

## CORONA ONDER DE LOEP (37)

### Vorming mutanten.

Een aantal onderzoekers postuleert dat B.1.1.7, de Britse variant, veel van zijn mutaties heeft verworven binnen een bepaalde groep van mensen.

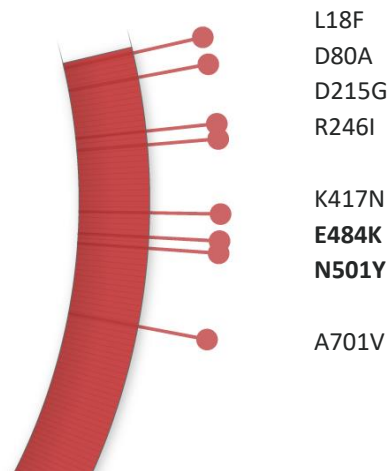
Personen met een verzwakt immuunsysteem kunnen verscheidene maanden geïnfecteerd zijn. Zij maken gedurende die lange periode continu virusdeeltjes. Onder die omstandigheden is er extra gelegenheid om veel mutaties in de geïnfecteerde cellen te genereren. Als deze patiënten dan met antilichamen tegen het gebruikelijke coronavirus worden behandeld, vindt er een natuurlijke selectie plaats, waarbij een aantal gemuteerde virussen aan de aanval van de ingebrachte antilichamen ontsnapt.<sup>1</sup> Soms ondervindt een virusvariant voordeel van bepaalde mutaties, bijvoorbeeld doordat het sneller verspreidt. Deze mutanten verdringen vervolgens de oude circulerende varianten en kunnen daarna van persoon tot persoon worden doorgegeven.

### De E484K mutatie

Sommige mutaties kunnen, onafhankelijk van elkaar, bij verschillende varianten in de wereld opduiken. Het Verenigd Koninkrijk (V.K.) maakte eerder al melding van de aanwezigheid van een nieuwe mutatie, namelijk E484K, in het spike-eiwit van de Britse variant. Deze E484K-mutatie wordt als zorgelijk beschouwd en is ook aangetoond in de Zuid-Afrikaanse en Braziliaanse varianten. Bij de E484K-mutatie is de opgebouwde afweer na vaccinatie of na een eerdere besmetting mogelijk minder effectief. Hij is waarschijnlijk van invloed op de sterkte van de binding van het virus aan onze lichaamscellen. Deze mutatie in de Britse variant is ook in ons land aangetoond. Definitieve uitspraken over zijn invloed kunnen nog niet worden gedaan.

### De Zuid-Afrikaanse variant.

Een andere variant werd onlangs in Zuid-Afrika waargenomen. Hij verspreidde zich snel over verschillende landen, staat bekend als 501Y.V2 en behoort tot de **B.1.351** lijn. Hij vertoont acht mutaties waarbij aminozuren in de spike (het S-eiwit) zijn vervangen door andere. Tot deze mutaties behoort ook N501Y, de mutatie die het receptor-bindingsdomein (RBD) van de spike steviger aan de ACE2-receptor van de gastheercel doet hechten (afb. rechts). Ook zien we E484K. In ons land komt hij nauwelijks voor.



### De Braziliaanse variant

In Brazilië leidde de mutatie van het coronavirus tot de vorming van twee nieuwe varianten, de P1- en de P2-variant. De P1-variant werd vooral gevonden bij uitbraken in en om Manaus, de hoofdstad van de Braziliaanse staat Amazonas. In de spike komen 10 mutaties voor:

L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, **E484K**, **N501Y**, H655Y en T1027I

Bij deze variant lijkt de afweer door vaccinatie of na een doorgemaakte infectie mogelijk iets minder goed te zijn. Dit wordt momenteel in verschillende landen onderzocht. De P2-coronavariant is er een die breed verspreid in Brazilië voorkomt.

Dezer dagen werd bekend gemaakt dat de P1-mutant door Suriname raast.

