

CORONA ONDER DE LOEP (14)

Na dertien afleveringen heb je een aardig idee van wat zich zoal afspeelt nadat het influenzavirus of coronavirus is doorgedrongen tot het cytoplasma van de epitheelcellen van het longweefsel.

Misschien vind je het interessant om ook enige kennis van *andere* pathogene virussen te hebben.

Wellicht komen er al vragen bij je op in de trant van 'hoe gaat ons lichaam om met DNA-virussen? En, wordt Q-koorts óók door een virus veroorzaakt?

Ik zal hier kort op ingaan en je bovendien een overzicht geven van andere virussen die ons ziek kunnen maken. Als aanvulling daarop noem ik enkele belangrijke infectieziekten die door bacteriën worden verwekt. *Daarna* komt er (als verrassing) iets heel bijzonders, vind ik zelf.

RNA en DNA virussen

Virussen zijn ondergebracht in families. Bij de classificatie is onder meer rekening gehouden met de kenmerken van het genetische materiaal, zoals: RNA of DNA, enkelstrengs of dubbelstrengs en, bij enkelstrengs RNA en DNA, óók of ze positief (+) of negatief (-) zijn.

In onderstaande tabel staan deze eigenschappen bij een aantal virusfamilies vermeld en tevens de aandoening(en) waarvoor hun vertegenwoordigers verantwoordelijk zijn.

Hierbij nog deze kanttekening: dubbelstrengs RNA en DNA bestaan per definitie uit twee strengen, waarvan de één positief en de andere (het complement) negatief is. Dat kenmerk wordt aangegeven met (±).¹

familie	virus	enkelstrengs of dubbelstrengs	RNA of DNA	ziektebeeld
Orthomyxoviridae	influenzavirussen	enkelstrengs	(-)RNA	influenza
Rhabdoviridae	rabiësvirus	enkelstrengs	(-)RNA	hondsdolheid
Paramyxoviridae	morbilivirus	enkelstrengs	(-)RNA	mazelen
idem	paramyxovirus	enkelstrengs	(-)RNA	de bof
idem	RS virus (RSV)	enkelstrengs	(-)RNA	bronchitis (jonge kinderen)
Orthocoronaviridae	SARS-CoV-2	enkelstrengs	(+)RNA	Covid-19
idem	SARS-CoV-1	enkelstrengs	(+)RNA	SARS
idem	MERS-coronavirus	enkelstrengs	(+)RNA	MERS
Picornaviridae	rhinovirus	enkelstrengs	(+)RNA	verkoudheid
idem	hepatitis-A-virus	enkelstrengs	(+)RNA	hepatitis A
idem	poliovirus	enkelstrengs	(+)RNA	polio(myelitis) (kinderverlamming)
Togaviridae	rubellavirus	enkelstrengs	(+)RNA	rode hond
Retroviridae	HIV	enkelstrengs	(+)RNA	aids
Flaviviridae	hepatitis-C-virus	enkelstrengs	(+)RNA	hepatitis C
Caliciviridae	norovirus	enkelstrengs	(+)RNA	braken en diarree
Reoviridae	rotavirus	dubbelstrengs	(±)RNA	braken en diarree
Parvoviridae	parvovirus B19	enkelstrengs	(+)DNA	de vijfde ziekte
Poxviridae	poxvirus	dubbelstrengs	(±)DNA	pokken
Papillomaviridae	papillomavirus (HPV)	dubbelstrengs	(±)DNA	baarmoederhalskanker
idem	papillomavirus (HPV)	dubbelstrengs	(±)DNA	(genitale) wratten
Hepadnaviridae	hepatitis-B-virus	dubbelstrengs	(±)DNA	hepatitis B
Herpesviridae	herpesvirus type 1	dubbelstrengs	(±)DNA	koortslip
idem	herpesvirus type 1	dubbelstrengs	(±)DNA	hoornvliesontsteking (oog)
idem	herpesvirus type 2	dubbelstrengs	(±)DNA	genitale herpes
Idem	varicella-zostervirus	dubbelstrengs	(±)DNA	waterpokken
idem	varicella-zostervirus	dubbelstrengs	(±)DNA	gordelroos
idem	varicella-zostervirus	dubbelstrengs	(±)DNA	hersenvliesontsteking
idem	Epstein-Barr-virus	dubbelstrengs	(±)DNA	ziekte van Pfeiffer
Adenoviridae	adenovirus	dubbelstrengs	(±)DNA	luchtweginfectie; maagdarminfectie

¹ De lijst is niet volledig. Enkele tropische virale infecties als gele koorts, dengue en ebola zijn niet opgenomen.

