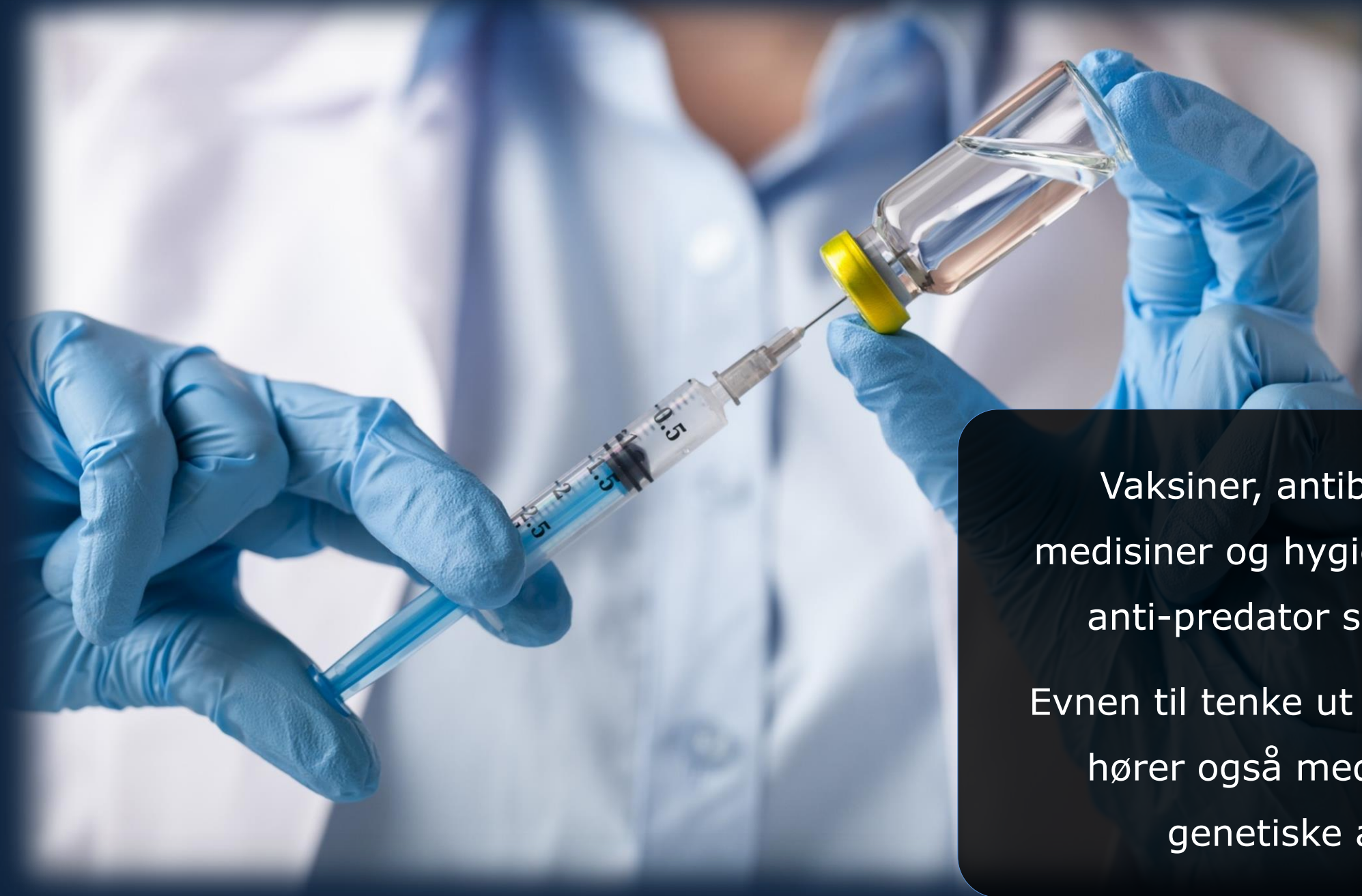


Gener som koder for effektivt forsvar mot infeksjoner, har stor positiv seleksjonsverdi i kampen mot smittestoffene – og er essensielle for menneskets overlevelse og reproduksjonssuksess

En kostnad ved immunitet
mot infeksjoner er økt
sårbarhet overfor autoimmune
sykdommer – et evolusjonært
kompromiss


AUTOIMMUNE DISEASES





Vaksiner, antibiotika,
medisiner og hygiene er vår
anti-predator strategi.