<sup>1</sup> Over de behandeling van patiënten met COVID-19 komen wij nog te spreken.

### Epitopen die mutaties ondergaan.

Het is je bekend dat eiwitten zijn opgebouwd uit aminozuren die 'hand in hand' een lange keten (polipeptide) vormen. Voor de opbouw van eiwitten maken onze cellen gebruik van twintig verschillende aminozuren. Deze aminozuren hebben niet alleen ieder een eigen structuur, maar bezitten daardoor ook verschillende fysisch-chemische eigenschappen. Eiwitten spelen, in de hoedanigheid van enzymen, een specifieke rol bij tal van biologische (biochemische) processen. In de laatste afleveringen maakten wij kennis met eiwitten die nauw betrokken zijn bij het proces dat verloopt tussen de invasie van coronavirussen en de vorming van nieuwe virusdeeltjes.

De processen die de penetratie van een virusdeeltje in een lichaamscel mogelijk maken, werden redelijk gedetailleerd behandeld. Hierbij onderscheidde we zes stappen. Bij die stappen zijn eiwitstructuren in het geding, in het bijzonder zijn dat korte ketens van specifieke aminozuren. We zagen dat bij een aantal reacties bepaalde aminozuren in de spike van het virusdeeltje reageren met specifieke aminozuren in onze eiwitten (enzymen).

Uitgaande van het *wild type* hadden we ruim een jaar geleden een situatie waar bij elke infectie dezelfde aminozuren betrokken waren. Maar na mutatie worden in het virus aminozuren vervangen door andere (insertie) of is er sprake van verlies van aminozuren (deletie). Deze wijzigingen gaan gepaard met veranderingen in fysisch-chemische eigenschappen van specifieke onderdelen van het virale eiwit. Het gevolg is dat bepaalde stappen in het penetratieproces anders kunnen verlopen. Wat de besmettelijkheid betreft zijn er drie scenario's: er is geen verandering, de besmettelijkheid neemt af of deze neemt toe. Bij elke nieuwe variant die ons in de pers bekend wordt gemaakt houden we deze mogelijkheden steeds in gedachte.

Wij, lezers van deze afleveringen, hebben inmiddels een globaal beeld van wat een mutatie voor de mens zou kunnen betekenen en welk oorspronkelijk biologisch mechanisme in de war kan worden geschopt.

Een grotere besmettelijkheid wil echter niet zeggen dat het (nieuwe) virus ook dodelijker, meer pathogeen is. Dat hangt er in belangrijke mate vanaf of de mutant in staat is, anders dan 'het vertrouwde virus', de door de mens opgebouwde afweer (door vaccinatie of een doorgemaakte infectie) te omzeilen.

Laten we nogmaals onze blik richten op de aminozuursamenstelling van het S-eiwit van het coronavirus (*wild type*) zoals afgebeeld bovenaan de volgende bladzijde.<sup>2</sup> De mutaties voor de Britse variant zijn genoteerd in rood (deleties) en bruin (inserties). In het bijzonder kijken we nu naar de onderstreepte letters, die bovendien 'in bold' zijn weergegeven.

Wendong Li en collega's publiceerden in december 2020 een artikel<sup>3</sup> waarin ze binnen dit patroon van aminozuren 'hotspots' identificeerden die de eigenschap hebben zich als epitopen voor ons afweersysteem te gedragen.<sup>4</sup> Van deze vijf spike-epitopen zijn er drie die herkend worden door geactiveerde B-cellen (te weten: RQIAPGQTGKIADYNYKLPD, SYGFQPTNGVGYQ en YAWNRRKRISNCVA) en twee door geactiveerde T-cellen (KPFERDISTEIYQ en NYNYLYRLFR).

