

# Virus wordt een precisiegeneeskunde

Wageningse scheikundigen hebben een kunstmatig virus ontworpen en gemaakt. Door de trucs van virussen af te kijken worden medicijnen straks met meer precisie in het lichaam afgeleverd.

**tekst:** Rob Ramaker / **beeld:** Pascal Tieman en Sven Menschel

**V**oedseleiwitten, zijdedraden en gelatine, dat zijn de typen materialen die Renko de Vries normaal onderzoekt. Afgelopen augustus publiceerde de universitair hoofddocent bij Fysische chemie en kolloïdkunde echter een verrassende vondst. Met een team collega-onderzoekers, had hij een simpel virus ontworpen en geassembleerd. Daarmee zette hij een belangrijke stap naar een ambitieuze doelstelling: virussen ontwerpen die in staat zijn om in ons lichaam medicijnen exact daar af te leveren waar ze nodig zijn.

Dat lijkt een vreemde gedachte. Door ziekteverwekkers als HIV en Ebola associëren we virussen immers eerder met ziek worden dan met genezing. Ziekmaakende virus-

**Ambitieuze doelstelling: virussen ontwerpen die in staat zijn om in ons lichaam medicijnen exact daar af te leveren waar ze nodig zijn**

sen gebruiken ons lichaam om zich te vermenigvuldigen en te verspreiden, bijvoorbeeld via ziekteverschijnselen als niezen of diarree. Zelf zijn ze te simpel om deze taken uit te voeren. Een virus is namelijk niet veel meer dan een

stukje erfelijk materiaal – DNA of RNA – dat is verpakt in een jasje van gespecialiseerde eiwitten. Aangezien virussen slechts een handjevol genen bezitten, kapen ze onze cellen – en die van bacteriën, planten en dieren – om zich te verbreiden. Daarbij hebben ze tijdens hun evolutie een uitgebreide trukendoos ontwikkeld om in te breken in onze cellen. Vaak richten ze zich op één soort cel, zo nestelt HIV zich graag in cellen van ons afweersysteem om dit van binnenuit te saboteren.

#### TRUCJE AFKIJKEN

Wetenschappers zijn benieuwd hoe zoiets simpels als een virus zo geraffineerd onze cellen binnendringt. Inzicht in de achterliggende mechanismen kan ons immers helpen om zelf medicijnen af te leveren op de plek van bestemming in ons lichaam, zoals een tumor, de lever of nieren. Nu slikken we geneesmiddelen veelal nog als pillen, die zich in ons lichaam oplossen en verspreiden door de bereikbare lichaamsdelen. Op die manier kun je bepaalde plekken, de hersenen bijvoorbeeld, niet bereiken. Ook kunnen sommige, veelbelovende geneesmiddelen, niet gebruikt worden omdat ze niet oplosbaar zijn. Nog erger is dat medicijnen ook op allerlei plekken komen waar ze onwenselijk zijn en voor ernstige bijwerkingen kunnen zorgen.



Renko de Vries.





De Vries hoopt met zijn onderzoek bij te kunnen dragen aan een oplossing voor die problemen. In het artikel dat hij afgelopen augustus publiceerde in het tijdschrift *Nature Nanotechnology* liet hij zien dat hij inmiddels één trucje van het virus heeft afgekeken. Hij wist een lading, een stukje erfelijk materiaal of DNA, te verpakken in een beschermende mantel van speciaal hiervoor ontworpen eiwitten. De Vries haalde hierbij niet alleen inspiratie uit natuurlijke virussen. Zo gebruikte hij een eiwitstructuur die je ook vindt in de draad van de zijderups. Het jasje dat zo werd gevormd, voorkwam dat de lading vernietigd werd wanneer het virus in een vijandige omgeving kwam. Bovendien bleek het simpele ontwerpvirus zijn lading zelfs al in cellen te kunnen afleveren. Het gepubliceerde basisidee kan hij nu gaan uitbreiden met nieuw ontworpen functies, zoals een module die de bestemming van het virus in het lichaam bepaalt.

