



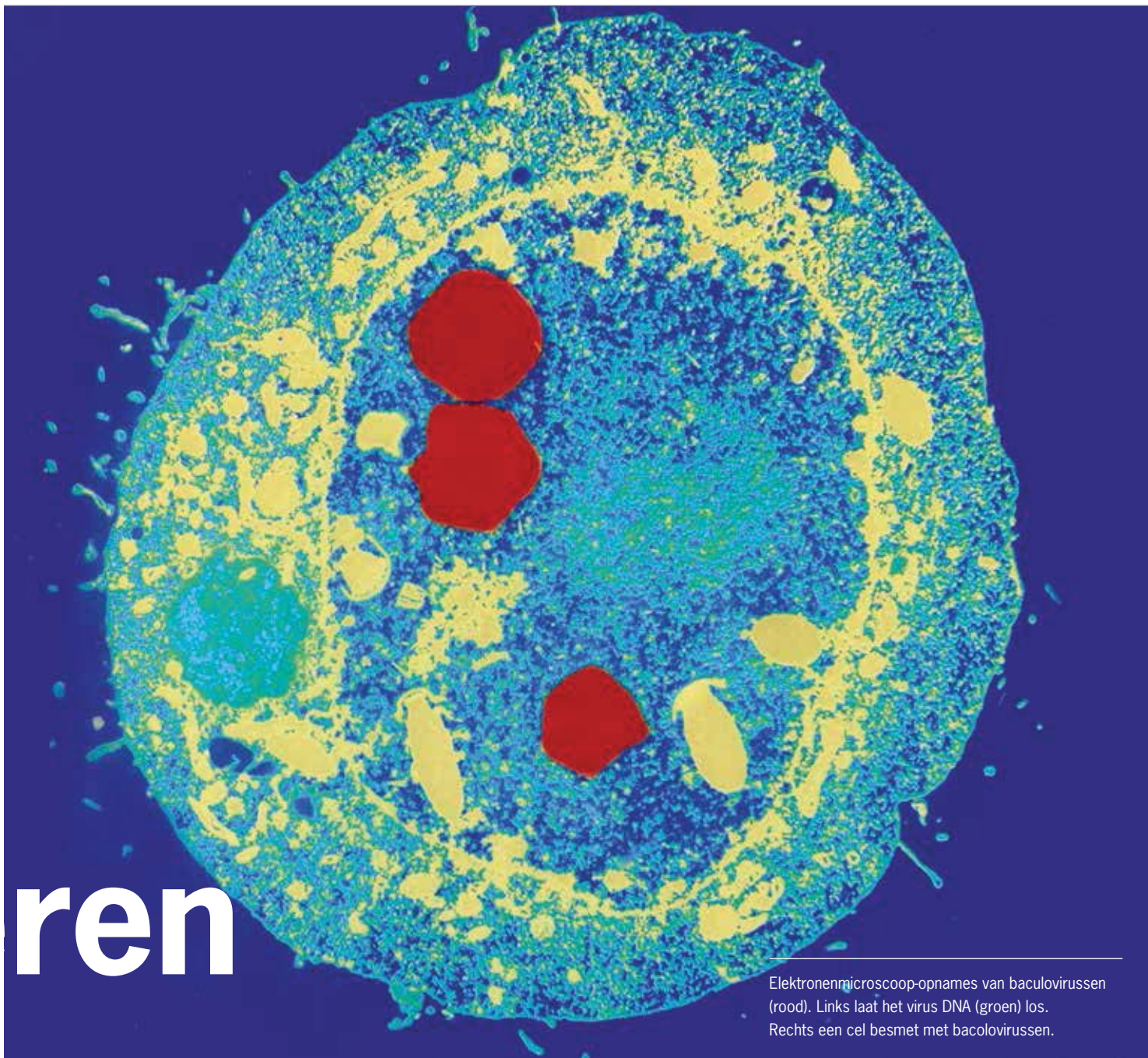
Virussen dresse

Virussen zijn geraffineerde ziekmakers. Maar met vernuftige trucjes weten virologen ze voor hun eigen karretje te spannen. Bijvoorbeeld om plaaginsecten te bestrijden of vaccins te maken tegen baarmoederhalskanker en chikungunya.