Als het besmette individu met behulp van T-cellen en B-cellen (plasmacellen) antilichamen gaat vormen tegen de oorspronkelijke spikes van het *wild type*, dan kunnen deze door binding de virusdeeltjes neutraliseren. Maar als zich onverhoopt mutaties voordoen in deze epitopen dan zou het zomaar kunnen dat die neutraliserende werking gedeeltelijk of geheel verloren gaat: de getraïnde immunologische afweer herkent de *vervormde* epitopen niet meer (de oorspronkelijke epitopen zijn dan niet langer antigeen) of de herkenning verloopt minder goed.

---

<sup>2</sup> De figuur werd ook getoond in aflevering 36.

<sup>3</sup> Literatuur: *Medicine in Novel Technology and Devices*, volume 8, december 2020

<sup>4</sup> Nog weer even een verklaring van het begrip 'epitooop': een epitooop is (in ons geval) een specifieke reeks aminozuren binnen een eiwit die door ons afweersysteem als antigeen wordt herkend, zodat er tegen die speciale structuur afweercellen en antilichamen worden gevormd.

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAI  
HVS<sup>Y</sup>SGTNGTKRFDNPFVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIIVNNATNVVIKVFQFC  
NDPFLGV<sup>Y</sup>HKNKNSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFFVKNIIDGYFKIYS  
KHTPINLVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPR  
TFLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF<sup>Y</sup>TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEV  
FNATRFASV<sup>Y</sup>AWNRKRISNCVADYSVLVNSASFS<sup>Y</sup>TFKCYGVSP<sup>Y</sup>TKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV<sup>Y</sup>RO  
IAPGQ<sup>Y</sup>TGKIADYNYKLPD<sup>Y</sup>DFTGCVIAWNSNNLDSKVG<sup>Y</sup>GGNYNYLYRLFRKSNL<sup>Y</sup>KPFERDISTEIQ<sup>Y</sup>AGS  
TPCNGVEGFNCYFPLQ<sup>Y</sup>SYGFQPTNG<sup>Y</sup>GYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNG  
LTGTGVLTESNKKFLPFQ<sup>Y</sup>QFRDI<sup>Y</sup>ADTTDAVRDPQ<sup>Y</sup>TLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQ  
GVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQ<sup>Y</sup>TNS<sup>Y</sup>  
RRARSVASQSI<sup>Y</sup>IAYTMSLGAENSVAYSNNIAIP<sup>Y</sup>INFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC  
SNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ<sup>Y</sup>IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSPKSKRSF  
IEDLLFNKVT<sup>Y</sup>LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSG  
WTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDLSSTASALGKLQDVVN  
QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDIL<sup>Y</sup>SRDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRAS  
ANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ<sup>Y</sup>SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI<sup>Y</sup>CHDGKAHF  
PREGV<sup>Y</sup>FVSN<sup>Y</sup>THWFVTQRNFYEPQ<sup>Y</sup>IIT<sup>Y</sup>DN<sup>Y</sup>TFVSGNCDVVI<sup>Y</sup>GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFK  
NHTSPD<sup>Y</sup>VDLGD<sup>Y</sup>ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGF<sup>Y</sup>IAGLI  
AIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPV<sup>Y</sup>LKGVK<sup>Y</sup>LHYT

Als dit in diverse regio's gebeurt, bestaat de mogelijkheid dat ons afweersysteem het grotendeels laat afweten, want dat is dus een mogelijkheid voor een variant om de afweer te ontlopen. Het gevolg hiervan is dat het virus minder goed wordt opgeruimd en (dus) de ziekteverschijnselen ernstiger van aard kunnen zijn, langer voortduren of zelfs dodelijker zijn.

Je ziet in het getoonde blok hierboven dat slechts één epitoot in de spike een mutatie herbergt en dat er dus nog voldoende intacte regio's overblijven die 'gepakt' kunnen worden.

Verder is het van belang nog op te merken dat er ook *buiten* de spikes eiwitten zijn die epitopen herbergen. Er zijn dus voldoende aangrijpingspunten voor de B- en T-cellen van ons afweersysteem. Hoewel op dit gebied nog niet alles duidelijk in kaart is gebracht kunnen we in z'n algemeenheid stellen dat, ondanks mutaties, er genoeg plekken voor de B- en T-cellen en de antilichamen overblijven om hun aanval volop in te zetten.

