

Klaus Hedman motser exponentiell utveckling "Virologins nyaste metoder öppnar upp för rena tidsresor"

Virusforskningen öppnar inte bara dörrar till helt nya världar och ger hopp om svar på frågor som dagens forskare inte ens förstår att ställa. Den har redan banat väg för tidsresor som saknar motstycke i mänsklighetens historia.

Klaus Hedman, emeritusprofessor i virologi vid Helsingfors universitet, fascinerar av den potential som forskningsfältet har – och kan inte låta bli att påminna att sakkunniga för 50 år sedan förutspådde virologins död.

För Hedman är coronapandemin ett sidospår när han diskuterar virologins betydelse. Ett intressant sidospår visserligen, inte minst för den uppmärksamhet som kampen mot sars-cov-2 har inneburit. Men unikt är händelseförloppet inte.

– Människor har drabbats av minst fyra besläktade coronavirus under tidigare epoker. Troligen orsakade de i början liknande sjukdomsförlopp. Att det inte bevarats uppgifter om sådant beror väl dels på, att jorden då var gles befolkad och människor stationära, dels på att det var så vanligt med sjukdom och död, att man inte reagerade trots att ovanligt många något år dog i lunginflammation.

Utmärkande för zoonotiska virus är att de hos människa först orsakar svår sjukdom, men med tiden ger allt lindrigare symptom. Övriga allmänna coronavirus orsakar idag bara lindrig förkylning.

– Då de här tidigare kända coronavirusen inte är kända för någon världsomfattande pandemi och det visade sig att den nya sjukdomen, covid-19, inte var en ny typ av A-influensa, som man befarat skulle orsaka nästa pandemi, då drog experterna först en suck av lättnad.

Det finns visserligen nyare coronavirus som orsakar svår sjukdom. Hedman konstaterar att mers-cov och sars-cov-1 är dödligare än sars-cov-2 och han minns hur han själv kring år 2003 följde med om sars-cov-1 skulle utvecklas till

en snabbt spridd, mycket dödlig pandemi. I Kanada var situationen faktiskt hotfull ett slag.

– Men mellan de två typerna av coronavirus finns viktiga skillnader.

Sars-cov-1 brukar ge symtom redan innan smittan sprids. Patienterna hinns isoleras. Sars-cov-2 är listigare ur virologisk synpunkt. Symtomen kommer senare, de allvarligaste först två veckor efter smittotillfället, men viruset börjar snabbt spridas. Det har avgörande betydelse.

Nu cirka tre år efter pandemiutbrottet ligger den globala dödssiffran för covid-19 på drygt 6 miljoner, mot minst tio gånger så många döda i spanska sjukan i början av 1900-talet. Med tanke på befolkningsutvecklingen är skillnaden avsevärd.

– Men då ska man minnas att mänskligheten nu reagerade beundransvärt snabbt. Vacciner togs fram i rekordfart, vi har läkemedel och effektiva vårdmetoder. Det har påverkat virusets evolution.

Följer sin egen väg

Klaus Hedman gör ingen hemlighet av att han egentligen är mycket mer intresserad av andra aspekter på virus än den aktuella pandemin. Hans grundinställning är att det är mer givande att dyka ner i frågor, som få ägnar sig åt, än att haka på det som för tillfället är trendigt.

Själv beskriver han sig som en Oppfinnar-Jocke i utkanten av Ankeborg och då det, som han påpekar, finns många gånger fler olika virus än alla andra livsformer på jorden tillsammans, så är det inget problem att gå sin egen väg. Tvärtom.

Hans arbetsgrupps motto går ut på, att den som följer en upptrampad väg är vägens fånge. Bara den som ger sig ut på vidderna är fri!

Egna vägar har han gått. Än är det inte heller någon trängsel i de virologiska utmarker där han och hans forskningsgrupp letar sig fram, men intresset har ökat markant.