TEKST EVELINE THOENES FOTO'S ANP ILLUSTRATIE ERIK CRINS

Een willekeurige dag uit het leven van een baculovirus. Na dagen op een blad te hebben gezeten, is het virus opgegeten door een nietsvermoedende rups. Binnen in de rupsdarm is zijn beschermende capsule uiteengevallen en nu is het virus bezig een van de darmcellen binnen te dringen. Eenmaal in de cel, baant het zich een weg naar de celkern. Daar moet het zijn om zichzelf te laten vermeerderen. Het virus is zelf niet veel meer dan wat

ren



Elektronenmicroscopie-opnames van baculovirussen (rood). Links laat het virus DNA (groen) los. Rechts een cel besmet met baculovirussen.

erfelijk materiaal in een omhulsel: een klein pakketje DNA in een zakje van eiwitten, enkel in staat om zich voort te planten door gebruik te maken van de levende fabriekjes in de cellen van planten of dieren. Baculovirussen gebruiken voornamelijk rupsen. Als het virus zijn DNA in de celkern van een rupsencel brengt, beginnen enzymen van de rups daar vanzelf dat DNA 'af te lezen' en de bijbehorende viruseiwitten te maken. Op deze manier laat het virus de

rups meer virusdeeltjes maken, die daarna andere lichaamscellen binnendringen om dit proces te herhalen.

WIE IS ER HET SLINKST?

Virussen zijn geraffineerd, maar virusonderzoekers zijn dat ook. In het laboratorium van de leerstoelgroep Virologie in Wageningen zijn het juist de baculovirussen die voor het karretje van de onderzoekers worden gespannen. 'Biologen hebben in de

afgelopen decennia toepassingen bedacht waarbij deze baculovirussen op nuttige manieren kunnen worden ingezet', vertelt Monique van Oers, sinds 2013 hoogleraar Virologie aan Wageningen UR. 'Omdat alle virussen van de baculovirus-familie alleen bepaalde insecten infecteren en andere organismen met rust laten, zijn ze perfect in te zetten als biologisch bestrijdingsmiddel tegen insectenplagen. Dat gebeurt al vanaf de jaren veertig, bijvoorbeeld bij de bestrij-

>

BACULOVIRUS BEÏNVLOEDT GEDRAG RUPS

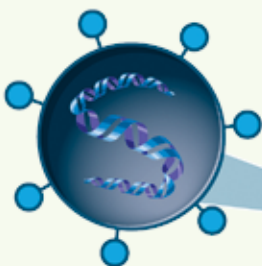
Virussen zijn niet meer dan pakketjes van DNA in een omhulsel van eiwit. Ze zijn voor hun voortbestaan afhankelijk van hun gastheer. Het baculovirus laat zichzelf vermenigvuldigen door de celkern van een rups. Maar hij beïnvloedt ook het gedrag van de rups, met een gunstig effect voor zijn eigen vermenigvuldiging.

5) Uiteindelijk sterft de rups en valt uiteen. Het virus verspreidt zich. Doordat de rups omhoog is gekropen wordt meer onderliggend blad besmet.

3) Als het virus zijn DNA eenmaal in de celkern van de rupsencel heeft gebracht, wordt het virus gekopieerd.

2) Binnen in de rupsendarm valt de beschermende capsule van het virus uiteen en het virus dringt de darmcellen binnen.

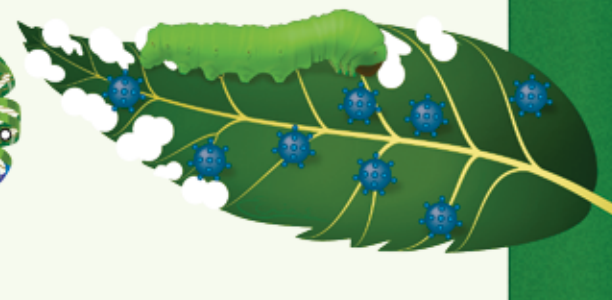
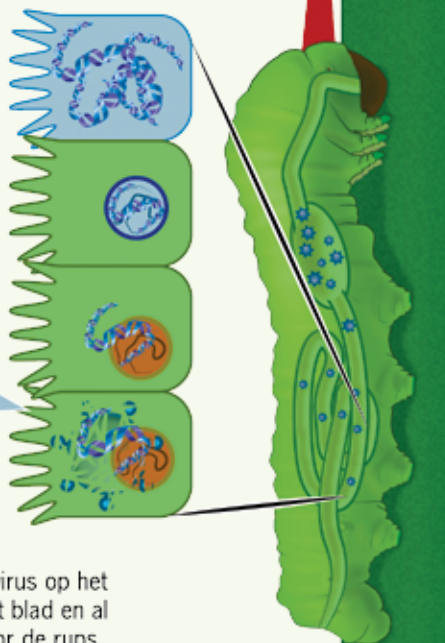
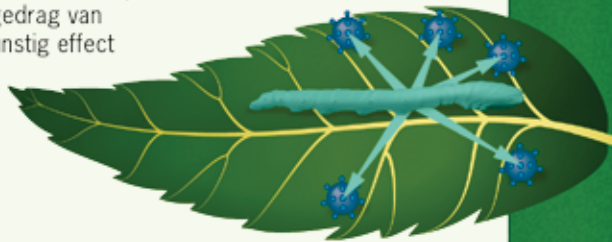
4) Het virus beïnvloedt het gedrag van zijn gastheer: de rups gaat sneller kruipen, en kruipt omhoog.



