

Pandemie, microben genetische variabiliteit en mutatiesnelheid

Handelsverkeer, transport, toerisme, grote bijeenkomsten in een dichtbevolkt gebied gebrek aan hygiëne , naïef gedrag en het omgaan met (huis)dieren of vogels zijn altijd de grote oorzaken van verspreiding van besmettelijke ziekten die leiden tot een epidemie of pandemie.

De recente wereldwijde corona-crisis veroorzaakt door het razendsnel om zich heen grijpende virus COVID-19 en die zich eind 2019 al aftekende en krachtig aankondigde in januari 2020 is de ergste crisis die de mensheid sinds de tweede wereldoorlog treft. Zo wordt gezegd. In de kranten en op TV kan men vernemen dat zowel met betrekking tot de gezondheid als in de handel en de economie velen worden getroffen, Miljoenen besmette mensen, tienduizenden doden en slachtoffers. En dat alles door een onzichtbare vijand nauwelijks 1 tienduizendste mm groot. Enorme gevolgen. Winkels gesloten, de straten verlaten. Mensen moeten van elkaar afstand houden moeten thuis in quarantaine blijven, mogen geen bezoek ontvangen, mondkapjes dragen , handen steeds goed wassen en verdere hygiëne maatregelen. De situatie deed meteen al bij sommige mensen de gedachte postvatten dat misschien wel sprake kon zijn van boze opzet. Een niet bevriende mogendheid die het virus zou hebben verspreid bv via dieren zoals ratten of vleermuizen. Van een al of niet met opzet gestuurde biologische oorlogsvoering zou misschien sprake zijn.. Sommige predikanten hadden het in middeleeuwse stemming al over een door God gezonden straf.

Echter in de historie is regelmatig gebruik gemaakt van micro-organismen om vijanden en zelfs hele populaties over de wereld uit te schakelen door een pandemie, Van een dergelijke **pandemie** zijn talloze min of meer betrouwbare voorbeelden Zie onderstaande LINK:

Link> <https://nl.wikipedia.org/wiki/Pandemie>

Pioniers van de microbiologie

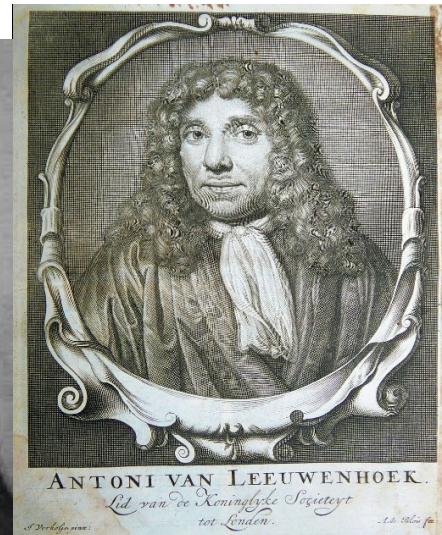
Het studieboek onder redactie van dr. **R. P. Mouton** “Medische microbiologie” (1977) begint in hoofdstuk 7 “Algemene besmettingsleer” met een historisch overzicht van epidemieën uit de oudheid tot **Louis Pasteur** in 1864. Het definitieve bewijs dat epidemieën worden veroorzaakt door micro-organismen werd geleverd door de experimenten van **Robert Koch** in 1900 met TBC, Miltvuur (Anthrax) en de Cholera en hij was tevens de ontdekker van de **verworven immuniteit**. In veel gevallen zijn bacteriën de boosdoeners maar reeds bijna 200 jaar eerder in 1676 werden deze door **Antonie van Leeuwenhoek**, een groot voorstander van hygiënisch gedrag al ontdekt.



