



Welke rol spelen de verspreiding

Hoe makkelijk springt het coronavirus over van nerts en andere dieren naar mensen? Onderzoekers zijn hard op zoek naar kennis over het functioneren van het virus. Een deel van het antwoord ligt in de zogeheten ACE-receptor. 'We vermoeden dat die receptor bij nertsen sterk lijkt op die van mensen.'

TEKST NIENKE BEINTEMA FOTO VIDIPHOTO / ANP INFOGRAPHIC STEFFIE PADMOS

dieren bij van corona?



Stapels dode dieren op betonnen vloeren, mensen in beschermende kleding die de dieren in grote containers scheppen. De beelden doen denken aan de uitbraken van vogelgriep, varkenspest, Q-koorts en mond-en-klauwzeer, die nog in ons collectieve geheugen zitten. Deze keer zijn het nertsen die worden geruimd. Sinds april gebeurde dit al op meer dan de helft van alle nertsenfokkerijen. De dieren blijken het coronavirus SARS-CoV-2 te kunnen verspreiden. Naar elkaar én naar mensen. Ze vormen dus een risico voor de volksgezondheid. ‘We wisten al wel dat marterachtigen ontvankelijk zijn voor het virus’, vertelt Wim van der Poel, onderzoeksleider Emerging and Zoonotic Viruses bij Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) en bijzonder hoogleraar in Wageningen. ‘Toen het virus opdook op een nertsenfokkerij, zijn we dus meteen in actie gekomen.’

Wageningen overlegde via een teleconferentie met partnerinstituten en het Ministerie van LNV. ‘We waren het erover eens dat er grootschalig onderzoek nodig was. Om hoeveel dieren gaat het, hoe ontvankelijk zijn zij voor het virus, en hoe makkelijk kunnen zij het doorgeven aan elkaar en aan mensen?’

VIRUS MUTEERT

Wageningen doet nu met een aantal partners surveillance-onderzoek bij nertsen-

‘We weten dat het virus zich niet hoofdzakelijk via aerosolen verspreidt’

bedrijven en onderzoekt het virus-RNA. ‘De RNA-volgorde van het virus vertoont kleine variaties’, vertelt Van der Poel, ‘doordat het virus steeds muteert. Daardoor kunnen we verwantschappen zien tussen de verschillende virusstammen die circuleren. Zo konden we zien dat een werknemer van een nertsenbedrijf besmet was met de coronavariant die ook was vastgesteld bij de nertsen op dat bedrijf. Een variant die we verder in de bevolking nog niet hadden gezien.’ Inmiddels zijn meerdere medewerkers van nertsenbedrijven direct of indirect besmet geraakt met een nertsenvariant. Tegelijkertijd zagen de onderzoekers die coronavariant niet bij mensen in de omgeving van de besmette bedrijven. De nertsenvariant leek zich dus vooralsnog niet verder verspreid te hebben. Maar om te voorkomen dat dit in de toekomst toch gebeurt, kondigde het Ministerie een versnelde afbouw van de sector af. Alle nertsenbedrijven zouden

toch al moeten stoppen voor 2024, vanwege de maatschappelijke bezwaren tegen de bontfokkerij. Dat moment is nu naar voren gehaald, naar voorjaar 2021. Besmette bedrijven worden meteen geruimd; voor de overige komt er een stoppersregeling met financiële compensatie.

