Universiteit
Leiden
The Netherlands

Het virus: tussen leven en dood.

Kroes, A.C.M.

Citation
Kroes, A. C. M. (2004). *Het virus: tussen leven en dood*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4282202

Version:	Publisher's Version
License:	Leiden University Non-exclusive license
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/4282202

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Het virus: tussen leven en dood

Rede uitgesproken door

Prof. dr. A.C.M. Kroes

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
in de medische microbiologie, in het bijzonder
de klinische virologie aan de Universiteit Leiden
op 26 maart 2004

Inleiding

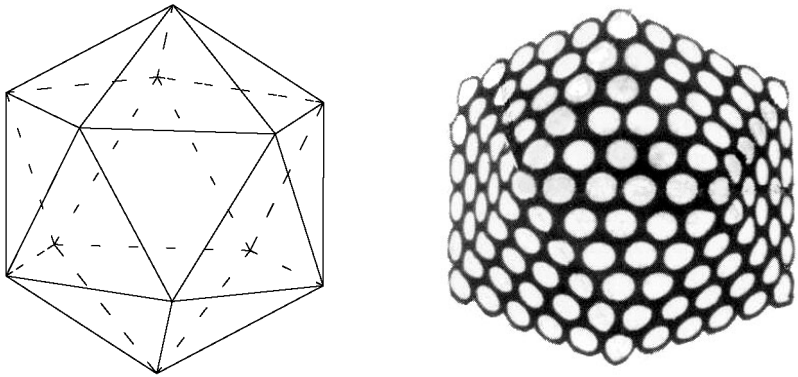
Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Als wij als mensen om ons heen kijken op onze planeet, zijn wij vaak verwonderd dat die zo rijk is aan allerlei levensvormen, zo verschillend in hun aard en hun omvang, van madeliefje tot olifant.
Dit nu, om te beginnen, is een ernstige misvatting. Het is oppervlakkige schijn.
Er zijn helemáál geen verschillende levensvormen op aarde, er is er slechts één.
Alles wat wij als leven aanduiden, is een onderdeel van een volledig identiek werkend, eenvormig proces. Alles hangt direct met elkaar samen en is ook uit elkaar voortgekomen. Die ene levensvorm, die op deze planeet bestaat, dateert van ruim drie miljard jaar geleden en al zijn uitingen werken volgens exact hetzelfde proces.
Wij begrijpen nu, dat dit een zeer complexe organisatievorm van materie is, die in staat is om zichzelf in stand te houden, door de informatie die nodig is voor zijn opbouw zorgvuldig te coderen en de benodigde energie voor die processen aan zijn omgeving te onttrekken. Er is slechts één universeel systeem waarmee de informatie wordt opgeslagen en één systeem van structuuropbouw, op basis van die code. Er zijn ontzettend veel variaties op zo'n systeem te bedenken maar, geheel tegengesteld aan al die onnoemelijke verscheidenheid die wij menen waar te nemen in levensvormen, niets van dat alles bestaat: er is maar één systeem, één vorm dus van wat wij dus noemen: leven. U weet, die code ligt vast in moleculen die wij nucleïnezuren noemen, DNA en RNA, de structuur wordt opgebouwd uit en door eiwitten, op basis van die code gemaakt. Die eenheid van al het leven is van belang voor een juist begrip van het vak waarover ik het met u wil hebben, de microbiologie, het vak over al het leven dat je niet met het blote oog kan zien. Het meeste leven op deze planeet is microbiologisch. Je *ziet* het niet maar je *merkt* het wel: ik wil het vooral hebben over microbiologie in relatie tot ziek worden. En binnen dat domein dan ook weer speciaal het contact met de micro-organismen die wij kennen als virussen.

Wat zijn virussen?

Virussen als *micro-organismen*: dat is eigenlijk een twijfelachtige zaak, moet ik direct stellen. Want strikt genomen doen zij zelf niets: een virus is geen levende cel, zoals een bacterie dat wèl is. Een virus is een rondzwevende code, verpakt in wat eiwitten. Echter, dat partikel is door die eiwitverpakking in staat om een echte cel, de eenheid van het leven, binnen te dringen en daar processen uit te voeren die er toe leiden dat die arme cel allemaal nieuwe viruspartikels gaat maken, wel 100.000 per cel. Het virus is dus een stukje leven, dat even los is van een cel maar nog steeds evenzeer deel uitmaakt van hetzelfde systeem. Een virus is erg klein: er gaan er ongeveer 10.000 op een puntje van een i. Een virus wordt volgens een strak systeem opgebouwd uit losse onderdelen, beschreven in de code. Vaak is de vorm heel herkenbaar, de eiwitten

waaruit het viruspartikel bestaat vormen dan een regelmatig twintigvlak: een heel bijzondere structuur. Het is de grootste vorm van een lichaam met allemaal gelijke vlakken die er ook maar kan bestaan. U herkent die vorm vast ook meteen en zo niet, virussen zijn er overal: ook hier vindt u een voorbeeld van deze structuur.



Regelmatig twintigvlak (icosaeder): meetkundig (links) en opgebouwd uit viruseiwitten (rechts, voorbeeld: adenovirus met 252 eiwitmoleculen, 400.000 keer vergroot).

Wiskundigen zijn hier ook bijzonder enthousiast over, vandaar dat ik een model kon lenen van mijn collega Bas Edixhoven, die het op deze zelfde plaats ook gebruikte, twee maanden geleden tijdens zijn inaugurele rede [1]. Dat die vorm gebruikt wordt is heel interessant en hangt samen met basale eigenschappen van een viruspartikel. Maar waar wij het nu over willen hebben, is hun rol als onderdeel van het systeem dat wij *leven* noemen.

Virussen en het leven

Waar komt dat leven vandaan, wat doen die virussen daartussen, wat is het belang daarvan, voor ons als mensen? Worden die virale bedreigingen die wij de laatste tijd tegenkomen steeds ernstiger? En kunnen wij daar ook wat aan doen? Deze vragen zijn relevant, voor de geneeskunde en voor de maatschappij in breder verband. Over dit soort vragen wil ik wat zeggen, zonder dat ik u alle antwoorden kan geven.