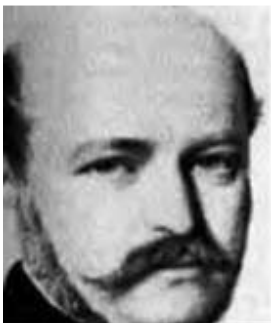
PASTEUR



KOCH



VAN LEEUWENHOEK 1676



SEMMELWEIS

IGNAZ SEMMELWEIS riep in 1847 artsen op tot hygiënisch handelen (handen wassen) teneinde de grote sterfte bij de kraamvrouwenkoorts uit te bannen

Over Epidemieën en pandemieën

In de oudheid

De Romeinen

We lezen over de **pokkenepidemie (een virus)** onder de manschappen van het Carthaagse leger die in 360 v Chr .noodgedwongen het beleg van Sicilië tegen de Romeinen moesten opgeven.



De veroorzaker van de pest. *Yersinia pestis*,

Een vroege uitbraak van de pest (de bacterie ***Yersinia pestis***) vond plaats in het jaar 540 na Chr, onder **keizer Justinianus** van Egypte tot Schotland en heeft de ondergang van het Romeinse rijk aanzienlijk versneld

Er zijn twee epidemieën die er bovenuit steken: de Antonijnse Plag in de tweede eeuw en de Plag van Cyprianus in de derde eeuw. Omdat ze ook in andere werelddelen zijn opgetekend – toevallig of niet, ook China – behoren ze vermoedelijk tot een van de eerste pandemieën uit de oudheid.

1^e Antonijnse plag

De Antonijnse Plag brak uit in 165. Mogelijk ontstond het virus enkele jaren eerder in Afrika en verplaatste zich langzaam naar het

Midden-Oosten. De verspreiding kreeg een boost door Romeinse troepen die weliswaar in Perzië een klinkende overwinning haalden, maar als wrange buit het virus in 165 meenamen naar Europa. Hier verspreidde het zich via Rome over de verschillende provincies om minstens vijf jaar huis te houden.

2^e Plaat van Cyprianus

Zo'n tachtig jaar later vond een tweede pandemie plaats, min of meer toevallig vernoemd naar de christelijke bisschop Cyprianus. Deze Cyprianus was in 249 bisschop van Carthago en beschreef een ziekte die wild om zich heen greep in zijn stad. Slachtoffers leden achtereenvolgens aan vermoeidheid, bloederige ontlasting, koorts, overgeven, (oog)bloedingen, infectie van de ledematen en soms ook doofheid en blindheid. Wetenschappers weten niet zeker aan welke ziekte ze dit moeten koppelen, het meest waarschijnlijke lijkt nog het *Filovirus*, een groep virussen waartoe ook het latere, levensgevaarlijke Ebola hoort.

LINK ><https://www.romeinen.nl/ontdek-romeins-nederland/nieuws/blog-pandemieen-in-de-oudheid>

In de Middeleeuwen

De tactiek om besmettelijke ziekten in te zetten als middel bij oorlogsvoering werd ook toegepast in het jaar 1215 na Chr. door de Mongoolse heerser **Djinghiz Kahn**.



Djinghiz Kahn

In Azië

De oplossingen van Dzjengis Khan 1162 -1227 hebben veel weg van Biologische oorlogsvoering.

Het Mongoolse leger kende in haar tijd geen gelijke. In de hoogtijdagen strekte het Mongoolse rijk zich uit van Oost-Europa tot aan het uiterste oosten van Azië. Het Mongoolse rijk zou qua grootte nimmer worden overtroffen en was groter dan het rijk van **Alexander de Grote** of het Romeinse rijk op haar hoogtepunt. Hoe was **Dzjengis Khan** in staat een leger op de been te brengen dat zo sterk was dat hij een dergelijk rijk tot stand kon brengen? Khan was als geen ander in staat de vele problemen die hij onderweg tegenkwam effectief en efficiënt op te lossen.

