

# CORONA & CO

Een eeuw  
onderzoek naar virussen  
in Nederland

Gerard van Doornum & Ton van Helvoort



WalburgPers

Deze uitgave is een bewerking van *Leeuwenhoek's Legatees and Beijerinck's Beneficiaries. A History of Medical Virology in The Netherlands* van Gerard van Doornum, Ton van Helvoort en Neeraja Sankaran verschenen bij Amsterdam University Press, 2020

**Omslagontwerp**

Erwin Bomans BNO Leucq!, Hof van Twente

**Ontwerp binnenwerk**

Prezns - Marco Bolsenbroek, Zutphen

© 2020 Gerard van Doornum & Ton van Helvoort, p/a Uitgeversmaatschappij Walburg Pers, Zutphen

© 2020 Uitgeversmaatschappij Walburg Pers, Zutphen

[www.walburgpers.nl](http://www.walburgpers.nl)

Afbeelding omslag: Edvard Munch, *Zelfportret met de Spaanse griep*, 1919. National Gallery Oslo

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Zoveel mogelijk is getracht de eventuele rechthebbenden van de afbeeldingen te achterhalen. Rechthebbenden die in dit verband niet zijn benaderd wordt verzocht zich met de uitgever in verbinding te stellen.

ISBN 9789462495050

NUR 685

# INHOUDSOPGAVE

Inleiding . . . . .	7
1 Oorsprong in het onbekende . . . . .	13
2 Schuivende opvattingen over wat een virus is . . . . .	35
3 Virussen in Nederland in de marge, 1900-1950 . . . . .	49
4 Van celkweek naar de moleculaire revolutie . . . . .	71
5 Medische virologie: professionalisering en organisatie . . . . .	91
6 Medische virologie in Nederland na 1950: laboratoria en instituten . . . . .	103
7 Nederlandse bijdragen aan en gebruik van technieken en instrumenten . . . . .	179
8 Virusvaccins en immunisatieprogramma's . . . . .	201
9 Nederlandse virologie in de tropen . . . . .	217
10 Virussen, oncogenen en signaalmoleculen . . . . .	233
11 Covid-19 en de medische virologie in Nederland . . . . .	249
Dankwoord . . . . .	266
Literatuur en bronnen . . . . .	267
Register . . . . .	268



# INLEIDING

In december 2019 kwamen uit China de eerste berichten over patiënten in Wuhan in de provincie Hubei bij wie een pneumonie (longontsteking) van onbekende oorzaak was geconstateerd. Al snel werd duidelijk dat de ziekte werd veroorzaakt door een nieuw coronavirus, dat later de naam SARS-CoV-2 kreeg. De epidemie werd een pandemie, de ziekte kreeg de naam COVID-19 (corona virus disease).

In de afgelopen twintig jaar zijn er belangrijke technologische vernieuwingen geweest die in hoge mate ertoe hebben bijgedragen dat het thans rondwarende virus snel werd gekarakteriseerd: next generation sequencing (NGS), mRNA expressie profielen, single nucleotide polymorphism (SNP) analyse, genoom-editing technieken zoals CRISPR-Cas, en cryo-elektronenmicroscopie. Het gaat te ver om deze technieken te bespreken, doch de kern is dat met behulp van deze nieuwe instrumenten en de erbij horende bioinformatietechnologische mogelijkheden op zeer korte termijn uiterst snel diepgaande kennis voorhanden is wanneer onbekende pathogenen opduiken.

Ter vergelijking: bij het optreden van de Spaanse griep (1918-1919) duurde het tot 1933 voordat het eerste influenzavirus in het laboratorium kon worden geïsoleerd. In 1981 werden in de Verenigde Staten de eerste aidspatiënten gemeld en het virus kon voor het eerst in 1983 in het laboratorium worden geïdentificeerd.