Het leven, dat proces waar wij het over hebben, bestaat in die ene vorm *toevallig* op de aarde. Een hard referentiepunt om met enige precisie de inschatting te maken hoe groot die toevalligheid is, bezitten wij niet [2]. Een steeds opkomende reflex is daarbij: nou, dat zou wel bijzonder zijn, als er alleen op ònze planeet leven is ontstaan uit al die ontelbare die er bestaan. Dat is echter logisch gesproken onzinnig: als er geen leven was ontstaan, konden wij die vraag niet stellen. De kans op het slagen van dit proces is achteraf voor ons met geen mogelijkheid in te schatten. Nu het eenmaal

werkt, kunnen wij vaststellen dat er veel is bereikt en kijken wij in een peilloze diepte van ruim drie miljard jaar evolutie. De losse stukjes code, de virussen, hebben in dat langdurige proces een enorme invloed op de levende cellen gehad en hebben die nog steeds. Op alle levende cellen: die van de mens, een *grote geordende klomp cellen* maar ook op losse cellen, zoals bacteriën. Het leven is in het water van de zee ontstaan en daar wil ik nu even met u naar toe, waarna wij weer aan land gaan om te kijken wat die virussen met ons te maken hebben, in het dagelijks leven en in het ziekbed.

Het bleek eigenlijk pas een jaar of tien geleden dat zeewater werkelijk vol leven zit, microbiologisch leven dan wel. Dat is niet zo gemakkelijk uit te vinden want de meeste bacteriën daarin kunnen niet eens zo maar opgekweekt worden. In iedere milliliter zeewater, dus een theelepeltje, bevinden zich ongeveer een miljoen bacteriën. En er is heel wat zeewater op de wereld, zoals u weet. Maar ook virussen bleken erg veel voor te komen, nog wel tien keer meer, minstens 10 miljoen in iedere milliliter [3,4]. Dat moeten dus wel virussen zijn die bacteriën infecteren; dat klopt ook, de zogenaamde *bacteriofagen*. Die vermenigvuldigen zich in een bacteriële cel, die daaraan doodgaat. En dat gebeurt niet zo weinig: van alle bacteriën in het zeewater wordt iedere dag maar liefst 40% door virussen vernietigd. En zij vormen eigenlijk het grootste deel van de totale biomassa op deze planeet: dat wordt dus iedere dag door virussen afgebroken. *Viruses rule the waves,* is de titel van een artikel over dit fenomeen [5]. Wat betekent dat allemaal? Virussen zijn specifiek voor de cellen die zij infecteren. Als de gastheercellen voor een virus veel voorkomen, kan het virus veel repliceren. Een succesvolle soort bacterie, of plankton, of een andere eencellige, die in enorme aantallen kan uitgroeien in bepaalde omstandigheden wordt dan de winnaar maar wordt vervolgens afgemaakt door zijn eigen virussen. De sterke uitgroei maakt een soort daarvoor kwetsbaar: virussen in de diepzee lijken een rol te vervullen van demping van populatie-overgroei. Is dat iets anders dan gewone evolutionaire populatiebeheersing, van roofdieren en voedselconcurrenten: ja, heel anders, want het virus is geen concurrent van cellen maar wordt door de cellen die het infecteert zelf geproduceerd. Het behoort tot hetzelfde systeem en als er iets kenmerkend is voor het leven, dan is het wel dat streven naar onderling evenwicht van zeer complexe processen. Alles is zo afgesteld dat het bij verstoringen weer zal terugkeren naar een stabiele situatie. Evenwicht, een delicate balans, is waar het om draait en waar het systeem nu al drie miljard jaar oud mee is geworden. Iedere cel van ons lichaam is het resultaat van een dominospel dat steentje voor steentje is doorgespeeld, al die miljoenen eeuwen, zonder één keer onderbroken te worden [6]. Virussen spelen daarin mee als een onverbrekelijk onderdeel.

Virussen en de mens

Hoe speelt de mens daarin mee, vragen wij ons af als wij het land weer opgekropen zijn? De mens, een postmoderne primaat met een lichte overdaad aan hersenwindin-

gen is immers wel erg voortvarend bezig. De laatste decaden gaat dat wel heel hard, met zijn enorme populatiegroei en zijn ingrijpende invloed op de biologische omgeving, planten en dieren. Sommige soorten verdwijnen geheel, andere worden net als de mens tot onnoemelijke aantallen uitgebreid ten behoeve van zijn voedselproduktie. Het lijkt er soms op, dat ook hier virusinfecties ons confronteren met die delicate evenwichten die het systeem van het leven kenmerken [7-10].
Een jaar of twintig geleden bleek bijvoorbeeld dat enkele zogenaamde retrovirussen uit andere primaten een vruchtbare voedingsbodem vonden in de uitdijende en zich zeer snel mengende menselijke populatie: HIV-1 en HIV-2, de veroorzakers van het ziektebeeld AIDS. Wat een virusinfectie vermag wordt geïllustreerd door dit onvoorstelbare probleem, dat nog steeds zeer veel leed veroorzaakt, ondanks de op populatieniveau snel overschatte therapeutische vorderingen. Daar kom ik nog op terug.
Verder worden met een steeds grotere regelmaat onze gekoesterde massavoedseldieren aangetast door virusinfecties, in Nederland in 1998 varkenspest, in 2001 mond- en klauwzeer, in 2003 vogelpest en in 2004 heerst vogelpest in bijna de halve wereld.
Tussendoor dook nog een nieuw coronavirus op bij de mens, waar 10% van de geïnfecteerden aan overleed maar dat gelukkig niet al te besmettelijk bleek, zodat het snel kon worden ingeperkt. Dat betrof de aandoening SARS. En dit zijn alleen nog maar infecties die volop in de publiciteit zijn gekomen, terwijl er nog vele nieuwe en bekende virussen opmerkelijke dingen doen zonder voortdurend in het NOS journaal te komen, in de laatste jaren bijvoorbeeld virussen met interessante namen als Hendra, Nipah en Sin Nombre [11,12].