Om tenslotte de onneembare stadsmuren te omzeilen katapulteerden de Mongolen de lichamen van pestslachtoffers - de pestepidemie heerste in de tijd van **Dzjengis Khan** - over deze stadsmuren. De vlooien die vervolgens vrijkwamen verspreidden de ziekte binnen de stadsmuren waardoor de Mongolen de stad vervolgens zonder noemenswaardige strijd konden innemen.

In Europa

In 1347 kwam een besmettelijke ziekte naar West-Europa. Toen de ziekte was uitgeraasd in 1351 waren 25 miljoen mensen in West-Europa dood.

In deze periode waarde de dood rond als een schrikwekkend beeld maar ook als een verlossing van de aardse hel , een vriend die hoop geeft naar een beter leven in het hiernamaals; In zijn beroemde boek “Herfstij der middeleeuwen” (1957) zegt de historicus Johan Huizinga hierover :

GEEN TIJD HEEFT DE DOODSGEDACHTEN MET ZOVEEL NADRUK VOORTDUREND AAN ALLEN OPGEDRONGEN ALS DE VIJFTIENDE EEUW,ZONDER OPHOUDEN KLINKT DOOR HET LEVEN DE ROEP VAN HET MEMENTO MORI.DRIE THEMA'S WAREN HET. DIE DE MELODIE LEVERDEN VOOR DIE NOOIT VOLZONGEN KLACHT OVER HET EINDE VAN ALLE AARDSE HEERLIJKHEID.

VOOREERST HET MOTIEF ; WAAR ZIJN ALLEN GEBLEVEN DIE VROEGER DE WERELD VULDEN MET HUN HEERLIJKHEID ? DAN WAS ER HET MOTIEF VAN DE HUIVERENDE AANSCHOUWING DER VERROTING VAN AL WAT EENMAAL MENSELIJKE SCHOONHEID WAS.> TENSLOTTE HET MOTIEF VAN DEN DODENDANS, DE DOOD DE MENSEN MET ZICH SLEURENDE UIT ELK BEDRIJF, MET ELKEN LEEFTIJD”

De verspreiding.

In oktober 1347 kwamen drie schepen in de haven van Messina, een belangrijke havenstad op Sicilië (Italië). Deze drie schepen hadden niet alleen specerijen, zijde en andere kostbare goederen uit het Oosten (China) bij zich. Zij droegen ook iets dodelijks. Dodelijk en onzichtbaar: de builenpest. Binnen een paar dagen werden verschillende mensen in Messina ziek. Zij kregen gezwollen zo groot als eieren in hun hals, oksels en liezen. Vandaar uit verspreidden de bulten zich over de rest van het lichaam. Overal kwamen enorme puisten en zwarte vlekken op de huid door inwendige bloedingen. Ook kregen zij hoge koorts en spuugden zij bloed. Binnen drie dagen waren de meeste mensen dood. De ziekte verspreidde zich razendsnel. In een korte tijd stierf een groot deel van de bevolking.

In januari 1348 bereikte de pest Marseille (Zuid-Frankrijk). Vandaar verspreidde de ziekte zich uit over heel Europa. Er was geen land veilig, overal sloeg de pest toe (zie kaartje). Drie jaar later, in 1351, was de eerste pestepidemie in West-Europa uitgeraasd.

De vlo

De middeleeuwen stonden voor een raadsel. Hoe kon de ziekte zich zo snel verspreiden? Om besmet te raken hoefde je geen patiënt aan te raken. Daarom dachten de middeleeuwen dat de ziekte zich via de lucht verplaatste. Ook dachten zij dat de blik van een patiënt je kon besmetten. Nu weten wij dat de pest zich verspreidt via een vlo. Ratten zijn de dragers van de pestbacterie; de **Yersinia pestis**. De pestbacterie is een hele slimme bacterie. Als een vlo bloed zuigt bij een besmette rat, dringen de bacteriën in de vlo. De bacteriën verstoppen de maagopening van de vlo. De vlo krijgt hierdoor een enorme honger en gaat overal bijten en bloed drinken. Zo verspreidt de vlo veel pestbacteriën. Eerst zijn de ratten de klos. Zij sterven massaal aan de pest. Zijn de ratten allemaal dood dan gaat de vlo op zoek naar nieuw bloed. Die vindt de vlo ook bij de mens. Bijt een besmette vlo

