

De mens besmet

In de ban van het virus

De Academische Boekengids 40, augustus 2003, pp. 3-4.

Auteurs die de alarmklok luiden, creëren de illusie van het denkende virus. Toch is er zeker reden tot zorg. Over gastheercellen, antistoffen, RNA, HIV, SARS en celbiologische hulpmiddelen.

Als ik 's morgens naar mijn werk ga, wordt mijn buurmeisje Eva opgehaald om naar een verzorgingshuis te gaan waar ze dagverpleging krijgt. Het lieve meisje van zeven is geestelijk en lichamelijk ernstig gehandicapt als gevolg van een virusinfectie. Het virus dat haar in de moederschoot heeft getroffen, is het cytomegalovirus (CMV). Dat virus is in het gezonde lichaam van een volwassen individu betrekkelijk onschuldig: daar voorkomt een evenwicht tussen de dadendrang van het virus en de afweer van de mens erger. Maar een embryo dat via de moeder geïnfecteerd raakt met CMV heeft geen weerstand en wordt geschaad door de dadendrang van het virus. De ontwikkeling van organen als de hersenen, longen en lever wordt ernstig verstoord. Eva, die niet kan praten, is letterlijk een stille getuige van het optreden van een onzichtbare en ongrijpbare vijand in haar leven. Hoe dramatisch de gevolgen van deze infectie voor iemand met weinig weerstand, zoals een embryo, ook zijn, CMV is geen virus waarvan een dreiging uitgaat voor grote groepen van de samenleving. Maar voor andere virussen, zoals HIV (de beruchte veroorzaker van aids), influenza (de griepverwekker), Ebola en SARS (*severe acute respiratory syndrome*), om een aantal voorbeelden te noemen, geldt dat wel. Zij maken deel uit van de oprukkende legers van onzichtbare, alom dood en verderf zaaiende, vijanden.

'In een wereld die snel verandert, passen micro-organismen zich sneller aan dan wij onze bestrijdingsmiddelen.'

In 1994 schreef de Amerikaanse wetenschapsjournaliste Laurie Garrett het boek *The Coming Plague*, waarin zij afrekent met de zelfgenoegzame houding tegenover infectieziekten aan het einde van de vorige eeuw. Men ging er toen van uit dat we de infectieziekten van mens en dier betrekkelijk gemakkelijk onder controle konden houden. Met antibiotica konden we infecties door bacteriën onderdrukken en met vaccins konden we virussen beteugelen. Hadden we, om bij de virussen te blijven, niet het pokkenvirus uitgeroeid en het poliovirus ver teruggedrongen? We weten inmiddels beter: in een wereld die snel verandert, passen micro-organismen zich sneller aan dan wij onze bestrijdingsmiddelen. De infectieziekten, waaronder met name een aantal virusaandoeningen, rukken weer op en laten van ons aanvankelijke optimisme weinig over. Garretts boek wordt getypeerd als 'een schokkend verhaal over hoe en waarom we de oorlog tegen infectieziekten dreigen te verliezen en wat we moeten doen om de oprukkende verwekkers te stoppen'. Garrett geeft heel nadrukkelijk aan dat we ons meer rekenschap moeten geven van het feit dat snel veranderende leefpatronen van de mens, allerlei ecologische en ook klimaatveranderingen, effect hebben op de verspreiding van ziekteverwekkers. De ondertitel van haar boek getuigt daarvan: *Newly emerging diseases in a world out of balance*.

Twee recent verschenen boeken over virussen dragen in hun titel ook al een dreigende boodschap: *The Invisible Enemy*, met als ondertitel *A natural history of viruses* van de hand van Dorothy H. Crawford en *De Virus Invasie*, met als ondertitel *Over de overleving van virussen en de menselijke soort* door Jaap Goudsmit. Beide boeken overlappen elkaar inhoudelijk, geven een goed beeld van de viruswereld, en tonen duidelijk de fascinatie van deze onderzoekers voor, en tegelijkertijd hun zorg over de effecten van virussen. Het boek van Crawford is heel helder en evenwichtig van aard en geeft een goed in- en overzicht. Goudsmit verdient vooral waardering voor zijn uitgebreide beschouwingen over de maatschappelijke en ecologische consequenties van virussen. Wat mij in het boek van Goudsmit enigszins stoorde, is dat hij het vaak heeft over de 'strategieën' van virussen. Hij roept daarbij, onbedoeld natuurlijk, het beeld op als zouden virussen planmatig te werk gaan, net als mensen of dieren. Verhuld wordt dan dat virussen louter speelbal zijn in de door Darwin geopenbaarde wereld van genetische variatie en selectie, waarin uitsluitend toeval telt.