Virusinfecties houden ons dus steeds meer bezig. Virussen en evenwicht hebben iets met elkaar te maken. Wij hebben sterk het gevoel gewaarschuwd te worden voor iets, wij weten alleen niet precies voor wat. Over drie belangrijke actuele virale zorgen wil ik nu iets meer zeggen: *SARS, influenza en HIV*. Het zijn drie heel verschillende virussen met verschillende boodschappen voor ons.

SARS

SARS, de afkorting van Severe Acute Respiratory Syndrome, dus een ernstige luchtweginfectie, wordt veroorzaakt door SARS-coronavirus: een voor de mens nieuw virus dat zonder twijfel van een dierlijke gastheer in China afkomstig is. Hoewel het virus zich aanvankelijk snel verspreidde en met ongeveer 10% sterfte voor enorme onrust en schade zorgde, liep het allemaal goed af. Binnen enkele maanden was de verspreiding bedwongen en doofde de epidemie uit. Was dit nu een triomf van de moderne geneeskunde? Ik ben bang van niet. De maatregelen die genomen werden, waren van een zeer praktische en klassieke aard, simpelweg isoleren van patiënten, zelfs speciale ziekenhuizen inrichten voor dit probleem. Hier in Leiden, direct achter het huidige LUMC, hebben wij ook nog een Pesthuis staan dat om precies dezelfde reden werd gebouwd in 1658, voor toenmalige bacteriële problemen. Bescheidenheid

is ook op zijn plaats als wij bedenken dat ieder voorjaar de meeste respiratoire infecties geheel spontaan nagenoeg verdwijnen. Wij hebben dus gewoon geluk gehad: de mate van besmettelijkheid was voor deze infectie toevallig vrij laag en de infectie nam aardig wat tijd om een besmettelijk stadium te bereiken.

Influenza

Het had dus best een beetje anders kunnen uitvallen als het SARS coronavirus zich verspreidde als influenza. Dan was er geen houden aan geweest en had theoretisch het sterftepercentage van 10% op de wereldbevolking van toepassing kunnen zijn, met dus honderden miljoenen doden tot gevolg.
Is dat pure science fiction, een vergezocht sensationeel doemverhaal? Nee, natuurlijk niet, nog maar een mensenleven geleden deed zich dat precies zo voor, tijdens de influenza-epidemie die wij als Spaanse griep aanduiden: tientallen miljoenen sterfgevallen, meer dan in de juist voorafgegane Eerste Wereldoorlog. Influenza is dus een bekende dreiging en geen nieuwe zaak. Er is ook al een vaccin, als je wat ouder bent roept de huisarts je daarvoor zelfs op. Helaas is er nog wèl reden tot zorg, want influenza is steeds weer anders. Dat jaarlijks vaccin is een goedbedoelde poging om het voortdurend veranderende virus achterna te lopen. Dat is niet gemakkelijk en zelfs een beetje paradoxaal: als het virus dat heerst precies is wat wij al kenden van het vorig seizoen en dus in het vaccin hebben gestopt, dan is dat meestal ook niet een echte bedreiging. Komt er een heel nieuw onverwant virus, dan hebben wij niets aan het dan beschikbare vaccin. Wij weten immers hoe vreselijk snel een virus zich tegenwoordig kan verspreiden. Wie bedenkt hoe groot de genetische pool is van influenzagenen, die in de vogelwereld verspreid is en die allemaal prima in een voor de mens geschikt virus zouden passen om dan dood en verderf te zaaien: die zou niet rustig meer slapen bij wat er boven zijn hoofd hangt …of vliegt. Deze dreiging lijkt inderdaad reëel te worden, nu wij de situatie niet goed meer in de hand hebben en een influenzavirus van geheel andere opmaak zich massaal voordoet onder pluimvee, momenteel in Azië [13,14]. Steeds Azië, is dat toeval? Nee, waarschijnlijk niet want daar staat een kwart van de wereldbevolking in nauw contact met een enorme levende veestapel [15]. En zoals u hier zit, heeft u naar ik aanneem toch uiterst zelden contact met uw voedseldieren in levende lijve. Maar alleen al in Hong Kong worden dagelijks 100.000 levende kippen verkocht aan consumenten op 820 markten en verkooppunten, stond in een recent rapport [16]. Dàt biedt mogelijkheden voor interacties, een virologisch laboratorium op reuzenschaal in feite.

Is dat nu echt een risico, die vogelgriep? Vogel-influenzavirus is behoorlijk soort-specifiek en niet direct voor de mens gevaarlijk. Hoewel, wij weten dat het bij blootstelling van vele mensen voorkomt dat sommige mensen wèl ziek worden en bij het huidige virus dat heerst in Azië, zijn die ongelukkige mensen zelfs bijzonder ernstig ziek: meer dan de helft overlijdt [17,18]. Het is daarbij opvallend dat er vanuit deze ziekte-

gevallen géén verspreiding is onder andere mensen. Hoe is dat nu mogelijk? Doodgaan aan een infectie waar anderen geen last van hebben? Wij weten dat niet precies maar weten wèl dat het feit of influenzavirus een cel binnen kan dringen, afhangt van bepaalde oppervlaktemoleculen op die cel. Wij weten dat die moleculen verschillen tussen mensen en vogels [19]. Het lijkt er op dat bij sommige mensen als eigenaardigheid voorkomt dat die oppervlaktemoleculen wat meer lijken op die van vogels. Zij worden dan zèlf wel erg ziek maar dat hoeft niet te gelden voor de mensen in hun omgeving. Misschien alleen voor sommige van hun naaste familieleden, die dezelfde eigenschap hebben. Regelmatig is inderdaad de indruk ontstaan dat binnen families wèl overdracht optrad [17,20]. Onderzoekers die het virus analyseerden stelden ons dan gerust: nee, het is geen menselijk influenzavirus, dus daar is niets aan de hand. De zaak kan natuurlijk ook zo liggen dat sommige *mensen* misschien wel een beetje *vogels* zijn, of liever eigenlijk… pechvogels. Zij zijn dan direct al vatbaar voor dat virus.

