

Komt er een nieuwe coronaviruspandemie?

Tim Breugem, Marion Koopmans, Bas Oude Munnink*, Bart Haagmans*

Samenvatting

De coronavirusfamilie is een diverse familie van virussen die voornamelijk in zoogdieren voorkomen. Coronavirussen zijn zeer soortspecifiek, maar kunnen in zeldzame gevallen tussen gastheren overspringen. Deze coronaviruszoönose heeft in drie nieuwe ziekmakende menselijke coronavirussen geresulteerd in de laatste twee decennia, met SARS-CoV in 2003, MERS-CoV in 2012 en SARS-CoV-2 in 2019, resulterend in de COVID-19-pandemie. De COVID-19-pandemie heeft desastreuze gevolgen gehad voor de volksgezondheid, de wereldeconomie en de maatschappij. Daarom rest de vraag: zijn er coronavirussen die mogelijk een nieuwe pandemie kunnen veroorzaken en zo ja, welk coronavirus? De afgelopen jaren zijn in het dierenrijk diverse nieuwe coronavirussen ontdekt waarvoor mogelijk ook mensen vatbaar zijn. Enkele voorbeelden hiervan zijn de BANAL-CoVs (subgenus *Sarbecovirus*) en de HKU5(r)-CoVs (subgenus *Merbecovirus*). Deze virussen komen voor bij vleermuizen maar de genetische samenstelling en in vitro-experimenten hebben laten zien dat ze ook in staat zijn om humane cellen te infecteren. Hoewel dat niet betekent dat humane infecties ook mogelijk zijn, en al helemaal niet dat ze zich kunnen verspreiden tussen mensen, zijn het vermoedelijk deze virussen die, als de juiste omstandigheden zich voordoen, in de toekomst kunnen leiden tot een volgende pandemie.

Summary

Coronaviruses are a diverse virus family which are able to mainly infect mammals. These viruses are species-specific but some can cause rare spillover events to humans. These zoonotic coronavirus infections have resulted in three separate introductions of pathogenic human coronaviruses in the last two decades with SARS-CoV in 2003, MERS-CoV in 2012 and SARS-

CoV-2 in 2019, which caused the COVID-19 pandemic. While SARS-CoV-2 is now becoming more endemic, the pandemic has shown the potential impact of zoonotic coronaviruses for public health, the economy and the general society. Therefore the question remains, are there other coronaviruses which can possibly cause pandemics, and if so, which coronaviruses? In recent years several novel coronaviruses have been discovered in animals that show spillover potential. For example, the BANAL-CoVs (subgenus *Sarbecovirus*) and the HKU5(r)-CoVs (subgenus *Merbecovirus*), are genetically related to SARS-CoV-2 and MERS-CoV respectively and can infect human cells. This does not mean that they can cause human respiratory infections, let alone spread efficiently among humans. However, these, or related coronaviruses may lead to future pandemics under the right circumstances.

Introductie: recente coronavirusuitbraken bij mensen

Eind 2019 werd de wereld opgeschrikt door de uitbraak van een nieuw coronavirus in China: 'severe acute respiratory virus 2' (SARS-CoV-2). Dit virus verspreidde zich snel wereldwijd en initieerde de COVID-19-pandemie met grote gevolgen voor de zorg, economie en maatschappij in het algemeen. Hoewel de COVID-19-pandemie onverwacht kwam voor velen, is dit niet het eerste coronavirus dat mensen infecteert.

Erasmus MC, Rotterdam, afdeling Viroscience, T.I. Breugem, PhD-student, prof. dr. M. Koopmans, afdelingshoofd Viroscience, dr. B.B. Oude Munnink, universitair docent, dr. B.L. Haagmans, universitair hoofddocent. Correspondentieadres: dr. B.B. Oude Munnink (b.oudemunnink@erasmusmc.nl) en dr. B.L. Haagmans (b.haagmans@erasmusmc.nl).

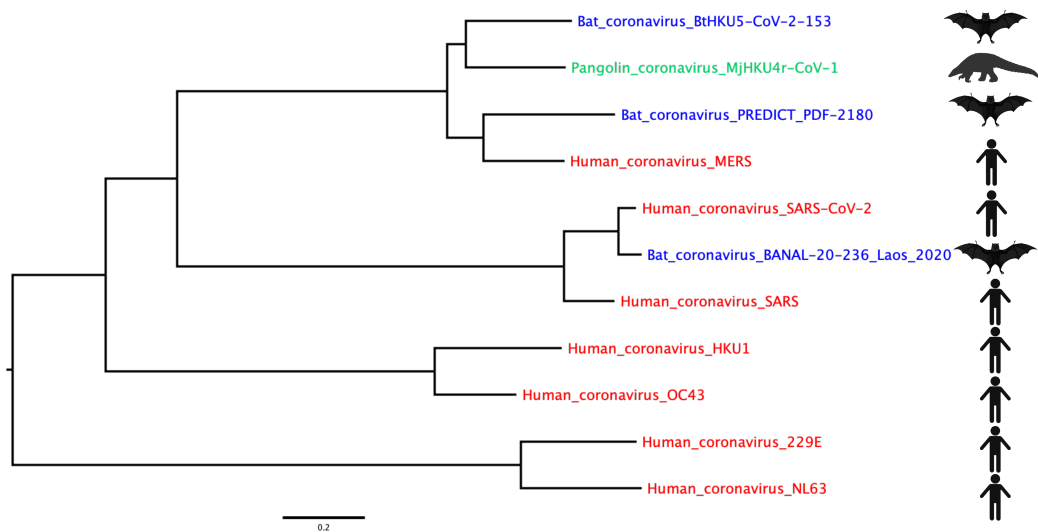
* Deze auteurs zijn beiden co-laatste auteurs.