In november 2002 waren er geruchten dat er in Guandong, Zuid-oost-China, een longziekte met onbekende oorzaak rondging, de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) werd er half februari 2003 van op de hoogte gesteld. De ziekte sloeg over naar Hongkong, waar in een hotel meerdere gasten en personeel besmet bleken te zijn; de eerste patiënt daar overleed begin maart 2003. In een celkweek van een patiënte in Hongkong die twee dagen in Guangzhou was geweest werd in twee materialen een coronavirus aangetroffen, met behulp van elektronenmicroscopie bleek dit een coronavirus te zijn. Met PCR-techniek (zie hoofdstuk 4) werd dit bevestigd. Een internationaal WHO-consortium van laboratoria werd ingeschakeld om uitgebreider genoomonderzoek te doen, waarvan op 8 april 2003 in *The Lancet* verslag werd gedaan. Vanuit Nederland werkte de afdeling Virologie van het Erasmus MC te Rotterdam daarin mee, ook de afdeling Virologie van de veterinaire faculteit van de Universiteit van Utrecht werd betrokken bij vervolgstudies. Op 16 april 2003 maakte de WHO bekend dat definitief was vastgesteld dat de nieuwe longontsteking, die de naam SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, veroorzaakt door SARS-CoV-1) kreeg, werd veroorzaakt door een tot dan toe onbekend coronavirus dat behoort tot een groep die onder andere veel in vleermuizen wordt aangetroffen. De civetkat was in dit geval de meest waarschijnlijke tussengastheer voor de overdracht naar de mens.

Een tweede coronavirusepidemie manifesteerde zich in 2012. Het betrof opnieuw patiënten met een longontsteking, nu echter in het Midden-Oosten. Dit MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) kwam ook vanuit het dierenrijk, namelijk via dromedarissen, hoewel oorspronkelijk ook weer vanuit vleermuizen.

De eerste berichten over de huidige pandemie COVID-19 kwamen in de publieke pers in de loop van december 2019. Op 31 december stelden de Chinese autoriteiten de WHO op de hoogte van de eerste patiënt. Binnen enkele dagen werd duidelijk dat er meer patiënten waren en dat er al uitgezocht was welke verwekker was aangetoond: op 9 januari 2020 werd door de Chinese autoriteiten bekendgemaakt dat het een nieuw coronavirus betrof dat voor circa 90 procent overeenkwam met het SARS-coronavirus uit 2003 en daarom de voorlopig officiële naam SARS-CoV-2 kreeg.

Bij alle drie de epidemieën hebben patiënten, net als bij griep door een van de influenzavirussen, klachten op het gebied van de bovenste en ook de lage luchtwegen. De ziekteverschijnselen variëren van een eenvoudige verkoudheid tot ernstige pneumonie met hevige benauwdheid. Bij MERS en SARS zijn het voornamelijk klachten van de lage luchtwegen. Bij SARS-CoV-2 infecties heeft het merendeel van de geïnfecteerde mensen een asymptomatisch tot milde bovenste luchtweginfectie, waarbij transmissie van het virus naar anderen kan plaatsvinden. Er kan ook diarree optreden. Bij ongeveer twintig procent van de geïnfecteerden en vooral bij personen boven de tachtig jaar zijn het ernstige longontstekingen met complicaties die intensive-carebehandeling vergen. De diagnose is bij de lichtere gevallen niet vanuit het klinisch beeld te stellen, omdat er een aantal andere virussen zijn die een griepachtig ziektebeeld kunnen geven. Wel is het zo dat iemand met griepachtige symptomen tijdens een bekende epidemie waarschijnlijk wel een infectie opgelopen heeft met het rondwarende virus; dit heeft te maken met de zogenaamde vooraf-kans: die is op dat moment hoger omdat het virus dat dan circuleert vaker voorkomt.

De besmetting vanuit de vleermuis naar de mens is bij elk van de drie verschillende coronavirussen via een andere tussengastheer gegaan. Bij SARS is dat de civetkat; men neemt aan dat het virus niet meer voorkomt in dit ‘reservoir’. Bij MERS daarentegen circuleert het virus nog steeds onder dromedarissen. Naar de tussengastheer bij COVID-19 wordt nog gezocht, voorlopig denken sommigen aan een schubdier (pangolin; *Manis javanica*). In dit dier is een coronavirus aangetoond dat sterk overeenkomt met het SARS-CoV-2 virus, en ook met een coronavirus dat is aangetroffen in een vleermuissoort in China (*Rhinolophus affinis*) (zie hoofdstuk 11).

