



# Good bat, bad bat

## Waarom vleermuizen het ideale reservoir zijn voor (nieuwe) zoönosen

**Z**e komen 's nachts naar buiten, hangen het liefst ondersteboven en spelen in horrorfilms de hoofdrol: vleermuizen. Ondanks dat tegenwoordig over het algemeen bijgeloof is verdwenen dat vleermuizen veranderen in bloeddorstige vampiers (of een glitterende Edward Cullens), weten deze dieren ons nog steeds angst aan te jagen. Alleen dit keer doen ze dat over het nieuws. Vleermuizen vormen het reservoir voor vele ziekten, waaronder vooral ook veel relatief nieuwe ziekten zoals SARS, MERS, Ebola, Marburg, Nipah en Hendra. Opvallend genoeg zijn dit allemaal RNA-virussen. Ebola, een dodelijke hemorrhagische ziekte, was recent nog onder de aandacht vanwege een humane uitbraak in West-Afrika. Deze uitbraak veroorzaakte wereldwijd paniek en heeft grote gevolgen gehad op beleid, economie en internationale betrekkingen. Waarom vormen vleermuizen zo vaak het reservoir voor deze nieuwe, schadelijke zoönosen?

### Biologie

Vleermuizen vormen met 1200 verschillende soorten de tweede grootste orde van het zoogdierenrijk. Daarnaast komen er vrijwel op elk continent vleermuizen voor<sup>1</sup>. Gedrag wordt vaak sterk beïnvloed door de seizoenen en geslacht. Sommige vleermuizen trekken net als vogels naar een andere plek bij seizoenwisseling. Ook leven vleermuizen afhankelijk van het seizoen, soort en geslacht in grote groepen of solitair. Winterslaap, of 'torpor', treedt bij sommige soorten op bij voedsel-, water- of temperatuurgerelateerde stress. Ondanks dat er nog relatief weinig bekend is over het precieze gedrag van veel vleermuizen, lijkt gedrag een grote rol te spelen in hun geschiktheid als reservoir. In het geval van topor bijvoorbeeld,

overwinteren in sommige gevallen niet alleen de vleermuizen, maar ook de pathogenen die zij bij zich dragen. Dit komt doordat de reproductie van het virus afneemt in deze periode, waardoor de incubatieperiode toeneemt. Daarnaast neemt ook de mortaliteit bij de gastheren hierdoor af. Vaak treedt enige tijd na deze winterslaap een geboortegolf op. Dit gebeurt bij sommige soorten vleermuizen in enorme grot-koloniën<sup>2</sup>. Er zijn op dat moment dus geïnfecteerde individuen aanwezig en een grote groep vatbare pups in een beperkte ruimte. Kortom, een ideale situatie voor een virus om zich te verspreiden en binnen een populatie te blijven bestaan. Een studie in 2011 in Colorado concludeerde dat dit een overlevingsmechanisme





zou kunnen zijn voor het rabiës-virus in de populatie grote bruine vleermuizen daar. In een ander onderzoek in Duitsland bleken kolonievorming en geboortegolven de aanwezigheid van coronavirussen bij vleermuizen te laten toenemen<sup>2</sup>.

Een ander aspect dat vleermuizen een goed reservoir maakt, is dat ze grote afstanden kunnen afleggen in de lucht. Er is een theorie dat de ebola uitbraak in 2014 deels te verklaren is aan de hand van de migratie van vleermuizen naar bepaalde delen in West-Afrika. Rond die tijd was

de productie van palmolie in dat gebied namelijk toegevoegd en vleermuizen zijn aangetrokken tot deze plantages vanwege het voedsel en de schuilmogelijkheden. Ebola-dragende vleermuizen zouden hierdoor naar West-Afrika geëmigreerd kunnen zijn en zouden dus het virus kunnen hebben meegenomen vanuit Sub-Sahara Afrika, waar het eerder is aangetoond<sup>3</sup>. Echter, ook het gebrek aan migratie door allerlei externe invloeden lijkt een effect te hebben. Op basis van een metapopulatie model bleek uit een studie in 2011 in Australië dat Hendra virus, een relatief zeldzame ziekte in Australië die morbiditeit en mortaliteit veroorzaakt in paarden en mensen, dat een afname in de