Evnen til tenke ut slike tiltak
hører også med til vår
genetiske arv

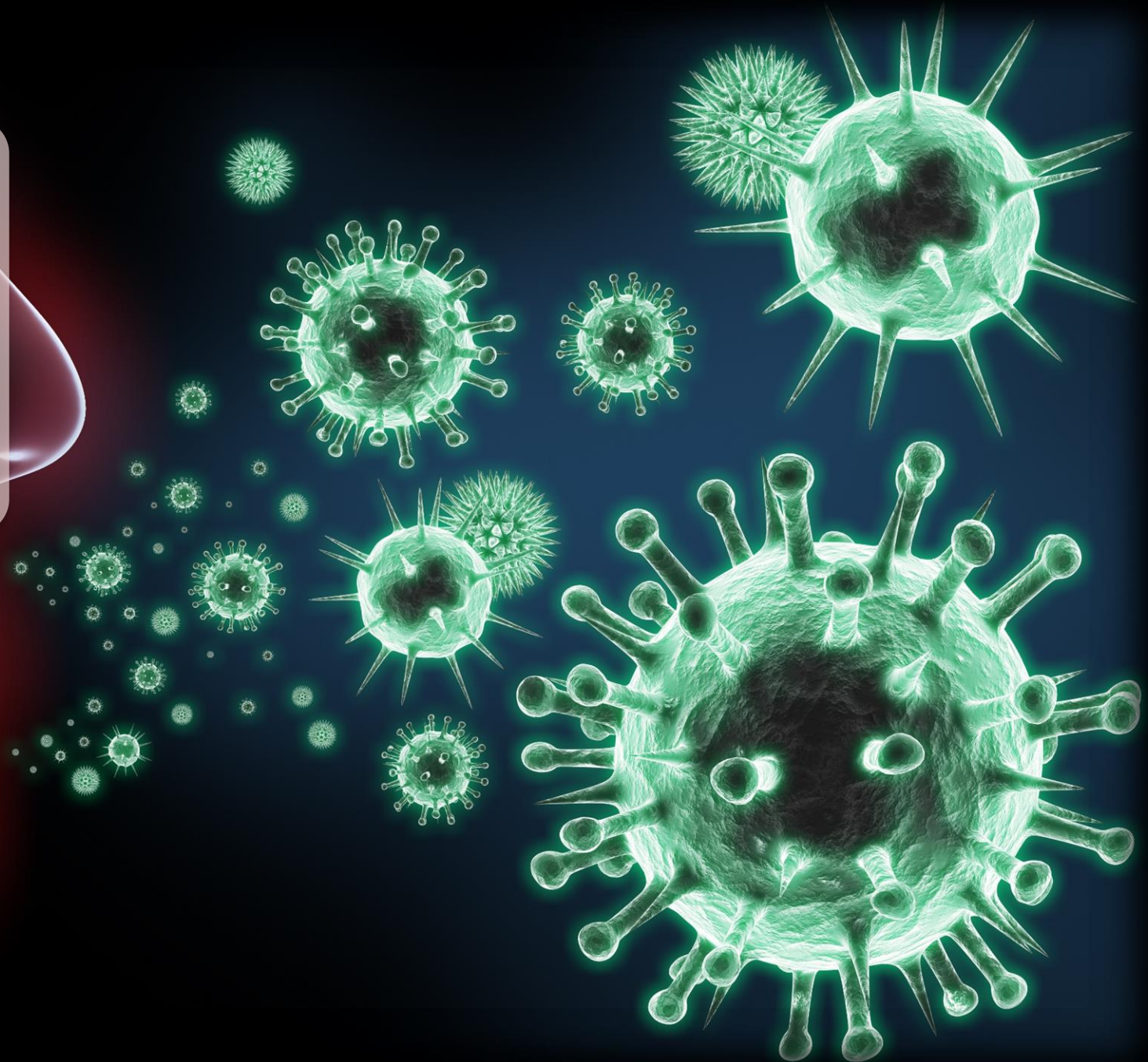
The image shows four cruise missiles mounted on a launch rail, angled upwards against a dramatic, cloudy sky. The missiles are silver with black fins and are arranged in a descending sequence from top-left to bottom-right. The launch rail is a complex mechanical structure with various components and labels. The overall scene is dark and atmospheric, with light breaking through the clouds.

