

VIRUSSEN, DE ONBEKENDE ZIEKTEVERWEKKERS

René van der Vlugt
Dahliastraat 13
311 WB Rhenen.
E-mail: R.A.A.vd.Vlugt@freeler.nl

INLEIDING

Virussen vormen een groep van pathogenen waar de meeste mensen niet erg bekend mee zijn. Maar of we het willen of niet, virussen zijn wel bekend met ons en er is waarschijnlijk niemand in deze wereld die er geen persoonlijke ervaringen mee heeft. We hebben allemaal wel eens een simpele verkoudheid, de griep of de mazelen gehad.

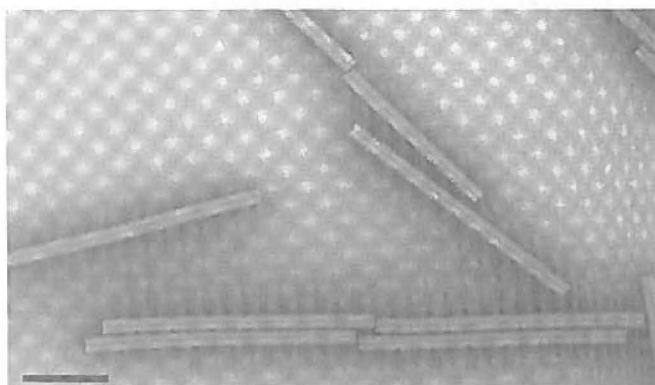
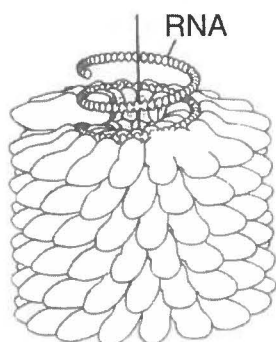
Niet alleen mensen zijn gevoelig voor virussen, bijna elk levend wezen in deze wereld kan door virussen geïnfecteerd worden. Zo zijn er virussen van planten, virussen die schimmels of bacteriën infecteren en virussen van dieren. Zelfs slangen hebben hun eigen specifieke virussen.

Het feit dat virussen relatief onbekend zijn voor de meeste mensen, is één van de redenen waarom er

soms vreemde ideeën over de oorzaak en de behandeling van virusziekten circuleren. In dit artikel wil ik wat achtergrondinformatie geven over wat virussen zijn, hoe ze slangen kunnen infecteren en hoe je er mee om zou kunnen gaan en, misschien nog wel belangrijker, kunt proberen om virusinfecties te voorkomen.

WAT IS EEN VIRUS?

Het woord 'virus' is Latijn en betekent 'vergif'. Dit woord geeft een beetje de associatie van deze organismen met verschillende ziekten en plagen die de mensheid over de eeuwen heen hebben geteisterd. Het concept 'virus', is echter pas iets meer dan 100 jaar oud. Aan het einde van de negentiende eeuw kwam de theorie in zwang, dat ziektes worden veroorzaakt door ziektekiemen. Voor ons nu logisch, maar tot die tijd geloofde men dat ziektes voortkwamen uit het organisme zelf, of afkomstig waren van de hand van een of andere god. Als gevolg van deze 'ziektekiem theorie' werden vele veroorzakers van ziekten geïsoleerd, nader bestudeerd onder de microscoop en gekweekt



Figuur 1. Links: model van een deeltje van tabaksmozaïekvirus (TMV) met het manteleiwit dat een beschermende structuur vormt om het RNA. Rechts: elektronenmicroscopische opname van deeltjes van het tabaksmozaïekvirus. Het balkje komt overeen met 100 nm (overgenomen uit Van Regenmortel et al, 2000).





op kunstmatige media. Ook werd vaak aangetoond dat ze verantwoordelijk waren voor bepaalde ziektebeelden. Sommige ziektes echter, vaak virus genoemd, konden niet op deze manier worden bestudeerd omdat ze niet precies de regeltjes volgden. Op welke punten zijn virussen nu precies verschillend van andere ziektekiemen?

