

# Virussen

Geschiedenis en toekomst

## De fantastische virussen

### INHOUD

De fantastische virussen	1
<b>Inleiding</b>	<b>2</b>
<b>DEEL 1 – WAT IS EEN VIRUS?</b>	<b>2</b>
Leven of niet-leven?	2
Hoe klein zijn ze eigenlijk?	3
<b>DEEL 2 – DE ONTDEKKING VAN VIRUSSEN</b>	<b>3</b>
Het begin: tabaksmozaïekziekte	3
Van mysterie naar microscopie	3
<b>DEEL 3 – WAAR KOMEN VIRUSSEN VANDAAN?</b>	<b>4</b>
Drie grote hypothesen	4
Virussen en de oersoep van het leven	4
<b>DEEL 4 – TYPES VIRUSSEN</b>	<b>4</b>
De grote families	5
Grootte en complexiteit	5
<b>DEEL 5 – WAT DOEN VIRUSSEN IN HET LICHAAM?</b>	<b>5</b>
De infectiecyclus	5
Hoe wordt de gastheer ziek?	6
<b>DEEL 6 – DE ZIN VAN HET DODEN?</b>	<b>6</b>
Evolutionaire logica	7
Virulentie en evolutie	7
<b>DEEL 7 – POPULAIRE VIRUSSEN</b>	<b>7</b>
Een kleine rondgang	7
<b>DEEL 8 – ZIJN VIRUSSEN OOK NUTTIG?</b>	<b>8</b>
Een onverwachte wending	8
<b>DEEL 9 - DE TOEKOMST</b>	<b>9</b>
De toekomst is een afgevuurde kogel met mijn naam erop die mij moet raken. (Gundermann)	9
<b>CONCLUSIE</b>	<b>10</b>

# Inleiding

## Virussen – Leven of niet? Over de mysterieuze grens van het leven

Vandaag duiken we in een wereld die je niet kunt zien, niet kunt aanraken, en toch heeft ze de loop van de menselijke geschiedenis veranderd. We hebben het over virussen.

Ze zijn kleiner dan bacteria. Kleiner dan de kleinste cel. Ze hebben geen hart, geen hersenen, geen stofwisseling. En toch... vermenigvuldigen ze zich. Evolueren ze. Overleven ze. Sterven ze ook?

Dat is precies de vraag die vandaag centraal staat: **Wat zijn virussen eigenlijk?** Zijn het levende wezens – of zijn het iets anders, iets wat ons dwingt om de definitie van “leven” zelf te heroverwegen?

We nemen jullie mee langs de ontdekking van virussen, hun bouwplan, hun strategie, hun geschiedenis met de mens – en ja, ook: de vraag of ze misschien ook nuttig zijn.

Want zoals zo vaak in de wetenschap: het antwoord is genuanceerder dan je denkt.

## DEEL 1 – WAT IS EEN VIRUS?

### Leven of niet-leven?

Laten we beginnen bij de kern. Wat *is* een virus?

Een virus is in wezen een stukje genetische informatie – DNA of RNA – verpakt in een eiwitmantel, het zogenaamde **capside**. Sommige virussen hebben daar nog een extra vetlaag omheen: de **envelop**. Dat is alles. Geen cel. Geen organellen. Geen mitochondriën. Geen ribosomen. Geen eigen energieproductie.

En dat is precies waarom de vraag of virussen leven zijn zo lastig te beantwoorden is.

De klassieke criteria voor leven zijn: cellen hebben, groeien, zich reproduceren, energie metaboliseren, reageren op prikkels, en evolueren. Virussen voldoen aan sommige van die criteria – ze evolueren razendsnel, en ze reproduceren zich. Maar ze doen dat **nooit** op eigen kracht. Ze hebben altijd een gastheer nodig.

De beroemde viroloog **André Lwoff** zei het ooit zo: virussen zijn virussen. Je kunt ze niet in een bestaande categorie wringen.