Baculovirus
DNA met
eiwitomhulsel



1) Het baculovirus op het blad wordt met blad en al opgegeten door de rups.

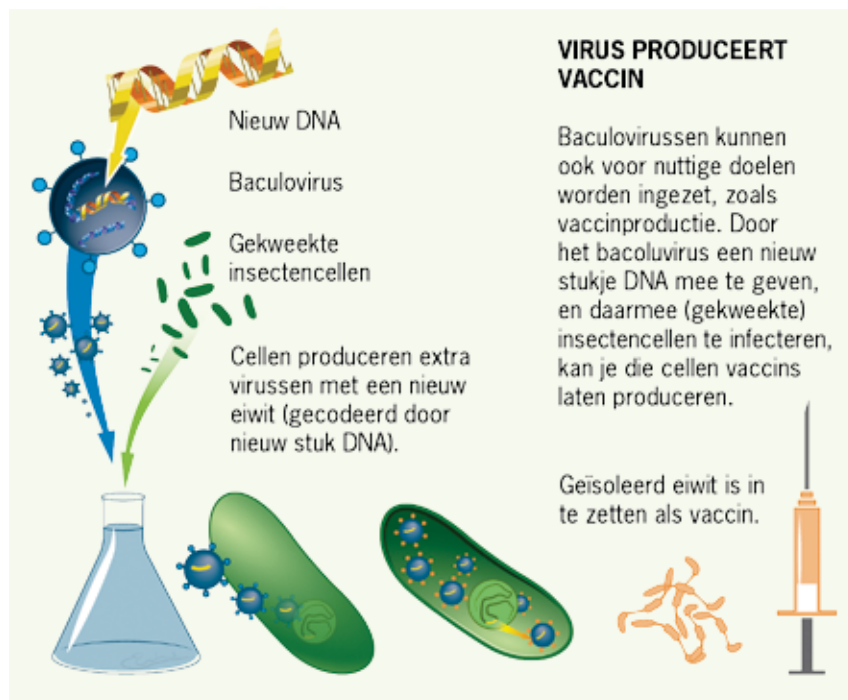


ding van rupsenvraat in appels, katoen en suikerriet.'

In de jaren tachtig ontdekten onderzoekers een manier om deze virussen ook te gebruiken bij het manipuleren van insectencelkweken. 'Door het virus een nieuw stukje DNA mee te geven en daarmee vervolgens de kunstmatig gekweekte insectencellen te infecteren, kan je die cellen naar wens eiwitten laten produceren die te gebruiken zijn als vaccin', vertelt Van Oers. Deze methode biedt volgens haar grote voordelen ten opzichte van de gangbare productiemethoden met genetisch gemanipuleerde bacteriën. Bacteriën zijn maar eenvoudige cellen die lang niet alle soorten eiwitten kunnen maken. 'Cellen van insecten lijken daarbij vergeleken veel meer op die van de mens en kunnen dat daarom veel beter', aldus Van Oers. 'Als je ze maar het juiste stukje DNA voorschotelt. En dat voorschotelen kunnen die virussen weer heel goed. Omdat baculovirussen onschadelijk zijn voor mensen, is dit een ideaal en zeer veilig productiesysteem voor medicijnen.'

SINT MAARTEN

Er zijn twee humane vaccins op de markt die met gemanipuleerde baculovirussen in insectencellen worden geproduceerd: een vaccin tegen baarmoederhalskanker en een griepvaccin. 'Nu de eerste producten voor humane toepassing er zijn, waarvan dus bewezen is dat ze goed en veilig werken, is de verwachting dat er meer zullen komen.' In Wageningen wordt nu gewerkt aan een vaccin tegen het chikungunyavirus. Dat is een nare tropische ziekte met koorts en gewrichtspijnen, die van mens op mens wordt overgebracht door muggen. Het virus komt oorspronkelijk vooral voor in Afrika en Azië, maar is momenteel een groot probleem in het Caribisch gebied, onder andere op Sint Maarten. 'In die zin is het dus al op Nederlands grondgebied. Ons prototype vaccin is al met succes in muizen getest en wordt momenteel in apen beproefd', vertelt Van Oers. 'Als dat ook succesvol verloopt, hopen we het samen met een farmaceutisch bedrijf verder te kunnen ontwikkelen.'