migratie van vleermuizen zorgt voor heftigere maar kortere uitbraken<sup>2</sup>

### **Immuunsysteem**

Een ander bijzonder gegeven is dat vleermuizen niet tot nauwelijks ziek lijken te worden van ziekteverwekkers die bij de mens ernstige ziekteverschijnselen kunnen veroorzaken<sup>1</sup>. Dit lijkt te maken te hebben met het bijzondere immuunsysteem van vleermuizen. Vleermuizen lijken namelijk een veel minder actief verkregen immuunsysteem te hebben. Echter, het aangeboren (of naïeve) immuunsysteem bij vleermuizen is vele malen uitgebreider dan bij andere zoogdieren zoals de mens. Dit komt doordat er bij vleermuizen meer diversiteit is van de immunoglobulines IgM en dus dat er sneller een binding zal optreden tussen antigeen en antilichaam. De oorzaak van deze vergrote diversiteit ligt, tot heden bekend, in de zware keten van IgM. Deze keten kan globaal worden ingedeeld in V, D en J segmenten. In het DNA liggen meerdere genen voor V, D en J segmenten, die elk een beetje verschillen.

Bij de mens zijn er

*Ursula Bergwerff*  
*Bachelor*  
*Diergeneeskunde*  
*Redactiecommissielid*



Figuur 1: Jonge vleermuis  
Bron: <https://www.onegreenplanet.org/environment/why-we-need-to-save-bats/>



bijvoorbeeld 87 verschillende genen voor het V-segment, waarvan er ongeveer 40 functioneel zijn<sup>4</sup>. Bij de ontwikkeling van de B-cel vindt er recombinatie van deze segmenten plaats en zal er op basis van 'knippen en plakken' van het DNA een bepaalde VDJ-combinatie worden gemaakt, die uiteindelijk zal leiden tot de productie in de B-cel van een IgM met zijn eigen unieke affiniteit voor bepaalde antigenen<sup>4</sup>. De vergelijking kan getrokken worden met een fruitautomaat in het casino: Elk vakje heeft een bepaald aantal vaste mogelijkheden (aardbei, banaan, etc). Door aan de hendel te trekken zal een bepaalde combinatie ontstaan van figuurtjes. Bij de vleermuis zijn de aantal mogelijkheden per vakje verhoogd. Een vleermuis blijkt meer dan 250 genen voor V-segmenten te hebben vergeleken met de eerder genoemde 87 bij de mens. Dit verhoogt het aantal mogelijke VDJ-combinaties dus enorm. Terwijl er bij de mens in totaal 5.760 combinaties mogelijk zijn, lijken er bij de vleermuis meer dan 73,632 mogelijke combinaties te zijn<sup>1</sup>.

Naast zeer uitgebreide combinaties van VDJ in de zware keten van immunoglobulines, lijkt de vleermuis ook een andere bijzondere uitbreiding van zijn immuunsysteem te hebben. In tegenstelling tot andere zoogdieren lijkt het interferon type I systeem van de vleermuis namelijk altijd 'aan' te staan<sup>1</sup>. Interferonen (IFN) zijn eiwitten die een cel maakt wanneer deze wordt aangevallen door een virus. Deze eiwitten waarschuwen andere omringende cellen dat er een virus aanwezig is, waardoor de immunrespons tegen het virus versterkt wordt. Een aantal

eigenschappen van interferon type I is dat het deling van een virus binnen een cel vermindert, antigeen en MHC klasse I receptor presentatie verhoogt en chemokines induceert. Verder activeert het ook dendritische cellen, macrofagen en NK cellen<sup>5</sup>. Er is gebleken dat de expressie van genen die coderen voor type I interferonen, specifiek IFN $\alpha$ , verhoogd is in vleermuizen<sup>6</sup>. Onbekend is of het aflezen van dit DNA direct leidt tot productie van interferonen of dat er een opslag van mRNA in de cel plaatsvindt die ten tijde van ziekte kan worden gebruikt voor een snelle productie van interferonen<sup>1</sup>. Een andere bijzondere eigenschap naast de verhoogde activiteit van IFN-genen is dat IFN-eiwitten niet aanzetten tot ontsteking, waardoor de vleermuis weinig tot geen ziekteverschijnselen zal vertonen<sup>6</sup>.