De meeste wetenschappers spreken vandaag de dag over virussen als “**levend aan de grens**” – of ze gebruiken de elegante formulering: virussen zijn “**infectieuze informatie**”. Geen organismen, maar ook geen dode chemicaliën. Ze zitten daar ergens tussenin, in een biologische schemerzone.

En misschien is dat het fascinerendste aan hen.

## Hoe klein zijn ze eigenlijk?

Om een gevoel te krijgen van de schaal: een menselijke haar is ongeveer 70.000 nanometer dik. Een bacterie zoals E. coli is zo'n 2.000 nanometer groot. Het poliovirus? Ongeveer **28 nanometer**. Het is kleiner dan het golflengte van zichtbaar licht (400 - 800nm) – wat betekent dat je het zelfs met een gewone lichtmicroscop nooit kunt zien.

Voor je ze kon zien, moest de elektronenmicroscop worden uitgevonden. Dat zegt genoeg over hoe lang virussen een raadsel bleven.

## DEEL 2 – DE ONTDEKKING VAN VIRUSSEN

### Het begin: tabaksmozaïekziekte

We schrijven 1892. De Russische botanicus **Dmitri Ivanovski** bestudeert een ziekte die tabaksplanten teistert – de planten krijgen rare mozaïekpatronen op hun bladeren. Hij filtert het sap van zieke planten door een porceleinfilter zo fijn dat zelfs bacteria er niet doorheen kunnen. Maar het gefilterde sap maakt gezonde planten nog steeds ziek.

Er was dus iets in dat sap wat nóg kleiner was dan bacteria. Iets onzichtbaars. Iets wat hij niet kon kweken op een voedingsbodem.

Zes jaar later, in 1898, bevestigt de Nederlandse microbioloog **Martinus Beijerinck** dit – en hij noemt het een "**contagium vivum fluidum**": een levende besmettelijke vloeistof. Hij denkt dat het om een soort levende vloeistof gaat, geen deeltje. Hij had het mis op de details, maar zijn intuïtie klopte: dit was iets nieuws. Iets wat niet paste in het bestaande kader.

Het eerste **menselijke** virus werd ontdekt in 1901: het **geelkoortsvirus**, door Walter Reed – en dat was ook meteen de bevestiging dat sommige ziektes die men eeuwenlang niet begreep, door deze onzichtbare entiteiten werden veroorzaakt.

### Van mysterie naar microscopie

Decennialang konden wetenschappers virussen alleen indirect waarnemen – via de ziektes die ze veroorzaakten, via gefilterde vloeistoffen, via het effect op weefselkweken. Pas in de jaren 1930 maakte de uitvinding van de **elektronenmicroscop** het mogelijk om virussen daadwerkelijk te **zien**.

En wat ze zagen, was verbluffend. Geen amorfe vloeistof, maar precieze geometrische structuren. Icosaëders. Spiralen. Complexe machines op nanoschaal. Virussen bleken eruitzien als iets wat een ingenieur had ontworpen.

De virologie als zelfstandige wetenschap begon pas echt vorm te krijgen na de Tweede Wereldoorlog – met celkweken, moleculaire biologie, en uiteindelijk DNA-sequencing. Vandaag kunnen we een nieuw virus binnen **uren** volledig in kaart brengen.

# DEEL 3 – WAAR KOMEN VIRUSSEN VANDAAN?

## Drie grote hypothesen

Dit is een van de grote open vragen in de biologie. Niemand weet het zeker. Maar er zijn drie dominante hypothesen.

### **De eerste: de “virus-first” hypothese.**

Misschien zijn virussen er al vóór de cellen waren. In de vroege oersoep van het leven – 3,8 miljard jaar geleden – waren er misschien al zelfreplicerende RNA-moleculen. Virussen zouden dan restanten zijn van die allereerste levensvormen, die nooit de stap naar volledige cellen hebben gemaakt.

### **De tweede: de regressiehypothese.**

Sommige wetenschappers denken dat virussen ooit volledigere organismen waren – parasitaire bacteria misschien – die in de loop van de evolutie steeds meer van hun eigen machinerie zijn kwijtgeraakt, omdat ze die van de gastheer konden lenen. Ze werden dus **vereenvoudigd** tot wat ze nu zijn.