#### GENTHERAPIE

Met zijn nieuwe bezorgmethode opent De Vries mogelijk ook de deur voor nieuwe soorten geneesmiddelen. Zo wordt er elders geëxperimenteerd met genterapie. Bij deze behandeling worden fouten in ons eigen erfelijk materiaal opgevangen of verbeterd. Wereldwijd bestaan duizenden ziektes waarvan de oorzaak is dat de patiënt van een gen alleen twee kapotte versies heeft geërfd van zijn of haar ouders. Het inbrengen van een gen biedt deze patiënten voor het eerst perspectief op genezing. Pro-

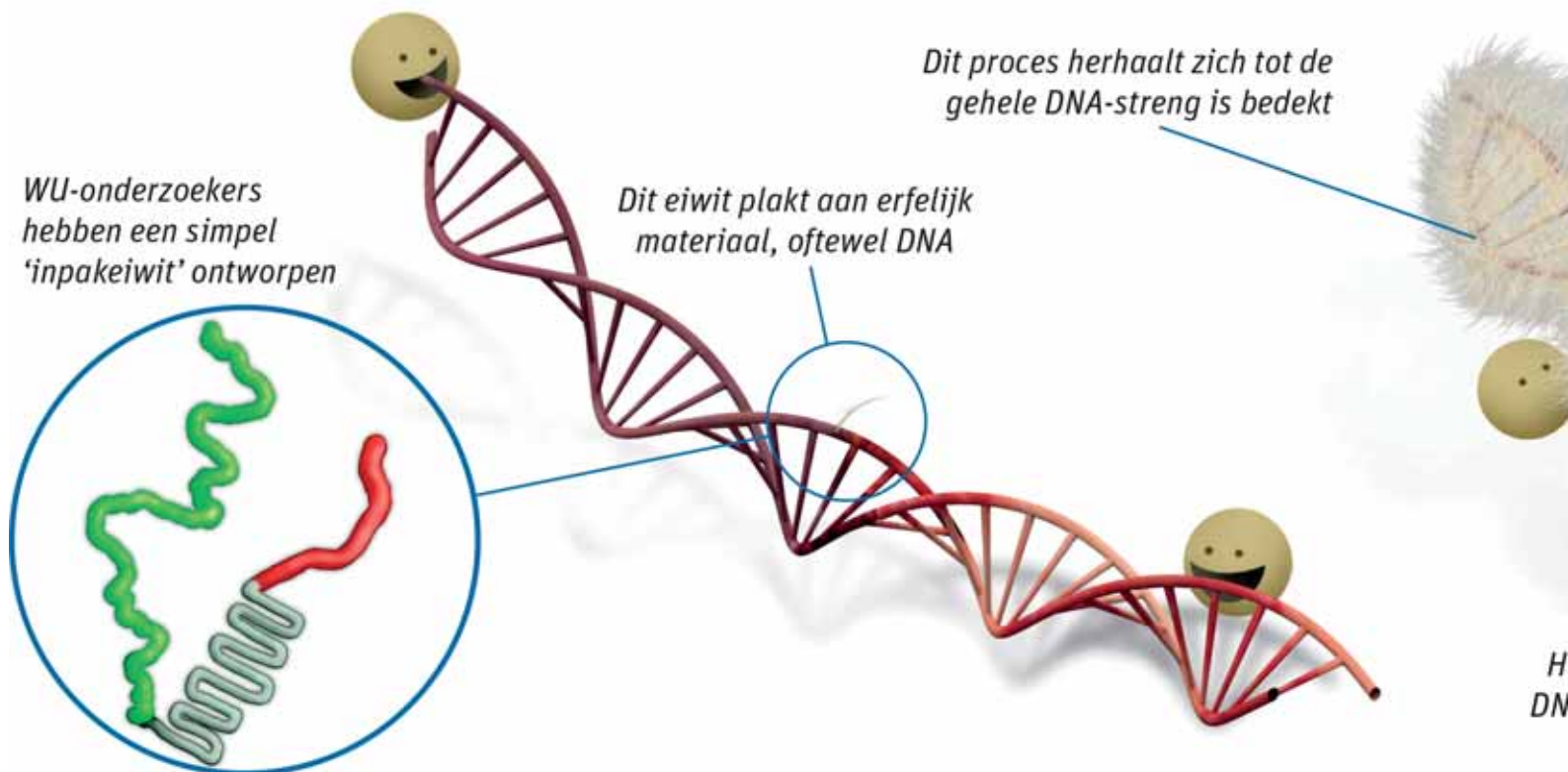
bleem is dat een vreemd gen door het lichaam als vijand wordt gezien waarna het wordt vernietigd. Een 'virusjasje' zou kunnen helpen om een 'reparatiegen' veilig op de plaats van bestemming te brengen.

Op dezelfde manier kan een ontwerpvirus ook helpen bij genterapie die gericht is op kankerbestrijding. In tumorcellen is het erfelijk materiaal vaak enorm beschadigd. Genen die de groei van cellen afremmen werken dan bijvoorbeeld niet meer. Of het gen dat beschadigde cellen dwingt om 'zelfmoord' te plegen. Een virus kan een nieuw, werkend 'zelfmoordgen' inbrengen zodat de tumorcel zichzelf opruimt.

