



# VOORSPELBAARHEID VAN EVOLUTIE EN REVOLUTIE

RON A.M. FOUCHIER

---



VOORSPELBAARHEID VAN  
EVOLUTIE EN REVOLUTIE

Oplage 1000  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-64-60

© 21 december 2007, oratiereeks Erasmus MC  
Ron A.M. Fouchier

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

# VOORSPELBAARHEID VAN EVOLUTIE EN REVOLUTIE

REDE

In verkorte vorm uitgesproken  
ter gelegenheid van het aanvaarden  
van het ambt van bijzonder hoogleraar  
in de virologie, in het bijzonder  
moleculaire virologie, aan het Erasmus MC,  
faculteit van de Erasmus Universiteit  
Rotterdam op 21 december 2007

door

RON A.M. FOUCHIER



*Geachte aanwezigen,  
Meneer de Rector Magnificus, collega's, familie en vrienden,*

## **Inleiding**

**H**et voorspellen van gebeurtenissen doen we meestal op grond van ervaringen uit het verleden. Daarmee vertel ik niets nieuws. Voorspellen is een dagelijkse bezigheid in onze samenleving. Meteorologen voorspellen elke dag het weer, met wisselend succes. Beleggers zouden graag ontwikkelingen op de financiële markten voorspellen, om snel en gemakkelijk rijk te worden. Maar voorspellen kan erg lastig zijn. En zoals Lawrence Peter “Yogi” Berra, een beroemde catcher van de New York Yankees en later manager van deze honkbalclub al zei: Voorspellen is vooral lastig als het om de toekomst gaat. Yogi Berra is zeer beroemd om oneliners zoals deze, dat is een van de redenen dat de stripfiguur Yogi Beer naar hem vernoemd is. Maar deze quote, hoewel door Berra beroemd geworden, is zeer waarschijnlijk niet van hemzelf. Internetbronnen geven aan dat de quote afkomstig zou zijn van beroemde schrijvers als George Bernard Shaw, of Mark Twain, of zelfs al duizenden jaren oud is en afkomstig van Confucius. Maar waarschijnlijk komt de quote van Niels Bohr, een van de grondleggers van de atoomfysica en kwantummechanica, en Nobelprijswinnaar in 1922. Bohr's werk en dat van tijdgenoten als Schrödinger en Heisenberg, draaide om onzekerheden. Bohr's vriend, Albert Einstein, geloofde niet dat God met dobbelstenen speelt, maar dat alles te berekenen en voorspellen is. Einstein werkte jaren om aan te tonen dat de onzekerheden die Bohr en tijdgenoten introduceerden wel te berekenen waren, maar slaagde daar niet in.

Net als in de natuurkunde zijn in de virologie veel belangrijke zaken niet of nauwelijks te voorspellen. Maar wanneer voorspellingen wel mogelijk zijn moeten we niet nalaten ze te gebruiken, want dan is er veel winst te behalen voor de gezondheid van mens en dier.

### Het begin van de virologie

In de tweede helft van de 19e eeuw kwam men, met name door het werk van Louis Pasteur, tot het inzicht dat ziekten veroorzaakt kunnen worden door ziektekiemen die te klein zijn om onder een normale microscoop waar te nemen<sup>1</sup>. Tussen 1872 en 1883 toonde Robert Koch achtereenvolgens aan dat miltvuur, tuberculose, en cholera door verschillende bacteriën veroorzaakt werden<sup>2</sup>. In 1905 kreeg hij de Nobelprijs voor zijn werk aan tuberculose. Samen met Friedrich Loeffler stelde Koch in 1884 regels op om te bewijzen dat een ziekte veroorzaakt wordt door een bepaalde ziektekiem. Die regels werden in 1890 enigszins herzien en zijn nu bekend als de postulaten van Koch. Hoewel deze postulaten cruciaal zijn geworden voor onderzoek aan infectieziekten, waren ze in eerste instantie veelvuldig punt van discussie. De postulaten stelden namelijk dat de ziektekiemen die verkregen werden uit een patiënt puur, in reinheid, gekweekt dienden te worden, in afwezigheid van andere levende materie. Hoewel dat mogelijk is voor veel ziektekiemen, is dat onmogelijk voor virussen<sup>2</sup>.

Aan het einde van de 19e eeuw liet Adolf Mayer, de directeur van het toenmalige Rijkslandbouwproefstation in Wageningen, voor het eerst zien dat mozaïekziekte in tabaksplanten een infectieziekte was. Hoewel hij geen bacteriën kon kweken uit zijn plantenextracten, concludeerde hij toch dat een bacterie de veroorzaker moest zijn geweest. Dimitri Ivanofsky ging daarna een klein stapje verder. Hij gebruikte filters om bacteriën te verwijderen, waarna hij nog steeds in staat was met het plantenextract nieuwe planten te infecteren. Maar net als Mayer durfde Ivanofsky niet te concluderen dat de ziekteverwekker geen bacterie of toxine was, en twijfelde daarmee dus aan zijn eigen experimenten. Martinus Beijerinck, net als Mayer werkzaam in Wageningen, liet echter zien dat na zo'n filterstap de ziektekiem zich weer kon vermeerderen. De ziektekiem kon, in tegenstelling tot bacteriën, niet in reinheid worden gekweekt maar uitsluitend in plantenweefsel. Beijerinck noemde zijn ziektekiem een "contagium vivum fluidum" ofwel een "besmettelijke levende vloeistof". Hij was daarmee in 1898 de eerste die onomstotelijk vaststelde dat tabakmozaïekziekte veroorzaakt werd door een ziektekiem die veel kleiner was dan bacteriën. Het duurde echter nog 30 jaar voordat het concept van virussen algemeen werd geaccepteerd door werk van D'Herelle aan bacteriofagen en door de ontwikkeling van de eerste elektronenmicroscoop waarmee het tabakmozaïek virus voor het eerst zichtbaar werd gemaakt<sup>1</sup>. In 1937 werden Koch's postulaten herzien, zodat deze nu ook van toepassing zijn op virussen<sup>2</sup>.

Het is prachtig om te bedenken dat tijdens de discussies over het al dan niet bestaan van virussen, Louis Pasteur al lang werkte aan een vaccin tegen hondsdolheid en dat



het eerste vaccin tegen pokken al een eeuw eerder beschreven werd door Edward Jenner. Beide ziekten worden veroorzaakt door virussen, terwijl het bestaan daarvan dus nog niet was bewezen.

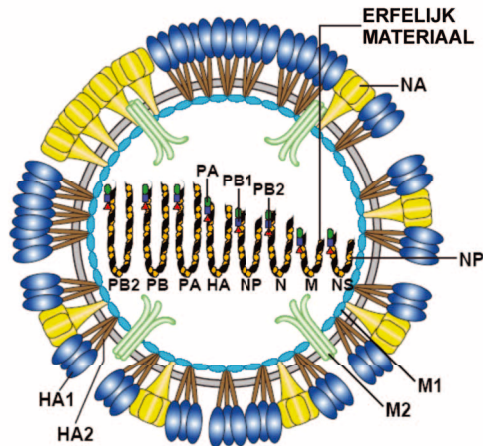
Hoewel het concept van de virologie pas vanaf het einde van de 19e eeuw ontwikkeld werd, zijn virussen al sinds mensenheugenis onder ons. De eerste grafische weergaven dateren van bijna 6000 jaar geleden, herkenbaar op hiëroglfen en mummies<sup>3</sup>. Uit studies aan het erfelijk materiaal van mensen, dieren en planten is bovendien gebleken dat deze voor een groot deel bestaan uit overblijfselen van virussen en dus kunnen we stellen dat virussen al zo oud zijn als het leven zelf, en een cruciale rol hebben gespeeld tijdens onze evolutie.