een mens dan dringt de pestbacterie het menselijk lichaam binnen en wordt de mens ziek. De vlo is ondertussen al weer bij een ander mens aan het bijten. Zo verspreidt de pest zich razendsnel. Ontsnappen bleek onmogelijk. Men noemde het de Zwarte dood. Duizenden dansten mee in het **memento mori** van deze dans macabre



De zwarte dood en de builenpest

In Amsterdam

Amsterdam werd in de zeventiende eeuw een aantal keer getroffen door een pestepidemie, de "Zwarte Dood". **In de laatste zware pestepidemie, van 1663-1664, vielen er 24.148 doden, meer dan 10 procent van de toenmalige bevolking.** Op oude stadskarten valt te zien dat de pest vooral huishield in de dichtbevolkte en vervuilde wijken van de armen.

LINK > https://nl.wikipedia.org/wiki/Pestepidemie_in_Amsterdam

Uit angst voor besmetting verbood de stad Piacenza in 1663 mensen die in Amsterdam waren geweest de toegang tot de stad. Dit was waarschijnlijk wel verstandig, want de Pestepidemie in Londen van het jaar 1665 ontstond - tenminste zo werd verteld - nadat een lading katoen uit Amsterdam was aangekomen. Volgens één theorie staan de drie Andreaskruisen in het wapen

van Amsterdam voor de drie plagen die Amsterdam getroffen hebben, namelijk het water, het vuur en de pest

Rembrandt

Door de pestepidemie van 1654-1655 was het aantal wezen in Amsterdam enorm gestegen. In 1657 werd daarom een aantal weeshuizen gesloten. De pestepidemieën hadden een grote invloed op het leven van Rembrandt. In 1663 stierf zijn maîtresse Hendrickje Stoffels aan de ziekte, en vijf jaar later eiste een pestepidemie het leven van zijn zoon Titus van Rijn.

In 1668 was de pest uitgewoed en kwamen er geen nieuwe epidemieën meer voor. De inheemse vorm was uitgestorven, terwijl de uitheemse variant (builenpest) buiten de deur werd gehouden.

LINK> https://nl.wikipedia.org/wiki/Pestepidemie_in_Amsterdam

LINK> <http://www.cranendonk.demon.nl/Pest-Sterftecijfers.html>

LINK> <https://historischamsterdam.wordpress.com/2012/04/02/de-zwarte-dood/>

Immunititeit wereldwijd

De vraag is dus ook of er inderdaad een vorm van **(groeps-) immuniteit** was ontstaan en daarmee de sterfte steeds lager en dat in pestperioden de kindersterfte hoger werd en of er verschillen zijn in populaties van verschillende omvang.

De gedachte is wel geopperd dat de pest **endemisch** zou kunnen zijn geweest.

In de 16^e eeuw ten tijde van de kolonisatie en aanvang van de wereldhandel waren de Europeanen reeds redelijk goed beschermd tegen infectieuze virussen zoals de pokken, de mazelen en polio. De Indianen in Amerika,

