

# Hur har omikron uppstått och varför sprider den sig så snabbt?

## FYRA HYPOTESER OM VARIANTENS URSPRUNG OCH TÄNKBARA MEKANISMER BAKOM DEN SNABBA SPRIDNINGEN PRESENTERAS

De nya varianterna av sars-cov-2 kännetecknas av en rad nya mutationer i den viktiga receptorbindande domänen (RBD) av spikproteinet (spike protein) som sannolikt möjliggör en effektivare bindning till ACE-2-receptorn och därmed en ökad smittsamhet, i kombination med andra mutationer som sannolikt ökar risken för återinfektion samt ett sämre skydd av vacciner, som i dag är baserade på de tidigaste varianterna av viruset.

Omikron har mer än 20 nya mutationer i spikgenens S1-domän jämfört med tidigare kända varianterna av sars-cov-2 (Figur 1). Ett särskilt stort antal mutationer finns i spikgenens RBD-sekvens, där omikron har 15 mutationer jämfört med endast 1-3 mutationer hos de tidigare varianterna. Dessa 15 mutationer ger aminosyraförändringar på spikproteinet i positionerna G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493K, G496S, Q498R, N501Y och Y505H (Figur 1). Av dessa RBD-mutationer är N501Y-mutationen sedan tidigare karakteristisk för alfa-varianten, K417N och N501Y (samt E484K) återfinns i beta-varianten och T478K (samt L452R) kännetecknar delta-varianten. E484A-mutationen har tidigare endast påträffats hos patienter med en långvarig sars-cov-2-infektion och oftast hos immunsupprimerade individer [1, 2]. Fem RBD-mutationer lokaliserade i det receptorbindande motivet (RBM, som utgör en mindre del av RBD), N440K, G446S, G496S, Q498R och Y505H, är helt nya hos omikron-varianten. Alla dessa RBD-mutationer kan sannolikt förbättra omikron-variantens förmåga att infektera, troligen genom att binda effektivare till den humana ACE-2-receptorn samt genom att undvika bindning/blockering av antikroppar som inducerats av en tidigare infektion eller genom vaccination. Därmed kommer omikron med stor sannolikhet att konkurrera ut delta-varianten.

I vecka 50 2021 kom de första preliminära utvärderingarna av hur befintliga vacciner fungerar mot omikron (i form av pseudovirus), och skyddet ser ut att fungera sämre än mot tidigare varianter [3]. I försök med konvalescentplasma från patienter infekterade 2020 med sars-cov-2-varianter närbesläktade med ursprungsvarianten, Wuhan - genetisk grupp »A« (lineage »A«), har betydligt lägre nivåer av neutraliserande antikroppar påvisats mot omikron, jämfört med nivåerna mot alfa-, beta-, gamma- och delta-varianterna [4]. Dock ger en tredje dos av ett befintligt mRNA-vaccin en avsevärd ökning av neutraliserande antikroppar även mot omikron [3].

I vecka 52 2021 visade en stor kanadensisk studie

**Johan Lennerstrand**, docent i virologi, mikrobiologi, institutionen för medicinska vetenskaper, avdelningen för klinisk mikrobiologi, Zoonosis Science Center (ZSC), Uppsala universitet  
 ● [johan.lennerstrand@medsci.uu.se](mailto:johan.lennerstrand@medsci.uu.se)

**Lennart Svensson**, professor i virologi, institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper, avdelningen för molekylär medicin och virologi, Linköpings universitet; institutionen för medicin, avdelningen för infektionssjukdomar, Karolinska institutet

**Åke Lundkvist**, professor i virologi, institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Zoonosis Science Center (ZSC), Uppsala universitet