'Virussen bevinden zich op de grens van dood en levend.'

Virussen zijn kleine, raadselachtige objecten in onze natuur. We onderscheiden ruwweg bacterievirussen, plantenvirussen en animale virussen. Hoewel Crawford ze als onzichtbaar duidt, zijn ze uiteraard zichtbaar te maken. Maar dat vereist wel het gebruik van een elektronenmicroscop. Om een beeld te geven van hun minuscule afmetingen schrijft Crawford dat drie miljoen virussen makkelijk zij aan zij plaats kunnen nemen op de punt van een naald. Het kan niet anders of het beeld dat Crawford gebruikt, is geassocieerd met de naald die in het circuit van de verslaafden zo vaak de verspreider is van het hepatitis- en het HIV-virus.

In hun bouw en chemische samenstelling zijn virussen, zelfs vergeleken met de meest eenvoudige

bacteriën, zeer simpel. Ze zijn opgebouwd uit genetisch materiaal (het genoom) dat uit DNA óf RNA bestaat en dat ter bescherming is omhuld door een eiwitjas. Zij zijn te primitief om op eigen kracht te kunnen groeien en zijn voor hun groei dus volstrekt afhankelijk van gastheercellen: bacterievirussen hebben een bacteriecel nodig, plantenvirussen hebben een plantencel nodig en animale virussen hebben een animale cel nodig. Dat brengt ons tot de vraag of je virussen wel als levende organismen kunt beschouwen? Zoals Goudsmit het formuleert: virussen zijn *nét* niet levend, ze bevinden zich op de grens van dood en levend. In een aardig palindroom heeft de microbioloog Albert Jan Kluyver in het licht van de vraag 'dood of levend' de virussen eertijds een van '*s levens nevels*' genoemd.

Hoe virussen zijn ontstaan, is ook niet echt duidelijk. Men neigt naar de opvatting dat uit bacteriecellen, plantencellen of dierlijke cellen stukjes genetisch materiaal een eigen, volstrekt parasitair leven als virus zijn begonnen. Er zijn ook opvattingen dat virussen uit de allereenvoudigste biomoleculen zijn ontstaan en pas later een gastheer hebben gevonden. Bij tijd en wijle komen ook mystieke oorsprongverhalen naar voren. Onlangs konden we lezen dat SARS veroorzaakt wordt door een virus dat uit de ruimte in China is neergedaald. Dat bizarre bericht is gebaseerd op een artikel in het toch gerenommeerde tijdschrift *The Lancet* (361, 2003, p. 1832). In dat artikel wordt de isolatie van bacteriën uit de stratosfeer op 41 kilometer hoogte beschreven. De onderzoekers stellen dat die bacteriën vanuit planeten op die verheven plek gekomen zijn. Een (te) gemakkelijke hypothese bij gebrek aan andere verklaringen. Volgens de auteurs wordt de aarde regelmatig gebombardeerd met micro-organismen vanuit de ruimte. Het is volgens hen dan ook goed mogelijk dat de SARS-verwekker van een planeet komt. Boven China is het gat in de ozonlaag het grootst, zorgt de Himalaya voor regenval en dus wordt, weer volgens de auteurs, China vaak als eerste getroffen door buitenaardse microbiologische zendelingen. Nog afgezien van het feit dat virussen een ruimtereis nooit ongeschonden kunnen doorstaan omdat het genetisch materiaal door straling wordt vernietigd, is het ook moeilijk voorstelbaar dat een virus dat perfect is aangepast aan aardse gastheren vanaf een andere planeet afdaalt. Er blijft werk aan de winkel voor de *Stichting Skepsis*, een club wetenschappers die zich ten doel stelt pseudo-wetenschappelijke beweringen, en spectaculaire claims gepresenteerd als feiten, te ontzenuwen.