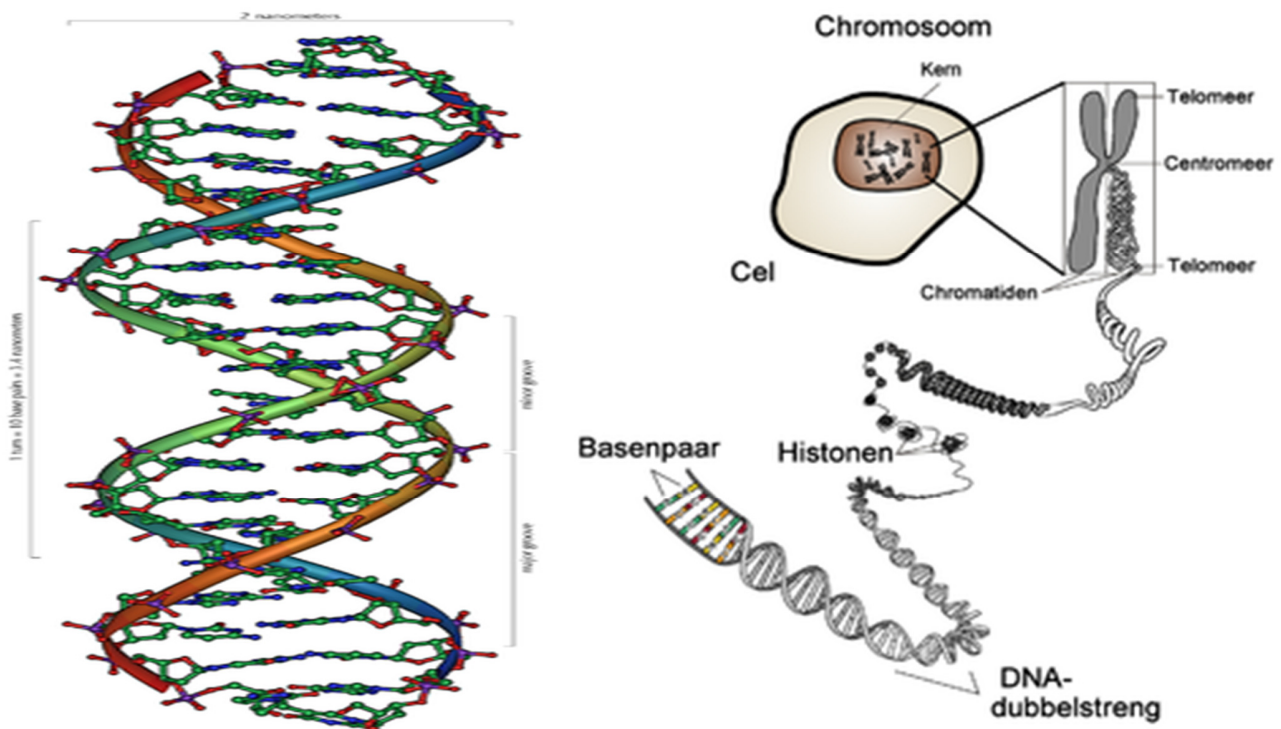
waar deze virussen tot voor de ontdekking ervan door Columbus niet voor kwamen, waren hiertegen niet bestand. Binnen twintig jaar werd de indianenpopulatie (Azteken Maya's en Inca's) met zeker 10 miljoen mensen uitgedund. Omgekeerd zijn er aanwijzingen dat de geslachtziekte Syfilis via de Indianen werd overgedragen aan de Spaanse kolonisten ten tijde van Christoffer Columbus.

Evolutie, genetische variabiliteit, en mutatie snelheid.

In de loop van de evolutie heeft de mens wel een erfelijk bepaalde weerstand weten op te bouwen tegen de meest infectieuze micro-organismen. Echter de ontwikkeling van de immuniteit blijkt sterk afhankelijk van de plaats op aarde waar de mens zich blijvend heeft weten te vestigen en te handhaven, en van de mate waarin men geconfronteerd werd en wordt met micro-organismen, alsook de fysieke conditie, voedingstoestand en de welvaart-status.

Het erfelijk systeem van de mens bevat in het DNA circa 3 miljard basenparen. Hieruit is te berekenen dat er per generatie 1 mutatie plaats vindt op 30 miljoen baseparen **wat neerkomt op 100 mutaties per generatie (leeftijd gezet op 75 jaar),**

Micro-organismen worden gekenmerkt door een veel grotere variabiliteit van hun genetisch DNA materiaal vergeleken met de mens. Zij vermenigvuldigen zich veel sneller dan de mens en soms wel om de 15 minuten. Ook kunnen in de baseparen van hun DNA of RNA snel mutaties optreden met als gevolg dat een aanvankelijk resistente populatie mensen ineens weer vatbaar blijkt voor een nieuw infectieus micro-organisme.



