

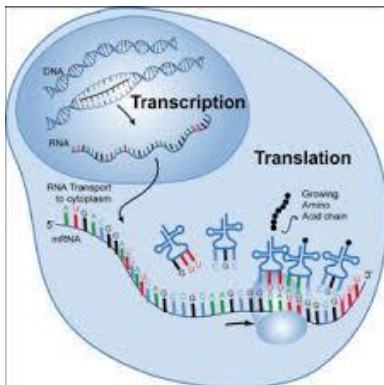
CORONA ONDER DE LOEP (9)

We zijn na acht afleveringen aangekomen bij de vorming van kersverse influenzavirussen, de laatste stap. We begrijpen inmiddels (min of meer) de intercellulaire mechanismen die het influenzavirus in staat stellen zijn weg in de menselijke cel zonder veel problemen te volgen. Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek heeft ons die kennis gebracht.

Vorige week werd bekend welke Nederlandse wetenschappers de zes Spinoza- en Stevinpremies¹ werd toegekend. Hiertoe behoren o.a. prof. Nynke Dekker (zij onderzoekt onder meer het proces waarin een RNA-virus een kopie maakt van zijn genetisch materiaal) en prof. Sjaak Neefjes (hij onderzoekt wat er in levende cellen gebeurt als die geïnfecteerd worden met een virus of bacterie).

Het zijn onderzoeksprojecten waarover wij al een beetje kunnen meepraten! 😊

Wij pakken de draad weer op. Je zult weer versteld staan van wat er tijdens de *laatste etappe* allemaal gebeurt. Lees maar.

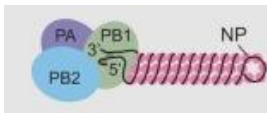


We beëindigen de vorige aflevering met deze conclusies:

- ◆ het gevormde virale *messenger*-RNA (dit is dus (+)mRNA) verlaat de celkern en beweegt zich in het cytoplasma naar de ribosomen om aldaar de synthese van *virale* eiwitten te bewerkstelligen (translatie); Je ziet op het plaatje de vorming van de (denkbeeldige) aminozuur-keten in de ribosomen;
- ◆ de gevormde eiwitten dringen vervolgens de celkern binnen en stimuleren daar de synthese van méér RNA, zodat niet alleen de acht virale RNA-strengs ([-]vRNPs) worden gemaakt, maar ook méér viraal mRNA.

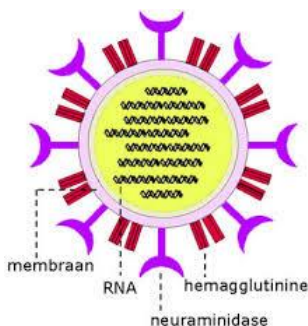
Een sneeuwbaaleffect

Dit nieuw gevormde virale (+)RNA verlaat weer de celkern en bezoekt weer de ribosomen, zodat er nog meer viruseiwitten worden gefabriceerd. Deze gaan weer de celkern binnen en stimuleren opnieuw de synthese van etc. Op deze wijze ontstaat er in de cel óók een voorraad van acht typen (-)vRNPs die aanstands worden gebruikt voor de opbouw van virusdeeltjes, niet één dus, maar vele!



Als we het hebben over de gefabriceerde eiwitten, dan bedoelen we de eiwitten die de kop van de vRNPs vormen (PA, PB1 en PB2) én de eiwitten die deel uitmaken van de capsid (kerneiwitten, NPs).

De opletende lezer zal hebben opgemerkt dat de eiwitten die de 'spikes' vormen niet zijn genoemd. Dat klopt. Daarover gaan we het nu hebben.