Virussen zijn van enorme waarde geweest voor veel andere vakgebieden. Waar zouden bijvoorbeeld de moderne biologie en geneeskunde vandaag de dag zijn zonder de verworvenheden van de virologie? Om een paar opvallende zaken te noemen: het feit dat ons erfelijk materiaal is opgebouwd uit DNA is bekend geworden door de experimenten van Hershey en Chase aan bacteriofagen<sup>4</sup>. Veel van wat we nu begrijpen over evolutie is primair gebaseerd op onderzoek aan bacteriofagen en virussen. De organisatie van ons erfelijk materiaal in chromosomen, de manier waarop onze genen worden afgelezen, en de manier waarop vervolgens eiwitten worden aangemaakt als bouwstenen van al wat leeft, zijn ontdekt door onderzoek aan virussen. Het ontstaan van kanker en de rol van oncogenen is aan het licht gekomen door virussen. Ook veel van onze kennis over ons afweersysteem is verkregen door studies aan virussen. In het biomedisch onderzoek is de impact van de virologie op het dagelijks werk in het laboratorium nog altijd groot, waar bijvoorbeeld systemen om genen te kloneren en tot expressie te brengen van virussen zijn afgeleid<sup>5</sup>. Het is mijn overtuiging dat de virologie deze voortrekkersrol in het onderzoek nog jaren zal behouden.

## Virussen als eenvoudige studieobjecten

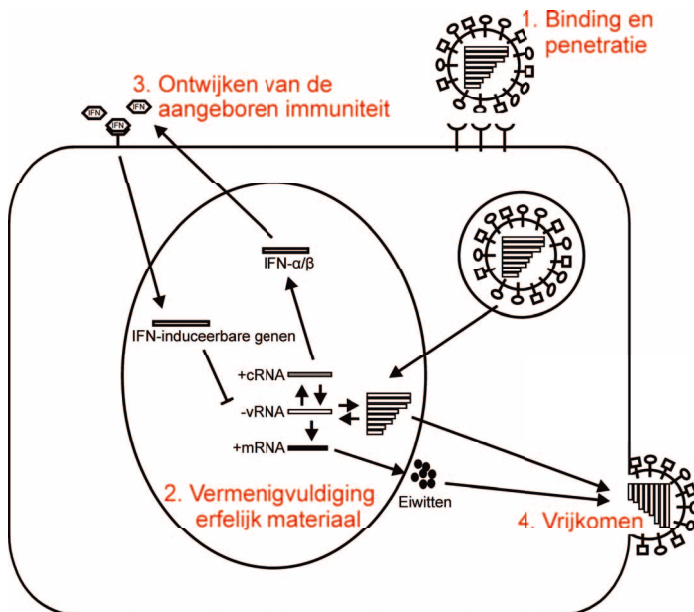
**D**e reden waarom de virologie vaak voorop loopt in het onderzoek is dat virussen relatief eenvoudig zijn. Om te beginnen de hoeveelheid erfelijk materiaal die we moeten kennen om goed onderzoek te doen. Het menselijke erfelijk materiaal is opgebouwd uit DNA, een opeenvolging van zogenaamde basen, weergegeven als de letters A, C, G en T, die samen de genetische code maken. Deze basen komen voor als dubbele ketens, een dubbele helix, als eerste beschreven door Watson en Crick<sup>6</sup>. De omvang van het erfelijk materiaal kunnen we nu meten in basenparen. Het erfelijk materiaal van de mens bestaat in totaal uit een aaneenschakeling van meer dan drie miljard basenparen, verspreid over 23 chromosomenparen, en dat is dus lastig te omvatten. Veel van de studies in het laboratorium worden dan ook uitgevoerd met eenvoudigere organismen zoals fruitvliegen, wormen, en planten, waarvan het erfelijk

materiaal 20 tot 50 keer zo klein kan zijn. Maar in de virologie hebben we het nog vele malen gemakkelijker, omdat het erfelijk materiaal van virussen beperkt kan zijn tot enkele duizenden basen.



Figuur 1. Schematische weergave van een griepvirus (aangepast uit [7]).

Omdat een virus maar zo weinig erfelijk materiaal heeft, heeft het ook niet zoveel genen, en kan het dus niet zo moeilijk in elkaar zitten. Het griepvirus bijvoorbeeld (Figuur 1), bestaat uit 9 eiwitten en kan nog twee extra eiwitten maken die niet in het virus worden ingebouwd<sup>[6,7]</sup>. Het griepvirus is een klein balletje met een doorsnede van 100 nm, wat inhoudt dat er 10.000 virusdeeltjes naast elkaar passen in een millimeter. Binnenin het virusdeeltje zit het erfelijk materiaal, beschermd door het eiwit nucleoproteïne (NP) en verbonden aan de polymerase eiwitten PA, PB1 en PB2. Deze eiwitten zorgen voor de vermenigvuldiging van het erfelijk materiaal. Aan de buitenkant zitten twee grote eiwitten (HA en NA), die ervoor zorgen dat het virus een gastheer cel kan binnendringen en vervolgens weer verlaten<sup>[7]</sup>.



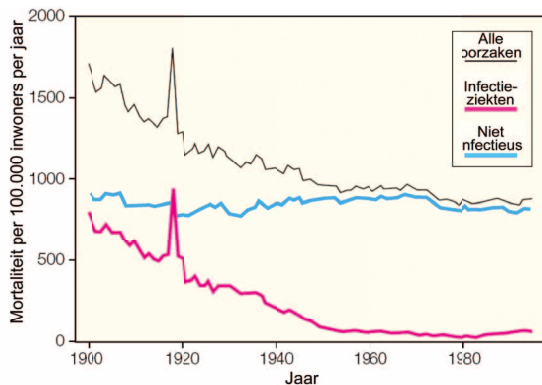
Figuur 2. Vermenigvuldiging van een griepvirus. De rode tekst geeft stappen in het proces weer die een probleem opleveren wanneer vogelvirussen overspringen naar de mens (aangepast uit [8]).

De vermenigvuldiging van virussen verloopt ook vrij eenvoudig. Figuur 2 laat de vermenigvuldiging van een griepvirus zien<sup>[8]</sup>. Hoewel het proces op details afwijkt voor andere virussen, geeft het toch een goed algemeen beeld. De infectie begint wanneer het virus bindt aan een cel van de gastheer, in het geval van het griepvirus een cel in onze luchtwegen. Het virus dringt de cel binnen en vervolgens komt het erfelijk materiaal vrij. Dit erfelijk materiaal wordt vermenigvuldigd, waarna nieuwe eiwitten, de bouwstenen van het virus, worden gevormd. Daarna worden nieuwe virusdeeltjes gevormd, duizenden virussen in elke geïnfecteerde cel.

Doordat virussen zo eenvoudig zijn en zich via simpele principes vermenigvuldigen, vormen ze de bron voor veel fundamenteel onderzoek. Daarnaast doen we natuurlijk veel onderzoek aan virussen vanwege hun enorme impact op de gezondheid van planten, dieren en de mens.

## Impact van virussen op de volksgezondheid

Vaak wordt gedacht dat de impact van infectieziekten op de volksgezondheid sinds de vorige eeuw zo klein is geworden dat deze nauwelijks nog van belang is. En als we Figuur 3, opgemaakt voor de Verenigde Staten van Amerika, bekijken dan lijkt dat op het eerste gezicht ook zo<sup>9</sup>. In de eerste helft van de vorige eeuw nam de impact van infectieziekten drastisch af. Dat kwam door verbeteringen in leefomgeving, hygiëne en de medische zorg en het gebruik van antibiotica en vaccins. De impact van ziekten als tuberculose, difterie, tyfus, dysenterie, syfilis, mazelen en polio werd zo veel kleiner dat in de Verenigde Staten van Amerika infectieziekten nog slechts minder dan 10% van de totale sterfte onder de bevolking veroorzaken. In Europa was de trend hetzelfde. Maar ondanks deze enorme afname in impact, staan infectieziekten in de lijst van belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld nog altijd rond de derde plaats, na hart- en vaatziekten en kanker<sup>10</sup>. In West-Europa gaan per jaar minstens een half miljoen mensen dood aan de directe gevolgen van een infectieziekte, van wie ongeveer de helft aan een virus. Wereldwijd gezien is dat nog veel meer. Volgens de statistieken van de wereldgezondheidsorganisatie ging in 2002 een op de vier mensen dood aan een infectieziekte, waarvan de helft was te wijten aan virussen. Dit betekent dat een op de acht mensen in de wereld dood gaat als gevolg van een virusinfectie. HIV, het virus dat AIDS veroorzaakt, speelt hier een steeds belangrijker rol in. Momenteel gaan er per jaar bijna 3 miljoen mensen dood aan HIV/AIDS. Daar bovenop sterven er nog eens 4 miljoen aan een luchtweginfectie<sup>10</sup>. Dit was het belangrijkste motief bij de keuze voor mijn onderzoek, waarbij ik de eerst 10 jaar gewerkt heb aan HIV en de laatste 9 jaar aan luchtwegvirussen.