GEVAARLIJK OF NIET

‘Wij onderzoeken nu of die nertsenvarianten wat betreft hun erfelijke bouwstenen en biologische eigenschappen verschillen van de varianten die we tot nu toe bij mensen hebben vastgesteld, vertelt Van der Poel. ‘Op basis van de erfelijke bouwstenen onderscheiden we vijf clusters van virusvarianten op de nertsenbedrijven. Wat maakt nu dat deze varianten zich op sommige bedrijven heel snel onder nertsen verspreiden, maar bij hen toch niet veel ziekteverschijnselen veroorzaken? En hoe gevaarlijk zijn ze voor de bevolking ten opzichte van de andere varianten? Hoe makkelijk gaan ze de cellen van de gastheer in, gaan ze makkelijk over van het ene op het andere individu?’ Kennis daarover kan helpen bij het bedenken van zinvolle maatregelen om verspreiding van het virus te beperken en bij het ontwikkelen van effectieve vaccins en medicijnen. Onderzoekers weten nog relatief weinig over hoe het coronavirus biologisch functioneert. Wel is bekend dat receptoren aan de buitenkant van cellen een rol spelen bij de ontvankelijkheid voor het virus. Een receptor is een eiwit met een specifieke vorm waar een specifiek virus op kan aanhaken, als een sleutel in een slot. Een virus heeft zo’n receptor nodig om de gastheercel binnen te komen. ‘Onderzoek heeft al laten zien dat de zogeheten ACE-receptor belangrijk is >

OORSPRONG SARS-COV-2 ONZEKER

Het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 dook voor het eerst op in China. Daar zou het vanuit een wild dier – mogelijk een hoefijzervleermuis – zijn overgesprongen naar een mens, wellicht via een tussengastheer waarin het virus zich kon ontwikkelen tot een voor mensen besmettelijke variant. Aanvankelijk wezen alle vingers naar de markt van de stad Wuhan, waar een scala aan levende wilde dieren wordt verhandeld onder weinig hygiënische omstandigheden. Maar experts vinden die conclusie voorbarig: een directe, oorzakelijke link tussen de markt en het virus is nog steeds niet gevonden. Het nieuwe coronavirus is nooit aangetoond bij een dier dat op de markt te koop was. De markt zou enkel hebben gediend als *superspreader event*: een bijeenkomst met veel mensen bij elkaar waar het virus wild om zich heen slaat. Bij de SARS-uitbraak van 2003 is die directe link met een ‘natte markt’ wel aangetoond, maar pas in 2018 – na 15 jaar.

WELKE DIEREN KUNNEN CORONA VERSPREIDEN?

Uit diverse landen komen signalen dat het coronavirus SARS-CoV-2 ook dieren kan infecteren. Wetenschappers onderzoeken wereldwijd welke dieren het coronavirus zouden kunnen verspreiden.

Vleermuizen

Bij hoefijzervleermuizen komen coronavirussen veelvuldig voor. Wetenschappers troffen bij hen een coronavirus aan met een zeer grote overeenkomst met SARS-CoV-2. Bij andere vleermuissoorten is het virus nog niet aangetoond. Wageningen is wel betrokken bij onderzoek naar uitwerpselen van Nederlandse vleermuizen.

Marterachtigen (waaronder nertsen)

Uit Chinese modelstudies blijkt dat het patroon van virusverspreiding onder marters en vleermuizen sterk overeenkomt met het patroon van SARS-CoV-2. De besmettingen op Nederlandse nertsenfokkerijen bevestigen dat beeld. Nertsen zijn zeer gevoelig voor het nieuwe coronavirus. Wilde marterachtigen zoals steenmarter en bunzing, scharrelen regelmatig rond op boerenerven, en kunnen op nertsenfarms het virus oppikken.

Wasbeerhonden

Wasbeerhonden worden in China veel gehouden voor hun bont. Aangetoond is dat zij geïnfecteerd kunnen worden met SARS-CoV-2 en het virus kunnen verspreiden. Infecties zijn echter nog niet gerapporteerd.

Gordeldieren

Een op SARS-CoV-2 gelijkende virusvariant komt voor bij gordeldieren, die regelmatig zouden liggen op de markt van Wuhan. De coronavariant die in de eerste Chinese patiënten opdook, is bij gordeldieren echter nooit gevonden.