Bij dit overzicht zijn enkele kanttekeningen te plaatsen:

1. Binnen één virusfamilie zijn vertegenwoordigers die zeer verschillende ziektebeelden oproepen. Een uitgesproken voorbeeld zijn de virussen die deel uitmaken van de Picornaviridae. Het zijn verwekkers van de gewone verkoudheid (rhinitis), van hepatitis A (leverontsteking) en van polio (ontsteking ruggenmerg), dus van infectieziekten die qua symptomatologie zéér verschillend zijn.
Ook het herpesvirus springt wat dit betreft in het oog. Het is een virus dat in de vorm van vochthoudende blaasjes verschillende huidinfecties geeft, zoals een koortslip, waterpokken, genitale herpes en gordelroos. Maar ook kunnen het oog (het hoornvlies), de lymfeklieren (de ziekte van Pfeifer of klierkoorts) en de hersenvliezen (virale meningitis) worden geïnfecteerd.
2. Er zijn ziekten met min of meer gelijkende ziekteverschijnselen, maar die niettemin door vertegenwoordigers van verschillende families worden veroorzaakt. Dit geldt bijvoorbeeld voor hepatitis A, B en C, opgeroepen door drie typen virussen die tot geheel andere families worden gerekend.
3. Opvallend is nog dat de meeste voor de mens pathogene RNA-virussen enkelstrengs zijn en dat de meeste ziekteverwekkende DNA-virussen dubbelstrengs DNA bevatten.

Bacteriën

Misschien weet je niet altijd of een bepaalde infectieziekte door een virus of door een bacterie wordt veroorzaakt. Wel, als het een aandoening is die niet in bovenstaande tabel voorkomt is de kans groot dat een bacterie de verwekker is.

Ik heb een aantal bacteriële infecties (kriskras) in een tabel gezet, veelal met een korte toelichting. De meeste van deze *bacteriële infecties* worden heel specifiek door één type micro-organisme veroorzaakt. Dat geldt voor de in de tabel roodgekleurde infectieziekten.

Aandoeningen bij de mens, veroorzaakt door bacteriën				
cholera (de 'kolere')	tuberculose (tbc, tering)	de pest (de zwarte dood)	steenpuisten	acne (jeugdpuistjes)
veteranenziekte (legionella)	maagzweren (ook andere oorzaken)	gonorroe (druiper)	dysenterie (ook door amoeben)	syfilis
Q-koorts (via geiten)	ziekte van Lyme (via teken)	blaasontsteking (cystitis)	lepra (melaatsheid)	longontsteking (ook door virus)
nierbekkenontsteking	chlamydia-infectie (geslachtziekte)	ooglidontsteking (blefaritis)	bloedvergiftiging (sepsis)	bronchitis (ook door virus)
keelontsteking (meestal door virus)	hersenvliesontsteking (ook door virus)	tyfus	wondroos (erysipelas)	tetanus

Voor bacteriële infecties in het darmkanaal, in de luchtwegen, blaas, hersenvliezen en bij sepsis komen meer dan één verwekker in aanmerking. Voor de identificatie van de boosdoener kan een kweek van het geïnfecteerde materiaal opheldering verschaffen.

Weet ook dat zeer veel bacteriën uiterst *toxische stoffen* in het milieu (de weefsels) uitstorten en dat de ziekteverschijnselen geheel en al aan deze vergiften (toxinen) zijn toe te schrijven.

Maar pas op! Er zijn ook nog infectieziekten die door andersoortige organismen, zoals wormen, schimmels en eencellige parasieten (protozoën) worden veroorzaakt. Tot de laatste groep behoren de veroorzakers van malaria, toxoplasmose en infecties met de eencellige amoeben (lever-amoebiasis en darm-amoebiasis).

Terug naar de virale infecties, ons speerpunt.