Figuur> Deel Genoom van Dubbelstrengs DNA in helixvorm met baseparen

Het genoom is het totaal van alle DNA en RNA en de genen in een cel van een organisme en bevindt zich zowel in de celkern in de mitochondriën.

Het genoom is voortdurend onderhevig aan verandering (MUTATIE) zowe in de generatieve (geslachts)cellen als in de somatische- (orgaan en huid)cellen. Dit wordt veroorzaakt door fouten tijdens de celdeling, chemische stoffen UV, licht, straling maar ook door spontane interne wijzigingen .Soms kunnen bepaalde fouten weer worden rerepareerd (DNA repair).

LINK> <https://nl.wikipedia.org/wiki/Desoxyribonucle%C3%AFnezuur>

Referentie: Introduction to genetic analysis 2012 Griffiths Wessler, Carrol, Doebley. W.H.Freeman and Company New York pag 630 ev. .ISBN – 13:978-1-4292-7634-4

Mutatiesnelheid Evolution and mutation rate

A genome is an organism's complete set of DNA, including all of its genes. Each genome contains all of the information needed to build and maintain that organism. In humans, a copy of the entire genome—more than 3 billion DNA base pairs—is contained in all cells that have a nucleus

Because mutation is the ultimate source of all variation, both adaptive and deleterious, a mechanistic understanding of the evolutionary process will be incomplete until a detailed account has been made of the rate of origin, molecular nature, and phenotypic consequences of spontaneous alterations for a diversity of organisms.....

At least two broad generalizations now seem possible.

First, there is a dramatic reversal in the directional relationship between the mutation rate and genome size from viruses to cellular microbes to multicellular species, with prokaryotes having higher levels of fidelity than eukaryotes at the levels of replication, transcription, and translation.

Second, in multicellular species, somatic mutation rates are notably higher than germline rates, whereas on a cell division basis the latter are not much different than rates observed in unicellular species. With these observations in hand, we are now in a better position to understand the causes and consequences of mutation rate evolution in various phylogenetic lineages.

LINK> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910838/>

LINK> <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/hgp/genome>

Volgens berekeningen ligt de mutatiesnelheid voor virussen tussen $1,4 \times 10^{-2}$ basensubstituties per locatie per jaar en $7,7 \pm 2,1 \times 10^{-2}$ basensubstituties/locatie/jaar. Deze mutatiesnelheid is vergelijkbaar met de mutatiesnelheid die voor andere RNA-virussen gevonden is. De genetische variatie is niet gelijkmatig verdeeld binnen **het genoom van het virus**.

Wanneer een virus zich eenmaal heeft binnengedrongen in een lichaamscel van zijn gastheer (die dan geïnjecteerd en besmet is) wordt het gastheer-DNA gedwongen om het virus DNA na te maken zodat de lichaamscel dient als een “fabriek” van nieuwe virusdeeltjes die zich op hun beurt gaan verspreiden en besmettingen veroorzaken. Een ander gevolg is dat een virus een hoge genetische variabiliteit bezit van wege een hoge mutatie snelheid en dat er binnen korte tijd genetische varianten van het virus kunnen ontstaan met iets gewijzigde eigenschappen.

Zo zou dan een bepaald vaccin ineens minder goed of helemaal niet meer als medicatie kunnen werken.

Nog steeds is het zo dat wanneer een Westerling op vakantie gaat naar de tropen, dan moet deze zich laten inenten tegen bacteriën zoals tyfus, dysenterie en cholera. Europeanen hebben minder weerstand tegen deze bacteriën dan de lokale tropische bevolking.