### **De derde: de “escape” hypothese.**

Misschien zijn virussen stukjes genetisch materiaal die ooit deel uitmaakten van cellulaire genomen, maar ontsnapt zijn en een eigen bestaan zijn gaan leiden. Stukjes DNA of RNA die mobiel werden.

Het waarschijnlijkste is dat **geen van deze hypothesen de hele waarheid vertelt** – en dat verschillende virussen mogelijk via verschillende routes zijn ontstaan.

## Virussen en de oersoep van het leven

Wat we wél weten: virussen zijn extreem oud. Sommige virale genensequenties die we in ons eigen menselijk genoom terugvinden dateren van **honderden miljoenen jaren** geleden. Sterker nog: zo'n **8 procent van het menselijk genoom** bestaat uit overblijfselen van vroegere virusinfecties – zogenaamde **endogene retrovirussen**. We dragen de sporen van miljarden jaren virale evolutie letterlijk met ons mee.

Dat is geen metafoor. Dat is biologie.

# DEEL 4 – TYPES VIRUSSEN

## De grote families

Er zijn duizenden soorten virussen beschreven – en waarschijnlijk miljoenen die we nog niet kennen. Ze worden op verschillende manieren geclassificeerd: op basis van hun genetisch materiaal, hun bouwstructuur, en welke gastheren ze infecteren.

De meest fundamentele opdeling is die tussen **DNA-virussen** en **RNA-virussen**.

**DNA-virussen** – zoals het herpesvirus, het poxvirus, en het hepatitis B-virus – gebruiken DNA als erfelijk materiaal, net zoals wij. Ze zijn over het algemeen stabiel en muteren minder snel.

**RNA-virussen** zijn de echte avonturiers. Ze muteren razendsnel, omdat het enzym dat hun RNA kopieert geen proefleesfunctie heeft. Fouten stapelen zich op – en dat leidt tot snelle evolutie. Influenza, HIV, het coronavirus, het ebolavirus – het zijn allemaal RNA-virussen.

Dan heb je nog de **retrovirussen** – een bijzondere categorie RNA-virussen die hun RNA omzetten naar DNA en dat in het genoom van de gastheer inbouwen. HIV is het bekendste voorbeeld. Het integreert zich letterlijk in jouw cellen.

En dan zijn er **bacteriofagen** – virussen die geen mensen of dieren infecteren, maar bacteria. Ze zijn de talrijkste biologische entiteiten op aarde. In een milliliter zeewater zitten er tientallen miljoenen van. Ze zijn onzichtbaar, overal, en spelen een cruciale rol in de regulering van bacteriepopulaties.

## Grootte en complexiteit

Hier wordt het ook interessant: virussen variëren enorm in grootte en complexiteit. Het kleine parvo B19 – dat vijfde ziekte veroorzaakt bij kinderen – is een van de kleinste. Maar dan heb je de **megavirussen** – ontdekt pas in de jaren 2000 – zoals het Mimivirus en het Pandoravirus. Die zijn zo groot dat ze eerst werden aangezien voor bacteria. Ze hebben honderden genen, en sommige daarvan zijn uniek – niet terug te vinden in enige andere levensvorm.

De ontdekking van megavirussen heeft de discussie over de definitie van virussen opnieuw aangewakkerd – en heeft de hypothese versterkt dat sommige virussen afstammen van eens volledigere organismen.

# DEEL 5 – WAT DOEN VIRUSSEN IN HET LICHAAM?

## De infectiecyclus

Een virus heeft één doel – of eigenlijk: één programmering. Het wil zichzelf kopiëren. Maar het kan dat niet alleen. Het heeft de machinerie van een cel nodig.