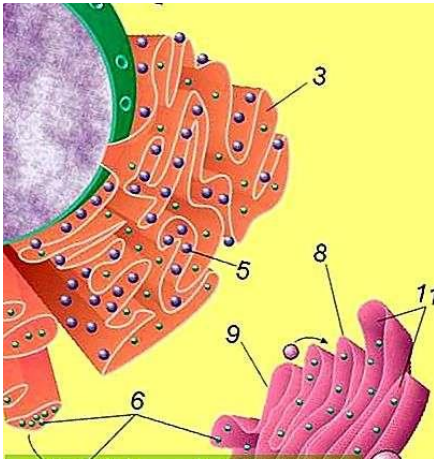
De vraag moet nog worden beantwoord waar de spijkereiwitten hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) worden gesynthetiseerd. Nieuw gemaakt virus moet uiteraard bekleed zijn met die uitsteeksels, want anders komt het de menselijke cel niet binnen! Ze worden kennelijk niet in de vrij bewegende ribosomen in het cytoplasma gemaakt. Maar waar dan wel?

Hier komt het antwoord.

¹ Deze geldprijzen worden toegekend door de NWO (Ned. Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek).

De synthese van de spijkereiwitten HA en NA

Niet alle ribosomen bevinden zich vrij in het cytoplasma van onze cellen. Een belangrijk deel is namelijk gebonden aan organellen, dat zijn partikeltjes in het cytoplasma die we tot nu toe niet zijn tegengekomen. Een deel van de ribosomen is op twee typen organellen aanwezig.



Stel je toch eens voor dat je maar enkele nm groot was en dat je kon plaatsnemen op een los ribosoom in het cytoplasma van een cel en dat je kon zien wat er allemaal om je heen aanwezig is en wat er zoal in je omgeving gebeurt. Je zou van de ene verbazing in de andere vallen. Je bent in een fabriek terechtgekomen waar op diverse locaties de meest wonderlijke machines staan. Van sommige apparaten (de ribosomen) ken je al de eindproducten (eiwitten), van andere had je nog niet gehoord. Je zou tal van partikeltjes (organellen) in het cytoplasma voorbij zien komen, 'glibberige velletjes' met voor de cel (en voor het hele, levende organisme) uiterst belangrijke functies (zie de afbeelding). Wat zijn die twee structuren toch, met die bolletjes erop?

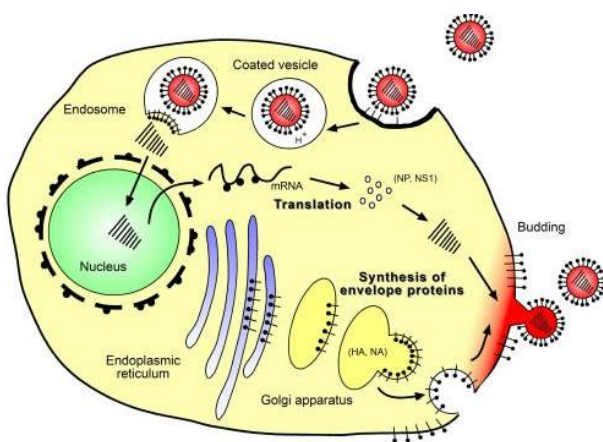
Het zijn *deze* twee organellen die in de laatste fase van de route onze aandacht vragen, te weten het Colgi-apparaat (rood) en het endoplasmatisch reticulum (oranje). Een deel van het endoplasmatisch reticulum (ER) valt samen met de buitenkant van de celkern (paars met groen).

Deze twee organellen spelen een rol in dit verhaal, omdat ze rondom bekleed zijn met ribosomen (de bolletjes). Het zijn *deze* ribosomen die onder invloed van het virale mRNA de eiwitten hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) voor het nieuwe virusdeeltje maken. Aangezien er dus al in de celkern via het genoemde sneeuwbaaleffect steeds meer viraal mRNA wordt gevormd, verloopt de synthese van deze spijkereiwitten ook zonder onderbreking.

Met deze gegevens in het achterhoofd kunnen we nu vaststellen dat alle ingrediënten voor de vorming van nieuwe virusdeeltjes voorhanden zijn: PA, PB1, PB2, kerneiwitten, HA, NA en de acht (-)vRNPs. Het enige wat nog rest is de *assemblage*, het proces waarbij deze verschillende componenten in de juiste volgorde en structuur als één geheel op functionele wijze met elkaar worden verbonden.