Nu is het probleem: het kan voor een virus een klein stapje zijn om zo te veranderen dat het past op de oppervlaktemoleculen van *alle andere mensen*. Toevallig is vorige maand beschreven dat dit zo gegaan lijkt te zijn met de Spaanse griep: een subtiele verandering aan het viruseiwit maakte dat het opeens goed paste op menselijke cellen [21,22]. Daarna werd dus in 1918 de halve wereldbevolking geïnfecteerd. Of dat nu ook te verwachten is, is niet zeker: het gaat om een ander viraal eiwit dat heerst onder de kippen en niemand weet of dat óók die switch kan maken. Als je het maar genoeg probeert, zal het misschien wel eens lukken. Wij weten alleen niet wanneer. Zijn wij dan weer weerloos? Want een vaccin gereed hebben, is wel erg moeilijk in een korte tijd, zoals ik reeds stelde. Mocht u zenuwachtig worden, dan is het geruststellend te weten dat moderne technologie heeft geleid tot antivirale geneesmiddelen, die op *alle* influenzavirussen heel goed werken, geheel anders dus dan het vaccin. Die middelen, de neuraminidaseremmers, kunnen ziekte door influenzavirus zelfs geheel voorkomen en leiden eigenlijk nooit tot resistentie. Dàt zijn nuttige middelen, zult u misschien denken, daar maken wij dus een goed gebruik van. Nee, dat ziet u verkeerd. Toen deze middelen een paar jaar geleden ter beschikking kwamen werden zij geclassificeerd als onnodig, werd voorschrijven ontraden en werden zij uitgesloten van iedere vergoeding. Geld uitgeven aan zoiets onschuldigs als griep was onwenselijk en als je het dan toch erg vindt, dan is er een vaccin. Al werkt dat dus misschien niet altijd zo goed.
Als je deze nieuwe middelen wilt gebruiken als je al griep *hebt*, moet je er wel snel bij zijn, want op dat moment is er al heel wat schade aangericht. Zij zijn trouwens ook niet op korte termijn te krijgen, want je hebt een recept nodig en de apotheek heeft ze niet eens op voorraad. Maar als wij het nu hebben over een geheel andersoortige dreiging van influenza is er een ander beleid nodig. Dan is het een verantwoordelijkheid van autoriteiten om ervoor te zorgen dat een niet-onrealistisch scenario voorkomen wordt, waarin gevochten moet gaan worden om schaarse middelen. Uiteraard zijn zij

schaars, als je daar niets aan doet [23]. Deze verantwoordelijkheid wordt slechts zeer traag omgezet in beleid moeten wij vaststellen, vooruitdenken is immers niet gemakkelijk. Gelukkig heeft influenza ons die tijd gegeven maar nu is het toch wel nodig eens wat te doen [13,24]. Rationeel denken is vaak ver te zoeken lijkt het: de enige werkzame middelen tegen influenza kun je niet snel krijgen, onwerkzame middelen zijn overal te koop en worden vaak zelfs vergoed: je moet eigenlijk gewoon voor jezelf zorgen en een dosis neuraminidaseremmers in huis zien te hebben. Ik hoop dat dit nu snel verbetert.

HIV

Ik noemde al eerder HIV als groot viraal probleem. Maar, zeer actieve antivirale therapie is nu beschikbaar en wordt in de westerse landen op grote schaal toegepast. Enorme winst is hiermee bereikt: dat is zeker een van de grote mijlpalen van de moderne geneeskunde. Het venijn zit hem hier in een ander typerend verschijnsel van de moderne wereld: de enorme ongelijkheid. Want, deze infectie speelt zich, op wereldschaal bezien, helemaal niet af in de westerse landen maar is een vrijwel onbeheersbaar probleem juist in andere delen van de wereld. De verbreiding via sexuele overdracht is zeer moeilijk te bestrijden. HIV speelt bovendien op een uiterst sluwe wijze in op de ongelijkheid: wij kunnen en willen de behandeling niet onthouden aan onze medemensen. Echter, dit is een behandeling die zeker voor infectieziekten een uniek karakter heeft: chronisch, zelfs levenslang vol te houden, met hoge eisen aan de begeleiding en de organisatie. Is dit uitvoerbaar op de vereiste schaal? Bij ons wordt ongeveer *0,3 promille* van de bevolking behandeld voor HIV, in sommige landen zou het gaan om *30 procent*, dat is 1000 keer meer. Bij een beschikbaar budget per hoofd dat ongeveer 100 keer lager is, is het probleem dan 100.000 keer groter: dat is dus niet meer vergelijkbaar. Er worden momenteel ambitieuze initiatieven ontwikkeld maar het is duidelijk dat er geen simpele oplossing bestaat. Zeker is het niet voldoende ons geweten te sussen door containers vol middelen beschikbaar te stellen. Dat is een verregaande simplificatie, het gaat eigenlijk nauwelijks om de kosten van die middelen. Want, als de behandeling niet op de juiste wijze plaatsvindt, nauwgezet, met de juiste middelen in de juiste combinatie voortdurend volgehouden, dan ontwikkelt zich een heel ander probleem. Het schemergebied waarbij een virus blootgesteld wordt aan een te lage concentratie van de middelen zal zich dan vaak voordoen, met als gevolg: aanpassing van het virus of om het onder microbiologen zo gevreesde woord te gebruiken: resistentie. Het wordt dan steeds moeilijker om nog te helpen, als dat probleem zich al niet zou gaan verspreiden, in de vorm van een wellicht zelfs multiresistent virus. Het grote belang van het nauwkeurig toepassen van deze behandeling, de zogenaamde *adherentie*, wordt steeds meer duidelijk en de marges zijn griezelig smal. De opgave is dus om de noodzakelijke voorwaarden voor een dergelijke behandeling te realiseren, terwijl de barre werkelijkheid van de onvergelijkbaarheid op andere gebieden gewoon blijft bestaan. Of dat realistisch is, dit probleem zo geïsoleerd te

beschouwen is zeer te betwijfelen. De discussie is overigens gevoerd, de middelen worden toegepast en de komende jaren zal duidelijk worden hoe zich dat gaat ontwikkelen [25,26].

Lessen van SARS, influenza en HIV

Zo hebben wij drie actuele virale problemen bezien, waarvan wij verschillende zaken kunnen leren.

