
Vaksinene kan holde tritt med SARS-CoV-2-mutasjonene

KRONIKK

TOR KRISTIAN ANDERSEN

Tor Kristian Andersen er postdoktor i gruppen Influenza and Adaptive Immunity ved Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNNVEIG GRØDELAND

gunnveig.grodeland@medisin.uio.no

Gunnveig Grødeland er leder for forskningsgruppen Influenza and Adaptive Immunity ved Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Koronaviruset vil sannsynligvis bli som en sesonginfluensa. Men hva er virusmutasjoner, og hvordan endres SARS-CoV-2? Hvilken betydning får dette for vaksineringsen?

Mutasjoner oppstår kontinuerlig når et virus formerer seg, og spesielt i RNA-virus. Så langt i pandemien kjenner vi til mange tusen varianter av SARS-CoV-2, men de fleste av endringene har ingen eller har så små konsekvenser at det betyr lite. Noen ganger oppstår det imidlertid mutasjoner som endrer egenskaper ved viruset, og per dags dato er det spesielt tre SARS-CoV-2-varianter som det er grunn til å følge ekstra med på. Disse variantene oppsto i henholdsvis Storbritannia, Sør-Afrika og Brasil, og det ser ut til at vaksinene vil være noe mindre effektive mot de to sistnevnte. Det er mye vi ennå ikke vet, men disse tre variantene og våre responser mot dem vil trolig påvirke videre forløp av koronapandemien.

Hvordan oppstår mutasjoner?

RNA-virus har arvematerialet sitt som ribonukleinsyre (RNA), noe som medfører at det er økt sannsynlighet for lesefeil når viruset formerer seg. Etter at viruset har infisert en celle, må arvematerialet kopieres fra viralt til budbringer-RNA (mRNA), slik at det kan nyttiggjøre seg cellens eget maskineri for produksjon av proteiner. Først vil arvematerialet kopieres og amplifiseres av virusets egen polymerase, som er en RNA-avhengig RNA-polymerase. I motsetning til cellens egen DNA-avhengige RNA-polymerase har virusets polymerase såkalt *low fidelity*, det vil si at det oppstår relativt hyppige feil når den kopierer opp arvematerialet.

Det er flere ulike typer mutasjoner som kan oppstå. For eksempel kan nukleotider byttes ut med andre nukleotider, det kan settes inn nye, eller nukleotider eller større segmenter kan rett og slett slettes ved at polymerasen hopper over dem. For RNA-virus kan til og med større intakte gensegmenter spleises inn i det virale genomet under replikasjon ved at polymerasen ukontrollert bytter templat.

Koronavirus har et av de største RNA-genomene vi kjenner til for virus, noe som i utgangspunktet skulle tilsi at det under formering ble introdusert en høy grad av lesefeil i arvematerialet. Likevel har faktisk koronavirus en relativt lav mutasjonsrate, noe som skyldes at de har en uvanlig god mekanisme for å korrigere kopieringsfeil (3'-5' eksonuklease i nsp14) (1).

«De aller fleste mutasjoner gir så små endringer at de i praksis har lite å si»

Mutasjoner kan føre til forandringer i både sammensetning og struktur i de virale proteinene. De aller fleste mutasjoner gir så små endringer at de i praksis har lite å si, og noen endrer ikke proteinene i det hele tatt. Under en infeksjon vil mange nye virusvarianter produseres, noen endringer vil øke virusets formeringsevne og noen vil svekke den. Det finnes altså ingen deterministisk drivkraft bak virusets evne til å tilpasse seg. Gjennom viral replikasjon oppstår fullstendig tilfeldige mutasjoner som kontinuerlig danner nye varianter. Ved tilstrekkelig mange tilfeldige forandringer oppstår tidvis en variant med en funksjon som er fordelaktig for videre smitte og formering. Det kan være egenskaper som unnslipper elementer av immunforsvaret, som mer effektivt kan smitte nye personer, eller andre egenskaper som gir viruset en fordel sammenlignet med eksisterende varianter.