Kortom, een vleermuis wordt vaak niet ziek van zijn ziekteverwekkers omdat zijn naïeve immuunsysteem zo uitgebreid is dat het massale replicatie van een virus voorkomt. Neem een denkbeeldig virus dat een vleermuis infecteert. Het virus komt het lichaam van de vleermuis binnen. Door de grote diversiteit van IgM zal het virus snel worden gedetecteerd in het lichaam en worden aangevallen door onderdelen van het niet-specifieke immuunsysteem. Daarnaast ligt in alle cellen een voorraad IFN's of IFN-mRNA dat snel kan worden geactiveerd bij detectie van het virus. Het virus zal hierdoor niet snel geruimd worden, daarvoor is het verkregen immuunsysteem nodig, maar de massale deling van het virus wordt geremd. Het virus kan hierdoor lang aanwezig zijn



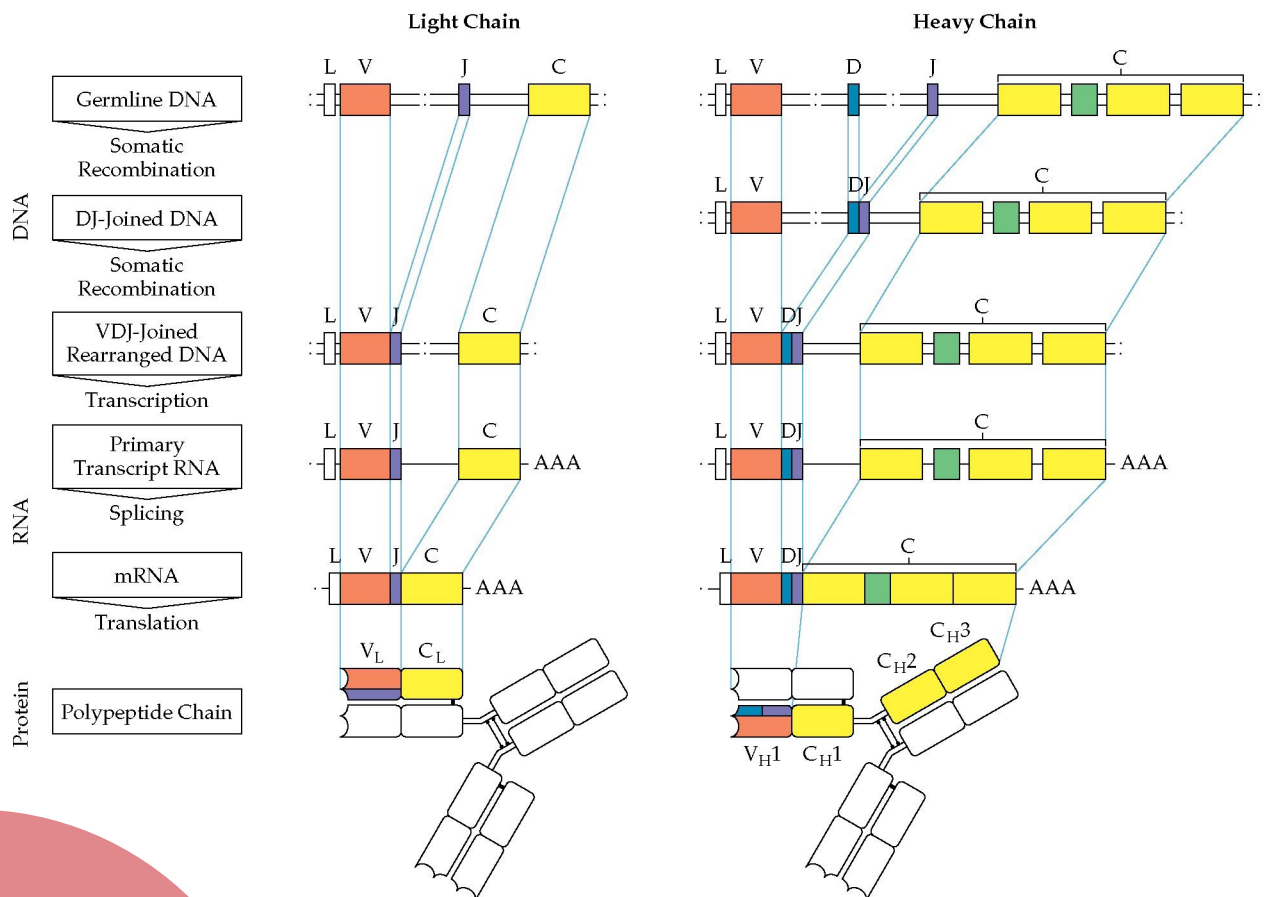
in het lichaam van de vleermuis zonder dat de vleermuis daar ziek van wordt, omdat het maar zeer beperkte schade aan kan richten. Daarnaast induceren de IFN's ook geen ontstekingsreactie. De keerzijde van dit mechanisme is dat er door de vertraagde virusrepletie ook een vertraagde specifieke immunoreactie op gang komt. Deze is dan ook minder noodzakelijk en lijkt bij sommige vleermuissoorten ook minder ontwikkeld te zijn<sup>4</sup>.