Nogal eens wordt bij de bestudering van de eigenschappen van een nieuwe variant gevonden dat deze besmettelijker is dan het *wild type* of een bekende variant. De mededeling dat deze ook ernstigere infecties veroorzaakt of dodelijker is, of dat de vaccinaties minder goed werken hoor je (gelukkig) veel minder. Dat komt dus omdat er voor ons immunologisch systeem *meerdere aangrijpingspunten* op het virusdeeltje zijn, zodat de opgespoorde mutaties als gauw *buiten* de epitopische gebieden liggen (zie het S-eiwit bovenaan deze bladzijde).

### Onderzoek.

De ons welbekende, Nederlandse infectioloog Marc Bonten schrijft in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) van 30 april jl.:

“De Britse variant (B.1.1.7) heeft door zijn grotere besmettelijkheid de oorspronkelijke variant (*wild type*) uit Europa verdreven. Het lijkt erop dat deze variant de Zuid-Afrikaanse en Braziliaanse varianten vooralsnog onder controle houdt. Belangrijke vraag is of deze nieuwe varianten ook besmettelijker zijn en vaker resulteren in ernstige infecties bij jongeren.”

Bonten refereert in dit artikel aan studies die zijn uitgevoerd in het V.K. Drie verschillende onderzoeksgroepen onderzochten op dag 28 na het begin van de infectie de mate van sterfte in de periode oktober 2020 tot januari 2021 bij mensen met COVID-19. De studiepopulaties omvatten respectievelijk 109.812, 184.786 en 1.146.534 patiënten.

Dit was de uitkomst: de kans op sterfte tot dag 28 was in alle studies significant hoger in de groepen die met de Britse variant waren geïnfecteerd.

In een vierde studie werden 341 patiënten bestudeerd tussen 9 november en 20 december 2020 die in twee Londense ziekenhuizen werden opgenomen. Van elke patiënt werd het varianttype in kaart

gebracht. Dit was de uitkomst van de studie: 58% van de patiënten had een infectie met B.1.1.7 en 42% met een *wild type*. Bij deze patiënten werd geen verband gevonden tussen varianttype en sterfte op dag 28 na de eerste positieve test.

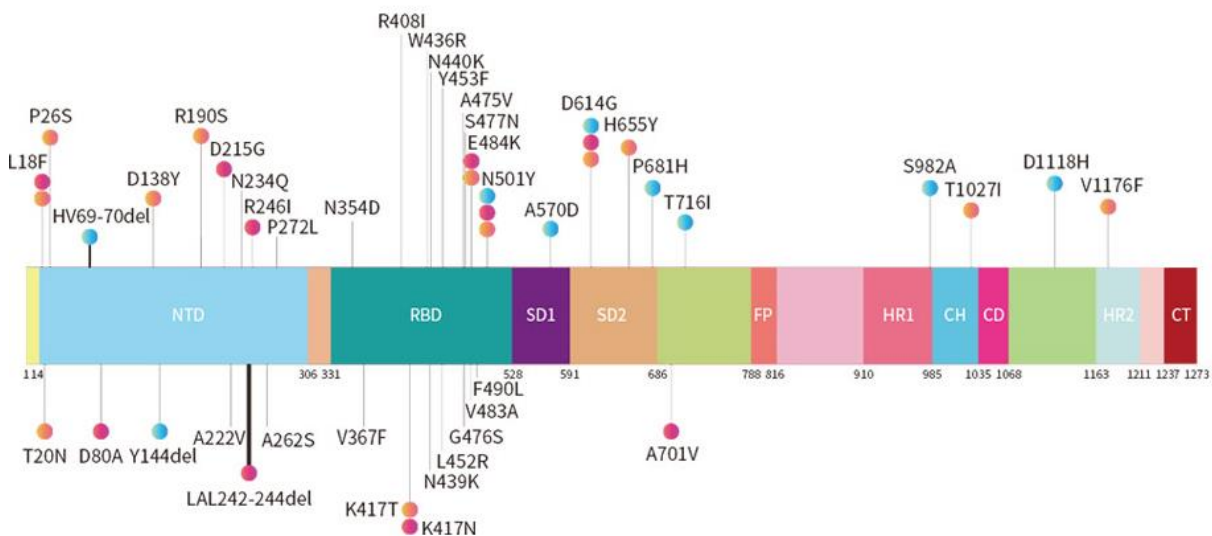
De kritische noot van Bonten: “Deze laatste studie haalde uitgebreid de Nederlandse media (*‘Britse variant niet dodelijker, wel besmettelijker’*), waarbij de drie eerder gepubliceerde studies niet meer leken te bestaan. Wellicht is de kans op overlijden bij ziekenhuisopname niet verschillend, maar dat kan nog steeds betekenen dat de kans op ernstige ziekte en uiteindelijk sterfte aanzienlijk groter is bij een infectie met B.1.1.7, zoals de drie andere studies suggereren”, aldus Bonten.