'De chimpansee krijgt door een besmetting met HIV geen aids, de mens wel.'

Virussen zullen uiteraard verdwijnen als we erin slagen om de toegang tot de gastheer te blokkeren. Het ruimen van dieren, zoals dat in de afgelopen jaren op grote schaal is gedaan, is een rigoureuze maatregel om infectieziekten bij dieren in te dammen. De vaccinatiestrategie, die we al kennen sinds het werk aan pokkenbestrijding door Jenner aan het einde van de achttiende eeuw, is meer geschikt. Door mensen bewust te besmetten met koepokken werden in het lichaam antistoffen gemaakt die de ontwikkeling van het echte pokkenvirus blokkeren. Gaandeweg kwamen er daardoor steeds minder gevoelige gastheren voor het pokkenvirus en werden de pokken uitgeroeid. Andere virussen zijn op die manier dan wel niet uitgeroeid maar toch teruggedrongen. We noemden polio al, maar hetzelfde geldt voor het runderpestvirus dat in het verleden zeer gevreesd werd door veehouders. Het omgekeerde is helaas ook het geval: toen we in Europa op grond van marktoverwegingen stopten met het vaccineren van koeien tegen mond- en klauwzeer (MKZ) werd de loper uitnodigend breed uitgelegd voor het MKZ-virus. De MKZ-epidemie die ons een paar jaar geleden trof was dus voorspelbaar.

Is vaccinatie de koninklijke weg om virussen in te perken? In principe luidt het antwoord bevestigend. Maar vaccinontwikkeling is een moeizaam en kostbaar proces dat een goede kennis vereist over het virus en over de wijze waarop het virus interageert met de gastheer. De weg naar een effectief vaccin is dus vaak lang, vereist veel onderzoek en is afhankelijk van een geavanceerde procestechnologie.

Ontwikkelingslanden vrijwaren van infectieziekten is aanzienlijk moeilijker. Vaccins zijn daar vaak niet beschikbaar en de antivirale geneesmiddelen, bijvoorbeeld om HIV te bestrijden, zijn voor die landen onbetaalbaar. Het is niet voor niets dat infectieziekten vaak het karakter hebben van *poverty related diseases*. In arme landen hebben de infectieziekten door slechte hygiëne en ondervoeding meer kansen en beschikt men niet over de middelen om goede geneesmiddelen aan te schaffen. Met de grote uitval aan arbeidskrachten en het wegvallen van voedselbronnen door infectieziekten zal de armoede blijven. Een gesloten cirkel met tragische gevolgen, tenzij ontwikkelingshulp zich nadrukkelijker gaat richten op het bestrijden en voorkomen van infectieziekten. Die hulp is in dat geval verre van altruïstisch: micro-organismen kennen geen grenzen en de wereld wordt alsmaar 'kleiner' doordat de mobiliteit steeds toeneemt. Het voortduren van een toestand waarbij in een deel van de wereld infectieziekten op grote schaal optreden, is dus ook gevaarlijk voor het deel van de wereld dat zich nu veilig waant.

De bij de vaccinatie opgewekte antistoffen schakelen het virus uit door het te binden aan karakteristieke oppervlaktestructuren van het virus. Wat ons bij de vaccinatie parten speelt, en dat geldt met name voor de beruchte influenza, is dat het genoom van sommige virussen erg variabel is. Met name de oppervlaktestructuren veranderen regelmatig als consequentie van die genetische variatie. De veranderde virussen ontsnappen dus aan de antistoffen die gericht waren op een ander 'jasje'. De variabiliteit van virussen, door mutaties en herrangschikkingen binnen het genoom, dwingt ons tot steeds nieuwe inspanningen. De strijd is in het algemeen nooit echt gestreden, het verhaal van de pokken is een succesverhaal dat op zichzelf staat.