Intenst våpenkappløp mellom smittestoff og vertsdyr er en drivkraft i evolusjonen av smittestoffene, med utvikling av virulensfaktorer, antimikrobiell resistens og andre overlevelsesstrategier

Ofte er den første
konfrontasjonen mellom vert
og smittestoff dramatisk, og
kan føre til at én eller begge
dør ut lokalt – men
evolusjonen kan stabilisere
interaksjonen, slik at
sykdommen blir endemisk



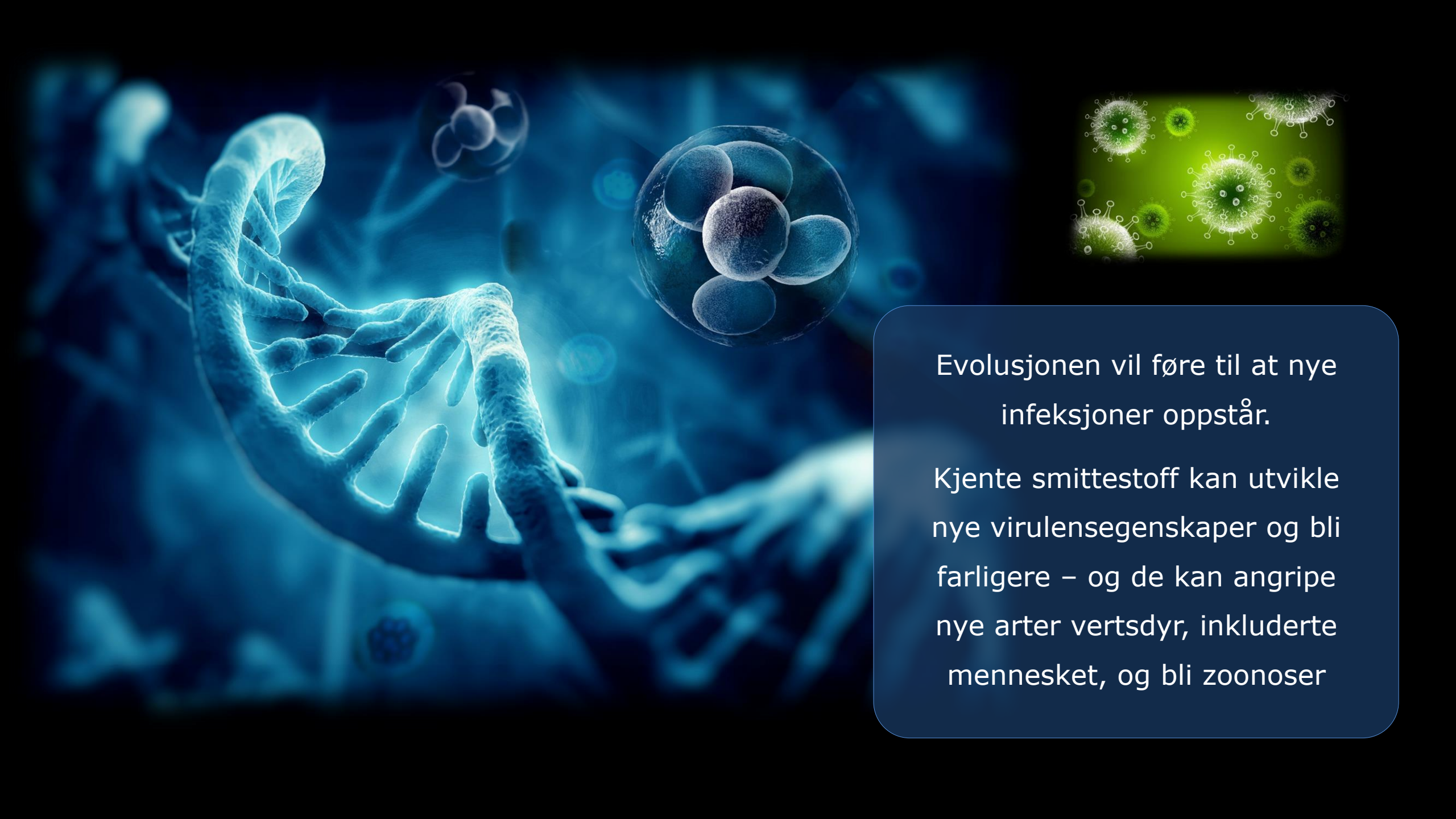
Evolusjonær stabilisering av interaksjonen mellom vert og smittestoff kan føre til mildere sykdom eller kommensalisme





Men noen sykdommer forblir svært alvorlige – ofte fordi høy virulens er nødvendig for smittestoffets suksess, eller fordi konfrontasjonen er sjelden.

Virulensfaktorer kan også være en viktig tilpasning til andre vertsdyr, vektorer eller miljøet. Dermed blir seleksjonen asymmetrisk – i smittestoffets favør



Evolusjonen vil føre til at nye infeksjoner oppstår.

Kjente smittestoff kan utvikle nye virulensegenskaper og bli farligere – og de kan angripe nye arter vertsdyr, inkluderte mennesket, og bli zoonoser