Er zijn, voor zover mij bekend, nog geen betrouwbare onderzoeksgegevens voor de Zuid-Afrikaanse, Braziliaanse en Indiase varianten als het gaat om meer of minder dodelijk.

### Een overzicht

De uitgerolde spike in onderstaande figuur geeft het inmiddels (enigszins) bekende beeld van de verschillende domeinen. Van een aantal gaf ik je in voorgaande afleveringen enige bijzonderheden. Belangrijk is het receptor-bindend domein (RBD) dat contact moet maken met het ACE2 enzym in onze celwand. Op deze tekening zijn de mutaties (inserties en deleties) aangegeven. Hun posities binnen de reeks aminozuren van 1 tot 1273 zijn aangeduid met verticale lijnen. De lijnen onderscheiden zich door gekleurde bolletjes die weer verwijzen naar een variant (mutant): rood duidt op de Zuid-Afrikaanse, blauw op de Britse en roze op de Braziliaanse variant.

Ik verwacht niet dat je alle details gaat bekijken. Het plaatje geeft een indruk van de omvang van het probleem. Vooral het RBD moet het ontgelden en dat is nu precies het domein dat zo’n belangrijke rol heeft in de besmetting. De thans veel besproken Indiase variant komt er niet in voor.



### De Indiase variant

De aandacht voor de Zuid-Afrikaanse en Braziliaanse variant is in Nederland wat op de achtergrond geraakt, met name omdat hun rol in ons land op dit moment van weinig betekenis is. Zoals eerder gezegd hebben wij al geruime tijd te maken met de Britse mutant. Maar de dramatische ontwikkeling van COVID-19 in India, waar al bij benadering 450.000 mensen onder erbarmelijke omstandigheden (o.a. gebrek aan medicinale zuurstof) aan de infectie overleden, heeft in de westerse wereld de aandacht getrokken. Afgezien van het leed daarginds, wekt de constatering van het daar gemuteerde coronavirus hier grote zorg. De vrees dat de Indiase variant (veel) besmettelijker is en dodelijker is dan de Britse, is alleszins reëel. Bovendien rijst de vraag of ‘onze’ vaccins evengoed werken tegen deze mutant. Verderop lees je daar meer over.

Ook valt nog te bezien of Nederland in staat is om dit type coronavirus buiten de grenzen te houden. In het V.K. is dat in ieder geval niet gelukt, wat door de bevolkingsopbouw daar te begrijpen is. Duitsland heeft inmiddels zijn grenzen gesloten voor vliegverkeer uit het V.K. Transmissie van de Indiase mutant naar ons land is zeker niet onmogelijk.

### **De Indiase variant in Groot-Brittannië.**

De variant van het coronavirus die voor de eerste keer in India werd ontdekt, is verantwoordelijk voor een groot deel van de nieuwe besmettingen in Engeland.

