

Patientens resrutt sträcker sig över flera kontinenter

Spåra hepatitis C

– med bioinformatik (Lärohandledning)

Detta är en bioinformatikövning som ger underlag för att diskutera om det går att spåra varifrån en patient fått smittan av hepatitis C-virus.

Bioinformatikövningen kan kopplas till centralt innehåll i styrdokumenterna för gymnasiekurserna Biologi 1 och Biologi 2 som exempelvis:

Biologi 1:

- Genetikens användningsområden. Möjligheter, risker och etiska frågor.
- Användning av genetiska data för studier av biologiska sammanhang.

Biologi 2:

- Mikroorganismer och deras betydelse för hälsa och sjukdom. Antibiotika och evolutionära processer.
- Användning av genetiska data för studier av biologiska sammanhang.
- Samband mellan levnadsförhållanden, hälsa och sjukdom. Etik i medicinska frågor.
- Vad som händer i kroppen under menstruation, förälskelse, sex och graviditet. Hur sexuellt överförbara sjukdomar och oönskade graviditeter kan förebyggas.

Elevinstruktionen inleds med bakgrundsinformation om patientens resa, fakta om hepatitis C-infektion och vanliga smittvägar. Sedan presenteras en virussekvens och beskrivning av fem misstänkta smittbärare. Uppgifterna beskrivs kort här nedan tillsammans med kommentarer.

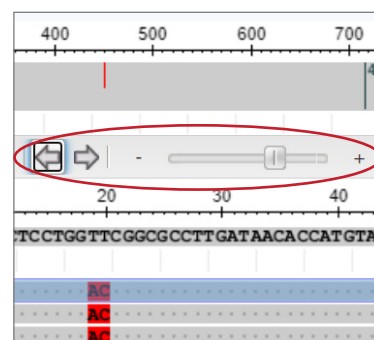
Uppgift 1 - Spåra virusets ursprung

Praktiskt arbete i en virusdatabas. Med bioinformatiska verktyget BLAST kan man få fram information om patientens hepatitis C-virus liknar något som finns lagrat i databasen.

Kommentarer:

I de olika sökstegen öppnas nya webbflikar. Gå tillbaka en flik för att justera sökningen.

Det finns (210115) 3 sekvenser med 99% överensstämmelse med patientens HepC-virus-sekvens (alla med Geo Location Australien). BLAST-resultatfönstret visar skillnader från den sekvens man matat in (user_sequence) som röda streck. Förstora för att se skillnaderna på nukleotidnivå. Manuell genomgång av sekvenserna ger en uppfattning om vilken som är mest lik den man matat in. Ett "Y" motsvarar C eller T och "R" antingen G/A (osäkerhet i data).



Förstora med reglaget som är inringat med rött och flytta i sidled med pilarna till vänster.



Skillnader mellan valda sekvenserna visas ej som röda streck för skillnader för Y/R men syns när man stegar igenom sekvensen. Funktionen att bygga ett fylogenetiskt träd för de sekvenser som liknar patientens virus ger kanske inte så mycket ny information, mer än att det är ett sätt att visa att även inom virus så sker en evolution. Indirekt kan det användas för att resonera om att det egna viruset som patienten nu bär på potentiellt - om det sprids vidare, skulle bilda en egen gren i det evolutionära trädet. Men om smittan stoppas så blir det slutet på en gren.

När man går in i detalj på en sökträff visas hur och när viruset samlats in. Det kan stå att det är från människa och blodprov och så finns angivet vilket år datat registrerats. Det varierar något mellan olika sökträffar hur mycket detaljer som finns angivet. Ofta finns referenser till vetenskapliga artiklar. Det går inte att få fram namn på personer förstås (integritetsskydd). Klickar man sig vidare på ID-numret (kombination av bokstäver och siffror, t ex MN123456) kommer man till mer detaljerad information.

Uppgift 2 - Värdering av resultat

Diskutera resultatens användbarhet genom att ta ställning till påståendena nedan. Stämmer de, ja eller nej? Motivera!

- I. Stor likhet mellan patientens HCV-sekvens och person X:s HCV-sekvens i databasen pekar på att det är X som smittat patienten.
- II. Stor likhet mellan patientens HCV-sekvens och person X:s HCV-sekvens i databasen pekar på att den patienten blivit smittad av kommer från samma geografiska område som X.
- III. Flera HCV-sekvenser från samma geografiska område som alla liknar patientens HCV-sekvens stärker påstående 2.
- IV. Om det var möjligt att få in data för HCV från den person som de facto har smittat patienten skulle man få 100 procent överensstämmelse mellan HCV-sekvenserna.

Kommentarer:

I. Här kan man motivera ett nej med t ex sannolikhet och när virusdata lagrats. Alla som har hepatit C får inte sina virus lagrade i denna databas.

II. Här kanske man kan motivera ett ja med att risken för att bli smittad av virus av typen som person X bär på kanske är högre nära området, men beteendet som påverkar spridningen av viruset är viktigt. Geografiskt område säger en del, men inte allt då vi har global rörlighet idag.