Ten eerste zijn virussen heel erg klein. Al snel werd duidelijk, dat de ziektekiemen die de regeltjes niet volgden niet zichtbaar waren onder de microscoop; dit in tegenstelling tot bacteriën en schimmels. Virussen waren ook in staat om porseleinen filters te passeren die werden gebruikt om bacteriën en schimmels te verwijderen en oplossingen te steriliseren. Dit was een andere aanwijzing voor hun veel kleinere afmeting. De eerste beschrijving van een virus, een plantenvirus genaamd tabaksmozaïekvirus ofwel TMV, werd voor het eerst in 1898 gemaakt door Beijerinck in Wageningen. Toch duurde het nog tot 1939 voordat het eerste virus, niet geheel toevalligerwijs weer TMV, daadwerkelijk kon worden gezien (figuur 1). In dat jaar werd namelijk de eerste elektronenmicroscoop gebouwd. Sinds 1939 zijn veel plant- en diervirussen zichtbaar gemaakt en we weten nu dat de meeste virussen gemiddeld ongeveer 1000 maal kleiner zijn dan een bacterie.

Een tweede kenmerk van virussen is, dat ze niet kunnen groeien op kunstmatige media. Hoewel dit niet een exclusieve eigenschap van een virus is, is het wel duidelijk geworden dat ze een gastheer nodig hebben. Meer precies: virussen hebben een levende gastheer nodig, omdat ze zich alleen kunnen 'voortplanten' in een levende cel.

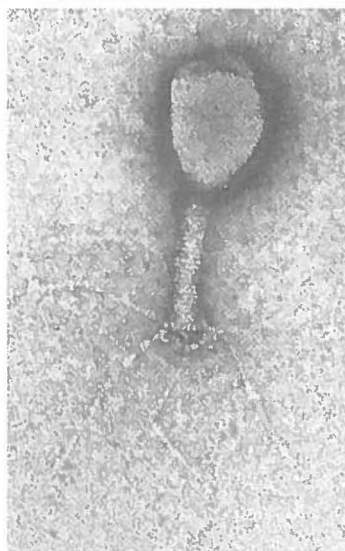
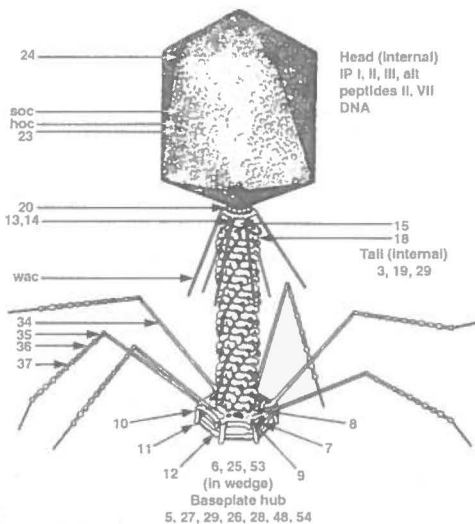
Toen de wetenschap zich verder ontwikkelde, werd het mogelijk om virussen meer in detail te bestuderen, zowel wat betreft hun structuur als in hun biochemische samenstelling. Virussen bleken simpele struc-

turen te zijn die enkel bestonden uit eiwitten en slechts één soort genetisch materiaal (nucleïnezuur ofwel DNA of RNA). Bacteriën en schimmels zijn veel complexer en zijn samengesteld uit tenminste twee soorten genetisch materiaal (DNA en RNA), eiwitten, vetten, suikers en vele andere kleine moleculen.