Hoewel de meeste virussen een beperkt gastheerspectrum hebben, waardoor we met enig recht bijvoorbeeld kunnen spreken over een virus voor vogelpest, voor runderpest, voor varkenspest, voor

koepokken of voor apenpokken, is het toch zeer wel mogelijk dat de mens na besmetting met een virus vanuit een dier geïnfecteerd raakt. In die gastheerwisseling ligt voor een deel de verklaring voor het opduiken van nieuwe virusziekten bij mensen. In onze veranderende wereld zijn er vaker momenten waarop de mens in contact komt met diersoorten die vroeger niet, of minder vaak, ons pad kruisten. Zo wordt aangenomen, overigens zonder duidelijke bewijzen, dat het HIV-virus in Afrika via een chimpansee de mens bereikt heeft. Influenza-infecties bereiken de mens soms vanuit besmette kippen, al dan niet met het varken als intermediair. Een influenza-epidemie bij mensen in 1968 in Hong Kong was duidelijk op de kippenmarkten ontstaan door de overdracht van het influenzavirus van de kip op de mens. Het destijds rigoureus afslachten van alle kippen in Hong Kong heeft verdere verspreiding van het virus verhinderd. Ook in ons land heeft de recente vogelpest laten zien dat de mens vanuit de kip met influenza besmet kan worden. Bij de verspreiding van virussen naar de mens spelen met name vogels, varkens en insecten een belangrijke rol.

'Als je de virussen ziet als krijgers dan moet je constateren dat ze de krijgsschool met vrucht hebben doorlopen.'

Overigens is het zo dat een en hetzelfde virus zich bij verschillende gastheersoorten anders kan gedragen. De chimpansee krijgt door een besmetting met HIV geen aids, de mens wel. Het kippenvirus dat ons pluimvee de afgelopen maanden teisterde was dodelijk voor de kippen, maar gaf over het algemeen bij de mensen die ermee besmet werden ongemak dat goed te bestrijden was. De tragische dood van een dierenarts tijdens de vogelpestepidemie in ons land toont overigens aan dat individuele reacties kunnen verschillen.

De effecten van een virus in de gastheer zijn dus erg verschillend. Sommige virussen ontwikkelen zich onmiddellijk na het binnendringen in de gastheer cel explosief en roeien hun gastheer uit. Zij kunnen zich uiteraard alleen maar handhaven als ze snel een nieuwe gastheer vinden. Andere virussen gaan behoedzamer te werk en persisteren lange tijd in dezelfde gastheer. Het HIV-virus is daarvan een goed voorbeeld: na besmetting duurt het enige tijd (tot tien jaar of daaromtrent) alvorens de patiënt de ziekteverschijnselen van aids vertoont. Al die tijd zit het virus overigens niet stil, langzaam worden de afweerlinies door afbraak van cruciale afweercellen gesloopt. Uiteindelijk gaat de patiënt door de enorm verlaagde afweer dood aan infecties door bacteriën of simpele griepvirussen. Er zijn ook virussen die hun erfelijk materiaal niet onmiddellijk tot expressie brengen maar het laten onderduiken in het DNA van de gastheer. Als een tijdbom wordt het ingebouwde virusgenoom meegedragen en bij celdeling doorgegeven naar de dochtercellen. Op bepaalde momenten kan het virus zijn schuilplaats weer verlaten en zich alsnog gaan ontwikkelen. Sommige virussen zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van kanker bij de gastheer; zij ontregelen de cel waarin ze terechtkomen en veroorzaken tumoren door de ongecontroleerde celgroei. Onderzoek naar de gevarieerde virus-gastheer interacties is niet alleen uiterst boeiend, maar ook noodzakelijk om gericht antivirale middelen te ontwikkelen.

Als je de virussen ziet als krijgers dan moet je constateren dat ze de krijgsschool met vrucht hebben doorlopen. In een meer wetenschappelijke toonzetting: de virussen hebben het in de co-evolutie met hun gastheer ver geschopt! Ze beheersen de 'Blitzkrieg', kennen allerlei infiltratiemethoden, kunnen verdedigingslinies slopen, vallen aan over land, water maar ook door de lucht, en in bepaalde gevallen sluiten ze (dubieuze) allianties om daarna toch weer toe te slaan. Kortom, het zijn vijanden die je niet mag onderschatten.