III. Flera virusekvenser från Australien liknar patientens virus. Det tyder på ett gemensamt ursprung för den gruppen virus. Och om det är många i samma geografiska område som bär på samma typ av virus så tyder det nog på smitta inom regionen, skulle kunna stärka II.

IV. Här kan man argumentera för nej med hänvisning till ständiga mutationer och pågående evolution. Kanske kommer frågor om virusets mutationshastighet upp. Hepatit C-virus har bland de högsta mutationshastigheterna bland RNA-virus (se tips på artikel nedan), 10^{-4} /bp/replikation (motsvarar 0.01% sannolikhet att en viss nukleotid mutaterar när viruset replikerar). Detta är så högt att det under en och samma infektion i en person hinner bildas en population av virus där det kan finnas en viss variation mellan enskilda virus. När man skattat mutationshastighet hos människa till 10^{-8} /bp/generation har man jämfört arvs massa mellan föräldrar och barn. Då har det skett flera replikationer på vägen (bildning av könsceller, celledelningar i växande barnet) så sannolikheten är ännu lägre för varje replikation.

Tips!

Läs artikeln "Upptäckten av hepatit C-viruset" i Bi-lagan nr 3 2020.

Echeverría, N., Moratorio, G., Cristina, J., & Moreno, P. (2015). *Hepatitis C virus genetic variability and evolution*. World journal of hepatology, 7(6), 831–845. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i6.831>

Studera Sveriges statistik över hepatit C-fall via Folkhälsomyndighetens webbplats. Sök på hepatit C (<https://www.folkhalsomyndigheten.se/>)



Uppgift 3 - Identifiera smittbäraren

Kombinera de slutsatser du kan dra utifrån analysen av virussekvensen med sjukdomens biologi och patientens resa (se bakgrund). Resonera om det är någon av de personer som patienten beskrivit som är mer sannolik som smittbärare än de andra? Motivera.

Kommentarer:

Finns det ett rätt svar på uppgiften? Nej, det är flera osäkerheter som gör att det är svårt att säkert säga vem som är den mest troliga smittbäraren, men det går att utesluta några. Öppenheten i svaret ska stimulera till diskussion och övning i att formulera argument.

Virusinformationen från databasen pekar på Australiensiskt ursprung för viruset. Person 2 och 4 har uttryckligen koppling till Australien, vilket skulle kunna peka på hög sannolikhet att det är någon av dem. Men personerna från de andra länderna (exempelvis brorsans kompis (nr 1) eller den från Tyskland (nr 3) kan ju själva ha blivit smittade av någon som haft virus med samma ursprung som det som matchar i virusdatabasen.

Det som är lagrat i databasen kommer ofta från forskningsstudier där patienter som haft Hepatit C ingått. Det är alltså inte en komplett databas på något sätt över alla smittade som man känner till. Exempelvis finns bara ett fåtal sekvenser som överensstämmer till 99% med den sekvens som eleverna testar.

Inkubationstiden för sjukdomen är oftast 1-3 månader. Det skulle kunna användas för att utesluta brorsans kompis (nr 1) eftersom att då borde patienten ha märkt av sina symptom tidigare under sin resa. Kanske kan nr 5 också uteslutas med omvänt argument: det mötet skedde så pass nyligen att det kanske är mindre sannolikt att så pass många symptom dykt upp.

Uppgift 4 - Planera samtal

- Vad ska patienten säga när hen kontaktar de personer som går att få kontakt med angående läget med hepatit C?
- Vad skulle ett bra samtal innehålla i det här sammanhanget? Hur kan man bidra till ett bra samtal?

Kommentarer:

Tanken med den här uppgiften är att komma in på betydelsen av att våga kommunicera för att bryta en smittkedja. Betydelse av att vara ärlig och berätta om fakta man fått fram om viruset. Kanske ta upp betydelsen av att använda kondom för att skydda sig mot den här typen av sexuellt överförbara sjukdomar. Smittväg via sprutdelning och/eller undermålig hygien inom sjukvård kan ju vara bra att ta upp också.

Frågor om skam och skuld - hur hanterar man det? Kanske omöjligt att komma fram till rätt svar på det, men tanken är att genom att lyfta frågorna öka elevernas handlingskompetens - veta att samtal behövs och kan påverka hur en smitta lever vidare eller inte.

Uppgift 5 - Utvärdera övningen

- I övningen har du använt en virusdatabas och verkyget BLAST. Har övningen påverkat dina kunskaper i och om bioinformatik? Berätta!
- Har arbetet väckt några frågor?

Kommentar

Bioinformatik är stort inom biologin, men märks ännu lite i skolämnet biologi. Trots att initiativ tagits till skolövningar i bioinformatik är det ännu förhållandevis få elever som möter bioinformatik i biologiundervisningen internationellt. Det finns ännu få didaktiska studier på elevers lärande i bioinformatik. Några råd som forskare ändå ger är att bioinformatik bör integreras i undervisningen snarare än att man bara provar på verktygen. Fokus ska ligga på att vilja förstå biologiska frågor och fenomen. Övningar som görs i databaser med olika verktyg ska ha ett intressant sammanhang. Elevers hinder i övningar kan ofta bero på bristande kunskaper i biologi snarare än själva bioinformatik-tekniken.