DNA virussen tegenover RNA-virussen

Van de wijze waarop een (-)RNA-virus en een (+)RNA virus zich in de menselijk cel vermenigvuldigen kennen we nu twee voorbeelden. We herinneren ons dat het (-)RNA van het influenzavirus eerst in de celkern moet worden omgezet in (+)RNA wil het als m(+)RNA kunnen dienen. Dat is bij het coronavirus niet nodig want dat is al positief. Bekijken we de gebeurtenissen bij virussen met dubbelstrengs (\pm)RNA, dan constateren we dat er in ieder geval één streng positief is. Deze streng zou, net als bij enkelstrengs (+)RNA, *direct* als m(+)RNA de gewenste virale eiwitten in het cytoplasma moeten kunnen aanmaken. Dat gebeurt dan ook vaak. We moeten niettemin weten *dat geen enkel* RNA-virus dezelfde route aflegt. Er zijn vaak significante verschillen. We zullen er één behandelen ("de verrassing").

De vermenigvuldiging van **DNA**-virussen gaat volgens mechanismen die globaal lijken op die van RNA-virussen. Alleen ze hebben dus geen kant-en-klaar RNA dat als mRNA kan opereren. Hoe moet dat nu? Er volgt een korte samenvatting van de af te leggen weg.

Als een DNA-virus de menselijke cel via zijn receptor is binnengedrongen, moet er allereerst effectief messenger RNA worden aangemaakt, want zonder viraal mRNA blijft de synthese van virale eiwitten uit. Het gaat bij DNA-virussen in het algemeen zo:

Het in het cytoplasma losgekomen viraal DNA beweegt zich naar de celkern. Daar vindt transcriptie van DNA naar m(+)RNA plaats, dat de celkern verlaat. Vervolgens maken de ribosomen op commando van dit mRNA de virale eiwitten (het proces van translatie). Een en ander is zó geregeld dat de cel *vooral* het virale DNA aanmaakt en *nauwelijks* zijn eigen DNA, behalve dan als dat DNA codeert voor eiwitten die het virus zelf nodig heeft bij het maken van het virale DNA. Uiterst egoïstisch, uiterst listig en kwaadaardig! Maar dat hadden we al vermoed.

HIV en aids

De vingers jeuken me om het verhaal op te schrijven dat laat zien hoe het *human immuno deficiency virus* (HIV) zijn slachtpartij onder mensen in de praktijk brengt.

Je hebt (alweer) gelijk als je zou beweren dat dit onderwerp niet past in het thema 'Corona onder de loep'. Maar er is een goede reden om er nú aandacht aan te besteden. Je hebt immers in dit stadium al zoveel kennis van de virale mechanismen opgedaan, dat je nu redelijk snel kunt begrijpen op welke wijze dit nog steeds uiterst actuele HIV zijn schade aanricht en ook hoe het wetenschappers is gelukt antivirale middelen tegen deze slopende en in principe dodelijke infectieziekte te ontwikkelen. Als ik het verhaal over HIV en aids in een *latere* aflevering zou opnemen, dan liggen de momenten waarop we lazen over de intercellulaire routes van virusdeeltjes alweer langere tijd achter ons. Men vergeet gemakkelijk 😊. Nú liggen de mechanismen nog vers in het geheugen, een belangrijke reden om het er nu over te hebben.

Aangezien het HIV zonder ingrijpen ons afweersysteem vergaand verwoest, kan de infectie met het HIV meteen als bruggetje dienen naar de immunologische aspecten van de infectie met het coronavirus.

Dat zal dan ook in de volgende aflevering zonder meer gaan gebeuren.

Hoe was het ook weer?

In het dagblad *TROUW* van 11 december 1981 werd het grote publiek voor het eerst met de neus gedrukt op een 'onbekende ziekte' die in de Verenigde Staten sinds juli van dat jaar 180 overwegend jonge mannen het leven had gekost. Uit onderzoek bleek dat hun weerstand tegen zeker twaalf verschillende infectieziekten ernstig was aangetast. Maar liefst 92% bleek homoseksueel. Over de oorzaak tastte men in het duister. Duidelijk was dat hun afweer ernstig was onderdrukt. Veel voorkomende uitingen van de immuunstoornis waren longontsteking (met name die veroorzaakt door *Pneumocystis carinii*)² en een vorm van zeldzame huidkanker (het kaposi-saroom).

² *Pneumocystis carinii* behoort tot de schimmels (het is een gist).

Aanvankelijk dacht men dat deze ziekte exclusief homoseksuelen trof, maar al spoedig dook hij ook op in de heteroseksuele gemeenschap. De aandoening werd aids genoemd: **acquired-immune-deficiency-syndroom**. In 1983 isoleerden Barré-Sinoussi en Montagnier uit de lymfeklier van een aidspatiënt een nieuw retrovirus dat het *human immuno deficiency virus* (HIV) werd genoemd. Hun vondst werd in 2008 beloond met de Nobelprijs voor de Geneeskunde.