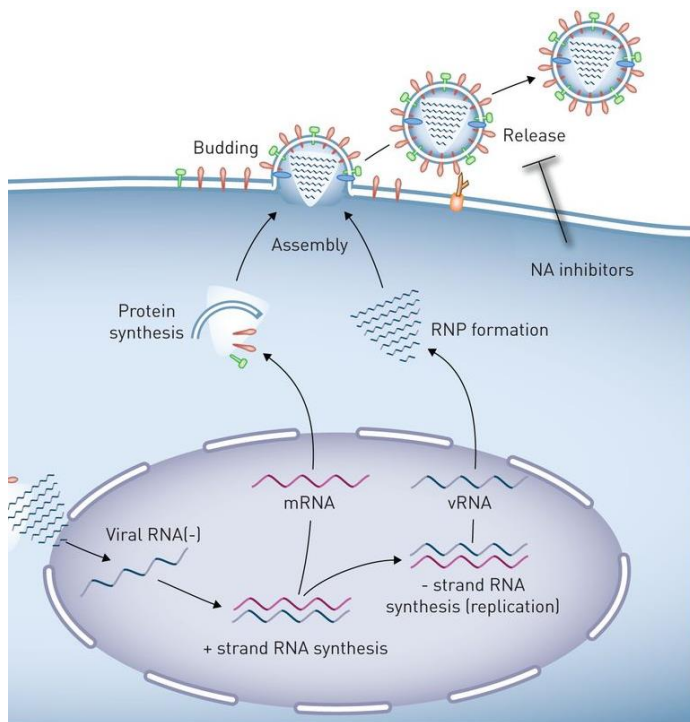
De assemblage.

Op deze afbeelding zien we nogmaals de entree van een virusdeeltje in de cel, de vorming van de acht RNPs, de synthese van de eiwitten zoals deze in de vrije ribosomen plaats had (translatie) én het gesynthetiseerde HA en NA, hier in beeld gebracht als een soort kikkervisjes op het ER.



Maar we zien ze ook getekend op het Colgi apparaat. Dat klopt, want de HA en NA moleculen worden vanaf het ER overgebracht naar het Colgi-apparaat. Het verrassende aan dit verhaal is nu, dat dit Colgi-apparaat ervoor zorgt dat deze spijkereiwitten (envelopeiwitten) in onze celmembraan worden geïmplant! We zien daar dus op een bepaald moment rijen van HA- en NA-moleculen, netjes gerangschikt aan de buitenkant van de celmembraan. Wat heeft dit alles te betekenen?

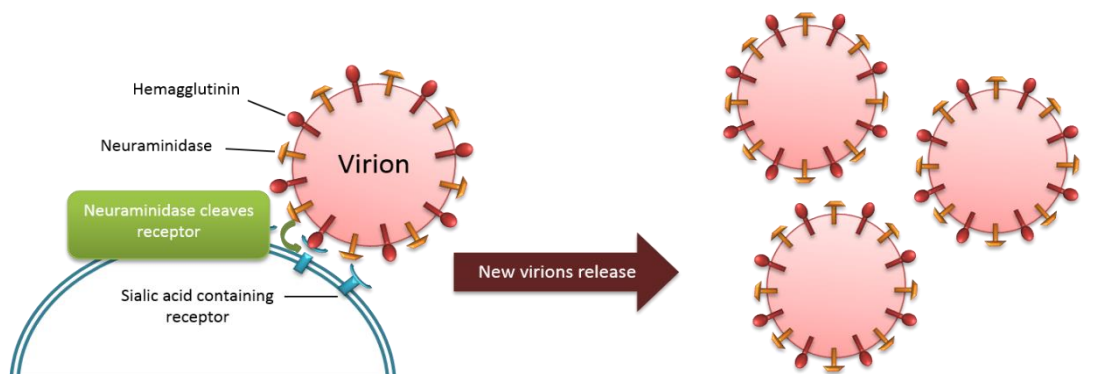
Om hier een wat beeld van te krijgen, kijken we naar de volgende tekening.