Hedmans grupp var – tillsammans med professor Anttis Sajantilas – först i världen med att tala om vävnadsvirom, ett begrepp som de lanserade och som handlar om att identifiera virus-DNA i mänskliga vävnader. Det är också vad Hedmans arbetsgrupp i stor utsträckning sysslat med. Med hjälp av de nyaste molekylärbiologiska metoderna, så kallad Next Generation Sequencing och metagenomik, kan man nu spåra den livslånga exponering för virus som en människa har utsatts för.

– Man ser till och med om en levande eller nyss obducerad person har utsatts för viruset i barndomen eller i vuxen ålder. Sådana prover måste hanteras ytterst försiktigt, men de gör det möjligt att på ett helt nytt sätt i vetenskaplig forskning



Klaus Hedman

få svar på frågor om livslång anamnes och patogenes. Man kan nu systematiskt gå igenom människokroppen och se i vilka vävnader virus uppträder.

Virusarvet synliggörs

Men det är kanske ännu intressantare att de nyaste analysmetoderna gör det möjligt att i hundratals år gamla kvarlevor spåra virus som våra förfäder har utsatts för, påpekar Hedman. Medan analyser i virus-DNA-forskningen först kunde göras endast om nukleinsyre-molekylen var hel, vilket redan det var revolutionerande, så hittar den nyaste metagenomiken virus-DNA även om nukleinsyrorna inte är intakta.

Maria Perdomo, framstående postdocforskare i Hedmans arbetsgrupp, har exempelvis spårat smittkoppsvirus i pro-

ver från en 350 år gammal barnmumie i Litauen. Resultatet uppmärksammades stort för 5–6 år sedan, då fylogenetisk analys avslöjade att virusfyndet var stammoder till alla dittills kända smittkoppsvirus. Med liknande analysmetoder karakteriserar forskare på andra håll nu smittkoppor hos vikingarna.

Hedmans dröm är att få tillgång till prover från flera tusen år gamla faraoner. Hade de samma virus som vi? Metoderna förfinas hela tiden och den ultimata förhoppningen är att småningom kunna blicka tillbaka miljoner år. Ja, vem vet. Kanske det till slut blir möjligt att analysera de första virusliknande molekylernas uppkomst på jorden.

Han talar om veritabla tidsresor. Det öppnar hisnande möjligheter att förstå virus på ett helt nytt sätt. Sådan forskning ger inte bara en bättre bild av hur

virus utvecklats – och i förlängningen hur de sannolikt kommer att bete sig i framtiden. Dessutom banar den väg för en bättre uppfattning om hur virus-DNA i våra celler samverkar med vårt eget DNA. Och i vilken mån våra förfäders virusfotspår är till skada, eller kanske nytta, för oss.

– Flera tiotals procent av det mänskliga genomet härstammar från virus och fastän vi fortfarande vet ytterst lite om endogena virusgener, så är det ju sedan länge känt att till exempel proteinet syncytin-1, som är fundamentalt för utveckling av placenta hos människor och däggdjur, syntetiseras av ett endogent virus. Utan det skulle vi alltså inte finnas.

Men han framhåller att det allra mest fascinerande är att utvecklingen inom virologi kan ge svar på frågor som vi

inte ens förstår att ställa idag. Därför undviker han att precisera målsättningarna, men understryker betydelsen av det allt intensivare samarbetet mellan virologer och genetiker. Gränser suddas ut och med hjälp av molekylärbiologins och teknikens landvinningar möjliggörs oförutsebara framsteg.

Globala pionjärer

– Det finns hundratals människovirus och i allmänhet vet man väldigt lite om deras ursprung. Varför finns genavtrycken kvar? Utvecklingen kommer att vara logaritmisk, spår han.