Evolusjon ved tilfeldige mutasjoner

Selv om mutasjonene under kopiering av virusets arvemateriale oppstår tilfeldig, kan det spesielt retrospektivt se ut som at viruset har bestemte «mål». Det kan også se ut til at det oppstår mutasjoner oftere i noen deler av viruset

enn andre, men det er typisk fordi virusets overlevelsessevne er svært sensitiv til forandringer av mønstre og strukturer i de delene der man ikke ser så mange mutasjoner. For eksempel vil relativt få endringer være mulig i virusets polymeraseenhet, fordi selv små endringer vil kunne redusere eller ødelegge funksjon. Andre deler kan tolerere større grad av endringer, og vi ser ofte at det er ganske mye endringer i overflateproteinene på virus.

«Vi ser ofte at virus som forårsaker betydelig sykdom i mennesker ved første møte, i løpet av få år utvikler seg til mindre farlige virus»

For viruset vil alle endringer som kan gi det en fordel for formering, være nyttig. Et virus som, for eksempel, kan smitte bedre mellom individer, har en fordel over mindre effektive virus – og vil følgelig kunne spre seg tilsvarende mer. En annen fordel for viruset er faktisk at det forårsaker mindre sykdom. Jo mer ufarlig viruset fremstår, jo mindre energi vil vi bruke på å hindre utbredelse. Et suksessrikt virus er altså typisk et virus som er relativt ufarlig og kan spre seg effektivt. Det er derfor vi ofte ser at virus som forårsaker betydelig sykdom i mennesker ved første møte, i løpet av få år utvikler seg til mindre farlige virus. Sannsynligvis blir også dette skjebnen til SARS-CoV-2 etter hvert (2).

Dagens SARS-CoV-2-varianter

Det eksisterer tusenvis av ulike varianter av SARS-CoV-2 i dag, og ved å sekvensere genomet til virusprøver oppdages kontinuerlig enda flere. Disse settes i fylogenetisk sammenheng basert på hvor store de genetiske forskjellene mellom variantene er. For SARS-CoV-2 har prøvetakning og sekvensering blitt utført i svært stor grad, og sekvenser blir hyppig delt i databaser, blant annet gjennom nettverket Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID), som opprinnelig ble opprettet for deling av influensavirussekvenser. SARS-CoV-2-sekvensene har varierende kvalitet, men danner i sum et solid grunnlag for etablering av et system som kan gi hint om hvilke typer mutasjoner som skaper varianter vi bør følge ekstra godt med på.

Basert på tilgjengelige sekvenser kan SARS-CoV-2-variantene så langt klassifiseres i åtte grupper (*clades*), med betegnelsene O, S, L, V, G, GV, GH og GR. L-gruppen er nærmest beslektet med det opprinnelige utbruddet i Wuhan, men denne varianten ble stort sett utkonkurrert allerede våren 2020. De første smittebølgene sør i Europa ble dominert av virus fra gruppene S og V, men disse måtte også relativt raskt gi tapt for bedre adapterte virusvarianter. Tidlig vår 2020 oppsto det en mutasjon på pigg (spike)-proteinet i posisjon 614, der aminosyren asparagin ble endret til glycin, noe som økte virusets evne til å infisere cellene våre via angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE-2) (3, 4). Denne mutasjonen definerer G-gruppene og ga disse virusene en liten fordel over de andre.

«På dette tidspunktet i evolusjonen av SARS-CoV-2 kjennetegnes de mest suksessrike variantene ikke bare av én mutasjon som gir en potensiell fordel for virusets spredning, men en kombinasjon av flere»

I dag står GR-gruppen for 37 % av de globale tilfellene og er dominerende i Europa, tett etterfulgt av GH, som dominerer i Nord-Amerika og utgjør 39 % av tilfellene globalt. GR-gruppen er i tillegg til mutasjonen i piggproteinene karakterisert av mutasjoner i polymeraseproteinene NSP12, mens GH-gruppen har endringer i ionekanalene ORF3a, som kan påvirke virusspredning gjennom aktivisering av immunsystemet vårt. På dette tidspunktet i evolusjonen av SARS-CoV-2 kjennetegnes de mest suksessrike variantene altså ikke bare av én mutasjon som gir en potensiell fordel for virusets spredning, men en kombinasjon av flere.