Katachtigen

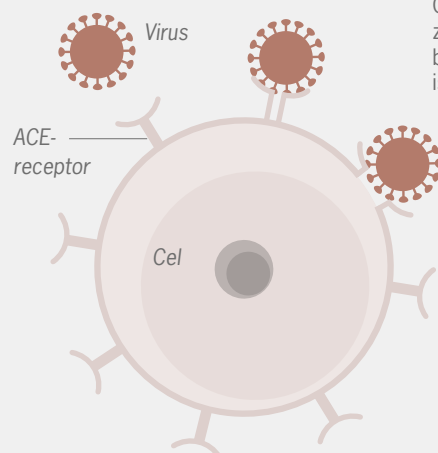
Bij huiskatten, verwilderde katten en tijgers in een dierentuin is aangetoond dat zij besmet kunnen raken met het coronavirus. Wetenschappers onderzoeken de manier waarop de overdracht verloopt.

Knaagdieren

De enige knaagdieren waarvan we weten dat ze besmet kunnen worden - en zelf ook ziek worden - zijn hamsters. Of andere knaagdieren het coronavirus verspreiden, bijvoorbeeld tussen nertsenfarms, wordt onderzocht.



DE ROL VAN DE ACE-RECEPTOR



Onderzoek heeft laten zien dat de zogeheten ACE-receptor aan de buitenkant van de celwand belangrijk is voor besmetting met SARS-CoV-2.

Als het virus de receptor ontmoet, verandert het celmembran zo dat het virus erdoorheen kan.

Het vermoeden bestaat de ACE-receptor van nertsen lijkt op die van mensen. Varkens hebben overigens een vergelijkbare ACE-receptor, maar zijn toch niet ontvankelijk voor het virus.

voor besmetting met het nieuwe coronavirus', vertelt Van der Poel. Als die twee elkaar ontmoeten, verandert het celmembraan zodanig dat het virus erdoorheen kan. 'We vermoeden dat de ACE-receptor van nertsens sterk lijkt op die van mensen', zegt Van der Poel. WUR onderzoekt dit nu binnen een ander nieuw project – COVID-19 bij dieren – dat het Netherlands Centre for One Health (NCOH) is gestart.

HOESTENDE TIJGERS

Duidelijk is al dat varkens een vergelijkbare ACE-receptor hebben, maar toch niet ontvankelijk zijn voor het virus. Apen worden er wel door geïnfecteerd, maar vertonen – in tegenstelling tot nertsens – geen ziekteverschijnselen, terwijl ze wel het virus kunnen verspreiden. Katten en in mindere mate honden lijken er ook niet heel ziek van te worden. Maar de besmette tijgers van de dierentuin van New York hadden wel een droge hoest en een verminderde eetlust. 'We zien nog geen duidelijke lijnen in welke dieren wel en niet ziek worden, en welke dieren allemaal een rol kunnen spelen bij de verspreiding van het virus', zegt Van der Poel. 'Dat maakt het nog lastig om efficiënt dierproeven te doen. De enige dieren waarvan we zeker weten dat ze echt ziek worden van het virus, zijn hamsters. Dat biedt mogelijkheden voor studies ten behoeve van vaccinontwikkeling.'

Van der Poel doelt niet alleen op fundamenteel onderzoek naar de werkingsmechanismen van het virus, maar ook op proeven met kandidaatvaccins die worden ontwikkeld in Nederland en in het buitenland. 'We proberen natuurlijk zo min mogelijk proefdieronderzoek te doen, maar kandidaatvaccins worden nog steeds eerst bij dieren getest. Daar kom je niet onderuit. En als je het dan doet, dan moet je zorgen dat het zo gericht en efficiënt mogelijk gebeurt.'

Dit onderzoek gebeurt in Wageningen in opdracht van de Coalition of Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), een internationale organisatie die belangrijke nieuwe vaccins zo snel mogelijk naar de markt wil brengen. CEPI wordt financieel gesteund



Straatkat in Indonesië wordt gevoed.