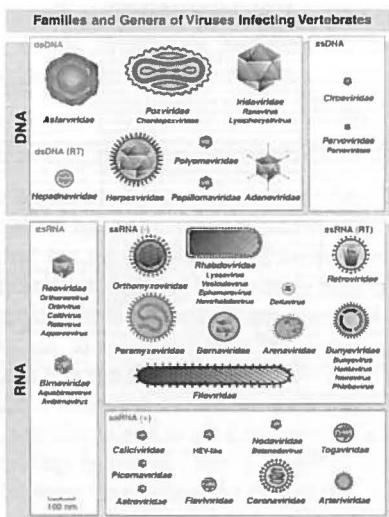
Alle bovenstaande karakteristieke maken het nu mogelijk om een soort definitie van een virus te formuleren: *Virussen zijn deeltjes waarvan het genoom bestaat uit nucleïnezuur en die in een levende cel repliceren, daarbij gebruik makend van de celmachinerie en gespecialiseerde structuren vormend die op een verdere verspreiding van het virus gericht zijn.* Simpel gezegd: virussen zijn relatief eenvoudige deeltjes die afhankelijk zijn van een levende cel voor hun overleving, vermenigvuldiging en verspreiding. Of virussen nu beschouwd kunnen worden als levende organismen is een meer filosofische vraag. Omdat ze niet in staat zijn zich onafhankelijk te repliceren zijn ze, technisch beschouwd, dode deeltjes, en door sommige mensen worden ze dan ook slechts beschouwd als simpele en dode biochemische structuren.

VIRUSBOW

Als virussen dan slechts bestaan uit eiwit en een soort genetisch materiaal, hoe zien ze er dan precies uit? Hun basisopbouw bestaat uit eiwit dat een beschermende wand vormt om het genetisch materiaal (DNA of RNA). Dit kan dan resulteren in óf een langwerpig deeltje (zoals TMV, zie figuur 1), óf een meer bolvormig deeltje. Figuur 2 laat een overzicht zien van de verscheidenheid aan vormen en groottes binnen de virussen die gewervelde dieren kunnen infecteren. De wand of jas (Engels = 'coat') bestaat uit één of meer eiwitten, waarvoor de informatie op het genetisch materiaal, of genoom, van het virus zelf gecodeerd ligt. Sommige virussen hebben nog een extra membraan om zich dat afkomstig is van de gastheer en gevormd wordt op het moment dat het virus de cel verlaat.



Figuur 2. Schematische voorstelling van de verschillende virus families en genera die gewervelden kunnen infecteren. de figuur laat duidelijk de verschillen in grootte en vorm zien (overgenomen uit Van Regenmortel et al, 2000)



Figuur 3. Schematische voorstelling en foto van bacterie virus T4. Duidelijk zichtbaar de kop, de staart en de basis van dit complex virusdeeltje (overgenomen uit from Van Regenmortel et al, 2000).

Ondanks deze relatief simpele opbouw is er toch een verbazingwekkende verscheidenheid en complexiteit in vorm, en sommige virussen zijn zelfs gewoonweg prachtig om te zien zoals bijvoorbeeld bacterievirus T4 (figuur 3).

VIRUSINFECTIE

Het is nu duidelijk, dat virussen deeltjes zijn die zijn opgebouwd uit slechts eiwit(ten) en nucleïnezuur. Hoe dan zijn ze toch in staat om cellen te infecteren en zulke, soms ernstige ziekten te veroorzaken? Het antwoord ligt in het feit dat het virus min of meer de normale celmachinerie overneemt met maar één doel: zoveel mogelijk kopieën van zichzelf maken. Deze kopieën komen vervolgens vrij uit de geïnfecteerde cel en zullen op hun beurt omliggende cellen infecteren. waarna het hele proces opnieuw begint.

In het geval van slangen- en andere diervirussen begint de infectie met het binden van het virus aan de buitenkant van de cel. Deze binding kan heel specifiek zijn en hangt af van de herkenning van het celoppervlak.





vlak door het virus. Deze specifieke herkenning is de belangrijkste reden dat virussen slechts in staat zijn om heel specifieke celtypen te infecteren. Het AIDS-virus kan bijvoorbeeld slechts een heel speciaal type bloedcel infecteren.