Økt smittsomhet og grad av sykdom

Media preges for tiden av beskrivelser av den økte trusselen fra tre ulike virusvarianter som har sitt opphav i henholdsvis Storbritannia, Sør-Afrika og Brasil. Den sørafrikanske varianten tilhører en undergruppe av GH, mens de andre er GR-varianter. Felles for alle disse tre er at de har en mutasjon i setet som binder til ACE-2 på cellene våre, der asparagin endres til tyrosin (N501Y). Denne endringen medfører en sterkere binding mellom viruset og ACE-2 [\(5\)](#), med den konsekvensen at det er lettere for viruset å infisere cellene våre.

«Varianten fra Storbritannia har ikke endret overflateproteinene i så stor grad at det vil redusere effekten av de vaksinene som i disse dager rulles ut»

Vi ser at disse tre variantene øker globalt, og det er trolig at de etter hvert vil ende opp som dominerende linjer. Til tross for at de har mutasjonen N501Y felles, viser ikke-fagfellevurderte data at de har ulike kombinasjoner av mutasjoner som i sum gjør dem til distinkt ulike varianter [\(6\)](#). Det er kjent at varianten fra Storbritannia ikke har endret overflateproteinene (spike) i så stor grad at det vil redusere effekten av de vaksinene som i disse dager rulles ut i befolkningen [\(7\)](#). Om dette er tilfelle for variantene fra Brasil og Sør-Afrika, er foreløpig ikke klarlagt [\(8, 9\)](#).

Vaksiner mot et bevegelig mål

For vaksinasjon utgjør virusmutasjoner en utfordring. Virus forandrer seg ved tilfeldigheter, men omgivelsene bestemmer hvilke egenskaper som er fordelaktige. Når immunitet mot et virus etableres i en større andel av befolkningen, vil det immunologiske presset på viruset øke. Dette kan igjen gi

en fordel for videre replikasjon og smitte til varianter som unnslipper spesielt effektive antistoffer. De mest effektive antistoffene binder seg typisk til overflateproteinet i en posisjon der de kan blokkere viruset fra å infisere celler, og det er typisk ofte nettopp i og rundt disse posisjonene at vi ser mange mutasjoner.

«Virus forandrer seg ved tilfeldigheter, men omgivelsene bestemmer hvilke egenskaper som er fordelaktige»

Vaksinene mot SARS-CoV-2 har som hovedformål å danne nøytraliserende antistoffer mot piggproteinet som kan blokkere binding til ACE-2. Under optimale forhold kan tilstrekkelig mange nøytraliserende antistoffer gi steriliserende immunitet mot infeksjonssykdommer. Når variantene fra Sør-Afrika og Brasil har endret seg så mye at antistoffene som dannes etter vaksiner ikke lenger kan blokkere bindingen til ACE-2, er dette et reelt problem for vaksineeffekt. Det er imidlertid flere lag med immunresponser som dannes etter vaksiner, og vaksinene vil sannsynligvis likevel kunne gi noe beskyttelse mot alvorlig sykdom.

Vaksinene som så langt er godkjent i Norge og Europa, inneholder piggprotein som immunogen, altså den delen av viruset man vil danne immunresponser mot. Ved siden av nøytraliserende antistoffer kan vaksinene også indusere antistoff mot andre områder på piggproteinet. Selv om disse ikke kan blokkere viruset fra å trenge inn i cellene, kan de bidra til å hindre viruset ved for eksempel å merke virus og virusinfiserte celler slik at de gjenkjennes effektivt av makrofager og andre immunceller som kan bidra til å utrydde infeksjonen (10). I tillegg vil vaksinene indusere T-celler som kan bidra med kontroll av virusinfeksjonen. Det er imidlertid så langt ikke vist akkurat hvor stor påvirkning disse ikke-nøytraliserende antistoffene og T-cellene vil ha på beskyttelse mot SARS-CoV-2 etter vaksiner.