Varifrån kom de virus vi nu känner till? Vad fanns det för virus i Amerika före Kolumbus och fick vi virus från nyupptäckta områden eller tvärtom? Det är möjligt att vi inte hittar nya sjukdomskopplingar men vi hoppas och tror att vi kan klargöra tendenser och risker, säger han. Samtidigt påminner han om vikten av att studera djurvärldens virus, för att få en uppfattning om hur de beter sig och den vägen få en uppfattning av vad som händer om de hoppar över till människa. I södra Europa är växtvirus ett annat hett forskningsområde. Ja, ämnesområdet är enormt.

– Vår arbetsgrupp har inte varit virusjägare. Vi ingår i den andra vägen. Med Maria Söderlund-Venermo hade vi en gemensam arbetsgrupp i drygt 25 år, där vi koncentrerade oss på att studera nya DNA-virus. Där har vi varit globala pionjärer

I hela världen har det de senaste tio åren upptäckts fler än 20 olika typer av DNA-virus hos människa, vilket är mycket, konstaterar han. Om dem vet man i allmänhet väldigt lite, till exempel vilken klinisk betydelse de kan ha. Allt sådant måste utforskas och ett viktigt område är så kallad translationell forskning, där man fokuserar på frågeställningar som kan utnyttjas i patientarbete.

– En viktig orsak till att jag i tiden valde läkaryrket var vilja att hjälpa sjuka människor. Därför är en viktig målsättning med forskningen för mig, att den ska ha klinisk betydelse.

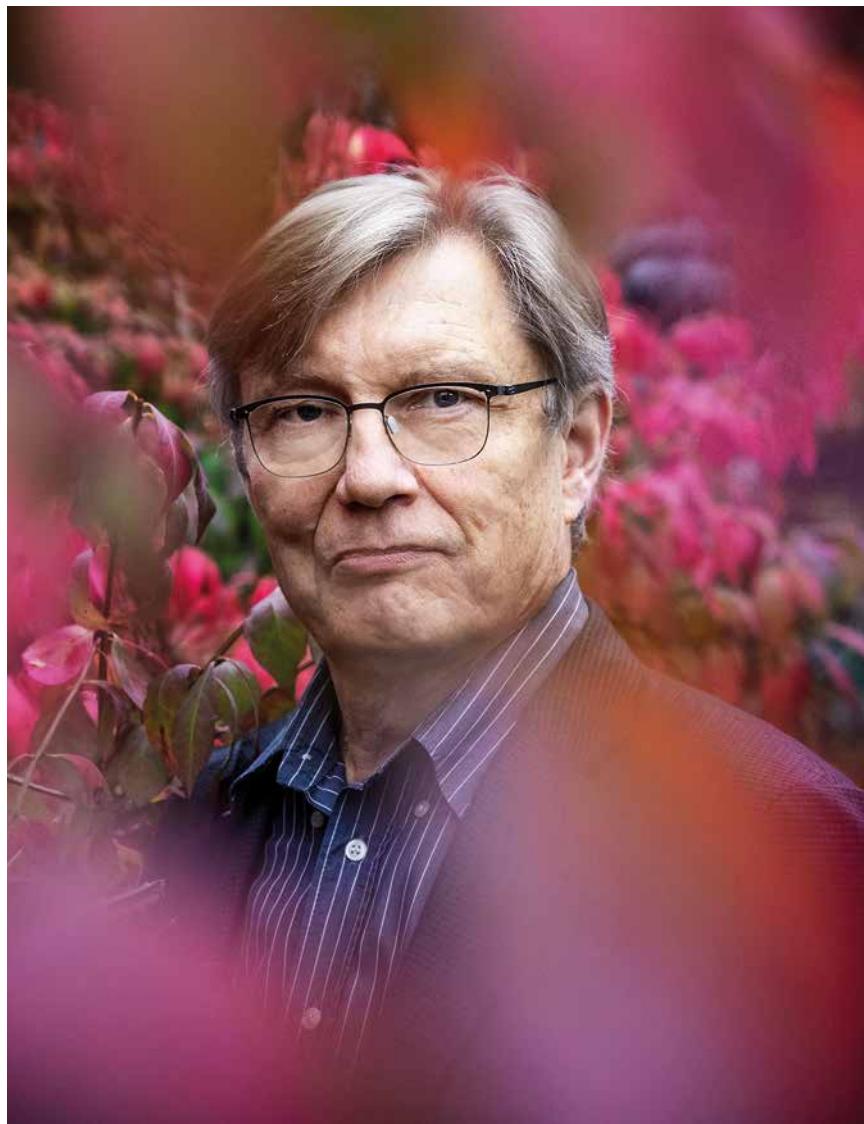
Men i innovativ forskning är det ofta problem med finansieringen. Hur övertygar man bidragsgivare om vikten av att välja nya vägar, som ändå inte nödvändigtvis infriar ställda förhoppningar?