Figuur 3. De impact van infectieziekten op sterfte in de Verenigde Staten van Amerika in de 20e eeuw (aangepast uit [9]).

## Griep pandemieën

In Figuur 3 is te zien dat er in 1918 iets bijzonders aan de hand was. Een enorme sterftepiek, te wijten aan een infectieziekte. Deze infectieziekte heet de Spaanse griep, die in 1918 en 1919 aan zo'n 50 miljoen mensen het leven kostte, een gigantisch aantal. Griep pandemieën zijn ook vandaag de dag weer veel in het nieuws. De H5N1 vogelgriep heeft zich de laatste jaren via pluimvee verspreid over het oostelijk halfrond, van Indonesië tot Noord-Rusland en van het Midden-Oosten tot West-Afrika, met zo nu en dan ook uitbraken in Europa. Velen vrezen een nieuwe griep pandemie, nu het virus ook regelmatig mensen infecteert. Sinds 2003 zijn er meer dan 350 mensen besmet geraakt, van wie ruim 60% is overleden<sup>10</sup>. Dat is slecht nieuws, want deze uitbraken zijn nog lang niet onder controle. Gelukkig verspreidt het virus zich nog niet van mens op mens.

Griep pandemieën ontstaan wanneer griepvirussen vanuit dieren in de mens terecht komen<sup>6,8</sup>. In wilde watervogels zoals eenden, ganzen en meeuwen circuleren heel veel verschillende griepvirussen. Vanuit deze vogelreservoirs kunnen ze zo nu en dan overspringen naar andere dieren. Als pluimvee of varkens geïnfecteerd worden met vogelgriepvirussen wordt de kans groot dat ook mensen er mee in contact komen. En wanneer zo'n virus zich vervolgens van mens op mens wereldwijd verspreidt, spreken we van een pandemie.

In de 20e eeuw hebben we drie keer met zo'n pandemie te maken gehad: in 1918, zoals gezegd, de Spaanse griep; in 1957 de Aziatische griep en in 1968 de Hongkong griep<sup>6,8</sup>. Die laatste twee pandemieën waren verantwoordelijk voor 1 tot 2 miljoen doden, en waren dus veel minder ernstig dan de Spaanse griep. Maar daarmee moeten we hun impact niet bagatelliseren. Tijdens de SARS uitbraak van 2003 werden er ongeveer 8500 mensen ziek, van wie er iets meer dan 800 zijn overleden<sup>11</sup>. U kunt zich de paniek die in 2003 uitbrak ongetwijfeld nog herinneren, maar pandemieën met 1-2 miljoen doden vormen een hele andere orde van grootte. Bovendien blijven na iedere pandemie de griepvirussen voor de jaarlijkse epidemieën zorgen, waardoor er wereldwijd elk jaar nog eens een half miljoen mensen dood gaan. Deze sterfgevallen tijdens epidemieën komen vooral voor bij de zwakkeren in de samenleving: jonge kinderen, ouderen van dagen en mensen met bijvoorbeeld diabetes, hart- en vaatziekten of chronische luchtwegproblemen. In rijke landen worden mensen uit deze risicogroepen gevaccineerd, waarmee ernstige ziekte en complicaties tijdens epidemieën worden voorkomen. De griep prik is daarvoor zeer effectief<sup>12</sup>, ik kan hem bij u aanbevelen.

Bijna ieder jaar moet de griep prik worden aangepast. De reden daarvoor is dat de griepvirussen tijdens de jaarlijkse epidemieën een klein beetje veranderen. Dit fenomeen noemen we antigene drift<sup>6,13</sup>. Antigene drift vindt plaats omdat de bevolking op een bepaald moment dusdanig veel weerstand heeft opgebouwd, door

eerdere infecties of vaccinatie, dat het virus weinig kans meer zou hebben nog mensen te infecteren. Doordat de buitenkant van het virus steeds een klein beetje verandert (met name de HA en NA eiwitten, zie figuur 1), ontsnapt het aan ons afweersysteem en kan zo steeds opnieuw mensen infecteren. Dat houdt dus in dat als we dit jaar met de grieprik van vorig jaar zouden werken, de kans bestaat dat de bescherming tegen griep niet optimaal is omdat het virus er inmiddels net iets anders uit ziet dan dat waartegen de vorige grieprik was gericht<sup>13</sup>.

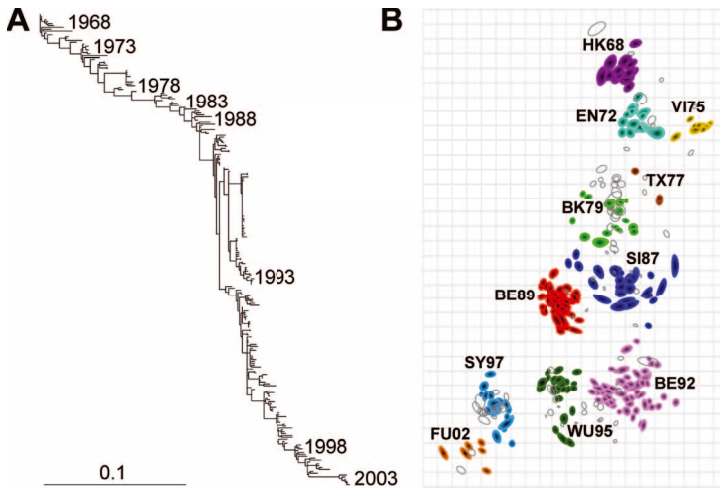
Om dit probleem te ondervangen coördineert de wereldgezondheidsorganisatie een netwerk van meer dan 100 nationale influenza centra. Deze nationale centra verzamelen en analyseren duizenden griepvirussen uit hun land, waarna in overleg de beste grieprik tegen de volgende epidemie wordt gekozen. Deze activiteiten hebben ervoor gezorgd dat er voor griepvirussen fenomenale datasets beschikbaar zijn. Voor duizenden virussen per jaar worden niet alleen de erfelijke eigenschappen in kaart gebracht, maar ook biologische eigenschappen, namelijk hoeveel de virussen veranderd zijn ten opzichte van ons afweersysteem. Met deze datasets zijn wij de laatste jaren druk bezig geweest, met als doel de grieprik te verbeteren. Tegelijkertijd stellen die datasets ons in staat om prachtig fundamenteel onderzoek te doen aan de evolutie van virussen.

### **Evolutie van griepvirussen tijdens epidemieën**

**V**olgens het Van Dale groot woordenboek van de Nederlandse taal wordt onder evolutie verstaan de geleidelijke ontwikkeling van het leven op aarde<sup>14</sup>. Dit contrasteert met revolutie, die meer radicale veranderingen behelst. In de virologie worden vaak stambomen gebruikt om evolutie of verwantschap te analyseren. Figuur 4a laat zo'n stamboom zien, die is gemaakt op basis van erfelijke informatie (het HA gen) van 300 griepvirussen die sinds de pandemie van 1968 de jaarlijkse griepidemieën hebben veroorzaakt<sup>15</sup>. De stamboom laat de verwantschappen zien tussen de virussen en hoe ze geleidelijk vanaf 1968 zijn geëvolueerd tot de virussen van 2003. Ieder jaar treden er kleine genetische veranderingen op, volgens een zeer geleidelijk proces.

Sinds de publicatie van Charles Darwin's boek over het ontstaan der soorten, is de heersende theorie ontstaan dat door natuurlijke selectie alleen de sterkste individuen binnen soorten kunnen bestaan: survival of the fittest<sup>15</sup>. Deze natuurlijke selectie vindt plaats op grond van de biologische eigenschappen van een organisme. De erfelijke eigenschappen, zoals we die hier analyseren in een stamboom, zijn dan ook niet meer dan een surrogaat voor waar het echt over gaat: biologische eigenschappen.