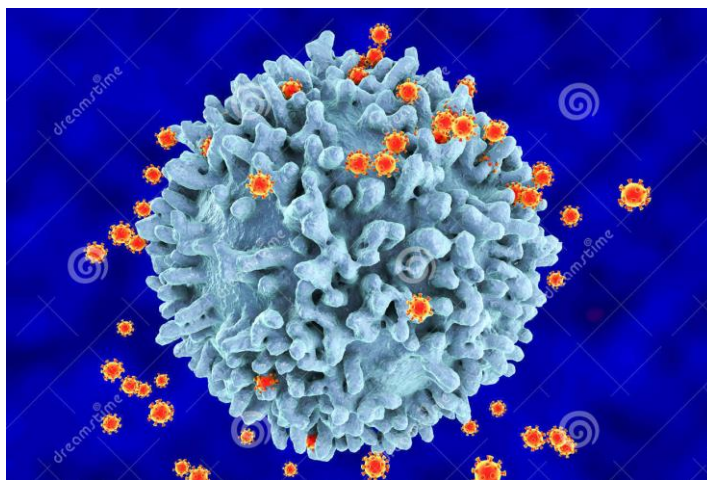
Men heeft aannemelijk kunnen maken dat de voorloper van het HIV in de jaren dertig vanuit primaten op het Afrikaanse continent bij de mens is geïntroduceerd.

Is aids de wereld uit? *Het Aidsfonds* publiceerde onlangs enige cijfers. Tot juli 2020 bedroeg het aantal aidsdoden sinds het begin van de epidemie **32,7** miljoen. Het aantal aidsdoden in 2019 was wereldwijd 690.000, het percentage besmette personen dat adequate medicatie ontving was 67% en het aantal nieuwe HIV-infecties in 2019 was 1,7 miljoen. Aan deze aantallen dragen vooral de gevallen in Afrika en Azië bij.

De target

Het HIV kan via bloed-bloed-contact worden overgedragen. Zoals we weten zijn de belangrijkste oorzaken: (risicovol) seksueel contact, het gebruik van met bloed verontreinigde injectienaalden (druggebruikers) en het ondergaan van een bloedtransfusie met HIV-besmet bloed.

Let op! Eenmaal in de bloedbaan атаqueert het HIV niet zomaar een willekeurige groep weefselcellen, nee, de aanval wordt ingezet op heel specifieke gastheercellen. Slachtoffers van de invasie worden de zogenaamde T-lymfocyten (T-cellen).



Humane immunodeficientie-virussen die een T-lymfocyt aanvallen

T-lymfocyten behoren tot onze *witte bloedcellen*. Deze spelen een prominente rol in de verdediging van ons lichaam tegen vreemde indringers, zoals virussen en bacteriën. Door de aanval van het HIV daalt het aantal functionele T-lymfocyten. Onder die omstandigheden laat ons immunologische systeem het op korte termijn grotendeels afweten.

Bij een onbehandelde HIV-infectie gaat na verloop van tijd de patiënt de verschijnselen vertonen die bij aids horen. Zonder effectieve antivirale therapie zal de patiënt meestal overlijden.

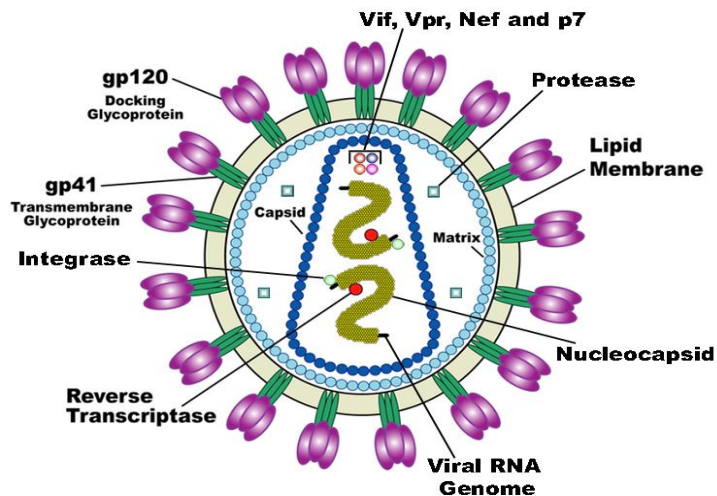
Laten we stap voor stap bestuderen welke weg het virus bewandelt en wat we hiertegen kunnen ondernemen.