‘Overdracht tussen katten is waarschijnlijk net zo effectief als bij mensen’

door veel internationale overheden. Hoe ver dat onderzoek precies is, en om welke kandidaatvaccins het gaat, mag Van der Poel nog niet zeggen. 'Maar er zijn er zeker twee, drie die veelbelovende resultaten geven.'

TRANSMISSIE MODELLEREN

Mart de Jong, hoogleraar kwantitatieve veterinaire epidemiologie in Wageningen, modelleert en kwantificeert met zijn collega's de overdracht van infectieziekten tussen verschillende dieren. 'We zijn op zoek naar de factoren die die transmissie beïnvloeden', vertelt hij. 'We bestuderen de onderliggende mechanismen van overdracht met een combinatie van wiskundige modellen, observaties en experimenten. Als we die mechanismen beter begrijpen, kunnen we beter voorspel-

len, meten en extrapoleren wat het effect is van maatregelen die de verspreiding van het virus moeten voorkomen.'

De groep deed al veel ervaring op tijdens de eerdere nationale crises rond vogelgriep en varkenspest. 'Door vergelijkingen met andere ziekten weten we dat SARS-CoV-2 zich niet hoofdzakelijk via aerosolen verspreidt. Als dat wel zo was, dan zou de reproductiefactor (R-waarde) veel hoger zijn. Ik vermoed dat verspreiding bij nertsensfokkerijen voornamelijk plaatsvindt via neusslijm of stofdeeltjes uit de kooien.'

De rode draad in het verhaal van De Jong is dat details nog niet duidelijk zijn. Er is bijvoorbeeld nog steeds niet goed bekend hoe lang het virus infectieus kan blijven onder verschillende omstandigheden. Proeven met

kooien waarin een tijdlang besmette dieren hebben gezeten, kunnen daar meer licht op werpen.

HONDEN EN KATTEN

Het feit dat huisdieren besmet kunnen raken, betekent dat ze ook een rol kunnen spelen in de verspreiding van het virus. Tot nu toe zijn daar nog geen aanwijzingen voor, maar onderzoekers zijn er erg alert op. Met modellering en data-analyse helpt de groep van De Jong onder meer bij een grootschalig onderzoek naar de besmetting onder honden en katten van coronapatiënten. In Italië is dergelijk onderzoek al gedaan. Daar bleek zo'n 3 tot 4 procent van de honden en katten antilichamen tegen het coronavirus bij zich te dragen. Al met al krijgen mensen die besmet zijn met het coronavirus het advies hun huisdier niet te knuffelen. Zeker als het gaat om een dier dat buiten vrij rondloopt en het virus dus verder zou kunnen verspreiden. De Jong en zijn collega's modelleren dus ook de rol van katten in de verspreiding van het virus. De modellen combineren ze met experimenten en observaties bij huishoudens met corona, in samenwerking met de Universiteit Utrecht. 'Transmissie tussen katten is waarschijnlijk net zo effectief als tussen mensen, maar zij worden er niet ziek van', vertelt de hoogleraar. 'De vraag is dus of zij het net zo makkelijk weer aan een mens overgeven. Dat weten we nog niet.

We onderzoeken nog of je een kat epidemiologisch kunt beschouwen als een extra huisgenoot, die zijn eigen sociale netwerk buiten de deur heeft. Behalve dat die kat natuurlijk niet op vakantie gaat naar het buitenland.' Ook data van verwilderde katten worden meegenomen in het onderzoek. Die worden verzameld door teams die toch al actief zijn in het landelijk gebied om deze katten te vangen en te steriliseren. 'Zij doen dat nu extra intensief rond nertsenbedrijven', vertelt De Jong, om te helpen voorkomen dat het virus zich verspreidt. En om data te verzamelen. Tot nu toe lijkt de besmetting onder verwilderde katten mee te vallen, maar er waren er wel een paar bij.'