Ook bij de verspreiding tussen mensen onderling, de intermenselijke transmissie, zijn er verschillen. Bij SARS was er verspreiding van mens tot mens: voornamelijk als men ernstig ziek was, en niet alleen via de lucht in de vorm van druppeltjesinfectie, maar ook via ontlasting, waarin infectieus virus ook nog enige tijd na genezing kon worden aangetroffen. Met maatregelen die niet anders zijn dan de huidige kon de verspreiding worden te-

gegehouden. Wereldwijd werden naar schatting 8000 personen geïnfecteerd, van wie circa 10 procent overleed. Opmerkelijk was dat 58 procent van de geïnfecteerde personen de infectie nosocomiaal, dat wil zeggen bij de uitoefening van hun werk in de gezondheidszorg, had opgelopen. De persoonlijke bescherming was kennelijk onvoldoende. Bij MERS lag dat anders: het percentage dat overleed aan de infectie was zelfs 34 procent, en 70 procent van de patiënten had bij de uitoefening van hun beroep in de gezondheidszorg de infectie opgelopen. Door de voortdurende circulatie van het virus binnen het dierlijke reservoir blijft er in beperkte mate overdracht naar de mens doorgaan. Voor vaccinatie van dieren lijkt echter weinig interesse te zijn, omdat de dieren zelf niet ernstig ziek worden.

Het grootste verschil tussen de twee voorgaande epidemieën en die met het huidige coronavirus ligt in de snelle verspreiding van SARS-CoV-2 tot een pandemie. Op basis van serologisch onderzoek, waarbij bloed op antistoffen wordt getest, wordt geschat dat per 1 mei 2020 3 procent van de Nederlandse bevolking geïnfecteerd geweest is en op dat moment ruim 5000 personen zijn overleden; dat geeft een geschat overlijdenspercentage van 1 procent. Dit is een onderschatting, het werkelijke percentage zal hoger zijn, en rond de 1,6 procent liggen. Wereldwijd waren er op 1 mei 2020 3.448.057 bevestigde geïnfecteerde personen, van wie er 244.229 waren overleden, volgens een ‘dashboard’ van de Amerikaanse Johns Hopkins University, dat dagelijks de cijfers bijhoudt. Opmerkelijk is dat de sterfte aan de infectie zich vooral voordoet in de leeftijdsgroep boven de tachtig jaar. Belangrijk te weten is ook dat er bij de behandeling op intensive-careafdelingen onverwachte medische complicaties kunnen optreden. Op een of andere wijze raken vooral bij oudere mensen boven de leeftijd van 80 jaar de longblaasjes gevuld met vocht, zodat de uitwisseling van zuurstof uit de ingeademde lucht naar de rode bloedcellen aan de andere kant van dit waterscherm steeds moeilijker wordt. Dit geeft ook een typisch beeld op de CT-scan van de longen, dat echter ook bij andere virale infecties kan voorkomen.

De virologie in Nederland ontwikkelde zich vooral in de tweede helft van de twintigste eeuw tot een verhoudingsgewijs belang-



rijke speler in de wetenschappelijke wereld. De eerste hoofdstukken van dit boek geven een beschrijving van een eeuw medische virologie in brede zin in Nederland. Het begin ervan ligt aan het eind van de negentiende eeuw met het concept ‘virus’ dat Martinus Willem Beijerinck formuleerde op basis van onderzoek naar de oorzaak van een ziekte van de tabakspiant. Na een beschrijving van de aarzelende ontwikkelingen in de eerste helft van de vorige eeuw wordt een uitvoeriger beschrijving gegeven van de opeenvolgende gebeurtenissen daarna. De technische ontwikkelingen hebben steeds een aanzet gegeven tot de groei van de virologie en de toepassingen ervan in de geneeskunde. Een apart hoofdstuk is gewijd aan de Nederlandse bijdragen hieraan. Een belangrijke toepassing van de toegenomen virologische kennis is het gebruik ervan in de preventieve geneeskunde, namelijk virusvaccins en immunisatieprogramma’s. Aandacht is eveneens gegeven aan de Nederlandse virologie in de tropen, die is veranderd tijdens de dekolonisatie na de Tweede Wereldoorlog. Ook is de betekenis van de virologie in het kankeronderzoek belicht, waar in de traditie van volhardend onderzoek ook onverwachte, belangrijke resultaten voor nieuwe onderzoeksgebieden worden gezien. In het laatste hoofdstuk wordt een verdere uitleg gegeven over coronavirussen – feiten en fabels, de rol van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de WHO, knelpunten en instrumenten voor de bestrijding ervan –, en verwachtingen voor de toekomst.