De afbeelding van het ER en het Golgi-apparaat zijn hier weggelaten. We richten ons op de vereniging (assemblage) van de verschillende componenten (eiwitten linksboven het midden) en de acht RNP-strengen (rechtsboven het midden)². Er wordt tegen de celmembraan een capside gevormd (de driehoek), het Golgi-apparaat heeft al NA en HA in de celmembraan gebracht (de groene, resp. oranje uitsteeksels). Er ontstaat een uitstulping, waarbij een stukje van onze eigen celmembraan (!) wordt afgepikt. Nu is het hele virusdeeltje gevormd. Dit proces van uitstulping en afsnoering wordt *budding* genoemd.

Maar wacht eens even! Herinneren we ons nog op welke wijze een virusdeeltje na inademing in een lichaamscel kan doordringen? Ja toch? Even een opfrisser: de spike met hemagglutinine (HA) bindt met een receptor aan de buitenkant van de celmembraan. Die receptor bevat de stof sialzuur (Eng. *sialic acid*), de component waartoe HA zich aangetrokken voelt.

Je kunt je dus voorstellen dat een nieuw virusdeeltje dat zojuist door *budding* op het punt staat de celmembraan te verlaten, na onthechting door diezelfde membraan onmiddellijk weer wordt vastgehouden! Immers, het HA van het nieuwe virusdeeltje zal zich weer met enthousiasme binden aan het sialzuur van de receptor en zal daar wellicht weer naar binnen worden geloodst, zoals dat ook bij een nieuwe infectie gaat. Dat zou inderdaad kunnen gebeuren! Maar daar schiet het virus niets mee op. De nieuwe deeltjes willen nieuwe, ongeschonden cellen bestoken! Ik leg je uit hoe het zojuist gevormde deeltje toch los kan komen.



Je ziet op beide afbeeldingen dat het nieuwe virusdeeltje aanvankelijk door de celmembraan wordt vastgehouden. Een spike (HA) van het virusdeeltje koppelt zich aan de receptor in de celmembraan. Dat is dus *niet* de bedoeling. De vraag is hoe het nieuwe virusdeeltjes zich nu kan losmaken. Tegen de hernieuwde aanhechting aan de oude cel heeft het virus een wapen. In dit stadium van de cyclus komt namelijk de werking van neuramidase (NA) pas goed tot uiting. Dit enzym kwijt zich

² We tellen er maar zeven. Waar is de achtste? Dit plaatje stelt de situatie binnen influenza-C-virus voor en dat virus heeft zeven segmenten; maar de gang van zaken is bij het IVA hetzelfde. Het was het mooiste plaatje...

hier van zijn belangrijkste taak: de verbreking van de binding tussen HA en het sialzuur van de receptor. Dat gebeurt dan ook. Hoe dat gaat laten we hier buiten beschouwing.

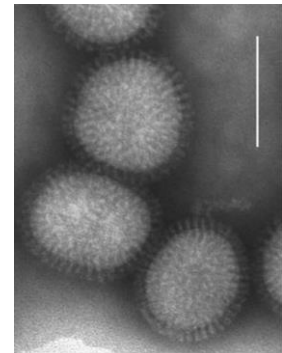
Is dat niet wonderlijk? Op die manier wordt de situatie vermeden dat nieuwgevormde virusdeeltjes zich meteen weer vastklampen aan de cel die ze heeft voortgebracht. Na afsplitsing kan elk van de honderden tot duizenden virusdeeltjes die in de loop van tijd uit één cel vrijkomen de aangrenzende, gezonde cellen infecteren óf via de bloedbaan zich over het longweefsel verspreiden. De geïnfecteerde cellen gaan uiteindelijk te gronde.

Je kunt het zo gek niet bedenken of overal waar eventueel een kink in de kabel dreigt te komen, er wel iets op gevonden is om die versturende krachten te overwinnen. Het is verbazingwekkend dat in de loop van honderden miljoenen jaren van evolutie al die mechanismen zich hebben ontwikkeld. Je hebt je misschien inmiddels afgevraagd of het influenzavirus nog een positieve bijdrage levert aan het leven hier op aarde. Wie het weet, mag het zeggen.

Tenslotte haal ik een regel aan uit aflevering 3, voetnoot 5. Daar schrijf ik: "In latere instantie zal worden onthuld waar deze lipiden vandaan komen, wat de lezer zeer zal verbazen". Het gaat daar over de envelop die het virusdeeltje omhult, in het bijzonder over de laag lipiden, de vetachtige structuren die er deel van uitmaken.