Het begint met **herkenning**. Een virus heeft op zijn oppervlak eiwitten die passen op specifieke receptoren van bepaalde cellen. Het SARS-CoV-2 coronavirus heeft zijn spike-eiwit dat past op de ACE2-receptor, die veel voorkomt in longen, hart en bloedvaten. Dat is geen toeval – dat is evolutionaire precisie.

Na de binding dringt het virus de cel binnen, op verschillende manieren afhankelijk van het type: soms fuseren de virale en cellulaire membranen, soms wordt het virus gewoon opgeslokt door de cel.

Eenmaal binnen: de cel wordt een virus fabriek. Nadat de eiwitmantel van het virus uit elkaar valt komt het genetisch materiaal vrij in het cytoplasma van de cel. De cel begint nu met het kopiëren van het genetisch materiaal van het virus in plaats van zijn eigen materieel.

Ribosomen vertalen dit materiaal tot virale eiwitten. Als dit is gebeurd, wordt alles netjes met nieuwe capsides - eiwitten verpakt tot nieuwe virions.

Uiteindelijk barst de cel open – **lysis** – en stromen de nieuwe virusdeeltjes de omgeving in, klaar om nieuwe cellen te infecteren. Of, bij omhulde virussen, ontsnappen ze langzaam door de celmembraan, als kleine zeepbellen.

## Hoe wordt de gastheer ziek?

En nu de cruciale vraag: waardoor wordt je eigenlijk ziek?

Interessant genoeg is de schade die virussen aanrichten **grotendeels niet direct** – het is niet het virus zelf dat je ziek maakt, maar de reactie van je eigen immuunsysteem.

Koorts, ontstekingen, vermoeidheid, spierpijn – dat zijn de gevolgen van **cytokinen**, signaalstoffen die je immuunsysteem uitstoot als het een infectie detecteert. Die reactie is normaal gesproken heilzaam – ze mobiliseert het afweersysteem. Maar ze kan ook te ver gaan.

De gevaarlijkste situatie is de zogenaamde **cytokinenstorm**: een ontregelde, overdreven immuunreactie waarbij de ontsteking meer schade aanricht dan het virus zelf. Dit zag men bij ernstige COVID-19-gevallen, bij de Spaanse griep van 1918, en bij sommige ebola-infecties.

Paradoxaal genoeg waren het bij de Spaanse griep juist de mensen met het sterkste immuunsysteem – jonge, gezonde volwassenen – die het vaakst stierven. Hun immuunsysteem reageerde zo fel dat het fataal werd.

## DEEL 6 – DE ZIN VAN HET DODEN?

### Evolutionaire logica

En dan de vraag die misschien het meest filosofisch aandoet maar biologisch diep is: waarom zou een virus zijn gastheer willen doden?

Het korte antwoord is: dat wil het niet. En het doet het niet bewust – virussen “willen” niets, ze volgen geen strategie. Maar evolutionair gezien is het doden van de gastheer **dom beleid**. Een dode gastheer verspreidt het virus niet meer.

De meest succesvolle virussen zijn dan ook die welke hun gastheer **lang laten leven en mobiel houden**. Het influenzavirus maakt je ziek genoeg om te niezen en te hoesten – en zo het virus verder te verspreiden – maar doodt de meeste mensen niet. Het rhinovirus, dat de gewone verkoudheid veroorzaakt, is nóg milder: je loopt rond, je schudt handen, je verspreidt het virus, je herstelt.

Het ebolavirus is wat evolutionairen een **slechte fit** noemen. Het doodt tot 90 procent van zijn gastheren en doet dat zo snel dat het moeilijk is om te verspreiden. Ebola-uitbraken zijn extreem dodelijk, maar ook relatief goed te indammen om die reden.

# Virulentie en evolutie

Het is een constante evolutionaire spanning tussen virulentie en overdraagbaarheid. De meest letale virussen zijn zelden de meest succesvolle verspreiders. En de succesvolste verspreiders – zoals het gewone verkoudheidsvirus – zijn zelden erg dodelijk.