De bouw van het HIV.

HIV behoort tot de familie van de Retroviridae en bevat enkelstrengs (+)RNA. Ook dit virusdeeltje bezit aan de buitenzijde een envelop waaruit de spikes naar buiten steken. Deze glycoproteïnen vertonen echter geheel andere eigenschappen dan die van het corona- en influenzavirus.

De tekening geeft de details waarvan wij kennis moeten hebben om de mechanismen die deze infectie mogelijk maken te kunnen begrijpen. De structuur lijkt ingewikkelder dan hij is.

We zien als een soort bloeiende krokussen de glycoproteïnen (spikes) uit de envelop naar buiten steken. Het gaat in het geval van HIV om de glycoproteïnen **gp120** en **gp41**.



Deze spikes hebben soortgelijke functies als HA bij het influenzavirus en de S-spike bij het coronavirus: ze bieden de mogelijkheid zich aan de cellen van de gastheer te hechten. Ook zien we hier de lipidenmembraan en het capsid. Deze bevat in dit geval twee identieke strengen viraal (+)RNA, en eveneens een drietal enzymen, met de namen *reverse transcriptase*, *integrase* en *protease*. Hun betekenis wordt aanstonds duidelijk.³

Binding en penetratie

Dit plaatje toont de gebeurtenissen die zich afspelen vlak na de ontmoeting van het HIV met zijn *target*-cel. De aanhechting én fusie gaan als volgt.

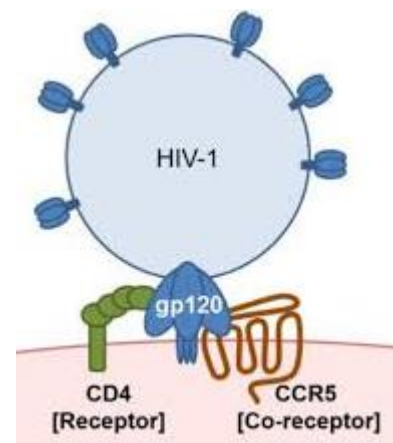
HIV infecteert humane cellen die op hun buitenmembraan **CD4+ receptormoleculen** bezitten. De CD4+ receptor is te vergelijken met de ACE2 receptor van het coronavirus.

CD4+ receptoren zijn met name aanwezig op de eerdergenoemde T-lymfocyten.

We gaan na wat er allemaal gebeurt.

Allereerst bindt HIV met zijn glycoproteïne-spike **gp120** aan deze receptor. Die binding brengt in de envelop een verandering in structuur teweeg⁴. Dit heeft tot gevolg dat het virus zich nu óók kan hechten aan een co-receptor in de nabijheid: de **CCR5** receptor.

Door die tweede binding treedt andermaal een verandering in de envelopstructuur op, waardoor nu ook het envelopeiwit **gp41** aan de gastheercelmembraan hecht (niet op dit plaatje aangegeven). Als deze processen aan de buitenkant van de cel voltrokken zijn, treedt fusie op: het capsid bereikt het interne van de cel. Het genetische materiaal (dit zijn dus de twee identieke strengen van het virale RNA) wordt nu losgelaten en beweegt zich vrijelijk in het cytoplasma. Er volgt een keten van interessante en belangwekkende reacties.