Tot op heden zijn er zeven coronavirussen bij mensen gedetecteerd. Deze kunnen worden onderverdeeld in vier seizoensgebonden coronavirussen en drie meer recent gedetecteerde nieuw opkomende coronavirussen (zie *figuur 1*). De seizoensgebonden coronavirussen (hCoV-NL63, hCoV-OC43, hCoV-229E en hCoV-HKU1) zijn endemisch in de menselijke populatie en terwijl deze mogelijk ooit als pandemie zijn begonnen, komen ze nu voornamelijk voor in de koudere wintermaanden. De seizoensgebonden coronavirussen infecteren voornamelijk de bovenste luchtwegen en resulteren zelden in ernstige ziekte. Mede hierdoor werden coronavirussen niet beschouwd als een serieuze bedreiging voor de volksgezondheid, totdat in 2003 in China het nieuwe 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' (SARS-CoV) bij mensen werd ontdekt, dat veel ernstiger ziekte veroorzaakte. De SARS-CoV-uitbraak met ongeveer 8000 gevallen bleef nog relatief beperkt in vergelijking met de latere COVID-19-pandemie, maar was wel een stuk ziekmakender met ongeveer 10 procent mortaliteit [1]. Enkele jaren na de SARS-CoV-uitbraak werd in het Midden-Oosten in 2012 een ander nieuw coronavirus bij mensen gevonden, het 'Middel East respiratory syndrome coronavirus' (MERS-CoV) [2]. Dit virus circuleert voornamelijk onder dromedarissen maar veroorzaakt periodieke

kleine uitbraken bij mensen. Ook MERS-CoV is zeer ziekmakend, wat resulteert in een hoog percentage lagere luchtweginfecties en circa 35 procent mortaliteit [3]. Zowel het SARS-CoV- als MERS-CoV-virus heeft als opvallende eigenschap dat het met name cellen in de lagere luchtwegen infecteert, en dat virusuitscheiding pas toeneemt als mensen al klachten hebben, waardoor de kans op overdracht tussen mensen minder hoog is.

De coronavirusfamilie is een diverse familie van RNA-virussen die infecties in de luchtwegen en darmen van mensen en dieren veroorzaken. Het genoom van coronavirussen bevat tussen de 26 en 34 kilobasen (een van de grootste onder RNA-virussen) en op basis van dit genoom kan er onderscheid gemaakt worden tussen vier verschillende genera: *alfacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* en *delta-coronavirus*. Hoewel de seizoensgebonden coronavirussen zowel alfa- als betacoronavirussen zijn, zijn de meest recente nieuwe introducties allemaal betacoronavirussen uit de subgenera *merbecovirus* (MERS-CoV) of *sarbecovirus* (SARS-CoV en SARS-CoV-2). Dit duidt er mogelijk op dat de betacoronavirussen een grotere kans hebben om op mensen over te springen en uitbraken te veroorzaken.

Figuur 1. *Fylogenetische analyse van het spike-eiwit van een selectie van coronavirussequenties vanuit het NCBI.*



Voor de analyse is IQ-TREE 2 gebruikt, gebruikmakend van de ultrafast bootstrapping-optie en met WAG+F+R7-substitutie als best voorspelde model. Alle humane coronavirussen zijn weergegeven in rood, de vleermuis coronavirussen in blauw en het pangolin-coronavirus is weergegeven in groen.

De COVID-19-pandemie heeft een grote impact gehad en daarom rest nu de vraag of andere menselijke coronavirussen, zoals het MERS-CoV, mogelijk de bron kunnen zijn van een nieuwe pandemie. Anderzijds weten we dat er nog veel meer merbeco- en sarbecovirussen in wilde dieren rondgaan, die mogelijk ook een bedreiging kunnen vormen in de toekomst.

Wordt de volgende pandemie veroorzaakt door SARS-CoV-3?