«Sannsynligheten for endret sikkerhetsprofil for en oppdatert vaksine er liten»

De vaksinene som er tatt i bruk så langt, er enten på formen mRNA eller adenovirale vektorer. Felles for disse vaksinetypene er at de leverer oppskriften på piggproteinet til cellene våre, som så vil sette i gang produksjon av selve immunogenet. En konsekvens er at det teknisk sett er en enkel sak å erstatte oppskriften på en tidligere variant av piggproteinet med en ny. En stor usikkerhet rundt hvor lang tid det vil ta å oppdatere vaksinene til å møte nye varianter, er knyttet til hva regulatoriske myndigheter vil kreve av sikkerhetstesting for de nye oppskriftene. Rent praktisk vil oppdateringene av oppskriftene resultere i få endringer av aminosyrene på immunogenet, noe som også tilsier at sannsynligheten for endret sikkerhetsprofil for en oppdatert vaksine er liten. Det som er sikkert, er at det uansett vil ta betydelig kortere tid enn den prosessen vi har sett det foregående året, med utvikling av vaksiner mot et virus man ikke tidligere hadde vaksiner mot.

Konklusjon

Det er fremdeles svært vanskelig å spå hvordan økende immunitet i befolkningen forårsaket av infeksjoner og vaksinerings vil slå ut på videre evolusjon av SARS-CoV-2. Et sannsynlig scenario er at vi vil ende opp med en situasjon tilsvarende den vi kjenner fra sesonginfluensa. Influensavirus endres årlig så mye at antistoffer mot fjorårets versjon ikke vil kunne nøytralisere det nye viruset. Vi har fra influensa derfor lang erfaring med et virus som har eksistert i samspill med menneskers immunforsvar, og der delvis immunitet hos befolkningen er med på både å forme hvilke nye virus som oppnår fordeler og hvilken sykdoms- og smittesituasjon vi står overfor.

Mutasjonsraten for influensa er omtrent dobbelt så høy som mutasjonsraten for SARS-CoV-2, og vi vet at influensavaksiner må oppdateres årlig for å holde tritt med viruset. Med andre ord, vi har gode forutsetninger for å kontrollere fremtidig utbredelse av SARS-CoV-2 gjennom vaksinerings – spesielt ettersom vaksinene mot SARS-CoV-2 er langt mer fleksible og effektive enn de vaksinene vi i dag har mot influensa.

LITTERATUR

1. Robson F, Khan KS, Le TK et al. Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Mol Cell* 2020; 79: 710–27. [PubMed] [CrossRef]
2. Lavine JS, Bjornstad ON, Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science* 2021; 371: eabe6522. [PubMed][CrossRef]
3. Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE et al. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. *Cell* 2020; 183: 739–751.e8. [PubMed][CrossRef]
4. Zhang L, Jackson CB, Mou H et al. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat Commun* 2020; 11: 6013. [PubMed][CrossRef]
5. Santor JC, Passos GA. The high infectivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 is associated with increased interaction force between Spike-ACE2 caused by the viral N501Y mutation. *BioRxiv*. Preprint 1.1.2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.29.424708v1> Lest 28.1.2021.
6. Lopez-Rincon L, Perez-Romero CA, Tonda A et al. Design of Specific Primer Sets for the Detection of B.1.1.7, B.1.351 and P.1 SARS-CoV-2 Variants using Deep Learning. *BioRxiv*. Preprint 21.1.2021.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.20.427043v1.full> Lest 28.1.2021.

7. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet* 2021; 397. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5. [CrossRef]

8. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *BioRxiv*. Preprint 19.1.2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.427166v1> Lest 28.1.2021.

9. Wu K, Werner AP, Moliva JI et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv*. Preprint 25.1.2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1> Lest 28.1.2021.

10. Lu LL, Suscovich TJ, Fortune SM et al. Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 46–61. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 1. februar 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0080

Mottatt 28.1.2021, godkjent 29.1.2021.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. februar 2026.