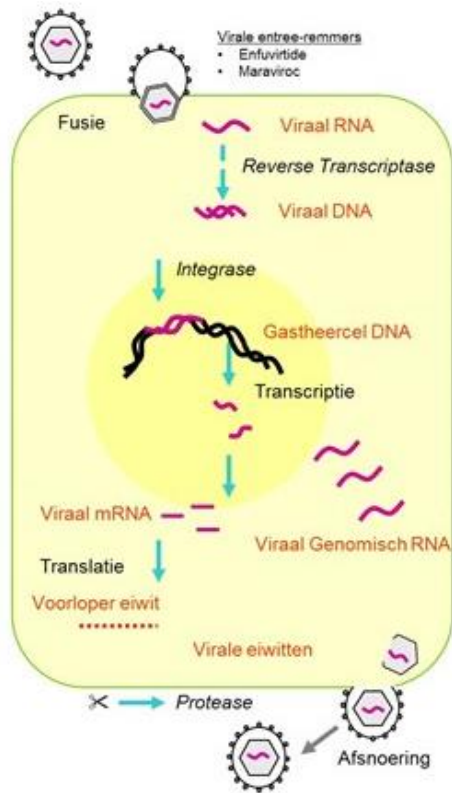


De vorming van nieuw HIV

We zouden kunnen veronderstellen dat de volgende stappen niet anders zijn dan die van het coronavirus. Beide virussen bevatten immers (+)RNA als erfelijk materiaal. We leerden eerder dat, gezien het positieve karakter van het RNA in SARS-CoV-2, dit (+)RNA direct kan dienen als messenger RNA! Het ligt dus zeer voor de hand om aan te nemen dat ook het (+)RNA van het HIV, eenmaal vrij in het cytoplasma, als functioneel mRNA ook meteen de virale eiwitten gaat maken. Maar niets is minder waar! Het (+)RNA van het HIV is daar niet toe in staat! Kijk maar!

³ Verder nog eiwitmoleculen, aangegeven met Vif, Vpr, Nef en p7; hun deelname wordt hier niet onthuld.

⁴ Dit nemen we gewoon even aan.



Op dit plaatje is het verloop van de gebeurtenissen in kaart gebracht. Het af te leggen pad laten we beginnen met één losse streng viraal RNA. Die is direct onderhevig aan transcriptie. Met behulp van het virale enzym *reverse transcriptase* vindt de vorming plaats van viraal **DNA** (!), dat dubbelstrengs is. Hoe curieus! In de literatuur wordt dit DNA ook *proviraal* DNA genoemd, om aan te geven dat dit DNA slechts een voorstadium is van wat er aanstonds mee gaat gebeuren.

Het proviraal DNA migreert nu naar de celkern.⁵ Daar is een tweede enzym actief: het *integrase*. De naamgeving duidt er al op: het provirale DNA wordt ingebouwd (*geïntegreerd*) in het DNA van de gastheer cel! In de leerboeken wordt dit gemodificeerde, cellulaire DNA ook een *provirus* genoemd.

Er is nu een voor de gastheer cel uiterst kwalijke situatie ontstaan: zolang de cel dit alles overleeft, zal ook het provirus overleven en zijn werk blijven doen. We zijn nu op het punt gekomen dat het provirus de transcriptie start ten behoeve van de vorming van de nodige virale mRNAs, in de figuur aangegeven als

twee parse strengen midden in de kern. Deze verlaten de kern en gaan nu de ribosomen aanzetten tot de vorming van de eiwitten (translatie) die nodig zijn voor de opbouw van het nieuwe virusdeeltje (linksonder). Die synthese verloopt echter in twee stappen. Het is dus niet zo dat *meteen* al de gewenste eiwitten ontstaan. Nee, eerst worden langere eiwitmoleculen gevormd, de voorlopers. Pas daarna worden onder invloed van het enzym *protease* (onder deze afbeelding geplaatst) de eigenlijke eiwitten gemaakt, te weten de structuureiwitten voor het kapsel én de envelopeiwitten. Intussen heeft het provirus in de celkern ook al een voorraad viraal (+)RNA gemaakt (de drie parse strengen rechts).

Nu kan de *assemblage* plaatsvinden: de vorming van het capsid + de omhulling met een deel van de celmembraan (*budding*). Het vrijgekomen virusdeeltje verlaat de cel met als enige doel andere slachtoffers (T-lymfocyten) te belagen.

Men schat dat bij een met HIV geïnfecteerde patiënt gemiddeld honderd miljoen tot tien miljard virusdeeltjes per dag worden geproduceerd, waarbij dagelijks honderd miljoen tot één miljard CD4+ cellen worden geïnfecteerd.⁶

De farmacotherapeutische aanpak

De medicamenteuze behandeling van patiënten die geïnfecteerd zijn met het HIV is boeiend genoeg om er aandacht aan te geven.

Vraagje: nu je de bovenstaand route voor ogen hebt, volgens welke mechanismen denk je dat de huidige, effectieve geneesmiddelen tegen het HIV werkzaam zouden kunnen zijn? Doe een poging! Denk als een viroloog!

In de volgende aflevering lezen we het antwoord (en nog meer).

Arijan Porsius,
 10 augustus 2020

⁵ De ronde celkern heeft op de afbeelding een iets donkere kleur geel dan de omgeving.

⁶ Lit. "Microbiologie en infectieziekten", A.I.M. Hoepelman e.a., uitgeverij Bohn, Stafleu, van Loghum, 2011