Samen met Prof. Derek Smith van de Universiteit van Cambridge in Engeland en Dr. Alan Lapedes van het Los Alamos National Laboratory in New Mexico in de Verenigde Staten van Amerika, hebben we wiskundige methoden ontwikkeld om de biologische eigenschappen van virussen op een kwantitatieve manier in kaart te brengen<sup>13,16</sup>.



Figuur 4. Evolutie van H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> griepvirussen. A) Evolutie gevisualiseerd in een stamboom die gemaakt is op basis van het HA gen. B) Evolutie gevisualiseerd in een antigene kaart die gemaakt is op basis van biologische eigenschappen als gemeten in de hemagglutinatie-remmingstest (aangepast uit [13]).

Daarvoor maakten we gebruik van datasets die binnen het Nederlandse Nationaal Influenza Centrum jarenlang met veel zorg door Dr. Jan de Jong en Theo Bestebroer zijn verzameld. Het resultaat is te zien in Figuur 4b. In deze kaart zijn griepvirussen weergegeven als gekleurde symbolen. Als griepvirussen dicht bij elkaar liggen betekent dit dat ze vergelijkbare biologische eigenschappen hebben, terwijl virussen die verder uit elkaar liggen minder verwant zijn. De kleuren zijn gekozen om groepen van virussen met dezelfde eigenschappen aan te geven, waarbij virussen uit 1968 bovenaan te zien zijn en de meest recente virussen linksonder. Wat direct opvalt, is dat de evolutie van dit griepvirus niet geleidelijk verloopt, in tegenstelling tot wat we in de stamboom zagen. De evolutie van het virus verloopt sprongsgewijs, waarbij virussen een paar jaar niet of nauwelijks veranderen en dan ineens afwijken van alle eerdere virussen<sup>[13]</sup>. Dit doet denken aan de theorie van het “gepunctueerde equilibrium” binnen de evolutietheorie<sup>[17]</sup>.

In 1859 publiceerde Darwin zoals gezegd zijn boek over het ontstaan der soorten, waarin hij het scheppingsverhaal, waarin een God al het leven op aarde creëerde, verwierp<sup>[15]</sup>. Hij stelde dat het leven op aarde evolueerde, waarbij de ene soort uit de andere ontstond, zoals de mens uit de aap. Dit proces zou gradueel verlopen, waarbij

steeds de soorten met de beste biologische eigenschappen van dat moment zouden kunnen uitgroeien.

Hoewel Darwin daarmee dus een geleidelijk proces voor ogen had, wees hij ook direct op enkele onvolkomenheden. Toen hij bijvoorbeeld de fossielcollecties analyseerde die in die tijd beschikbaar waren, viel hem op dat veel tussenvormen van het evolutieproces ontbraken. Een van zijn verklaringen hiervoor was dat de fossielcollecties incompleet waren, maar een andere verklaring was dat de evolutie niet altijd gradueel verloopt. Deze laatste verklaring heeft in de jaren '80 bij sommige wetenschappers gewonnen aan populariteit. De hypothese van het gepunctueerde equilibrium gaat ervan uit dat soorten lange tijd min of meer hetzelfde blijven, en dan in relatief korte tijd heel snel veranderen, waarbij tussenvormen niet of nauwelijks terug te vinden zijn<sup>17</sup>. Tot vandaag de dag is deze hypothese controversieel, en worden daar veel wetenschappelijke - en minder wetenschappelijke - discussies over gevoerd.

Onze bevindingen met betrekking tot de evolutie van griepvirussen laten een interessant nieuw licht schijnen op deze theorieën, hoewel het in ons geval natuurlijk over een virus gaat en niet over het ontstaan van soorten. Ons onderzoek heeft laten zien, dat de evolutie gemeten aan de hand van studies aan het erfelijk materiaal geleidelijk is, terwijl het op het niveau van de biologische eigenschappen toch sprongsgewijs kan zijn. De basenvolgorde van het erfelijk materiaal van het virus verandert dus continu, maar er zijn maar af en toe genetische veranderingen die de biologische eigenschappen van het virus in grote mate veranderen. Ons onderzoek zal er in de komende jaren op gericht zijn dit tot op de bodem uit te zoeken en een nieuwe AIO, Björn Koel, gaat daar nog een flinke kluit aan krijgen.

De rekenmethoden die wij hebben ontwikkeld zijn binnen het griepnetwerk van de wereldgezondheidsorganisatie met open armen ontvangen. Onze kwantitatieve benadering van de biologische eigenschappen van virussen bleek praktisch zeer nuttig te zijn. Daarom zijn wij momenteel verantwoordelijk voor het analyseren van de gegevens van alle griepvirussen uit de hele wereld. Ook zijn we benaderd door het landbouwequivalent van de wereldgezondheidsorganisatie, de voedsel en landbouworganisatie FAO, om ook de wereldwijde gegevens voor vogelgriep te analyseren. Daar zijn we net mee begonnen. Met dit werk hopen we natuurlijk een belangrijke bijdrage te blijven leveren om de effectiviteit van de griepvaccinatie voor mens en dier te waarborgen. Bovendien levert dit weer een schat aan nieuwe data op voor verder fundamenteel onderzoek.

Een van de projecten waar we nu aan werken is het voorspellen van de evolutie van epidemische griepvirussen. Uit een nadere analyse van de gegevens die gebruikt zijn voor Figuur 4b valt een aantal zaken op. Ten eerste dat de snelheid van de evolutie constant is in de tijd. Dit betekent dat we kunnen voorspellen hoe ver de volgende groep virussen van de oranje virusgroep (FU02, Figuur 4b) af zal komen te liggen. Een



probleem is wel dat de evolutie niet altijd een lineair traject volgt. Als dat wel zo was, werd voorspellen eenvoudig. Daarom zijn we momenteel aan het uitzoeken waarom het virus zo nu en dan van het rechte pad raakt. Als we dergelijke afwijkingen begrijpen - en de eerste aanwijzingen hebben we inmiddels - dan kunnen we de evolutie van griepvirussen voorspellen. Daarbij hebben wij het voordeel dat we niet alleen het resultaat van de evolutie kunnen bestuderen, maar ook de drijvende kracht daarvan. Ik heb eerder aangestipt dat de evolutie van deze griepvirussen gedreven wordt door de afweer in de bevolking. Met onze rekenmethoden kunnen we ook zichtbaar maken waar de zwakke punten in die afweer zitten. Voor een groot aantal virussen in de kaart van Figuur 4b hebben we gekeken hoe antistoffen van mensen daarmee reageren. Met dit soort gegevens kunnen we een afweerprofiel schetsen, weergegeven in een derde dimensie boven het vlak van Figuur 4b, door ons een antilichaamlandschap genoemd. Voor een grote groep mensen hebben we inmiddels de metingen verricht en een antilichaamlandschap berekend, waardoor we de data kunnen middelen voor een doorsnede van de bevolking. Vervolgens kunnen we dan bepalen in welke richting de minste bescherming te verwachten valt tegen nieuwe virusvarianten. Onze voorspelling is dat het virus aan ons afweersysteem zal proberen te ontsnappen in de richting van de diepste dalen in het antilichaamlandschap van de bevolking. Wanneer wij wegen bouwen in de Alpen kost het immers ook de minste moeite als we de hoogste en scherpste toppen omzeilen.

Met de unieke beschikbaarheid van gegevens van virus en gastheer en door de relatieve eenvoud van griepvirussen, denk ik dat we in staat zullen zijn de evolutie van griepvirussen te voorspellen. Dat is natuurlijk een prachtige fundamenteel wetenschappelijke uitdaging, maar daarnaast heeft het een belangrijke toepassing: als we de griep prik veel vroeger kunnen aanpassen, kunnen we het virus misschien te slim af zijn.