Na binding dringt het virus binnen in de cel en valt uit elkaar. Hierdoor komt het genetisch materiaal vrij. Dit genetisch materiaal (het DNA of RNA) begint dan de celmachinerie te gebruiken om zichzelf zoveel mogelijk te kopiëren. Het zal duidelijk zijn dat dit ten koste gaat van de normale processen binnen de cel. In een relatief korte tijd ontstaat een groot aantal kopieën van het DNA of RNA. Tegelijk gaat het virus ook een ander deel van de celprocessen overnemen om de eiwitten te maken die op zijn genetisch materiaal gecodeerd liggen.

Nieuwe virusdeeltjes worden gevormd als zowel de kopieën van het genetisch materiaal als de virale eiwitten in voldoende mate gevormd zijn en samenkomen. Grote aantallen van de nieuw gevormde virusdeeltjes komen vervolgens vrij uit de geïnfecteerde cel. Elk van deze nieuwe virusdeeltjes is weer in staat een omliggende cel te infecteren, waarbij het hele proces weer opnieuw begint. In een korte tijd kan de infectie van één enkele cel zo tot een grote aantal zieke cellen leiden.

EFFECTEN VAN VIRUSINFECTIES

In het geval van een succesvolle virusinfectie zal een groot aantal cellen geïnfecteerd raken. Omdat het virus in elke cel de machinerie (grotendeels) overneemt, zal dit een grote invloed hebben op het normale functioneren van de geïnfecteerde cellen. Als gevolg daarvan zullen cellen vaak ziekteverschijnselen gaan vertonen na infectie. Sommige effecten zijn heel lokaal. Een bekend voorbeeld hiervan zijn de zogenaamde insluitels (figuur 4, zie ook Jacobson en Schumacher, 1998, 2000). Virusinfecties kunnen echter ook leiden tot structurele verandering in het uiterlijk van de cel.

Cellen hebben op hun beurt methodes ontwikkeld om virusinfecties te bestrijden. Door heel specifieke eiwitten (m.n. interferonen) te produceren en uit te scheiden, zijn geïnfecteerde cellen in staat om naburige cellen te waarschuwen voor een op handen zijnde virusaanval. Deze cellen kunnen zich dan klaarmaken om die virussen te bevechten. In een groot aantal gevallen ontstaat een situatie waarin er geen winnaars zijn. Zijn gastheer compleet vernietigen is meestal niet in het belang van het virus. Wanneer die sterft, sterft het virus ook omdat het afhankelijk is van levende cellen.

IS ER EEN BEHANDELING VOOR VIRUSZIEKTEN?

Zoals hierboven geschetst, zijn er twee belangrijke kenmerken van een virusinfectie. De eerste is dat de meeste virussen in een geïnfecteerde slang zich binnen in de cel zullen bevinden. Ten tweede zal, eenmaal binnen in een cel, het virus de normale celprocessen voor een deel overnemen en gebruiken.

Omdat het merendeel van de virusdeeltjes in de cellen voorkomt, zijn ze niet bereikbaar voor het afweersysteem van de slang. Normaal goed in staat om lichaamsvreemde stoffen en pathogenen te herkennen en te vernietigen, zijn de cellen van het immuunsysteem nu vrijwel machteloos. Enkel een klein deel van



Figuur 4. Foto van longweefsel van een boa constrictor geïnfecteerd met Inclusion Body Disease (IBD). Insluitels zijn aangegeven met een pijl (overgenomen van Jacobson en Schumacher, 2000).

de virusdeeltjes die vrijkomen uit geïnfecteerde cellen wordt onschadelijk gemaakt. Echter, virussen bezitten de mogelijkheid om hun uiterlijk te veranderen om herkenning door het immuunsysteem moeilijker te maken. Op deze manier probeert het virus op zijn beurt om steeds een stap vooruit te blijven.