SARS leert ons dat virale verrassingen mogelijk zijn, dat de moderne mens dan erg kwetsbaar is en zo'n verrassing zich bliksemsnel op grote schaal kan verspreiden [27]. Hoe groot de schade is, hangt verder alleen maar af van wat de eigenschappen van zo'n virus zijn. Ook leren wij dat soortverschillen niet erg absoluut zijn: zelfs als wij onze bekende humane virussen goed kennen en met vaccins onder controle houden kunnen wij gemakkelijk verrast worden door aanpassingen van animale virussen. Virussen zijn genetisch zeer flexibel immers. Onze afdeling in Leiden deed al jaren actief onderzoek aan coronavirussen, waarvoor de belangstelling vergeleken met andere virussen nooit zo groot was. In één klap veranderde dat door de SARS-epidemie: ook de virologische wereld werd nogal verrast door deze ontwikkeling.

Influenza leert ons dat ook een al lang bekende historische dreiging nieuwe dimensies kan krijgen in de moderne wereld. Hier zijn wij echter gewaarschuwd [28], zelfs beschikken wij over middelen om de dreiging nu gericht te bestrijden. Dat komt echter maar heel moeizaam van de grond, doordat wij ons dit probleem onvoldoende bewust zijn. Een enorme uitdaging voor virologen dus om daar wat aan te doen: daar zijn wij nu mee bezig.

HIV leert ons opnieuw hoe kwetsbaar onze populatie kan zijn: sexuele transmissie is nog moeilijker te beïnvloeden dan overdracht van virussen via de lucht. Maar vooral dat moderne wetenschappelijke oplossingen kunnen falen, doordat de wereld zo ongelooflijk ongelijk is qua mogelijkheden. Resistentie dreigt hier als ultieme overwinning van de flexibiliteit van het micro-organisme door het genetische aanpassingsvermogen, dat zo typerend is voor het leven.

De relatie tussen virussen, die ontstaan uit een levende cel en die een levende cel vervolgens weer bedreigen is heel bijzonder. Virussen hebben iets in zich dat te maken heeft met dood èn met leven, misschien nog het meest met het evenwicht daartussen.

Virussen in het ziekbed

Van de oorsprong van het leven naar het ziekbed van de patiënt bij ons in het LUMC, lijkt een grote sprong maar ik wil u duidelijk maken dat dit toch niet het geval is. Ik

moet daar nu wel aandacht aan schenken, tenslotte ben ik juist benoemd als medisch microbioloog en klinisch viroloog en niet als populatieviroloog, maritiem viroloog, fundamenteel of veterinair viroloog. Maar het heeft allemaal met elkaar te maken en het is voor het begrip van belang een brede blik te houden, vandaar.

Ook voor patiënten in een ziekenhuis als het LUMC geldt dat zij in aanraking komen met evenwichten, die zich in ontelbare generaties hebben ingesteld. De mens herbergt zelfs vele virussen waarvan wij gelukkig meestal niet veel merken. Dat wordt anders als wij medische ingrepen moeten uitvoeren waarbij wij morrelen aan de balans die bestaat tussen de afweer en de virussen. De zaak raakt dan uit balans, wij krijgen te maken met ziekteverwekkers die een kans krijgen en vaak ook nemen, zoals het gevreesde *cytomegalovirus*.
Infecties bepalen hoever wij kunnen gaan, weer bepalen virussen zaken van leven en dood. Op dit gebied is er grote vooruitgang geboekt in de afgelopen jaren. Veel nauwkeuriger dan ooit kunnen wij volgen hoe die balans uit het lood raakt en ziekteverwekkers die zich dan aandienen, ook andere dan virussen, tijdig detecteren om daar iets aan te doen. Een *balans* geeft al aan dat er sprake is van een graduele verschuiving: dat is in de praktijk ook het geval en dat bepaalt het belang van de *kwantitatieve diagnostiek* in de microbiologie [29].
Niet alleen het feit vaststellen dàt er een infectie bestaat maar vooral ook, hoe actief die is en daarmee, welke gevolgen die zou kunnen hebben.
Het denken in evenwichten is ook hier van belang: het elimineren van alle micro-organismen als zijnde onze tegenstanders is een volledig kunstmatige gedachte. De mens is een onderdeel van die ene georganiseerde levensvorm op aarde, niet los te zien van de rest.

Diagnostiek van virusinfecties

Recente technische verbeteringen hebben het ons mogelijk gemaakt ook infecties te volgen waarvan wij vroeger niet eenvoudig konden vaststellen dat die zich voordeden, zoals het actief worden van *Epstein-Barrvirus*, waardoor lymfocytaire tumoren kunnen ontstaan. En het voorkomen van *adenovirussen* bij kinderen met ernstige afweerstoornissen. Die kinderen kunnen overlijden aan virussen die heel veel voorkomen in onze omgeving en dan slechts milde infecties geven. Dat is dus weer een verstoord evenwicht, met het virus op de scheidslijn van leven en dood [30]. Dit probleem, dat wij in onze afdeling samen met kinderartsen bestuderen lijkt wel iets dat veel méér voorkomt de laatste tijd. Misschien is daarbij dan niet alleen sprake van een verstoord delicaat evenwicht in de natuur maar doen onze collega's van de keel- neus en oorheelkunde nu niet meer, wat zij met onze generatie nog wel deden: het verwijderen van tonsillen en adenoid, waar deze virussen zich schuilhouden. Niet nuttig waarvoor het bedoeld was maar wellicht met een onbedoeld beschermend effect bij een ernstige immuunstoornis, wat wij nu pas opmerken!