Op dit moment worden bij genterapie voornamelijk virussen uit de natuur gebruikt. Deze zijn daar echter niet voor geëvolueerd en zorgden in het verleden voor een aantal incidenten, waarbij patiënten overleden of leukemie opliepen. Sindsdien wordt er nog strikter gelet op veiligheid. Het bouwen van kunstmatige virussen kan hierbij voordeel bieden, zegt De Vries: 'De kracht van de benadering om virussen *from scratch* te bouwen, is om meer begrip en controle te hebben. Bij het knutselen aan natuurlijke virussen snap je vaak niet helemaal wat je aan het doen bent.'

Een ander voordeel is dat het lichaam deze ontworpen virussen nog nooit heeft gezien. Het afweersysteem herkent ze dus niet, terwijl veel natuurlijke virussen meteen worden opgeruimd voordat ze hun kostbare lading kunnen afleveren. Bovendien kunnen natuurlijke virussen

## HOE ZET JE EEN KUNSTMATIG VIRUS IN ELKAAR?



slechts een beperkte lading afleveren, waar die beperkingen mogelijk niet gelden voor een kunstmatige variant.

#### ANAFALYSTISCHE SHOCK

Momenteel kan het ontwerp van De Vries slechts één truc, maar voor een volwaardig medicijntransport moeten er nog meer functies ontworpen worden. Zo moet het virus zijn doelwit – hersen-, tumor- of niercellen bijvoorbeeld – herkennen. Dit kan door de ‘eiwitmantel’ aan te passen zodat het virus zelf herkent waar hij moet zijn. Ook zijn er sleuteleiwitten te gebruiken die slechts passen op het slot dat je alleen bij één soort cel vindt. De Vries kan hierbij ook de hulp van de natuur inroepen en de virussen in zijn lab gecontroleerd laten evolueren. Hierbij worden er telkens kleine, willekeurige veranderingen aangebracht in het virus, waarna wordt geselecteerd welke versies het beste hun taak uitvoeren.

Maar niet alleen bij natuurlijke virussen moet je voorzichtig zijn. Ook bij het ontwerpen van kunstmatige virussen zijn er veiligheidsvragen. Zo kunnen nieuwe structuren giftig zijn voor het lichaam. Hierop moet bij elke stap gecontroleerd worden. Ook het afweersysteem mag niet reageren op de virussen. In het gunstigste geval zorgt zo iets voor een lichte allergische reactie, maar soms kan de patiënt een anafylactische shock ervaren. Een trial in Engeland zorgde enkele jaren geleden onverwachts voor orgaanfalen.

Kunstmatige virussen hebben nog genoeg horden te

## DE PRIJS VAN LEVEN

Hightech gezondheidszorg heeft een prijskaartje. In Nederland ontstond het afgelopen jaar voorzichtig de discussie over de vraag hoeveel een extra levensjaar mag kosten. Innovatieve manieren om medicijnen in het lichaam te bezorgen, waaronder genetherapie, gaan deze discussie mogelijk verder op

scherp zetten. Ze zijn vaak complex, sterk op een ziekte toegesneden en daardoor erg duur. Zo is Glybera, de eerste gentherapie die is goedgekeurd in Europa, meteen het duurste medicijn ter wereld. Een behandeling voor één persoon kost ruim een miljoen euro. De kosten zijn hierbij extra

hoog omdat slechts een tot twee op de miljoen mensen lijdt aan een tekort aan lipoproteïne lipase. De ziekte waar het medicijn tegen is bestemd. Zeldzame ziektes die continu behandeling nodig hebben, zoals de ziekte van Pompe en Fabry, zijn over langere tijd wel duurder.

nemen. Toch is De Vries optimistisch over de mogelijkheden en stoomt hij door met zijn onderzoek nu hij nog een voorsprong heeft op de concurrentie. De eerste farmaceut heeft zich inmiddels gemeld voor een eventuele samenwerking. Hij is er van overtuigd dat hij een solide idee in handen heeft met het van de grond toe opbouwen van nieuwe virussen: ‘Dit is het eerst project dat ik ooit gehad heb waar we letterlijk hebben gedaan wat in het projectvoorstel stond,’ zegt De Vries. ‘Het werkte gewoon, zonder noemenswaardige aanpassingen. Dat heb ik nog nooit meegemaakt.’ 

*Onderzoekers kunnen nog functies toevoegen zodat het virus zich kan vermenigvuldigen of zoeken naar een doelwit in ons lichaam*

*het eiwitjasje beschermt het DNA in vijandige omgevingen zoals ons lichaam*