Dit is ook waarom virologen er over het algemeen op vertrouwen dat virussen die lang in een gastheerpopulatie circuleren, de neiging hebben **milder te worden** over de tijd. Niet uit vriendelijkheid – maar omdat mildere varianten meer nageslacht produceren. De Spaanse griep van 1918 is nu een seizoensgriep.

Dat is evolutie in real time.

## DEEL 7 – POPULAIRE VIRUSSEN

### Een kleine rondgang

Laten we een aantal virussen nader bekijken – niet als abstracte wetenschap, maar als historische en medische werkelijkheden.

**Influenza** – de griep. Elk jaar muteert het influenzavirus zodanig dat ons immuunsysteem het moeilijk herkent. De Spaanse griep van 1918 doodde naar schatting 50 tot 100 miljoen mensen – meer dan de Eerste Wereldoorlog. En toch: we leven er vandaag vreedzaam naast.

**Pokken** – veroorzaakt door het variola-virus – is het enige menselijke ziekteverwekker dat officieel is uitgeroeid door vaccinatie. In 1980 verklaarde de WHO de wereld pokkenvrij. Het laatste geval was in 1977 in Somalië. Dat is een van de grootste successen in de geschiedenis van de geneeskunde.

**HIV** – het humaan immunodeficiëntievirus – infecteert en vernietigt de T-helpercellen van het immuunsysteem, tot het immuunsysteem zo verzwakt is dat gewone infecties dodelijk worden: AIDS. Vandaag de dag is HIV dankzij antiretrovirale therapie geen doodvonnis meer – patiënten kunnen een nagenoeg normale levensverwachting hebben. Maar genezing blijft uit.

**Het coronavirus SARS-CoV-2** heeft de wereld op zijn kop gezet. Wat het bijzonder maakte was de combinatie van hoge overdraagbaarheid, een relatief lange incubatietijd, en het feit dat besmette mensen het virus konden verspreiden vóór ze symptomen vertoonden. Een perfecte storm voor een pandemie.

**Ebola** – angstaanjagend, dodelijk, maar door zijn eigen virulentie ook beheersbaar gebleven. De uitbraken waren verwoestend voor lokale gemeenschappen, maar verspreidden zich niet wereldwijd.

**Het mazelen- en poliovirus** – dit zijn misschien de meest aansprekende voorbeelden van hoe vaccinatie werkt. Polio was in de twintigste eeuw een van de meest gevreesde ziekten, die jaarlijks honderdduizenden kinderen verlamde. Vandaag staat polio op de rand van uitroeiing – met slechts een handvol gevallen per jaar nog in enkele landen.

# DEEL 8 – ZIJN VIRUSSEN OOK NUTTIG?

## Een onverwachte wending

En dan komen we bij een vraag die velen verrast: **zijn virussen ook nuttig?**

Het antwoord is: absoluut.

Laten we beginnen met de **bacteriofagen**. Deze virussen infecteren niet ons, maar bacteriën. En wetenschappers onderzoeken al decennia de mogelijkheid om ze in te zetten tegen **antibiotica resistente bacteriën** – een van de grootste medische bedreigingen van deze eeuw. **Faagtherapie** heet dit, en het is een van de meest veelbelovende gebieden in de moderne geneeskunde.

Dan zijn er de **oncolytische virussen** – virussen die zijn aangepast om kankercellen te infecteren en te doden, terwijl ze gezonde cellen met rust laten. Er zijn al enkele goedgekeurde behandelingen, en klinische studies lopen wereldwijd.

**Gentherapie** gebruikt gemodificeerde virussen als transportvoertuig om gezonde genen in cellen te brengen bij mensen met genetische aandoeningen. Het adeno geassocieerd virus (AAV) is hier de held – gebruikt bij behandelingen voor spinale musculaire atrofie, bepaalde vormen van blindheid, en andere ernstige ziektes.

En dan is er wat we eerder noemden: de **endogene retrovirussen** in ons genoom. Sommige hebben functies die wij vandaag essentieel blijken te zijn – zo speelt een gen afkomstig van een oud retrovirus een cruciale rol in de vorming van de **placenta** bij zoogdieren. Zonder een oud virus – geen moeder-kind verbinding zoals wij die kennen.