Sterke verbetering in de diagnostiek, mogelijk door moderne moleculair-biologische technieken, helpt problemen te beheersen die tot voor kort ernstige bedreigingen inhielden. Ter vermijding van het misverstand, dat het nu allemaal eenvoudig zou zijn, wil ik wel wijzen op de *drie principiële beperkingen* van de moderne technieken. Dat zijn ten eerste: de doorschietende gevoeligheid, waarbij wij als wij onnadenkend een zogenaamde *single copy* amplificeren, zo ongeveer alles op iedere plaats kunnen aantreffen. Kwantificeren èn goed nadenken zijn daarvoor oplossingen. Ten tweede: de zeer specifieke technieken stellen alléén dat vast waarnaar je ook gericht zoekt. De oplossing daarvoor is weer goed nadenken en dan de juiste combinaties van onderzoeken inzetten. Ten derde: het detecteren van een stukje genetisch materiaal leert je wel *wat* maar lang niet alles wat je weten wil. Als wij allerlei onderdelen van een micro-organisme afzonderlijk opsporen, kennen wij vele relevante eigenschappen nog niet. Uit een berg radertjes voor u op tafel kan u niet voorspellen of het horloge waar zij uit komen gelijk loopt of niet. Dus, het hele micro-organisme hebben wij ook nog nodig: oude technieken kunnen niet zomaar afgeschaft worden.

Deze vooruitgang is overigens niet de verdienste van de klinische microbiologie, het betreft implementatie van zaken die opborrelen uit het fundamenteel onderzoek en de biotechnologie. Zulke bronnen moeten gekanaliseerd worden naar de klinische praktijk en dat is nu de taak van medisch-microbiologen. Nog ver daar achteraan overigens volgt het circuit van de inbedding van dergelijke nieuwe verworvenheden in organisatorische opzichten. Als er nieuwe, soms zelfs vitaal belangrijke diagnostische mogelijkheden beschikbaar komen, is het nog niet eenvoudig die een plaats te geven en af te wegen tegen gevestigde diagnostiek.
Zo is het nu technisch mogelijk om binnen een paar uur aan te tonen wat de precieze verwekker is van alle virale en vele bacteriële luchtweginfecties, ook om uit sluiten welke er *niet* in het spel is. Bij acute presentaties, zoals bij SARS-verdenkingen vorig jaar, bleek dat dit ook praktisch goed mogelijk was. Echter, voor gewone patiënten gebeurt dat nog niet, vooral omdat administratieve systemen daar niet op berekend zijn. Het is zelfs een enorme klus om aan te tonen dat zoiets vanzelfsprekends als het verbeteren van diagnostiek nuttig is. Ook tarieven zijn er nog niet op ingesteld, dat duurt soms vijf tot tien jaar en ouderwetse gevestigde verrichtingen hoeven zich helemaal niet ieder jaar opnieuw te bewijzen: hun erkenning lijkt soms wel eeuwigheidswaarde te hebben. Samen met de klinisch verantwoordelijke collega's moeten wij proberen dit soort impasses te doorbreken om te profiteren van wat er mogelijk is, in het belang van de patiënt.

Dit brengt mij er toe nog even te benadrukken wat de rol van diagnostiek is in de moderne geneeskunde. Nogal eens wordt dit als een geldslorpende nevenactiviteit gezien binnen wat dan heet het "primair proces" van het ziekenhuis. Maar, dat primaire proces, waar speelt zich dat nu af? De patiënt ontvangen, op zijn gemak stellen, eens navragen en in kaart brengen wat er aan scheelt, is dat nu wat de moderne

geneeskunde doet onderscheiden van die van de begintijd, zeg van onze illustere voorganger Boerhaave? De meerwaarde ligt feitelijk in het vermogen een exacte diagnose te stellen, die een consequentie heeft. Zoals: het precies lokaliseren van problemen, het nauwkeurig opsporen van afwijkingen en vaststellen van de oorzaken. Met andere woorden, voor wie het LUMC kent, het werk dat gebeurt in Divisie 4, de divisie waarin de laboratoria, de radiologie en de geneesmiddelen zijn ondergebracht. Uiterst merkwaardig dus, dat die wel wordt aangeduid als de *divisie van de ondersteunende specialismen*, terwijl eigenlijk alleen daar dat wordt gedaan wat de moderne geneeskunde onderscheidt van die van vele eeuwen geleden. En wat is duur: dolende geneeskunde is dure geneeskunde, juist toegepaste diagnostiek is een geldsparende activiteit. Diagnostiek verkeert nu in een zeer snelle ontwikkeling. Door de omstandigheden is de virologie, die gewoon niet zo veel voorstelde zonder de recente technische vooruitgang, in veel opzichten richtinggevend geweest in de overgang naar het moleculaire tijdperk. Zonder enige twijfel is dit relevant voor de overige onderdelen binnen het vakgebied van de microbiologie, daar werken wij momenteel hard aan.

Wij moeten tegenwoordig dus precies zijn als het om virussen gaat. Wij beschikken over de technische mogelijkheden en die moeten wij benutten. Daar moeten wij soms nog wel aan wennen, omdat dat vroeger vaak niet mogelijk was. Zo hoorde ik de Amerikaanse infectieziektenarts Robin Rubin eens citeren:
Virus is a word that is taught early in medical training.
Learn this word well, you will use it whenever you don't know what is going on.
De opmerking: "Het zal wel een virus zijn" is een blijk van diagnostisch onvermogen. Al is het voorstelbaar dat een *placebo-diagnose* wel eens handig is in de klinische praktijk, inmiddels moeten wij stellen dat wij ons vakgebied daarvoor niet meer laten misbruiken. Tevens is het twijfelachtig of de moderne patiënt, die het NOS-journaal goed volgt, nog wel gerustgesteld wordt als zijn aandoening met een nog onbekend virus in verband wordt gebracht.

De mens en zijn omgeving

Infectieziekten zijn interacties met een biologische omgeving, waar de mens niet uit losgemaakt kan worden. Als infecties soms overduidelijk met dieren te maken hebben is daarvoor een overzichtelijke term bedacht, *zoönose*. Echter, deze term wijst op een gebrek aan inzicht in een leefomgeving waarin *alles* met elkaar samenhangt en *alles* een produkt is van een onvoorstelbaar lange periode van aanpassingen, binnen één systeem. Want wat is een "gebruikelijke gastheer" van een micro-organisme? Dat is een willekeurig begrip. De mens bestaat uit cellen: een virus heeft alléén te maken met cellen, of die tot een mens, een dier of wat dan ook behoren, zolang het maar werkt. Zowel SARS, influenza als HIV hebben dan ook een directe verbinding naar infecties bij andere soorten.
De mens is dus niet op zichzelf staand te beschouwen, evenmin overigens als een

virus: beiden zijn onverbrekelijke onderdelen van die ene levensvorm op aarde, voortgekomen uit een ellenlange voorgeschiedenis. Jostein Gaarder vroeg zich ook al af [6]: *Wij zijn beklemmend rijk aan verleden, hebben wij ook een toekomst?*
Het is zeer wel mogelijk dat dit thema, de biologische toekomst van de mens, al in de 21ste eeuw een overheersend probleem zal gaan vormen: voor de mens en de weinige soorten die daarnaast nog mogen overblijven, in enorme aantallen dan wel.