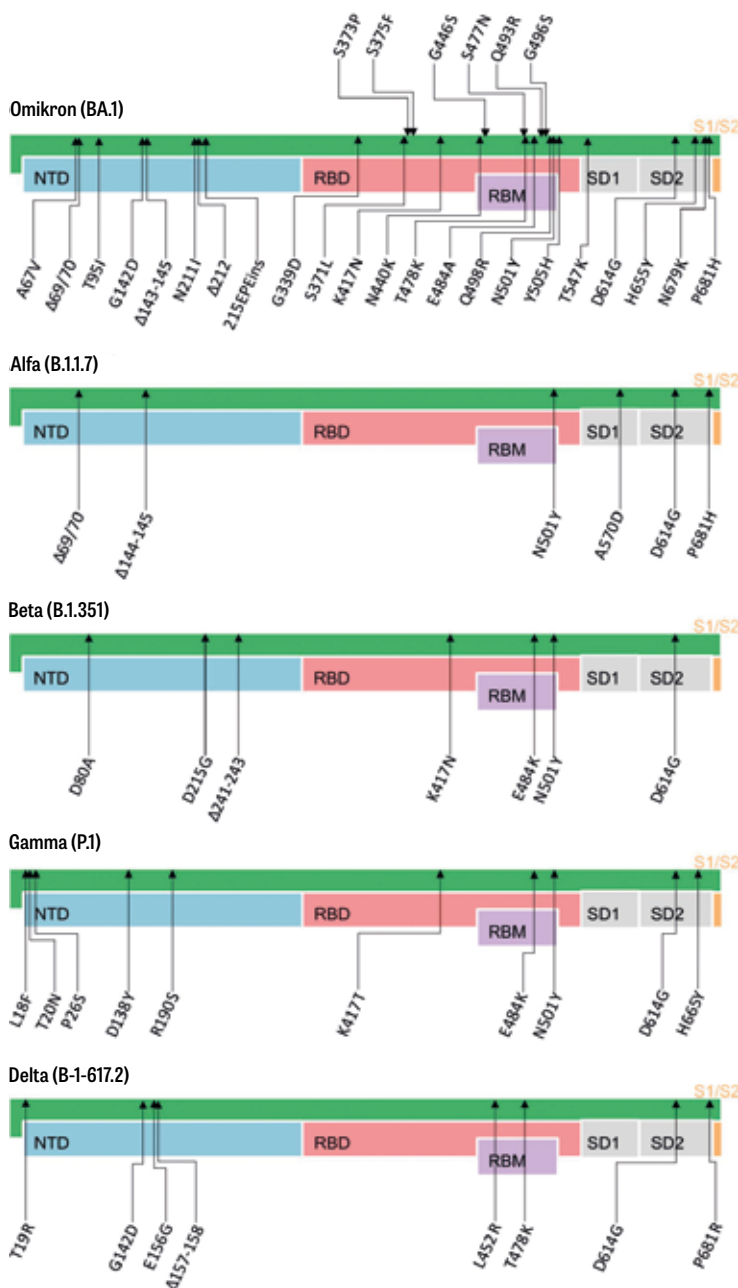
att vaccinets effektivitet mot delta-infektion minskade stadigt över tiden efter 2 doser (varav åtminstone en dos var mRNA-vaccin) men återhämtade sig till 93 procent  $\geq 7$  dagar efter en tredje dos med mRNA-vaccin. Däremot var 2 doser vaccin inte skyddande mot omikron. Vaccinets effektivitet mot omikron var ca 37 procent  $\geq 7$  dagar efter en tredje dos av mRNA-vaccin [5]. Liknande resultat konstaterades nyligen i en amerikansk studie, där neutralisation av omikron var oönskade hos de flesta som fått två doser vaccin. Dock uppvisades tämligen potent neutralisation av omikron hos individer som fått en tredje dos mRNA-vaccin [6].

Från tidigare studier av beta- och gamma-varianterna (båda har E484K-mutationen) är det känt att befintliga vacciner ger ett sämre antikroppsskydd [7]. Även om denna studie var baserad på pseudovirus vet man från andra studier att resultat baserade på pseudovirus kan korrelera bra med studier baserade på autentiskt sars-cov-2-virus [7]. Vid en grundlig kartläggning av de RBD-mutationer som påverkar igenkänningen för humana antikroppar har man funnit att den viktigaste aminosyrapositionen är E484, där flera varianter av mutationer, till exempel E484K och E484Q [8], reducerade neutralisationen  $>10$  gånger. Därmed är E484A troligtvis en signaturmutation för omikron.

Detaljstudier av omikrons genetiska grupp B.1.1.529 (BA.1) visar att omikron eventuellt kan ha startat sin evolution i en bakgrund av alfa-varianten, eftersom en mängd omikron-mutationer matchar mutationer i ett flertal gener hos alfa-varianten, till exempel en

### HUVUDBUDSKAP

- Omikron har mer än 20 nya mutationer i spikgenens S1-domän. Många av dessa mutationer ökar sannolikt förmågan att binda bättre till ACE-2-receptorn och undvika bindning av antikroppar inducerade av en tidigare infektion eller genom vaccination.
- I dag finns det flera hypoteser om omikrons ursprung, till exempel att den skulle ha uppstått hos en immunsupprimerad individ. Alternativt kan en tidigare sars-cov-2-variant ha infekterat en okänd djurpopulation och återinfektion av människor skulle då ha inträffat.
- De data som finns talar för att den snabba spridningen av omikron är en kombination av egenskaper hos virusets replikationsförmåga och dess förmåga att undvika preexisterande immunsvar.