Virussen hebben ons niet alleen aangevallen. Ze hebben ons mede gevormd.

## DEEL 9 - DE TOEKOMST

De toekomst is een afgevuurde kogel met mijn naam erop die mij moet raken. (Gundermann)

We geven hier een eerlijk overzicht van waar deskundigen het over eens zijn en waarover nog onzekerheid bestaat — niemand kan de toekomst voorspellen, maar er zijn wel duidelijke trends.

Meer overspringen tussen soorten (zoönose)

Dit is denk ik het meest robuuste signaal. Zo'n 60-75% van nieuwe infectieziekten bij mensen zijn zoönotisch, en de factoren die dit aandrijven nemen toe:

- Ontbossing en habitatverlies brengen mensen dichterbij wilde dieren
- Intensieve veehouderij creëert dichte populaties waarin virussen makkelijk muteren en zich verspreiden
- Klimaatverandering verschuift leefgebieden van muggen, teken en knaagdieren naar nieuwe regio's

- Wildlife-handel en bedreigde ecosystemen brengen soorten samen die elkaar normaal niet tegenkomen

Vogelgriep (H5N1) is hiervan een actueel voorbeeld — die verspreidt zich sinds een paar jaar in melkvee in de VS, wat virologen zorgen baart omdat dat een nieuwe route naar zoogdieren opent.

Cijfers: eerder verschuiving dan simpele stijging of daling

Verbeteringen in surveillance, vaccins en sanitatie drukken sommige ziektes terug (denk aan mazelen, waar wél weer opflakkingen zijn door dalende vaccinatiegraad). Tegelijk zorgen globalisering en reizen ervoor dat een uitbraak zich sneller wereldwijd verspreidt dan pakweg 50 jaar geleden. Dus: minder van de “oude” ziektes waar we goed tegen gewapend zijn, maar snellere en bredere verspreiding zodra er iets nieuws opduikt.

Antivirale resistentie en bestrijding

De vooruitgang in bestrijding is best hoopvol:

- mRNA-technologie (versneld ontwikkeld tijdens covid) maakt het mogelijk om sneller vaccins te ontwerpen voor nieuwe varianten
- Betere wereldwijde surveillance-netwerken (al zijn die ongelijk verdeeld — arme regio's hebben vaak minder capaciteit om vroege signalen op te pikken)
- Antivirale middelen breder toepasbaar worden

Tegelijk is er zorg over resistentie tegen bestaande antivirale middelen, en over de politieke/financiële wil om paraat te blijven na een pandemie (vaak zakt de investering weer in als de directe dreiging weg is).

## CONCLUSIE

We zijn een uur geleden begonnen met een vraag: wat zijn virussen eigenlijk?

En het antwoord, na dit alles, is: ze zijn complexer dan we dachten. Ze staan op de grens van leven en niet-leven. Ze zijn ouder dan de meeste levensvormen op aarde. Ze hebben de evolutie van alle complexe organismen mede bepaald. Ze hebben epidemieën veroorzaakt die beschavingen hebben ontwricht. Ze hebben kinderen verlamd en volwassenen geveld. En tegelijkertijd: ze zijn onze bondgenoten in de strijd tegen kanker, resistente bacteriën, en genetische ziektes.

Ze zijn geen monsters. Ze zijn ook geen vrienden. Ze zijn iets wat de biologie ons heeft gegeven als een permanente uitdaging: pas je aan, of verdwijn.

En de mens heeft zich aangepast. Met vaccins, met antivirale middelen, met sequencing en moleculaire biologie. En de virussen hebben zich ook aangepast – en zullen dat blijven doen.

Dat is geen reden voor paniek. Maar wel voor respect.

2000 Belgen:

Valles-Colomer, Mireia, et al., 'The Neuroactive Potential of the Human Gut Microbiota in Quality of Life and Depression', *Nature Microbiology*, 4-4 (2019): 623-632