We lazen dat bij 'budding' het deeltje in wording zich met een deel van de celmembranen van de gastheer omhult om aldus de envelop te vormen.

Mocht je dus besmet raken door de nies van bijvoorbeeld de groenteman, dan beseft je even later dat een stukje van zijn celmembranen jouw longweefsel binnendrong. Aan de andere kant zal degene die jij besmet een deel van *jouw* lipiden in de infectieuze aerosol gepresenteerd krijgen. Het influenza-A-virus bevat in feite steeds een onderdeelje van het lichaam van de mens die het voortbracht.³



Tot slot: het tijdpad

Nieuwe technieken hebben het mogelijk gemaakt het hele proces vanaf de penetratie van het influenza-A-virus in de cel te monitoren. Uit verschillende studies is gebleken dat het genetische materiaal van het virus de route vanaf het celoppervlak (aanhechting virusdeeltje) tot het inwendige van de celkern in ongeveer *één uur* aflegt. Hierbij de kanttekening dat de eerste twee stappen, te weten de fusie van het virusdeeltje met de celmembranen en vervolgens de gebeurtenissen in het endosoom, ongeveer 10 minuten in beslag nemen. Het grootste deel van dat uur (ca. 50 minuten) wordt dus besteed aan de procedure de celkern binnen te dringen. De gehele route: aanhechting tot en met het 'uitvliegen' van de boreling neemt ongeveer 8 uur in beslag.

Over de geneesmiddelen tegen influenza en hun aangrijpingspunten komen we in een van de komende afleveringen te weten.

Een klein stukje geschiedenis

We zijn nu al bijna op bladzijde 5 aanbeland. Het ligt voor de hand de volgende aflevering met het corona-verhaal te beginnen. Hierdoor houden we hier wat ruimte over.

Als 'bladvulling' koos ik voor het resultaat verkregen uit een klein onderzoekje op internet naar het gebruik van de term *influenza* (griep) in vroeger tijden. Mijn interesse ging specifiek uit naar de 18^{de} eeuw. Het digitale zoekprogramma dat ik daarvoor raadpleegde staat bekend onder de naam *Delpher*. Dit systeem biedt ons de mogelijkheid om 'aan de keukentafel' achter feiten en

³ Op de foto een elektronenmicroscopische opname van het influenzavirus; het witte lijntje verbeeldt een lengte van 100 nm.

gebeurtenissen te komen waarover eertijds in de kranten werd bericht. *Delpher* is een aanrader voor hen die er nog niet bekend mee zijn. Je kunt er je hobby van maken.

Delpher is een gratis toegankelijke website met gedigitaliseerde historische Nederlandse kranten, boeken en tijdschriften afkomstig uit bibliotheken, musea en andere erfgoedinstellingen. De website werd op 20 november 2013 gelanceerd. Hij wordt sindsdien beheerd en verder ontwikkeld door de Koninklijke Bibliotheek. *Delpher* stelt ons in staat om in ruim 1.000.000 historische boeken, kranten en tijdschriften te zoeken. De kranten zijn van 1618 (!) tot 1995 beschikbaar. Op videofilmpjes wordt uitgelegd hoe je het systeem kunt gebruiken (<https://www.delpher.nl/nl/kranten/>).

Wil je bijvoorbeeld weten wat er zoals in de 19^{de} eeuw in kranten over de *cholera* is geschreven, dan draag je het systeem op om uitsluitend in de rubriek 'kranten' te zoeken, voer je in een zoekschermje het (zoek)woord 'cholera' in, zet je de periode op 01-01-1800 tot 31-12-1899, kies je voor *alle* kranten, of selecteer je specifieke bladen. Daarna klik je op 'zoeken'. Vervolgens worden alle kranten getoond die het woord 'cholera' in hun tekst bevatten. In de tekstregels van elk van deze kranten is het zoekwoord (cholera) op het scherm geel gearceerd, zodat de passage waarin het woord voorkomt gemakkelijk te vinden is. Aangezien er verschillende cholera-epidemieën waren (de 19^{de} eeuw wordt wel de *cholera-eeuw* genoemd) verkrijg je tienduizenden hits. Met zoveel treffers is het handiger de 100 jaar op te delen in kleinere zoekperiodes. Zou je slechts over de cholera-pandemie rondom 1830 informatie willen, dan beperk je de zoekactie tot bijvoorbeeld 1828-1834 (Nederland werd er in 1832 door overvallen).