Er is echter een wezenlijk verschil met het beschreven evenwicht in de diepzee, een verschil dat de mens onderscheidt van het phytoplankton en alle andere woekerende soorten. Dat is zowel het noodlot van de mens, als zijn mogelijke redding: de mens kan zich deze zaken bewust zijn, dankzij die overdaad aan hersenwindingen zou dat toch moeten kunnen. De mens kàn een les leren, zelfs een openbare les zoals heden en proberen te doorgronden hoe virusinfecties zich voordoen als effectormechanismen van het leven.

Bij het bestrijden van die wereldwijd toenemende dreigingen moeten wij dan optimaal gebruik maken van de ongeëvenaarde vooruitgang die is gerealiseerd in de moleculaire biologie, epidemiologie, bio-informatica. Serieuze investeringen in deze velden zijn dus nodig maar vooral ook: serieuze aandacht voor deze thema's.
Gezien de opkomst vandaag zit dat in ieder geval wel goed.

Dankwoord

Tot slot wil ik, aan het eind van deze oratie gekomen, nog enige woorden van dank uitspreken.
In de eerste plaats aan het College van Bestuur van de Universiteit en aan de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, voor het, door middel van deze benoeming, in mij gestelde vertrouwen.

Mijn wetenschappelijke vorming begon in Rotterdam en voor deze periode ben ik mijn promotor, Johan Abels en copromotor, Jan Lindemans, veel dank verschuldigd. Mijn collega Flip Rothbarth begeleidde mijn start in de virologie en na mijn overstap naar Leiden kon ik profiteren van het daar door mijn oud-collega Harro Weiland gelegde fundament, waaronder het organisatievermogen en de werkkracht van Erik de Klerk, toen hoofdanalist, nu labmanager, altijd een grote steun.

Aldaar begon toen ook de nog steeds inspirerende samenwerking met Willy Spaan, ons afdelingshoofd, die voor mij van grote waarde was èn is: Willy, naar ik stellig hoop gaan wij daar gewoon mee door, sterker nog, ik denk dat wij nu pas echt gaan beginnen met het uitbuiten van onze vaak complementaire kijk op de virologie.

In Leiden kon ik na enige tijd de rol van opleider overnemen van Cees van Boven, hem ben ik dankbaar voor zijn vertrouwen en voor de wijze raad om die taak goed te vervullen.

Mijn collega's microbiologen in de afdeling wil ik bedanken voor de collegiale samenwerking in ons team en omdat hij tenslotte wat apart staat: Eric Claas, die ik kon overhalen om, ook uit Rotterdam, bij ons aan de moleculaire technieken te gaan werken, wat uitstekend gelukt is. Ook de rol van Emmanuel Wiertz en Herman Goossens in de afdeling is van grote waarde. Herman: jij verricht een zware taak, ik hoop dat jij toch nog snel je oratie kunt houden.

De samenwerking binnen ons Centrum, met de afdelingen Infectieziekten onder leiding van Jaap van Dissel en Parasitologie onder leiding van André Deelder en met de overige collega's hoogleraren, is mij zeer dierbaar. En ook die met andere afdelingen in het LUMC, waar ik in het bijzonder wil noemen de collega's van het Willem-Alexander Kinder en Jeugd Centrum, de zogenaamde IHOBA, onder leiding van tot voor kort Jaak Vossen en Maarten van Tol, met wie het uiterst plezierig samenwerken was en is.

And in that respect, I am also grateful for the co-operation with Dr Marcela Echavarria from Buenos Aires, who could even manage to be present at this occasion.

Dames en heren analisten van het Klinisch Microbiologisch Laboratorium, het is absoluut noodzakelijk u de erkenning te geven die u verdient voor het complexe en veeleisende werk dat ù verricht en waar wij microbiologen goede sier mee maken.

Dames en heren arts-assistenten, dank voor de bereidheid om te leren door mee te werken en vooral voor uw kritische houding, die opleiders zo hard nodig hebben.

Dames en heren studenten, het is bekend dat onderwijs wordt ondergewaardeerd tussen al onze taken, maar ik zal u graag proberen te boeien met de wonderlijke wereld van de microbiologie.

En met nog een woord van dank aan al die collega's in de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie, die een traditie van informele en collegiale verstandhouding heeft die naar mijn idee uniek is, wil ik besluiten met nog iets dankbaars te zeggen aan hen die mij het meest nabij zijn.

Mijn vader, voor een opvoeding, samen met mijn helaas al enige tijd overleden moeder, die het mogelijk maakte te worden wat ik ben en Wilma en Guus ook voor de warme sfeer in ons gezin.

En dan lieve Christi, Claudia en Leon, bedankt, voor jullie geduld met een te drukke echtgenoot en vader maar vooral omdat wij zoveel plezier hebben bij alles wat wij samen doen. Eigenlijk is dat het, wat het mogelijk maakt om ooit iets te bereiken. Ik hoop dat wij nog heel lang doorgaan met al die gezellige dingen, nu de *promovatie* van moeder en vader achter de rug is: dat was een rare tijd maar ook wel tamelijk *cool*. En ik zal waarschijnlijk nooit meer het genoegen hebben driekwartier lang niet tegengesproken of uitgelachen te worden.