Virologen zijn bij uitstek de wetenschappers die de krijgslisten van virussen proberen te ontrafelen. Aan de hand van SARS, de ziekte die de laatste tijd zo nadrukkelijk in het nieuws was, illustreren we hoe zij te werk gaan. Met name onderzoekers van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam hebben, in een internationaal samenwerkingsverband, een belangrijke rol vervuld in het onderzoek naar SARS. Toen de eerste patiënten met SARS zich aandienen, dacht men al snel aan een virusaandoening. In de patiënten werd inderdaad een virus teruggevonden. Het virus werd buiten het lichaam gekweekt in celcultures en het bleek op grond van genoomanalyse van een nieuw type te zijn, verwant aan de al goed bekende coronavirussen. Door met het gekweekte virus apen te besmetten kon onomstotelijk worden vastgesteld dat het gevonden virus de verwekker was van SARS.

Vervolgens begon uiteraard de zoektocht naar besmettingsrouten, gerichte geneesmiddelen en effectieve vaccins. Eerder onderzoek aan coronavirussen heeft een groot aantal details opgeleverd over een eiwit dat voor de groei van dat virus belangrijk is. Men denkt daarmee een ingang te hebben gevonden voor het ontwerpen van remstoffen voor dit eiwit, dat ook voor de SARS-verwekker belangrijk is. Derhalve ligt de weg open voor de productie van effectieve geneesmiddelen. Onderzoekers van de Faculteit Diergeneeskunde in Utrecht proberen met de kennis van het genoom het virus te manipuleren tot een ongevaarlijke variant. Dat getemde virus zou vervolgens als vaccin kunnen worden ingezet. Bovendien hebben de virologen gekeken of er dieren zijn te vinden die in staat blijken de SARS-verwekker naar de mens te verspreiden. Voorlopig wijst het onderzoek naar de civetkat of andere katachtigen als bron voor de infectie bij de mens. Bovendien zijn er allerlei isolatiemaatregelen genomen - die veel economische schade met zich meebrachten - om de verspreiding van mens tot mens te voorkomen.

Veel van het werk dat virologen doen is snel en effectief door de beschikbaarheid van geavanceerde moleculaire en celbiologische hulpmiddelen. De moderne microbenjager kan niet zonder. Met name technieken gericht op het karakteriseren van het genoom van het virus zijn in dit verband belangrijk. Het

meest tot de verbeelding spreekt wellicht dat men met dat soort technieken in staat is om reconstructies te maken van de evolutie van virussen. Op basis van zulke reconstructies bij het influenzavirus wijzen virologen op het gevaar dat influenzavirussen van verschillende oorsprong, wanneer zij samenkomen in een gastheer, met elkaar kunnen recombineren, waardoor mogelijk varianten ontstaan die een pandemie - met een karakter zoals van de Spaanse griep van 1918 - kunnen veroorzaken. Een influenza-expert, onze landgenoot Albert Osterhaus, stelt dat het niet zozeer de vraag is of zulke varianten zullen opduiken, maar veeleer wanneer ze zich zullen aandienen. Zijn we daarop voorbereid en kunnen we ons daarop voorbereiden?

Elke pandemie begint als een lokale uitbraak. Veel aandacht is dus vereist voor preventie en alerte signaleringssystemen in internationaal verband. Met name snelle detectiemethoden en een slagvaardig en effectief vaccinbeleid zijn nodig. Dat vraagt om de nodige investeringen. Zo niet, dan kunnen de virussen - als ik mij een parafrasering mag veroorloven - een oude stakingsleus omsmeden tot een zeer effectieve strijdkreet: 'Als ons machtig genoom het wil, dan staat gansch het raderwerk stil.'

Wiel Hoekstra is hoogleraar Algemene Microbiologie aan de Universiteit Utrecht.

Besproken boeken:

The Coming Plague

door **Laurie Garrett.**

Penguin Books. London 1994. 750 pag. € 28,95

The Invisible Enemy

door **Dorothy H. Crawford.**

Oxford University Press. Oxford 2000. 275 pag. € 18,50

De Virus Invasie

door **Jaap Goudsmit.**

Uitgeverij Contact. Amsterdam 2003. 256 pag. € 24,90