In verband met deze afleveringen wilde ik weten wanneer voor het eerst de term *influenza* in de kranten werd gebruikt. Door *Delpher* te raadplegen had ik al gauw resultaat.

De aanduiding *influenza* voor de ziekte die onder meer gekenmerkt wordt door verkoudheid, koorts en een droge hoest, lezen we voor het eerst in april 1743. Hoewel ook toen jaarlijks veel mensen door luchtweginfecties werden getroffen, komt de term influenza na 1743 betrekkelijk weinig in die oude kranten voor. We moeten ons echter realiseren dat de naamgeving nieuw was en dat er geen sprake was van een eensluidende diagnostiek.

De oorzaak van dit ziektebeeld was volstrekt onbekend. Ook was het influenzavirus waarschijnlijk niet altijd de oorzaak van wat in vroeger eeuwen 'influenza' werd genoemd; er zijn immers nog meer virussen die griepachtige verschijnselen geven. Hierin kon men toen uiteraard geen onderscheid maken. Veelal beperkte men zich tot de beschrijving van de symptomen.

Hierna volgt een korte opsomming van de gevallen waarover in de eerste helft van de 18^{de} eeuw werd bericht en waarbij *influenza* als ziektebeeld werd genoemd. Die berichten in 1743 heb ik afzonderlijk vermeld. De resultaten na 1750 zijn in eigen woorden (de huidige spelling en grammatica) weergegeven. Steeds kwam (uiteraard) in de betreffende passages het woord influenza voor.

Er was natuurlijk ook vóór april 1743 sprake van influenza en op griep lijkende ziektebeelden, maar de speurtocht liet de term influenza niet eerder zien dan in 1743. Dat wekt de indruk dat die duiding niet eerder werd gebruikt.

Genua, 20 april 1743.

Met Brieven uyt Spanjen heeft men tyding, dat de *Influenza* in dat Koningryk niet minder Ravagie maakte als hier te Land.

[dus in Spanje richt de influenza-epidemie minstens zoveel ravage aan als in Italië]

Napels, 4 juni 1743.

In Sicilien houd de *influenza* noch met een groote sterfte aan.

's-Gravenhage, 28 december 1743.

Door geheel Italien, Vrankryk etc. begind eene zonderlvke Ziekte, aan die men de naam van *Influenza* en *la Grippe* gaf, te regneeren en veele 1000 Menschen na 't Graf te sleepen.⁴

⁴ 'Grippe' wordt later griep; in de 18^{de} eeuw vinden we de term *griep* niet in teksten. De Nederlandse journalist vertaalt voor ons het Franse woord *grippe* met 'roof'. Het woord 'griep' als vervanging van het Franse *grippe*, verschijnt pas voor het eerst in "*De Oprechte Haarlemse Courant*" van 26 februari 1801.

[dus aan die 'zonderlyke' ziekte die daar begon te heersen ('regneeren') gaf men de naam influenza én 'la Grippe'; het is trouwens de eerste keer dat Delpher het woord Grippe signaleert]

Vreemd genoeg treffen we de termen *influenza* en *grippe* tussen 1743 en 1775 niet in de toenmalige kranten aan. Hiervoor kan geen verklaring worden gegeven. Wel wordt dikwijls melding van verkoudheden gemaakt.

Eind **1775** wordt in Marseille (Fr.) bekend gemaakt dat noordenwinden een soort verkoudheid veroorzaken die de geneesheren '*grippe*' noemen. 'Bijna iedereen is erdoor aangetast. De alles overheersende verkoudheid schrijft men toe aan de zeldzame schommelingen van de barometers, hoewel de luchtgesteldheid dezelfde schijnt te zijn. Verder wordt gesteld dat de ziekte eerder lastig is dan gevaarlijk.'