### **Evolutie van vogelgriepvirussen**

**N**aast het onderzoek aan mensengriepvirussen houden we ons ook uitgebreid bezig met studies aan de evolutie van vogelgriepvirussen. We zijn de laatste pandemieën, van 1957 en 1968, aan het uitpluizen om te zien hoe vogelvirussen zich hebben aangepast om zich goed in mensen te kunnen vermenigvuldigen en verspreiden. In de laatste 10 jaar is bovendien een groot aantal nieuwe vogelgriepvirussen in staat gebleken om mensen te infecteren. Het H5N1 virus dat momenteel rondwaart op het oostelijk halfrond heb ik al genoemd. Maar ook tijdens de uitbraak van H7N7 vogelgriep in de Gelderse vallei in 2003 werden een groot aantal mensen geïnfecteerd en kwam een dierenarts te overlijden aan de gevolgen van die infectie<sup>18,19</sup>.

Als we willen weten hoe vogelvirussen zich aanpassen aan de mens is het cruciaal eerst te weten hoe groot de variatie is in vogels. De laatste jaren hebben Dr. Vincent

Munster, Pascal Lexmond, Chantal Baas, en het moleculaire diagnostiek team van Prof. Bert Niesters en Dr. Martin Schutten zeer intensief gezocht naar griepvirussen in wilde vogels. Met de hulp van ornithologen uit de hele wereld, hebben we bijna 65.000 vogels getest, en honderden griepvirussen gevonden. We vonden nieuwe griepvirussen, en nieuwe gastheren van vogelgriep<sup>20,21</sup>. Recent zijn we begonnen aan genetische studies van deze vogelvirussen, die de basis moeten vormen voor ons onderzoek aan pandemieën. Met de hulp van nationale experts in de (vogel-) ecologie bestuderen we nu ook de ecologische aspecten van griepvirussen in wilde vogels. Hoewel dit in eerste instantie allemaal leuke hobbyprojecten lijken - wat ze overigens vaak ook zijn - is de impact van deze studies groot. Met de dreiging van de introductie van H5N1 vogelgriep in Europa via trekvogels is vergelijkbaar vogelonderzoek inmiddels in heel Europa geïmplementeerd en wordt ons onderzoek momenteel uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van Landbouw en met onderzoeksubsidies van de EU.

Het hoofddoel van ons onderzoek aan vogelgriep is uit te zoeken hoe de virussen zich aanpassen aan de mens en wat we vervolgens tegen deze virussen kunnen doen. Dit werk wordt uitgevoerd door Dr. Emmie de Wit en Dr. Vincent Munster, samen met Monique Spronken, Theo Bestebroer, en de nieuwe AIOs uit Thailand, Juthatip Keawcharoen en Salin Chutinimitkul. Recent hebben we daarvoor een groot contract binnengesleept bij de National Institutes of Health in de Verenigde Staten van Amerika, om de komende 7 jaar te opereren als Center of Excellence in Influenza Research. Uit ons onderzoek aan de Nederlandse H7N7 virussen, en uit onderzoek aan H5N1 vogelgriep en H1N1 Spaanse griep beginnen de eerste patronen van hoe vogelvirussen zich aanpassen aan mensen duidelijk te worden<sup>8</sup>.

Wanneer vogelgriepvirussen zich willen vermeerderen in cellen van de mens is de eerste barrière die ze tegenkomen de receptor op de cel waaraan ze binden (Figuur 2). Samen met Debby van Riel uit de groep van Prof. Thijs Kuiken hebben we laten zien dat H5N1 vogelgriepvirussen niet goed kunnen binden aan cellen in de bovenste luchtwegen van de mens<sup>22</sup>. Het H7N7 virus uit de overleden Nederlandse dierenarts bleek ook anders te binden aan mensencellen dan de niet-dodelijke H7N7 virussen<sup>23</sup>. Van het Spaanse griepvirus en de latere pandemische virussen is inmiddels ook bekend dat veranderingen in de binding aan cellen cruciaal zijn geweest voor aanpassing van het virus aan de mens<sup>8</sup>. Een tweede struikelblok voor griepvirussen is het vermenigvuldigen van hun erfelijk materiaal. Vogelvirussen hebben daar moeite mee in mensencellen, maar de vogelvirussen die in staat waren om mensen ernstig ziek te maken, zoals het Spaanse griepvirus, het H5N1 virus en het dodelijke H7N7 virus waren genetisch zo veranderd dat ze daar veel minder moeite mee hadden<sup>8</sup>.

Wanneer het virus uiteindelijk de cel wil verlaten, komt het weer het probleem van de receptoren tegen. De pandemische virussen hebben zich hier aan aangepast en het dodelijke H7N7 virus ook: dat bleek veel beter in staat geïnfecteerde cellen te verlaten dan niet-dodelijke H7N7 virussen<sup>8</sup>. Zo begint duidelijk te worden welke genetische en

biologische veranderingen verantwoordelijk zijn voor efficiënte vermeerdering in de mens en dus hoe deze virussen mensen ziek maken. Dat is van groot belang, omdat we daardoor de mogelijkheid hebben snel in te grijpen wanneer vogelgriepvirussen met zulke veranderingen tijdens uitbraken worden aangetroffen<sup>8</sup>.

Waar we nog weinig inzicht in hebben is hoe vogelvirussen zich moeten aanpassen om ook goed van mens op mens te kunnen worden overgedragen. Van griep wordt gedacht dat hoesten en niezen de belangrijkste route van verspreiding is, waarbij virussen via aerosolen, kleine spettertjes, worden overgedragen. Ons onderzoek zal zich in de komende tijd richten op de vraag waarom H5N1 en H7N7 vogelgriepvirussen tot nu toe niet van mens op mens werden overgedragen. Daarvoor moeten we virussen maken die dat wel kunnen. Om ervoor te zorgen dat de volgende pandemie niet de Rotterdam griep wordt genoemd, hebben we kort geleden de beschikking gekregen over nieuwe laboratorium- en proefdierfaciliteiten waar we veilig met dit soort gevaarlijke virussen kunnen werken.

### Voorspellingen over de volgende pandemie

**V**anwege de titel van mijn oratie mogen nog een aantal voorspellingen niet ontbreken. Die voorspellingen doe ik aan de hand van een aantal vragen die mij de laatste 5 jaar het meest zijn gesteld.

1. Komt er een nieuwe griep pandemie? Mijn voorspelling is volmondig ja. Dat baseer ik in de eerste plaats op het feit dat de laatste eeuwen iedere 20-30 jaar pandemieën hebben plaatsgevonden<sup>6,8</sup> en ik geen aanleiding zie waardoor dat zou zijn veranderd. Sterker nog, er wordt in de wereld meer en meer pluimvee gehouden, vaak in absurd hoge concentraties, zoals in de Gelderse vallei, en vaak in de nabijheid van wilde vogels. We zien dan ook steeds vaker uitbraken van vogelgriep en steeds vaker besmetting van de mens. Het kan dan ook bijna niet anders dan dat er ooit weer een pandemie ontstaat.
2. Wanneer komt de volgende griep pandemie? Dat is lastig te voorspellen, omdat we te maken hebben met een aantal kansprocessen. De kans dat een griepvirus in landbouwdieren terecht komt, de kans op een grote uitbraak, de kans op gevaarlijke mutaties, de kans dat het virus naar mensen overspringt en de kans dat het zich vervolgens tussen mensen kan verspreiden. Aangezien ik niet zo'n gokker ben ga ik hier een vage voorspelling doen, namelijk dat het voor de meesten van ons gaat gebeuren voordat we dood gaan. Hoewel deze voorspelling vaag is, is de betekenis ervan groot: we kunnen ons er nu maar beter op voorbereiden.
3. Hoe ernstig zal die volgende pandemie zijn? Ook dit is lastig te voorspellen, omdat het afhankelijk is van het virus dat de pandemie veroorzaakt. Maar een aantal

feiten staat vast. 30-50% van de bevolking zal de griep krijgen. In het beste geval, te vergelijken met een gewone epidemie, gaat 1 op de duizend daarvan dood, wat neer zou komen op vijfduizend tot achtduizend doden in Nederland<sup>24</sup>. Voor de Spaanse griep was dat vele malen hoger, en met het huidige percentage sterfgevallen door H5N1 vogelgriep van 60%<sup>10</sup>, kunnen we alleen maar hopen dat dit virus snel wordt uitgeroeid, of dat het virus na de start van een pandemie minder dodelijk zal zijn, iets waar we momenteel absoluut geen informatie over hebben.