**Figur 1.** Mutationer lokaliserade i omikron (BA.1) och övriga varianters spikgen (S1-domän). Illustration: Dario Akaberi, Uppsala universitet. Figuren är inspirerad av figurer från webbplatsen <https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/>. Med tillstånd av Robert W Shafer, Stanford University.

deletion (förlust av nukleotider) i spikgenens N-terminala del (aminsyra 69-70) (<https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/>) (Figur 1). Man har även påvisat detta RBD-mönster i annan subgrupp av omikron: BA.2 (<https://github.com/cov-lineages/pango-designation/issues/361>).

## Hypoteser om omikrons ursprung

Men hur har då omikron uppstått, det vill säga var kommer den ifrån och hur har den varianten evoluerat till det vi kan upptäcka hos individer i dag? Det vet nog ingen med säkerhet, och kanske får vi aldrig ett

helt otvivelaktigt svar på det. Vi vet ju faktiskt fortfarande inte, efter snart 2 år av pandemi, varifrån sars-

**»Det vet nog ingen med säkerhet, och kanske får vi aldrig ett helt otvivelaktigt svar på det.«**

cov-2 ursprungligen kommer.

I dag finns i huvudsak 4 olika hypoteser om omikrons ursprung:

**Hypotes 1** är att omikron har uppstått hos en immunsupprimerad individ, troligtvis i Sydafrika eller i något närliggande land, till exempel Botswana. Denna hypotetiska individ blev antingen infekterad med varianter närbesläktade med ursprungsvarianten (Wuhan) redan 2020, eller tidigt 2021 när alfa-varianten dominerade i detta område, och sedan har omikrons RBD-mutationskluster helt enkelt slumpmässigt selekterats fram obemärkt, likt ett fall tidigare beskrivet av Choi et al [1]. Först när omikronvarianten fick en tillräckligt effektiv spridningsförmåga, det vill säga snabbare än någon tidigare annan variant, och snabbt började spridas i Sydafrika, upptäcktes den.

**Hypotes 2** är en variant av hypotes 1 där omikron i stället skulle ha uppstått hos en immunsupprimerad individ som blev infekterad i början av 2021 när alfa-varianten dominerade, men som senare blev reinfekterad med beta-varianten som dominerade i södra Afrika senare under våren 2021, för att slutligen bli infekterad av delta-varianten som sedan sommaren 2021 är den dominerande varianten över hela världen. En sådan långvarig infektion, med två samtidiga infektioner och två rekombinationer av dessa tre varianter, skulle i kombination med selektionstryck möjliggöra omikrons RBD-mutationskluster.

**Hypotes 3** är att varianter närbesläktade med ursprungsvarianten (Wuhan) redan någon gång under 2020 infekterade en ökad djurpopulation, evoluerade under lång tid i denna djurart för att sedan under hösten 2021 återigen infektera människor och snabbt börjat spridas i den mänskliga populationen. Wei et al har påvisat mutationer som indikerar att detta skulle kunna ha skett i möss, då omikrons RBD-mutationskluster ska ha hög affinitet till ACE-2-receptorn hos mus [9]. Å andra sidan har andra forskare påvisat en insertion (adderade nukleotider) av humana sekvenser hos omikron [10], som sålunda motsäger denna hypotes och i stället snarare pekar mot hypotes 1 eller 2.

**Hypotes 4** är att varianter närbesläktade med ursprungsvarianten (Wuhan) ända sedan 2020 har evoluerat i regioner där testning och sekvensering varit så pass begränsad att den nya varianten inte har upptäckts förrän nu under hösten 2021. Även om det finns platser i till exempel södra Afrika där testning och sekvensering varit ytterst begränsad anser många att denna hypotes inte är särskilt sannolik; omikron bor-

de i så fall snabbare ha »tagit fart« och därmed upptäckts på ett tidigare stadium.

**Själva tror vi** att hypotes 1, alternativt hypotes 2, är mest sannolik. Hypotes 2 är intressant men motsägs av de upprepade återinfektionerna samt rekombinationerna. Även om rekombinationer är kända hos andra coronavirus så verkar de inte vara vanliga hos

## »Själva tror vi att hypotes 1, alternativt hypotes 2, är mest sannolik.«

sars-cov-2. Med tanke på alla nya RBD-mutationer kan vi dock inte utesluta hypotes 3.