en de mogelijkheid om die druk op een individueel niveau te verlagen in plaats van totaal te bestrijden. Het laatste zou namelijk veel meer energie kosten.

De werking van het immuunsysteem van vleermuizen heeft grote consequenties voor de mens en andere dieren. Een vleermuis kan doordat hij zelf niet ziek wordt namelijk langdurig virus uitscheiden<sup>4</sup>. Daarnaast lijkt het interferon-systeem van de vleermuis implicaties te hebben voor het effect dat overgesprongen infecties hebben op mensen. Een vleermuis lijkt bijvoorbeeld niet ziek te worden van marburg virus, terwijl mensen er een ernstige hemorragische koorts door kunnen ontwikkelen.

De reden voor het ontwikkelen van dit bijzondere immuunsysteem zou het gevolg kunnen zijn van hun, al eerder genoemde, neiging om grote koloniën te vormen die beperkt zijn tot een kleine ruimte. In deze koloniën is de ziektedruk vanzelfsprekend erg hoog. Een immuunsysteem als deze geeft deze dier-

Figuur 2: VDJ segmenten  
 Bron: [https://www.ohio.edu/plantbio/staff/showalte/MCB%20720/aMCB%207200\\_Ig%20gene%20rearrangement.pptx](https://www.ohio.edu/plantbio/staff/showalte/MCB%20720/aMCB%207200_Ig%20gene%20rearrangement.pptx)





De hypothese hiervoor is dat virussen die normaal gesproken alleen vleermuizen infecteren, systemen hebben ontwikkeld om langs het IFN-systeem van de vleermuis te komen<sup>1</sup>. Deze virussen lijken vooral de expressie van IFN type I te willen voorkomen. Bij een vleermuis zal een virale blokkade van een IFN-respons niks veranderen aan de basale hoeveelheid IFN $\alpha$ , deze was immers al in grote hoeveelheden aanwezig in de cel. Echter, inductie van IFN $\alpha$  zal niet verder plaatsvinden. Vleermuizen lijken na 8 uur na infectie namelijk wel de productie van IFN $\alpha$  te verhogen<sup>6</sup>. Bij de mens is het door de lage basale concentraties IFN in de cel wel nodig om snel meer IFN te produceren. Echter, door de massale blokkade van de activatie van het IFN-systeem door virussen, zal bij de mens de reactie niet langzamer op gang komen en virusreproductie veel sneller verlopen. Een aan vleermuizen gerelateerd virus zal bij oversprong daardoor veel schade veroorzaken bij de mens<sup>1</sup>. Of dit werkelijk zo is en hoe dit mechanisme werkt is nog onbekend.