Röda hund-test blev vändpunkt

Det var i 17-årsåldern Klaus Hedman insåg att det var läkare han ville bli, men väl färdig tog det honom cirka tio år att förstå att det var forskning han skulle ägna sig åt. Virusforskning började han med efter många år som cancerforskare och cellbiolog i Antti Vaheris och Erkki Ruoslahtis arbetsgrupp.

– Som nybliven läkare ville jag vara med om att lösa cancerens gåta och början var fin. Jag fick hedersomnämning för min avhandling och artiklar publicerade i välrenommerade tidskrifter, men efter postdocvistelse vid National Institutes of Health i Washington började jag fråga mig om jag var på rätt väg. Även om jag stretade dygnet runt för att utforska någon molekyl, så vilken betydelse hade det? Om jag i stället hade grävt diken så skulle någon annan ändå snart ha kommit till samma resultat.

Vändpunkten kom i form ett märkligt fenomen som Hedman noterade i samband med serodiagnostik för rubella – på den tiden skötte universitetsforskare en stor del av Finlands virusdiagnostik.



– Vi mätte antikroppar mot röda hund med ett enkelt testkit och jag märkte att 95 procent av de hemolytiska ringar som blodserumtestet visade hade skarpa kanter.

Ju mera antikroppar, desto större blev ringen. Men varför var vissa ringar suddiga?

Hedman som nyligen återvänt från USA tyckte att fenomenet var märkligt och då han ändå var ute efter ett nytt forskningsfält beslöt han undersöka vad det berodde på.

– Jag studerade uppgifter från tusentals patienter och såg, att när patienten hade en färsk rubella med akuta symptom, så fick serumprovet en diffus ring, men några månader senare hade cirkeln skarpa kanter. Någon egenskap i blodet måste vara avgörande, tänkte jag.

Tillsammans med Ilkka Seppälä, docent i immunologi, började han undersöka mekanismen på molekylnivå. Försök efter försök misslyckades, men genom uteslutning kom de fram till att skillnaden måste bero på antikropsaviditet. Men hur bevisa styrkan i antikropsbindningen? För det fanns inga enkla, tillförlitliga undersökningsmetoder. De måste hitta på en sådan själva.

Efter två års intensivt jobb, just när de höll på att ge upp, prövade de något, som de dittills ansett alltför enkelt för att kunna fungera, berättar Hedman. Idén var att före antikropsmätningen gradvis upphäva den kemiska bindningen mellan viruset och den aktiverade antikroppen.

– Och det fungerade! Vi sköljde proverna med urinämne före mätningen. På prover från patienter med akut infektion försvann antikropparna. 4–5 månader senare hade de blivit urearesistenta. Resultatet publicerades år 1988 i *Journal of Clinical Immunology*.

Själv säger han att metoden blev avgörande för hans väg till virologiprofessuren vid Helsingfors universitet.

Växande intresse

– Vi var bland de allra första som intresserade sig för antikropsaviditet. Ureadissociation fungerade för röda hund. Så här gick det att skilja nyligen infekterade personer från friska.