4. Gaat het H5N1 virus de pandemie veroorzaken? Er zijn virologen die, op grond van de pandemieën uit het verleden, denken dat alleen H1, H2, en H3 virussen (en dus niet H5) een pandemie kunnen veroorzaken. Ik geloof daar niet zo in. Ik vind H5N1 helemaal geen onwaarschijnlijke kandidaat. Dat denk ik ten dele door mijn tijd in het HIV/AIDS onderzoek: van HIV is bekend dat iedere mutatie of combinatie van mutaties die resistentie tegen geneesmiddelen veroorzaakt, al aanwezig is in een patiënt voordat het geneesmiddel gegeven wordt<sup>25</sup>. Griepvirussen zijn net zo variabel als HIV. Voor het griepvirus geldt dus eigenlijk hetzelfde: iedere mutatie die leidt tot aanpassing aan de mens is al aanwezig in vogelpoep ergens ter wereld. Met de enorme aantallen vogels die met H5N1 geïnfecteerd zijn en de enorme aantallen die daar nog bij gaan komen is het een kwestie van kans dat een mens ergens zo'n gemuteerd virus oploopt. Hoewel de berekeningen van die kans tot nu toe slechts op de achterkant van een envelop zijn uitgevoerd samen met Prof. Derek Smith en Dr. Colin Russell, zijn de getallen overtuigend, en die zullen we dan ook snel beter uitwerken voor een publicatie.

### **Onbekende virussen**

**N**aast de vele bekende virussen die de volksgezondheid bedreigen, zien we de laatste decennia veel nieuwe of juist vergeten virussen opkomen<sup>26</sup>. Deze virussen komen zonder uitzondering uit dieren. Goede voorbeelden zijn het Nipah virus in 1999<sup>27</sup>, het West Nile Virus in 1999<sup>28</sup>, en het SARS coronavirus in 2003<sup>29</sup>. Op het moment dat zo'n nieuw virus de volksgezondheid bedreigt, is de snelle identificatie daarvan een topprioriteit. Tijdens de SARS uitbraak gebeurde dat in een recordtijd van enkele weken<sup>29</sup>. Binnen nog enkele weken werd aan de postulaten van Koch voldaan, waarmee werd bewezen dat het nieuwe virus ook daadwerkelijk de veroorzaker was van SARS<sup>30</sup>. Daarmee was de weg vrij voor het gebruik van specifieke diagnostische tests om nieuwe infecties op te sporen en maatregelen te treffen rond nieuw geïnfecteerde mensen. Wanneer een dergelijke uitbraak 10 jaar eerder zou hebben plaatsgevonden, waren we mogelijk veel minder snel in staat geweest in te grijpen, potentieel met desastreuze gevolgen. Naast nieuwe virussen worden er ook nog steeds regelmatig virussen ontdekt die al heel lang ziekte veroorzaken in de mens. Een mooi voorbeeld is het humane metapneumovirus dat in 2001 voor het eerst werd beschreven

door Dr. Bernadette van den Hoogen<sup>31</sup>. Op deze ontdekking zijn we nog altijd heel trots en we hebben daar dan ook een nieuw team opgezet, voor zowel fundamenteel als toegepast onderzoek, waar naast Bernadette van den Hoogen ook Miranda de Graaf, Sander Herfst, Leo Sprong en Eefje Schrauwen actief zijn.

De ontdekking van het humane metapneumovirus, en van het nieuwe coronavirus NL63<sup>32</sup> waren te danken aan de expertise in de klassieke virologie van onder meer Dr. Jan de Jong en Theo Bestebroer. Zij kweekten deze virussen, waarna het een eenvoudig klusje was ze te karakteriseren, net als met het SARS virus<sup>33</sup>. Maar het kweken van virussen is niet altijd eenvoudig, en soms zelfs onmogelijk. Van de luchtwegvirussen die na 2004 zijn ontdekt zoals coronavirus HKU<sup>34</sup>, bocavirus<sup>35</sup> en de polyomavirussen Ki<sup>36</sup> en Wu<sup>37</sup> is een aantal niet te kweken. Om dit soort virussen op te sporen zullen we dus nieuwe methoden moeten ontwikkelen.

Een voorbeeld van een methode daarvoor komt van het onderzoek van Dr. J. Craig Venter, een veelbesproken Amerikaan die nauw betrokken was bij het in kaart brengen van het erfelijk materiaal van de mens. Zijn instituut en de daar beschikbare apparatuur, is gebruikt voor expeditie over de wereldzeeën en het in kaart brengen van de genetische diversiteit van micro-organismen in de oceanen. Deze studies lieten zien dat de biodiversiteit op aarde vele malen groter is dan eerder werd gedacht<sup>38</sup>.

Recent hebben wij een Europees onderzoeksvoorstel ingediend waarin we samen met het Wellcome Trust Sanger Institute, het EMBL instituut voor bio-informatica en partners uit het SARS netwerk op expeditie gaan. Niet in oceanen, maar in mensen en dieren. In mensen met bekende ziekten maar onbekende ziekteverwekkers, in gezonde mensen met mogelijk sluimerende infecties en in zieke en gezonde dieren die in het verleden de bron waren van nieuwe virussen zoals vogels, varkens, apen, knaagdieren, vleermuizen en insecten. Dat klinkt als een groot project en dat is het ook. Maar de capaciteit is beschikbaar en waarom zouden we die capaciteit niet gebruiken voor een van de belangrijkste doodsoorzaken bij de mens: infectieziekten. Daarbij moeten we niet alleen in mensen zoeken, maar ook in dieren omdat alle toekomstige mensenvirussen uit het dierenrijk zullen komen<sup>39</sup>.

Nu klinkt het alsof we daarmee de klassieke virologie opzij zetten, waarbij bestaande labs vervangen kunnen worden door machineruimtes. Maar niets is minder waar. Ieder stukje erfelijk materiaal, van virussen en andere ziekteverwekkers, zal in het laboratorium moeten worden gekarakteriseerd. De postulaten van Koch zijn in 1937 niet voor niets herschreven, en daaraan zal moeten worden voldaan om oorzaak en gevolg van infectieziekten te bewijzen<sup>2</sup>. De klassieke virologie blijft cruciaal, maar zal zo wel meer en meer ondersteund worden door de moleculaire virologie.

## Opleiding en behoud van talenten

De virologie, en in bredere zin de infectieziekten en immunologie, zijn uitgegroeid tot een zeer sterke pijler binnen Erasmus MC. We worden internationaal geroemd en staan in alle ranglijsten aan de top. Met deze hoge kwaliteit van onderzoek scheppen wij ook hoge verwachtingen voor ons onderwijs. Ons post-graduate programma binnen de onderzoeksschool Molecular Medicine heeft de laatste jaren een enorme vooruitgang geboekt, niet in de laatste plaats door de gedrevenheid van Dr. Frank van Vliet. Maar verder doen we weinig. We doen weinig in het voortraject, en weinig in het vervolgetraject. In het voortraject zijn nu voorbereidingen gaande voor de oprichting van een Master's opleiding Infectie & Immunitet, waarvan ik veel verwacht. Daarbij hoop ik wel dat we verzuiling, met afzonderlijk trajecten in Molecular Medicine, Clinical Epidemiology & Clinical Research, Neurosciences en Infection & Immunity kunnen voorkomen. We moeten de krachten van deze opleidingen juist bundelen en studenten vrij laten het curriculum te kiezen dat bij hen past, gebruik makend van alle onderdelen van onze master's opleidingen.

In het vervolgetraject gaat het niet zozeer om opleiden, maar om coaching van onze talenten. Betere coaching van AIO's en post-docs kan leiden tot minder frustraties en minder uitstroom van talenten. Daar moeten we in de toekomst meer aandacht aan geven, op welke manier dan ook. Bij andere instituten, zoals het Nederlands Kanker Instituut, wordt daar inmiddels aan gewerkt, maar binnen Erasmus MC nog niet. Met verbeteringen in het voor- en na-traject van onze PhD programma's kunnen onze kinderen, studenten, AIO's en post-docs mogelijk ook uitgroeien tot grootheden in de virologie als Beijerinck of Osterhaus.