Er circuleren inmiddels subtypes van dit virus. In India maakt onder meer subtype B.1.617.1 veel slachtoffers. De variant B.1.617.2 verspreidt zich waarschijnlijk het gemakkelijkst.<sup>5</sup>

Wat betekent deze ontwikkeling voor Europa?

In Engeland werden op 86 verschillende locaties ten minste vijf gevallen gedetecteerd. Dit betekent echter niet dat buiten deze plaatsen de mutant niet óók in omloop is.

Het blijkt nu dat in sommige regio's in het V.K. deze variant al verantwoordelijk is voor heel veel infecties. De regio Londen neemt een groot deel voor zijn rekening. Ongeveer een maand geleden werd daar in 122 gevallen de B.1.617.2 mutant aangetroffen, vergeleken met 2.567 keer de Britse variant (B.1.1.7.). In heel Engeland waren dat er 3.090; in Wales 30 .

Volgens woordvoerders van de Britse overheid blijkt dat de Indiase variant zich beter laat verspreiden dan B.1.1.7. Zojuist werd bekend dat de besmettelijkheid aanzienlijk hoger ligt. In sommige regio's is B.1.617.2 reeds dominant geworden.

Moeten wij voorlopig blijven hopen dat de gebruikelijke vaccins ook effectief zijn tegen de Indiase variant? Of hebben we op deze vraag al een definitief antwoord? (zie hierna) We zitten immers niet te wachten op een vierde golf!

### **Effectiviteit vaccins voor de Indiase variant.**

De vaccins van Pfizer en AstraZeneca zijn bijna even effectief tegen de Indiase variant van het virus als tegen de Britse, zo blijkt uit een recente Britse studie. De Britse minister van Volksgezondheid noemt de resultaten 'baanbrekend'.

Uit een studie van Public Health England, een onderzoeksinstituting van de overheid, blijkt dat het Pfizer-vaccin twee weken na de tweede dosis voor 88% doeltreffend is tegen de Indiase variant.

Het vaccin van producent AstraZeneca blijkt na de onderzoeksperiode een werkzaamheid van 60% te hebben opgebouwd tegen de Indiase variant.

Dit is goed nieuws, al blijkt uit deze studies dat de bescherming van de vaccins tegen de Indiase variant iets lager is dan tegen de Britse variant. De verschillen zijn echter marginaal.<sup>6</sup>

Een woordvoerder van AstraZeneca vertelde kortgeleden in een interview met *The Financial Times* dat 'hun vaccin' werkzaam is tegen verschillende varianten. "Het vaccin is maar een tikkeltje minder werkzaam tegen de Indiase variant. Uit dierproeven blijkt dat het tweede boostershot erg werkzaam is tegen andere varianten", zei hij. Wij zullen hem maar op zijn woord geloven.

Over het thema 'de mutanten van SARS-CoV-2' valt een lijvig boekwerk te schrijven. Dat gaan we niet doen. De belangrijkste aspecten liet ik aan bod komen.

De laatste afleveringen zullen gaan over de medicamenteuze therapie van COVID-19.

Laten we deze aflevering besluiten met een optimistisch geluid:

Aan deze serie afleveringen komt over niet al te lange tijd een einde,  
zoals dit ook het geval zal zijn met die verduvelde coronapandemie 👍 😊

Arijan Porsius

02-06-2021

---

<sup>5</sup> Naar verwachting komt de WHO binnenkort met een nieuwe naamgeving voor de varianten; ze zullen worden aangeduid met de letters van het Griekse alfabet. Men vindt de huidige namen te ingewikkeld (bijv. B.1.617.2), ook wil men niet dat de naam van een variant naar een bepaald land (als boosdoener!) verwijst. De nieuwe nomenclatuur zal niet erg tot de verbeelding spreken.....

<sup>6</sup> Het vaccin van Pfizer beschermt voor 93% tegen de Britse variant en AstraZeneca voor 66%.