‘Baculovirussen zijn een ideaal productiesysteem voor vaccins’

ook de resistentiemechanismen van planten tegen plantenvirussen, wat van groot belang is voor de teelten’, vertelt Van Oers.

Verder is haar groep bezig een vaccin te ontwikkelen tegen een virusziekte in zalm. ‘Omdat er steeds meer vis gekweekt wordt, kun je erop wachten dat er allerlei virusuitbraken komen. Die vissen leven dicht op elkaar, soms onder flinke stress. Dan springt een virus zo over. Je ziet trouwens heel vaak dat virussen pas een echt probleem vormen als er veel individuen van dezelfde soort ineens dicht bij elkaar gaan leven. Veel plantenvirussen bijvoorbeeld zijn heel duidelijk pas geëvolueerd toen mensen begonnen landbouw te bedrijven waardoor er ineens veel dezelfde planten dicht op elkaar groeiden.’

Van Oers denkt dat de verschillende onderzoekslijnen kunnen profiteren van hun onderlinge dwarsverbanden. ‘We kunnen heel veel van elkaar leren. Vaak spelen insecten een rol bij door ons onderzochte virussen, en de manieren waarop die zich verdedigen is dus voor ons allemaal interessant. Het grappige is dat we in feite steeds meer de randgebieden van de virologie opzoeken, juist omdat we veel met de virus-gastheer en virus-vector interacties bezig zijn. Een van de dingen waar we nu veel aandacht aan schenken, is wat bepaalt of Nederlandse muggensoorten in staat zijn van oorsprong tropische virussen zoals West Nile virus en chikungunya over te brengen. Dat is belangrijk om in te schatten hoe groot het risico is dat deze virussen hier problemen gaan geven.’ ■

wageningenur.nl/virussen

Vanwege de uitgebreide toepassingen van baculovirussen willen onderzoekers over de hele wereld zoveel mogelijk over ze te weten komen. In Wageningen is er steeds meer aandacht voor het baculovirus in de natuurlijke situatie en voor zijn interactie met de gastheren die het infecteert. Het virus kent namelijk niet alleen een truc om zich zelf te laten vermenigvuldigen maar het beïnvloedt ook het gedrag van zijn gastheer. Het virus weet de rups zover te krijgen dat hij sneller gaat kruipen én dat hij omhoog gaat klimmen. Uiteindelijk, ver weg van het oorspronkelijke blaadje waarop het virusdeeltje uit het lichaam van de vorige dode rups naar buiten is gekomen, sterft de rups aan de infectie en komt het virus terecht in een nieuwe omgeving met nog gezonde rupsen wiens cellen hij kan gebruiken om zich voort te planten.

‘Door het verder en hoger kruipen van de zieke rupsen, wordt meer onderliggend blad met virusdeeltjes besmet als de rupsenkadavers uiteenvallen. Bovenin de bomen worden de rupsen ook makkelijker door vogels opgepikt en zo wordt de verspreiding van het virus nog verder bevorderd’, legt Van Oers uit. ‘Dat is uiteraard gunstig voor het virus. Wij hebben in 2014 laten zien dat

het rennen en klimmen door twee verschillende genen wordt veroorzaakt. Bij klimmen is ook licht een cruciale factor.’

Om het loopgedrag te bestuderen heeft het lab een rupsarena met camera’s erboven om de rupsen goed te kunnen volgen. ‘We weten nog niet precies hoe deze virussen het loopgedrag beïnvloeden: of ze iets in de hersenen doen of indirect invloed uitoefenen, via hormonen bijvoorbeeld. We willen nu gaan kijken hoe de genexpressie en eiwitprofielen in de rups veranderen. Dat doen we door rupsen te vergelijken die geïnfecteerd zijn met een regulier baculovirus of met een baculovirus waaruit het gen is verwijderd dat de hyperactiviteit veroorzaakt.’

MEELIFTEN

Naast het insectenvirusonderzoek zijn er nog twee andere onderzoeksrichtingen bij de Wageningse Virologie-leerstoelgroep. Ook daar draait het om de interacties van virussen met ofwel de gastheren die ze infecteren of met hun zogeheten vectoren: dieren, meestal insecten, waarmee virussen kunnen meeliften. ‘Zo kijken we naar arbovirussen, waaronder chikungunya, die door muggen worden verspreid en die mensen of vee ziek kunnen maken. En we onderzoeken