## Dankwoord

Tenslotte ben ik aangekomen bij mijn dankbetuigingen. Allereerst wil ik alle aanwezigen bedanken voor de getoonde interesse. Vervolgens wil ik natuurlijk de rector, de decaan, de raad van bestuur, en de vereniging trustfonds bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen en de support en voor het mogelijk maken van deze bijzondere leerstoel in de Moleculaire Virologie.

De mensen die mij als viroloog hebben gevormd ben ik veel dank verschuldigd. In eerste instantie binnen het CLB in Amsterdam: Prof. Frank Miedema en Dr. Thijs Tersmette als grote visionairs binnen respectievelijk het immunologische en virologische HIV/AIDS onderzoek in de jaren '90. Prof. Hanneke Schuitemaker voor de meer dagelijkse opvoeding in de virologie, maar daarom absoluut niet minder belangrijk. En als laatste binnen het CLB Dr. Han Huisman, die met die 3 grote ego's om mij heen over mij waakte als een vaderfiguur. Het was een hele mooie tijd en een perfecte startplaats, waarvoor dank, ook aan alle oud-collega's.

I did my post-doctoral training with Prof. Michael Malim at the University of Pennsylvania in Philadelphia. Mike, you are among the most brilliant virologists I have come across in my career, so I have been very lucky to be trained by you in hard-core molecular virology and beyond. I try to train my people in the same way as you trained me: accepting nothing but perfection and pushing people beyond the boundaries they think they have, but have not. This may sound unfriendly to some, but with you it certainly was not; it was always in very warm and friendly ways. I am delighted you could be here today, and thank you for a wonderful and productive time.

Na Philadelphia kwam Rotterdam, waar ik in de eerste plaats veel dank verschuldigd ben aan Dr. Guus Rimmelzwaan, Dr. Jan de Jong, en Theo Bestebroer, die mij hebben omgeschoold van HIV-man tot griep-expert. Guus, het is altijd gezellig op onze kamer. Helaas is er zelden wat te drinken, het is er net een tramhuisje. Jij, en mensen in jouw groep maken een prachtige kruisbestuiving mogelijk tussen moleculaire virologie en immunologie. Datzelfde kan gezegd worden van Prof. Thijs Kuiken en de mensen in zijn groep, maar dan wat betreft de pathologie en dierexperimenten. Heren, het is een genoegen aan jullie zijde te mogen strijden.

De meeste analisten, AIO's en post-docs in mijn groep heb ik in mijn betoog al genoemd en geroemd, maar daar komen natuurlijk nog een groot aantal studenten bij, die ik in verband met de tijd helaas niet allemaal op kan noemen. Het mag duidelijk zijn dat ik hier vandaag niet had gestaan zonder jullie allen. Dank jullie wel: vanavond gaan we feesten!

De vele mensen met wie ik de loop der jaren fantastisch heb samengewerkt; het zijn er helaas te veel om op te noemen dus moet ik ze hier als groepen bedanken: de researchtak en de diagnostiektak van de afdeling virologie, de spin-off bedrijven gerund door Dr. James Simon en Prof. Eric Claassen. Verder de toffe collega's van vele andere afdelingen van het Erasmus MC (zeker ook de Feijenoord supporters van de afdeling Interne Geneeskunde), en de mensen van buiten, van Solvay Pharmaceuticals in Weesp, MedImmune in Amerika, de groep Wilschut in Groningen, en de talloze

ornithologen die actief zijn binnen het onderzoek aan griepvirussen in vogels. Excuses voor dit onpersoonlijke bedankje: enorm bedankt allemaal en ik hoop dat we nog lang zullen blijven samenwerken.

My fabulous collaborator from Cambridge University, Prof. Derek Smith; thank you for coming here and thank you for many wonderful years in science and beyond. Your playground is big enough for the both of us, and my playground also has enough toys to share. You taught me how to play with your toys in computing, statistics, and mathematics and I am showing you the toys of virology. This has resulted in a fabulous and very productive collaboration, which I hope will continue for many years to come. All this playing has never felt like work, more like a hobby that someone is paying for. Thank you for that.

Prof. Osterhaus, beste Ab. Sommigen hebben mij in 1998 afgeraden bij je te gaan werken. Hun ongelijk is inmiddels bewezen. Ik ken geen grotere virologen op dit moment in de wereld en ook geen viroloog met wie ik liever samenwerk. In de eerste jaren in Rotterdam heb je me geleerd wat ik nog moest leren en in de laatste jaren doe je meer en meer werk als coach en rondtrekkende handelsreiziger voor de Rotterdamse virologie. Beide activiteiten worden zeer gewaardeerd en zijn van grote waarde voor mij, en voor de hele afdeling. Je hebt een betere smaak in whisky dan in muziek en voetbal. Maar verder kan ik je alleen maar complimenteren; heel erg bedankt.

Beste vrienden en familie. Soms lijkt het misschien alsof het niet gewaardeerd wordt als jullie me uit het lab of vanachter mijn computer vandaan sleuren, maar niets is minder waar. Jullie moeten dat vooral vaak blijven doen. Bedankt dat jullie er altijd voor me zijn, net als vandaag.

Pa en ma, Hans en Ed. Altijd hebben jullie mijn keuzes mijn keuzes gelaten, en altijd hebben jullie mijn studie en werk gestimuleerd en gefaciliteerd. Soms ging dat werk ten koste van veel tijd samen, maar zelden heb ik jullie horen klagen. Ik ben jullie ongelooflijk dankbaar en ben heel blij met de warme familieband die we met elkaar hebben.

Anne en Julia, jullie zijn mijn beste experiment ooit. En vandaag heeft papa dan eindelijk ook eens een jurk aan.

Lieve Bernadette. Het valt niet mee tegelijkertijd mijn vrouw te zijn, moeder van mijn kinderen, en mijn collega. Mij hoor je absoluut niet klagen, maar ik begrijp dat het voor jou soms moeilijker is. Toch hoop ik dat we het nog lang zo vol zullen houden, want op alle drie vlakken ben je een kei en ik kan dus geen betere support wensen. Een hele warme knuffel en een hele dikke kus!

Ik heb gezegd.