### Orsaker till förhöjd smittspridning

Det kan självklart även finnas en rad ytterligare i dag okända mekanismer, utöver en förbättrad interaktion mellan spikproteinet och ACE-2-receptorn, som förklarar varför omikron verkar vara så pass smittsam. Det kan till exempel handla om mutationer utanför spikgenen som ökar virusförökningens hastighet inne i värdcellen, andra mutationer vilka resulterar i en förändrad påverkan av individens interferonproduktion [11] eller mutationer som markant ökar mängden viruspartiklar som utsöndras från varje inficerad cell. Vidare kan omikron ha plockat upp en

bit av ett humant vanligt förkylningscoronavirus, då det visats att omikron har en unik adderad nukleotidsekvens (insertion) av förmodat viralt genomiskt ursprung [10].

Sammantaget finns det i dag alltså en rad olika hypoteser vad gäller omikrons ursprung och evolution, såväl som en rad i dag ej klarlagda tänkbara mekanismer bakom den snabba spridningen. En studie presenterad i vecka 51 2021 indikerar att omikron infekterar och förökar sig ca 70 gånger snabbare än delta-varianten och originalvarianten (Wuhan) i de övre luftvägarna, vilket kan vara en viktig mekanism bakom omikrons ökade smittspridning. Denna studie visade också att omikron-infektionen har en betydligt lägre infektionsgrad nere i lungan än de ursprungliga sars-cov-2-varianterna, vilket skulle kunna förklara en eventuellt lindrigare sjukdom [12].

Sannolikt kommer det liksom för influensa att behövas regelbundet uppdaterade vacciner mot sars-cov-2. Nya direktverkande läkemedel i tablettform, som förväntas bli godkända under 2022, kommer förhoppningsvis att bidra till en förbättrad situation, till exempel för patienter med nedsatt immunsvär. Önskvärt är att det, som komplement till uppdaterade vacciner, snabbt skapas en global tillgång till potentia orala läkemedel som kan tas som profylax eller direkt efter detektion av en primär infektion (med säkra snabbtest) oavsett typ av coronavirusinfektion. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2022;119:21242*

### REFERENSER

- Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2291-3.
- Lennerstrand J, Palanisamy N. Global prevalence of adaptive and prolonged infections' mutations in the receptor-binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein. *Viruses.* 2021;13(10):1974.
- Pfizer. Pfizer and BioNTech provide update on Omicron variant [pressmeddelande]. 8 dec 2021. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>
- Zhang L, Li Q, Liang Z, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):1-5.
- Buchan SA, Chung H, Brown KA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection. *Medrxiv.* Epub 30 dec 2021. doi: 10.1101/2021.12.30.2126856.
- Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell.* 2022;S0092-8674(21)01496-3.
- Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature.* 2021;592(7855): 616-22.
- Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe.* 2021;29(3):463-76.e6.
- Wei C, Shan KJ, Wang W, et al. Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Genet Genomics.* 2021;S1673-8527(21)00373-8.
- Venkatakrishnan AJ, Anand P, Lenehan PJ, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2 harbors a unique insertion mutation of putative viral or human genomic origin. *OSF Preprint.* doi: 10.31219/osf.io/ftxy
- Rashid F, Suleman M, Shah A, et al. Mutations in SARS-CoV-2 ORF8 altered the bonding network with interferon regulatory factor 3 to evade host immune system. *Front Microbiol.* 2021;12:703145.
- Research Square; Chan MCW, Hui KPY, Ho J, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human respiratory tract ex vivo. *Epub 22 dec 2021.* doi: 10.21203/rs.3.rs-1189219/v1.

### SUMMARY

#### How did Omicron evolve and why does this SARS-CoV-2 variant spread so fast?

Omicron has more than twenty new mutations in the S1 domain of the spike gene as compared to the other previously known variants of SARS-CoV-2. Many of these new mutations, especially those located in the receptor binding domain, are likely to improve binding to the ACE2 receptor and to avoid binding to antibodies induced by a previous infection or by vaccination.

Today there are several different hypotheses about the origin of Omicron, for example that it would have arisen in an immunosuppressed individual. Alternatively, a SARS-CoV-2 variant could have infected an unknown animal, and re-infection of humans would then have occurred. Furthermore, Omicron may have picked up a piece of a human common cold coronavirus.

The hitherto available data suggest that the rapid spread of Omicron is a combination of properties of the virus replication ability in addition to its ability to avoid pre-existing immune responses.