In juni **1782** komt uit Londen het bericht dat de ziekte *influenza* zich nog steeds voordoet. 'De ziekte komt zó algemeen voor, dat de nieuwsbladen ook onder de influenza schijnen te lijden, daar er op het gebied van nieuws weinig wordt gepubliceerd.' In dezelfde week meldt een officier in Plymouth dat zijn schip in de haven van Torbay is teruggekeerd, omdat wegens ziekte aan boord niet langer kon worden gevaren. 'Meer dan 400 man werden naar het ziekenhuis gebracht. Het volk wordt met grote aantallen tegelijk door de ziekte overvallen. Het is dezelfde ziekte die hier gewoonlijk *influenza* wordt genoemd en in andere plaatsen algemeen woedt. De kapitein begon de afgelopen donderdag aan tafel over pijn in de keel te klagen en overleed de volgende morgen. Het Fregat Latona kwam eerder terug van een reis. Bij aankomst bleek dat de hele bemanning door de ziekte was aangetast, zodat het schip met de grootste moeite de haven binnen kon varen, omdat de officieren de enige bemanningsleden waren die het werk op dek konden verrichten.' Later die maand verscheen het bericht dat 'de Grote Vloot' onder gezag van admiraal Howe waarschijnlijk voorlopig niet uit kon varen. 'De heersende ziekte, die als *influenza* bekend staat, heerste sterk onder de bemanningsleden. Dit had ook tot gevolg dat de bemanning op een deel van de vloot verre van voltallig was.' Ook in Edenburg had zich de *influenza* geopenbaard.

In juli **1785** wordt bekendgemaakt dat in de hele stad Parijs *influenza* heerst.

In een advertentie in de *Groninger courant* wordt een werkje van J.F. Hennert, professor in de filosofie en mathematica, aangeprezen. De titel: "Byzondere uytwerkzelen van de *Influenza* en de Geneesmiddelen tegen besmettelijke Ziekte tot waarschuwing van veelen".

In oktober **1786** gaat het eiland Corsica gebukt onder een ziekte, *influenza* geheten. De Opperbevelhebber op dat eiland, de Luitenant-generaal Graaf de Marbeuf, overleed na een ziekbed van drie dagen.

Het jaar **1788** wordt een influenzajaar. Op 2 maart wordt al aangekondigd dat 'de zogenaamde *influenza*', die enkele jaren geleden in heel Europa heerste, zich weer in Rusland begint te openbaren. Drie weken later lezen we dat de *influenza* - evenals in 1782 - weer overal in Polen om zich heen grijpt. In dit land spreekt men van 'de Russische ziekte'. Aanvankelijk hield men het voor de pest. 'Een derde van de inwoners is erdoor aangetast. Ook Zijne Majesteit de Koning van Polen heeft weer *influenza*. De zogenaamde *Influenza*, is eigenlijk een zinkingkoorts die in korte tijd verandert in een verkoudheid en een droge hoest.' En korte tijd later: 'Inmiddels is naar schatting 2/3 deel van de bevolking erdoor getroffen. Ook al betracht men de grootste voorzichtigheid, niets kan iemand tegen deze onaangename onpasselijkheid behoeden. Dikwijls verandert het medelijden met de lijders in lachen, wanneer een geneesheer, die in het vertrek van zijn hoestende patiënt komt, beiden bijna 10 minuten tegen elkaar op hoesten aleer zij in staat zijn tegen elkaar te praten!'

In mei is naar zeggen de *influenza* of zinkingkoorts 'als een wolk' uit het noordoosten (uit Rusland en Polen) in Oostenrijk en Hongarije overgewaaid. In een tijd van een week zijn er in Wenen 20.000 mensen door getroffen. Ook in Berlijn is de situatie ernstig. De influenza heerst daar evenzeer als in Rusland en Polen. Men denkt dat de kooplieden de ziekte van de *Leipziger Messe* hebben meegebracht.

Vreemd genoeg lezen we niets over influenza in eigen land.

Arijan Porsius
25 juni 2020