## Referenties

- <sup>1</sup> D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin, R.A. Lamb, M.A. Martin, B. Roizman and S.E. Straus. History of virology. In: *Fields Virology*, fifth edition. Lippincott, Williams & Wilkins (2007).
- <sup>2</sup> T.M. Rivers. Viruses and Koch's postulates. *J Bacteriol* 33:1-12 (1937).  
<http://www.microbiologybytes.com/introduction/introduction.html>.
- <sup>3</sup> A.D. Hershey and M. Chase. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J Gen Physiol* 36:39-56 (1952).
- <sup>4</sup> J.D. Watson and F.H. Crick. A structure for deoxyribose nucleic acids. *Nature* 171:737-738 (1953).
- <sup>5</sup> R.G. Webster, W.J. Bean, O.T. Gorman, T.M. Chambers and Y. Kawaoka. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56:152-179 (1992).
- <sup>6</sup> G.B. Karlsson Hedestam, R.A. Fouchier, S. Phogat, D.R. Burton, J. Sodroski and R.T. Wyatt. The challenges of eliciting neutralizing antibodies to HIV-1 and to influenza virus. *Nat Rev Mic*, 6:143-55 (2008).
- <sup>7</sup> E. De Wit and R.A. Fouchier. Emerging influenza. *J Clin Virol* 41:1-6 (2008).
- <sup>8</sup> G.L. Armstrong, L.A. Conn and R.W. Pinner. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 281:61-66 (1999).  
<http://www.who.int>.
- <sup>9</sup> J.S. Peiris, K.Y. Yuen, A.D. Osterhaus and K. Stöhr. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 349:2431-41 (2003).
- <sup>10</sup> W.E. Beyer, I.A. de Bruijn, A.M. Palache, R.G. Westendorp and A.D. Osterhaus. Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 159:182-8 (1999).
- <sup>11</sup> D.J. Smith, A.S. Lapedes, J.C. de Jong, T.M. Bestebroer, G.F. Rimmelzwaan, A.D. Osterhaus and R.A. Fouchier. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science* 305:371-6 (2004).
- <sup>12</sup> T. Den Boom and D. Geeraerts. *Van Dale groot woordenboek van de Nederlandse taal*, 14e editie. Van Dale lexicografie, Utrecht (2005).
- <sup>13</sup> C.R. Darwin. *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. John Murray, London (1859).
- <sup>14</sup> A. Lapedes and R. Farber. The geometry of shape space: application to influenza. *J Theor Biol* 212:57-69 (2001).
- <sup>15</sup> N. Eldredge and S.J. Gould. Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism. In T.J.M. Schopf, *Models in paleobiology*. Freeman, Cooper & Co, San Francisco (1972).
- <sup>16</sup> R.A. Fouchier, P.M. Schneeberger, F.W. Rozendaal, J.M. Broekman, S.A. Kemink, V. Munster, T. Kuiken, G.F. Rimmelzwaan, M. Schutten, G.J. van Doornum, G. Koch, A. Bosman, M. Koopmans and A.D. Osterhaus. Avian influenza A (H7N7) virus associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:1356-61 (2004).
- <sup>17</sup> M. Koopmans, B. Wilbrink, M. Conyn, G. Natrop, H. Vennema, A. Meijer, M. du Ry van Beest Holle, J. van Steenbergen, R.A. Fouchier, A.D. Osterhaus and A. Bosman. Transmission of H7N7 avian influenza viruses to humans during a large epizootic in commercial poultry farms in The Netherlands. *Lancet* 363: 587-93 (2004).
- <sup>18</sup> B. Olsen, V.J. Munster, A. Wallensten, J. Waldenström, A.D. Osterhaus and R.A. Fouchier. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science* 312:384-8 (2006).
- <sup>19</sup> V.J. Munster, C. Baas, P. Lexmond, J. Waldenstrom, A. Wallensten, T. Fransson, G.F. Rimmelzwaan, W.E. Beyer, M. Schutten, B. Olsen, A.D. Osterhaus and R.A. Fouchier. Spatial, temporal and species variation in prevalence of influenza A virus in wild migratory birds. *Plos pathogens* 3:e61 (2007).
- <sup>20</sup> D. van Riel, V.J. Munster, E. de Wit, G.F. Rimmelzwaan, R.A. Fouchier, A.D. Osterhaus and T. Kuiken. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science*. 312:399 (2006).
- <sup>21</sup> V.J. Munster, E. de Wit, D. van Riel, W.E. Beyer, G.F. Rimmelzwaan, A.D. Osterhaus, T. Kuiken and R.A. Fouchier. The molecular basis of pathogenicity of the Dutch highly pathogenic H7H7 human influenza viruses. *J Inf Dis* 196:258-65 (2007).
- <sup>22</sup> M.L. van Genugten, M.L. Heijnen and J.C. Jager. Scenario-ontwikkeling zorgvraag bij een influenza-pandemie. RIVM rapport 217617004 (2001).
- <sup>23</sup> J.M. Coffin. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 267:483-9 (1995).
- <sup>24</sup> D.M. Morens, G.K. Folkers and A.S. Fauci. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 430:242-9 (2004).
- <sup>25</sup> K.E. Lee, T. Umaphathi, C.B. Tan, H.T. Tjia, T.S. Chua, H.M. Oh, K.M. Fock, A. Kurup, A. Das, A.K. Tan and W.L. Lee. The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus. *Ann Neurol* 46:428-32 (1999).
- <sup>26</sup> T. Briese, X.Y. Jia, C. Huang, L.J. Grady and W.I. Lipkin. Identification of a Kunjin/West Nile-like flavivirus in brains of patients with New York encephalitis. *Lancet* 354:1261-2 (1999).

- <sup>29</sup> C. Drosten, S. Günther, W. Preiser, S. van der Werf, H.R. Brodt, S. Becker, H. Rabenau, M. Panning, L. Kolesnikova, R.A. Fouchier, A. Berger, A.M. Burguière, J. Cinatl, M. Eickmann, N. Escriou, K. Grywna, S. Kramme, J.C. Manuguerra, S. Müller, V. Rickerts, M. Stürmer, S. Vieth, H.D. Klenk, A.D. Osterhaus, H. Schmitz and H.W. Doerr. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1967-76 (2003).
- <sup>30</sup> R.A. Fouchier, T. Kuiken, M. Schutten, G. van Amerongen, G.J. van Doornum, B.G. van den Hoogen, M. Peiris, W. Lim, K. Stöhr and A.D. Osterhaus. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 423:240 (2003).
- <sup>31</sup> B.G. van den Hoogen, J.C. de Jong, J. Groen, T. Kuiken, R. de Groot, R.A. Fouchier and A.D. Osterhaus. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7:719-24 (2001).
- <sup>32</sup> R.A. Fouchier, N.G. Hartwig, T.M. Bestebroer, B. Niemeyer, J.C. de Jong, J.H. Simon and A.D. Osterhaus. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:6212-6 (2004).
- <sup>33</sup> P.A. Rota PA, M.S. Oberste, S.S. Monroe, W.A. Nix, R. Campagnoli, J.P. Icenogle, S. Peñaranda, B. Bankamp, K. Maher, M.H. Chen, S. Tong, A. Tamin, L. Lowe, M. Frace, J.L. DeRisi, Q. Chen, D. Wang, D.D. Erdman, T.C. Peret, C. Burns, T.G. Ksiazek, P.E. Rollin, A. Sanchez, S. Liffick, B. Holloway, J. Limor, K. McCaustland, M. Olsen-Rasmussen, R.A. Fouchier, S. Günther, A.D. Osterhaus, C. Drosten, M.A. Pallansch, L.J. Anderson and W.J. Bellini. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 300:1394-9 (2003).
- <sup>34</sup> P.C. Woo, S.K. Lau, C.M. Chu, K.H. Chan, H.W. Tsoi, Y. Huang, B.H. Wong, R.W. Poon, J.J. Cai, W.K. Luk, L.L. Poon, S.S. Wong, Y. Guan, J.S. Peiris and K.Y. Yuen. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 79:884-95 (2005).
- <sup>35</sup> T. Allander, M.T. Tammi, M. Eriksson, A. Bjerkner, A. Tiveljung-Lindell and B. Andersson. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:12891-6 (2005).
- <sup>36</sup> T. Allander, K. Andreasson, S. Gupta, A. Bjerkner, G. Bogdanovic, M.A. Persson, T. Dalianis, T. Ramqvist and B. Andersson. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 81:4130-6 (2007).
- <sup>37</sup> A.M. Gaynor, M.D. Nissen, D.M. Whiley, I.M. Mackay, S.B. Lambert, G. Wu, D.C. Brennan, G.A. Storch, T.P. Sloots and D. Wang D. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog* 3:e64 (2007).
- <sup>38</sup> S. Yooseph, G. Sutton, D.B. Rusch, A.L. Halpern, S.J. Williamson, K. Remington, J.A. Eisen, K.B. Heidelberg, G. Manning, W. Li, L. Jaroszewski, P. Cieplak, C.S. Miller, H. Li, S.T. Mashiyama, M.P. Joachimiak, C. van Belle, J.M. Chandonia, D.A. Soergel, Y. Zhai, K. Natarajan, S. Lee, B.J. Raphael, V. Bafna, R. Friedman, S.E. Brenner, A. Godzik, D. Eisenberg, J.E. Dixon, S.S. Taylor, R.L. Strausberg, M. Frazier and J.C. Venter. The Sorcerer II Global Ocean Sampling Expedition: Expanding the Universe of Protein Families. *PLoS Biol* 5: e16 (2007).
- <sup>39</sup> T. Kuiken, F.A. Leighton, R.A. Fouchier, J.W. LeDuc, J.S. Peiris, A. Schudel, K. Stöhr and A.D. Osterhaus. Public health. Pathogen surveillance in animals. *Science* 309:1680-1 (2005).



*Deze publicatie betreft een oratie aan  
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 97-8907790-64-60