Vid den tiden skrevs nästan inga artiklar om antikropsaviditet, men senare har intresset ökat påfallande mycket och nu har inemot 6000 artiklar publicerats på det här området i världen och citeringarna är uppe i över 10 000 per år.

Hans egen arbetsgrupp har vid det här laget bidragit med 42 artiklar i ämnet.

Hedman minns fortfarande känslan den morgon då han tog ut de avgörande proverna ur värmeskåpet.

– Något har gått fel, tänkte jag. Men i dag vet vi att aviditeten i serum ökar för varje gång en person på nytt utsätts för ett virus efter en primärinfektion.

Förklaringen är att antikropparna i början av en infektion knappast alls identifierar inkräftaren. Men efter 3–6 månader blir B-lymfocytterna skickliga på att fästa sig på inkräftarens strategiska protein och utvecklar ”precisionsvapen”.

Med Maija Lappalainen, Klaus Hedmans första doktorand, satte han och hustrun Lea på 1990-talet även upp världens första analysmetod för att konstatera toxoplasmainfektion under graviditet. Två promille av alla gravida kvinnor får en akut, primär toxoplasmainfektion och i 40 procent av fallen passerar infektionen till fostret, som då riskerar missbildning.

– Vi kunde visa att aviditetsmätning är den mest pålitliga metoden för att hitta sådan infektion och enligt vår uppskattning har vi sedan dess globalt med den möjligheten räddat mer än 100 000 människoliv. Vår grupp har också tagit fram många andra metoder som HUSLAB sedan börjat använda.

Sanna Aalto, en annan doktorand, var till exempel först i Finland att sätta upp en kvantitativ DNA-amplifieringsmetod för infektionssjukdomar, det handlade då om herpesviruset Epstein-Barr. Metoden fick stor betydelse bland annat för transplantationspatienter, och det gjorde det möjligt att agera när slumrande virus hos immunbristpatienter visade tecken på att pigga till.

Och visst, flera upptäckter kunde ha kommersialiserats. Men var hitta tid för sådant? Klaus Hedman har nog tagit ett och annat initiativ i den riktningen,

men upplevt att universitetet inte aktivt stöder processen, utan förväntar sig att forskarna själva ska göra grovjobbet. Det är slöseri med värdefull forskartid, tycker han. Men med tanke på att biomedicinen har potential till framgångar i klass med Nokiafenomenet borde det ligga i allas intresse att bygga ut samarbetet mellan till exempel Aalto-universitetet och Helsingfors universitet.

Hittills har Klaus Hedman haft femton doktorander – så sent som ifjol lade Juuso Rusanen i samarbete med Olli Vapalahtis och Jussi Hepojokis grupper fram en avhandling om innovativ snabbdiagnostik för coronavirus.

I dag har hans arbetsgrupp krympt till fem personer och, konstaterar han, för en emeritusprofessor, med en utomordentlig postdocforskare och två framstående doktorander, känns det lagom.

– Men jag älskar det här arbetet och framtidsutsikterna är oerhört intressanta. Frågan är vilken väg jag nu ska ta – eller om jag ska ge mig ut i ödemarken!

Vem och vad?

Professor i klinisk virologi vid Helsingfors universitet 2004–2021, överläkare vid HUSLAB under samma period.

Medlemskap: bl.a. i Finska vetenskapsakademien sedan 2012 och i Finska Vetenskaps-Societeten sedan 2019.

Utmärkelser: bl.a. Finska Läkaresällskapets J. W. Runeberg-pris år 2017.

Familj: hustrun Lea, som också är arbetsgruppens sekreterare, laboratorieskötare och högra hand, tre döttrar med makar, 7 barnbarn och lapphunden Kuura.

Sommarställe i Asikkala. Semestrar helst i hemlandet.

Fritidsintressen: Vandring, fåglar, svampar, klassisk musik. ”I en urskog känner jag mig hemma. I dag vet vi också hur stor omgivningens inverkan är på mikrobiomet.”