Zeer gewaardeerde toehoorders, ook u heeft mij dat genoegen willen gunnen en ook u wil ik voorstellen nu maar wat tijd te besteden aan gezelliger zaken. Dank voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Bronnen en noten

1. Edixhoven SJ. Van piramides tot modulaire krommen. Inaugurele rede, Universiteit Leiden 9 januari 2004. Beschikbaar via: http://www.math.leidenuniv.nl/~edix/oratie.pdf
2. Ward PD, Brownlee D. Rare Earth. Why complex life is uncommon in the universe. New York: Springer-Verlag; 2000.
   Een boek dat vele populaire gedachten over het ontstaan van leven corrigeert. De scherpste argumenten komen overeen met de wetenschappelijke achtergronden van de auteurs, in de geologie en de astronomie: de opvatting van de auteurs dat bacterieel leven veel minder bijzonder zal zijn dan "complex" leven weerspiegelt mogelijk ontbrekende microbiologische expertise.
3. Bergh O, Borsheim KY, Bratbak G, Heldal M. High abundance of viruses found in aquatic environments. Nature 1989; 340: 467-8.
4. Suttle CA, Chan AM, Cottrell MT. Infection of phytoplankton by viruses and reduction of primary productivity. Nature 1990; 347: 467-9.
5. Bratbak G, Heldal M. Viruses rule the waves – the smallest and most abundant members of marine ecosystems. Microbiology Today 2000; 27: 171-3.
6. Gaarder J. Maya. Vertaald door K. Soeijing en L. Pijtersen. Baarn: De Prom Houtekiet; 2000.
   Een roman in een opmerkelijke stijl, waarin evolutiebiologische thema's verwerkt zijn. Enige vergelijkingen zijn aan dit boek ontleend.
7. Garrett L. The coming plague. Newly emerging diseases in a world out of balance. New York: Penguin; 1994.
8. Smith GL, Irving WL, McCauley JW, Rowlands DJ, red. New challenges to health: the threat of virus infection. Cambridge: University Press; 2001.
9. Goudsmit J. De virusinvasie. Over de overleving van virussen en de menselijke soort. Amsterdam: Contact; 2003.
10. Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J, red. Microbial threats to health. Emergence, detection, and response. Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century and Board on Global Health, Institute of Medicine of the National Academies. Washington D.C.: The National Academies Press; 2003. Dit boek is toegankelijk via de website: http://books.nap.edu/books/030908864X/html/index.html
11. *Hendra virus en Nipah virus zijn verwante virussen (samen het genus Henipavirus in de Paramyxoviridae-familie vormend), die oorspronkelijk voorkomen bij vleermuizen. Hendra virus werd in 1994 in Australië ontdekt als een oorzaak van ernstige longontsteking bij de mens, na contact met paarden. Nipah virus werd in 1998 in Maleisië ontdekt als een oorzaak van ernstige encefalitis, na contact met varkens.*
    Over Nipah virus:
    Wong KT, Shieh WJ, Zaki SR, Tan CT. Nipah virus infection, an emerging paramyxoviral zoonosis. Springer Semin Immunopathol. 2002; 24: 215-28.

Beschikbaar via:
http://www.ovcnet.uoguelph.ca/popmed/ecosys/zoonoses/Nipah%20Virus.pdf
Over Hendra virus staat informatie op deze Australische website:
http://www.csiro.au/index.asp?type=faq&id=HendraVirus

12. *Sin Nombre virus (SNV, uit de familie Bunyaviridae, genus Hantavirus) is een belangrijke verwekker van het hantavirus pulmonair syndroom, een ernstige longinfectie bij de mens, ontdekt in 1993, die voorkomt in Amerika. Het virus wordt overgedragen via muizen. De naam of eigenlijk het gebrek daaraan (Sin Nombre = zonder naam) komt voort uit het feit dat gebruikelijke geografische vernoemingen werden bestreden door lokale belanghebbenden.*
Meer informatie over deze infectie:
Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. Clin Infect Dis 2002; 34: 1224-31.
13. Kroes ACM, Spaan WJM, Claas ECJ. Van vogelpest tot influenzapandemie, reden tot voorzorgen. Ned Tijdschr Geneeskd 2004; 148: 458-63.
14. Editorial. Fowl flu fuels fears. Nat Med 2004; 10: 211.
15. Webster RG. Wet markets - a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? Lancet 2004; 363: 234-6.
16. Een analyse van de situatie in Hong Kong en de geplande acties om die te verbeteren zijn beschreven op de website:
http://www.teamclean.gov.hk/eng/
17. Hien TT, Liem NT, Dung NT, San LT, Mai PP, Chau NV, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 2004; 350: 1179-88.
18. Klempner MS, Shapiro DS. Crossing the species barrier - One small step to man, one giant leap to mankind. N Engl J Med 2004; 350: 1171-2.
19. Suzuki Y, Ito T, Suzuki T, Holland RE Jr, Chambers TM, Kiso M, et al. Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses. J Virol 2000; 74: 11825-31.
20. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. Lancet 2004; 363: 617-9.
21. Stevens J, Corper AL, Basler CF, Taubenberger JK, Palese P, Wilson IA. Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus. Science 2004; 303: 1866-70
22. Gamblin SJ, Haire LF, Russell RJ, Stevens DJ, Xiao B, Ha Y, et al. The structure and receptor-binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin. Science 2004; 303: 1838-42.
23. Gezondheidsraad. Antivirale middelen bij een grieppandemie - gebruik bij schaarste. Nr 2004/05, Den Haag, 24 februari 2004. Beschikbaar via:
http://www.gr.nl/pdf.php?ID=909
24. Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? Science 2003; 302: 1519-22.

25. Kroes ACM, Leendertse D, Spaan WJM. Access to treatment for HIV in developing countries. Lancet 1999; 353: 153.
26. Garnett GP, Bartley L, Grassly NC, Anderson RM. Antiretroviral therapy to treat and prevent HIV/AIDS in resource-poor settings. Nat Med 2002; 8: 651-4.
27. Pearson H, Clarke T, Abbott A, Knight J, Cyranoski D. SARS: what have we learned? Nature 2003; 424: 121-6.
28. Editorial. We have been warned. Nature 2003; 424: 113.
29. Kroes ACM. Viruskwantificatie in perifeer bloed als afspiegeling van het klinische beloop. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145: 1285-9.
30. Echavarria M, Forman M, van Tol MJD, Vossen JM, Charache P, Kroes ACM. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. Lancet 2001; 358: 384-5.