# 1

## OORSPRONG IN HET ONBEKENDE

*Hoe heftig uw kritiek ook is, geachte heer Koch, deze zal zonder succes blijven. Wacht in vertrouwen op de resultaten die de verzwakking van een virus te gelegener tijd biedt om de mensheid te helpen in haar strijd tegen de aanval van de ziekte.*

Louis Pasteur aan Robert Koch (1882)

**D**e geschiedenis van de medische virologie is onlosmakelijk verbonden met laboratoria. Wat de beroemde Franse fysioloog Claude Bernard halverwege de negentiende eeuw verkondigde voor de geneeskunde, is vooral relevant voor de virologie, een deelgebied dat begon met de ontdekkingen in het laboratorium:

Geneeskunde eindigt niet in ziekenhuizen, zoals vaak wordt gedacht, maar begint daar slechts. Bij het verlaten van het ziekenhuis moet een arts naar zijn laboratorium gaan. Daar zal hij met dierproeven proberen verantwoording af te leggen over wat hij bij zijn patiënten heeft waargenomen. Of het nu gaat om de werking van medicijnen of om de oorsprong van dodelijke beschadigingen in organen of weefsels. Dáár zal hij ware medische wetenschap bereiken.

Claude Bernard (1865)

De laboratoriumrevolutie in West-Europa vond plaats in twee golven. De eerste golf, tussen 1820 en 1840, werd gekenmerkt door de opkomst van de fysiologie: het bestuderen van het func-

tioneren van levende organismen. Daarvan werden de theorieën en methoden gekoppeld aan de scheikunde, de natuurkunde en aan het onderzoek van weefsels en cellen (anatomische pathologie). De microscoop bleek een nuttig instrument om onderscheid te maken tussen normale en afwijkende weefsels en cellen. Een tweede golf van laboratoriumgeneeskunde vond plaats tussen 1860 en 1880, toen laboratoria voor anatomie, pathologie (ziekteleer) en fysiologie (onderzoek naar levensprocessen) werden opgericht binnen de medische faculteiten. Het laboratorium werd de dominante ruimte waarin de moderne geneeskunde werd uitgevoerd. Louis Pasteur in Frankrijk en Robert Koch in Duitsland waren tijdens hun leven al legendes. In hun onderzoeksinstituten zou de ‘kiem’-theorie van infectieziekten worden aangetoond. Een van de eerste duidelijke uitspraken over het idee van een *contagium vivum* oftewel *contagium animatum* – dat wil zeggen een levende smetstof – als de oorsprong van infectieziekten, was afkomstig van Kochs leraar Jacob Henle in 1840. Henle vatte de kenmerken van het *contagium animatum*, dat hij verantwoordelijk hield voor het ontstaan en de overdracht van besmettelijke ziekten, als volgt samen:

Het besmettelijke agens [veroorzaker; meervoud agentia] is een stof die in de loop van een ziekte wordt uitgescheiden door het zieke organisme, en die aan gezonde personen wordt doorgegeven. Het agens produceert dezelfde ziekte in het nieuwe slachtoffer. (...) Een ‘atoom’ van pokkengif kan over het hele lichaam uitslag veroorzaken. (...) De symptomen van de ziekte verschijnen niet direct na het binnendringen van het besmettelijke agens, maar na een bepaalde periode, die varieert bij de verschillende besmettingen.

Jacob Henle (1840).

Volgens de Amerikaanse historicus George Rosen was de theorie dat infectieziekten worden veroorzaakt door de groei van ziektekiemen in het lichaam ten tijde van Henle nog nieuw. Veel capabele artsen en anderen in de wetenschappelijke wereld in het midden van de negentiende eeuw konden het maar moeilijk geloven. Louis Pasteur had de alomtegenwoordigheid van bacteriën