VIRESERVOIR

De Jong volgt de vaccinontwikkeling op de voet. 'Veel zal afhangen van welk vaccin uiteindelijk de race wint', zegt hij. 'Voorkomt het alleen dat je ziek wordt, of ook dat je wordt besmet? Daar zit een verschil tussen. Als een vaccin niet voorkomt dat je wordt besmet, blijft het virus zich vermenigvuldigen en verspreiden. En dan blijft er dus een reservoir van het virus aanwezig. Dat maakt ons veel kwetsbaarder.'

Ook Wim van der Poel denkt na over een reservoir van het virus dat aanwezig kan blijven zodra er een werkend vaccin is. 'Onder mensen, maar ook in de natuur', zegt hij. 'Onder katten, marters, vlee-

muizen... de waarheid is dat we gewoon nog niet weten in hoeverre zich daar een reservoir kan ontwikkelen.'

Het gevaar is dat daarin nieuwe varianten kunnen ontstaan die gevaarlijker zijn, of die gemakkelijker overspringen tussen verschillende diersoorten en tussen mensen onderling. Bij griepvirussen is dat verschijnsel bekend: veel varianten daarvan zijn niet extreem gevaarlijk of besmettelijk, maar af en toe duiken er varianten op, zoals de Spaanse griep, die dat wel zijn. Die veranderlijkheid is de reden dat kwetsbare groepen in Nederland elk jaar een griepvaccin krijgen aangeboden. Elk jaar gaat het om een nieuw vaccin, dat bescherming biedt tegen de cocktail van griepvarianten die op dat moment dominant zijn. 'Het risico bestaat dat zo iets ook moet gebeuren bij een coronavaccin', zegt Van der Poel. 'Dus dat het niet heel lang bescherming biedt, omdat het virus te snel verandert. De vraag is dus welke rol reservoirs bij dieren daarbij spelen. Ja, dit vraagstuk houdt ons nog wel even bezig.'

De Jong voegt daar nog een zorg aan toe: 'Dit is nu één virus dat de wereld in zijn greep houdt. Maar we hebben eerder gezien dat het ook kan gebeuren met andere ziekten, zoals nu bijvoorbeeld met het west-nijlvirus', zegt hij. 'Mensen verwijten China het ontstaan van deze pandemie, maar het had ook hier kunnen gebeuren. Als hier een gevaarlijke influenzavariant ontstaat in varkens en overspringt op mensen, gaat het zo de hele wereld over zonder dat we er veel aan kunnen doen. Net zoals destijds met de Mexicaanse griep is gebeurd.'

Het goede nieuws, zo merkt hij op, is dat onderzoekers steeds beter worden in het detecteren en karakteriseren van ziekteverwekkers en dat medici steeds beter worden in het behandelen van infectieziekten. Maar: 'Dit risico blijft bestaan omdat contacten tussen mensen en dieren nu eenmaal horen bij onze manier van leven. Dat onderstreept des te meer het belang van goed onderzoek om die verspreiding te leren begrijpen.' ■

www.wur.nl/covid19bij dieren

CONSORTIA VOOR CORONA-ONDERZOEK

Toen het coronavirus opdook op een nertsenfokkerij, zijn verschillende partijen meteen gezamenlijk in actie gekomen. Zo doet Wageningen Bioveterinary Research met de Gezondheidsdienst voor Dieren, de Universiteit Utrecht en het Rotterdamse Erasmus MC een uitgebreid surveillance-onderzoek bij nertsenbedrijven, in opdracht van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV). Ook onderzoeken ze het RNA van de virusvarianten, om verwantschappen tussen de verschillende virusstammen te vinden.

Daarnaast is het Netherlands Centre for One Health gestart met het project 'COVID-19 bij dieren', in opdracht van het Ministerie van LNV. Naast WUR doen de Universiteit Utrecht en de Erasmus Universiteit Rotterdam mee. In dit project wordt gekeken naar de rol van huiskatten en wilde dieren bij de verspreiding van het coronavirus. Het onderzoek bestaat uit modellering, experimenten en observaties.