Vermeerdering van virussen in de cellen bestrijden is heel erg moeilijk. In het algemeen betekent dit ingrijpen in de normale processen binnen de cel en dit zal ook zijn effecten hebben op niet-geïnfecteerde cellen. In het algemeen betekent dit, dat een virusinfectie niet bestreden kan worden met medicijnen (een paar specifiek uitzonderingen daargelaten). Antibiotica werken niet tegen virussen, omdat virussen geen 'biotica' zijn, ze zijn niet levend. Antibiotica kunnen echter wel nuttig zijn bij het bestrijden van secundaire (bacteriële) infecties die als gevolg van de algehele verzwakking van de slang hun kans grijpen.

BEHEERSING

Wanneer nu een actieve bestrijding van een virusinfectie moeilijk of zelfs onmogelijk is, wat kan men dan wel doen? Eén van de beste strategieën is simpelweg een infectie voorkomen. Dit is alleen niet zo simpel als het klinkt. We zijn allemaal op de hoogte van het nut van een goede en strikte hygiëne. Dit omvat quarantaine van nieuwe slangen, regelmatig schoonmaken en ontsmetten van terraria en ook voorzichtig zijn met wie je wel en niet toegang geeft tot je slangen. In het geval van het insluitingsziektevirus zijn slangenmijten (*Ophionyssus natricis*) genoemd als mogelijke overbrengers. Hoe wreed en moeilijk het ook mag zijn, de beste oplossing op lange termijn is toch het euthaniseren van alle dieren met een (mogelijke) virusbesmetting.

Effectieve beheersing berust echter ook op het vermogen om de problemen te herkennen. Met de virussen van slangen kan dat moeilijk zijn. Niet altijd is een virusbesmetting duidelijk herkenbaar en infecties kun-

nen ook latent aanwezig zijn. Dit wil zeggen dat het virus aanwezig is, maar geen, of slechts zeer zwakke symptomen veroorzaakt. Die kunnen heel subtiel zijn, zoals bijvoorbeeld slecht eten voor een korte tijd.

Virussen kunnen ook een verschillend effect hebben op verschillende celtypen en daarmee heel verschillende klinische symptomen veroorzaken. Virussen veroorzaken een immuneresponse en theoretisch zou daarom een simpele bloedtest kunnen volstaan. Aanwezigheid in het bloed van antilichamen gericht tegen het virus is een aanwijzing dat de slang aan het virus is blootgesteld geweest. Helaas zijn zulke testen niet beschikbaar, onvoldoende beschikbaar of simpelweg te duur. Ontwikkeling van deze testen vereist gedegen wetenschappelijk onderzoek, iets wat ook veel geld kost. Gegeven het feit dat slangen, of het nu dieren in het wild of huisdieren betreft, niet bepaald een markt met een hoge winstverwachting vormen, is de vooruitgang in dit veld erg langzaam.

Slangenvirussen zullen voorlopig nog wel een factor blijven om rekening mee te houden. Ik hoop dat dit artikel een aantal van jullie op zijn minst meer bewust maakt van de aard van deze groep ziektenverwekkers en helpt om problemen in de toekomst te voorkomen.

LITERATUUR

- Jacobson E. and Schumacher J. (1998). Inclusion body disease. *Litteratura Serpentina* 18: 8-9.
- Jacobson E and Schumacher J. (2000). www.vetmed.ufl.edu/sacs/wildlife/ibinfo.html
- Jacobson E and Schumacher J. (2000). www.vetmed.ufl.edu/sacs/wildlife/pmyx.html
- Luria S.E., Darnell Jr. J.E., Baltimore D. and Campbell A (1978). *General Virology*, 3rd edition. John Wiley & Sons, New York.
- Van Regenmortel *et al.* (2000). *Virus taxonomy*. Seventh report of the international committee on taxonomy of viruses. Academic Press, San Diego.