### Discussie

Kortom, de combinatie van gedrag, leefomgeving en immuunsysteem lijken de vleermuis tot een ideaal reservoir te maken voor pathogenen die de mens en andere dieren kunnen infecteren. Seizoen lijkt ook een belangrijke risicofactor te zijn voor virale oversprong naar een andere diersoort. Door het verdwijnen van het natuurlijke leefgebied van de vleermuis verhogen we de kans op zo'n oversprong. Een duidelijk voorbeeld hiervan is het nipah virus. Nipah virus is voor het eerst geïsoleerd tijdens een uitbraak in

1998 in Maleisië. Er wordt gedacht dat deforestatie en het daaruit voorkomend gebrek aan voedsel er destijds toe geleid heeft dat vleermuizen massaal migreerden naar fruitboomplantages. Destijds nam zowel het aantal fruitboomplantages als het aantal varkensstallen enorm toe. Het feit dat deze vaak dicht naast elkaar zaten, zou er uiteindelijk toe geleid hebben dat de virale druk zo hoog werd dat het nipah virus van vleermuizen op varkens is overgesprongen en uiteindelijk via varkens op mensen<sup>7</sup>.

Op basis van dit artikel zou men natuurlijk tot de conclusie kunnen komen dat vleermuizen, aangezien ze een groot zoönotisch risico kunnen vormen, bestreden moeten worden. Echter, vleermuizen vormen een zeer belangrijke schakel in ecosystemen en het uitroeien van vleermuizen zou ernstige (economische) schade kunnen veroorzaken. Vleermuizen zorgen onder andere een rol in het bestuiven van planten, het verspreiden van zaden en het limiteren van de insectenpopulatie<sup>8</sup>. Behoud en bescherming van het leefgebied en de vleermuis zelf én meer onderzoek naar de biologie, ecologie en immunologie van de vleermuis zijn veel effectievere middelen om onszelf te beschermen tegen potentiële nieuwe ziekteverwekkers. Er is nog veel te weinig bekend over de vleermuis, maar algemeen bekend is dat knoflook en houten staken zullen ons niet meer zullen beschermen. Als we nu de risico's en ecologische mechanismen in kaart brengen, zullen we grote rampen in de toekomst kunnen voorkomen.



### Bronnen

1. Schountz, T., Baker, M.L., Butler, J. & Munster, V. (2017) Immunological Control of Viral Infections in Bats and the Emergence of Viruses Highly Pathogenic to Humans. *Frontiers in Immunology*. 8:1098.
2. Hayman, D.T.S, Bowen, R.A., et al. (2013) Ecology of zoonotic infectious diseases in bats: current knowledge and future directions. *Zoonoses and Public Health*. 60, pp 2-21.
3. Wallace, R., Gilbert, M., et al. (2014) Did Ebola Emerge in West Africa by a Policy-Driven Phase Change in Agroecology? *Ebola's Social Context. Environment and Planning*. 46, pp 2533-2542.
4. Murphy, K. & Weaver, C. (2017). *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. Garland Science, New York, pp 296-316.
5. Murphy, K. & Weaver, C. (2017). *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. Garland Science, New York, pp 121-124.
6. Zhou, P., Tachedjian, M., et al. (2016) Contraction of the Type I IFN Locus and Unusual Constatative Expression of IFN- $\alpha$  in Bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 113: 10, pp 2696-2701.
7. Chua, K.B., Chua B.H. & Wang, C.W. (2002) Anthropogenic deforestation, El Niño and the emergence of Nipah virus in Malaysia. *The Malaysian Journal of Pathology*. 24:1, pp 15-21.
8. Kasso, M., Balakrishnan, M. (2013) Ecological and Economic Importance of Bats (Order Chiroptera). *International Scholarly Research Notices Biodiversity*. 2013

Figuur 3: vliegende vleermuizen  
Bron: <http://canmoremuseum.com/event/bat-talk/>

