

De stora epidemiska sjukdomarnas evolutionära inverkan på människans arvs massa

Enligt Världshälsoorganisationen hade covid-19-pandemin fram till februari 2026 drabbat över 620 miljoner människor med mer än 7,2 miljoner rapporterade dödsfall som följd. En mycket värre farsot i mänsklighetens historia var ändå digerdöden, det vill säga den pandemi av böld- och lungpest som i mitten av 1300-talet hemsökte 30–60 procent av Europas befolkning och skördade 25–50 miljoner människoliv. Pest är en ”gammal” sjukdom som har varit mänsklighetens gissel i årtusenden. Skelettfynd från bronsåldern visar att pest förekom redan 3 000 år före början av vår tideräkning. Den justinianska pesten som härjade i östra Medelhavsområdet på 540-talet följdes av återkommande omfattande pestutbrott under de följande två århundradena.

Under 1300-talet såg kristna i Europa pesten som Guds straff och beskyllde den judiska minoriteten för att sprida sjukdomen genom att ha förgiftat brunnar och andra vattenkällor. Följden var våldsamma massförföljelser av judar, varigenom en stor del av de judiska samhällsgemenskaperna upplöstes. Då dödligheten i pest dessutom föreföll att vara lägre bland judar än bland kristna övertygades de kristna ytterligare om att det var judarna som bar skulden till farsoten.

Mekanismerna bakom skyddet mot pest har varit okända ända fram till våra dagar. Nu har moderna molekylärbiologiska och genetiska metoder bidragit till att formulera en hypotes om varför mortaliteten i pest bland den judiska minoriteten i Europa på 1300-talet kan ha varit lägre än bland den övriga befolkningen i Europa. Det är upptäckten av den genetiska bakgrunden till den ovanliga recessivt ärftliga autoinflammatoriska sjukdomen familjär medelhavsfeber (FMF) som är nyckeln till hypotesen.

FMF beror på mutationer i en gen, MEFV, vars proteinprodukt pyrin har fått sitt namn från grekiskans ord för flamma eller feber. Pyrin är en komponent i ett intracellulärt proteinkomplex, kallat inflammasom, som reglerar det medfödda immunförsvaret och inflammatoriska processer och därigenom spelar en viktig roll i försvaret mot infektioner och cancer. När en inflammasom bildas aktiveras enzymet kaspas-1, vilket leder till att inflammationsmediatorerna interleukin-1 beta (IL-1 beta) och IL-18 omvandlas i aktiv form och frigörs ur cellerna. Pestens upphov, den gram-negativa bakterien *Yersinia pestis*, kan efter att ha invaderat människokroppen slå ut kroppens immunsystem och snabbt sprida sig. Bakterien inaktiverar pyrininflammasomen och hämmar produktionen av IL-1 beta och IL-18, varigenom inflammationsreaktionen och därmed försvaret mot infektionen försvagas. Mutationer i MEFV leder till så kallad *gain-of-function*, vilket innebär att pyrin ständigt är påkopplat och inflammasomen undgår inaktivering av *Yersinia*. Experimentellt har man kunnat visa att mononukleära blodceller från patienter med FMF och heterozygota bärare av MEFV-mutationer producerar större kvantiteter av IL-1 beta som svar på en infektion med *Yersinia pestis* än blodceller från personer utan mutationer i MEFV. MEFV-muterade knock-inmöss som infekterats med *Yersinia* lever längre än infekterade knock-inmöss av vildtyp. Bärarfrekvensen av MEFV-mutationer är särskilt hög bland folken kring östra Medelhavet och i Mellanöstern, det vill säga regioner som hemsökts av pest upprepade gånger. Personer med FMF och bärare av genen för FMF har sannolikt haft större möjlighet att bekämpa pest än personer utan mutationer i MEFV.

En parallell till den skyddande effekt som mutationer i MEFV har mot pest kan dras till relationen mellan malaria och anlaget för sickelcellanemi. Att bärarskap av genen för sickelcellanemi ger ett skydd mot malaria, framför allt mot komplikationer vid falciparummalaria, har varit känt sedan 1940-talet. Detta gäller i synnerhet i områden med hög malariafrekvens, såsom Afrika söder om Sahara. Bärarskap orsakas av en punktmutation i hemoglobingenen, vilket resulterar i produktion av onormalt hemoglobin, hemoglobin S, och månskäreformade erythrocyter. Homozygoter drabbas av en svår sjukdom, sickelcellanemi, som förekommer främst i Afrika, Mellanöstern, Indien och kring Medelhavet. Sjukdomen är recessivt ärftlig och karakteriseras framför allt av kriser av hemolytisk anemi och smärtsamma vävnadsinfarkter. Det är heterozygoterna, det vill säga bärarna, som har nytta av sitt sickelcellanlag: de besparas de svåra symtomen vid sickelcellanemi och insjuknar mera sällan i malaria än personer med normalt hemoglobin.

Mekanismerna för resistens mot malariaplasmoider är ännu inte fullständigt klarlagda. Man känner till att malariaparasiter har svårare att föröka sig i månskäreformade än i normala röda blodkroppar och att månskäreformade röda blodkroppar försvinner effektivare ur blodcirkulationen än normala röda blodkroppar. Förekomst av hemoglobin S i erythrocyten innebär knappare tillgång på syre, vilket hämmar förökning av parasiterna. Minskad adhesion av infekterade röda blodkroppar till kärlendotelet har också framförts som en tänkbar mekanism.

Det är inte bara sickelcellanlaget som har gynnats i områden där malaria är allmänt förekommande. Andra hemoglobinopatier som är associerade med resistens mot falciparummalaria är

hemoglobin C, hemoglobin E och talassemi, i synnerhet alfatalassemi. Glukos 6-fosfatdehydrogenasbrist, avsaknad av en receptor kallad Duffy, och blodgruppen Dantu är också förknippade med skydd mot malaria.

Anlagen för FMF och sickelcellanemi är fascinerande exempel på hur människans genom under historiens gång har anpassat sig till förändringar i omgivningen. Anlagen erbjuder skydd mot pest respektive malaria, men orsakar i homozygotform svåra hälsoproblem. Det är bärarna som har den största nyttan av mutationerna, eftersom de i regel får varken allvarliga infektionssymtom eller de svåra symtom som FMF respektive sickelcellanemi ger upphov till.

De genetiska anpassningarna visar hur historiska epidemier har format arvsmassan hos dagens människor. Under mänsklighetens historia har infektioner genom ett naturligt urval inducerat genetiska varianter som medför resistens mot infektionerna i fråga och större chanser för överlevnad. Särskilt malaria har utövat ett stort evolutionärt tryck på det mänskliga genomet, vilket har resulterat i genetiska varianter som avsevärt minskar risken för livshotande komplikationer av infektionen. Men när överlevnadsvärdet för heterozygoterna ökar blir de också fler, vilket innebär ökad risk för homozygoti med åtföljande svår sjukdom.

Insikterna om de sannolika evolutionära effekterna av *Yersinia pestis* på människans genom visar att dagens naturvetenskapliga rön kan kasta nytt ljus över historiska händelser, såsom digerdöden på 1300-talet. Så kan naturvetenskap användas för att utforska och ge en mer nyanserad bild av mänsklighetens historia.

Tom Pettersson