Van alle menselijke coronavirussen hebben SARS-CoV en SARS-CoV-2 de grootste impact op de samenleving gehad tot nu toe. Dit zijn beide sarbecovirussen die vermoedelijk uit vleermuizen zijn overgesprongen op de mens, via een tussengastheer. De bron van de SARS-CoV-uitbraak in 2003 werd snel ontdekt bij civetkatten van dierenmarkten in Guandong, China [4]. De bron van de SARS-CoV-2-pandemie is nog steeds onduidelijk, hoewel blijkt dat SARS-CoV-2 vele diersoorten kan infecteren. Enkele van deze diersoorten, zoals wasberen en nertsen, waren aanwezig op de dierenmarkten van Wuhan, China, en hebben mogelijk als tussengastheer gediend [5]. Hoewel de bron van SARS-CoV-2 nog steeds een van de grootste onbeantwoorde vragen over de COVID-19-pandemie is, zijn de ogen al meer gericht op de toekomst. Men vraagt zich af of er mogelijk soortgelijke sarbecovirussen circuleren in het dierenrijk die nieuwe uitbraken kunnen veroorzaken, zoals een 'SARS-CoV-3'.

Om in te schatten of een ander coronavirus een pandemie kan veroorzaken in de toekomst, moeten we eerst begrijpen hoe de COVID-19-pandemie heeft kunnen ontstaan. Een van de voornaamste redenen waarom SARS-CoV-2 in staat bleek een pandemie te veroorzaken was zijn uiterst efficiënte verspreiding tussen mensen (zie *figuur 2*). Transmissie van luchtwegvirussen is een zeer complex fenomeen en wordt gereguleerd door eigenschappen van zowel het virus als de gastheer. Enerzijds moet het virus in staat zijn om gastheercellen te infecteren zonder gedetecteerd te worden (wat coronavirussen in het algemeen erg goed kunnen), maar anderzijds moeten gastheercellen de juiste factoren tot expressie brengen om virussen te laten binden. Coronavirussen hebben het spike-eiwit op hun oppervlakte en hiermee binden zij aan gastheercellen. Deze binding zet een biochemische cascade in gang waardoor uiteindelijk viruspartikels fuseren met de gastheercellen en de

virusreplatiecyclus geïnitieerd wordt. SARS-CoV-2 bindt aan de angiotensineconvertease 2 (ACE2) -receptor, net als SARS-CoV. ACE2 komt voornamelijk hoog tot expressie in de bovenste luchtwegen van mensen, waardoor SARS-CoV-2 effectief aan deze cellen kan binden en infecteren (zie *figuur 2*). Virusreplatie in de bovenste luchtwegen wordt daarom ook gezien als een van de belangrijkste factoren voor transmissie van luchtwegvirussen: respiratoire druppels kunnen de bovenste luchtwegen gemakkelijk bereiken en nieuwe virussen worden hier gemakkelijk opgenomen in nieuwe respiratoire druppels.

Het gebruik van ACE2 door SARS-CoV en SARS-CoV-2 is niet uniek, veel andere sarbecovirussen die gevonden worden in het dierenrijk (vooral bij hoefijzerneusvleermuizen en andere wilde dieren in Zuidoost Azië) gebruiken ACE2 om cellen te infecteren en zouden potentieel dus ook mensen kunnen infecteren (zie *figuur 2*). Veel van deze sarbecovirussen zijn echter uiterst soortspecifiek, wat inhoudt dat deze virussen zo zijn aangepast aan hun gastheer dat ze alleen de ACE2 kunnen gebruiken van die specifieke soort. Slechts enkele sarbecovirussen zijn in staat de menselijke ACE2 (hACE2) te gebruiken en die vormen dus een meer reële bedreiging. Twee voorbeelden van deze sarbecovirussen zijn de recentelijk ontdekte BANAL-CoVs bij vleermuizen in Laos [6] en de Pangolin-CoVs uit schubdieren in China (zie *figuur 1*) (5,7,8). Deze sarbecovirussen zijn nauw verwant aan SARS-CoV-2 en in staat om hACE2 te gebruiken en effectief menselijke cellen te infecteren (zie *figuur 2*). De BANAL-CoVs en Pangolin-CoVs zijn zelfs getest in complexe in vitro-modellen van menselijke luchtwegcellen en repliceren daarin net zo effectief als SARS-CoV-2.

In tegenstelling tot SARS-CoV-2 [9], laten deze virussen beperkte transmissie zien bij hamsters [7, 10]. Mogelijk komt dit door een uniek verschil tussen SARS-CoV-2 en andere sarbecovirussen: de zogeheten 'multibasic cleavage site' (MBCS) in het spike-eiwit. De MBCS zorgt ervoor dat het spike-eiwit, na binding aan ACE2, efficiënt 'geknijpt' wordt door proteasen (enzymen die de afbraak van eiwitten katalyseren) op de oppervlakte van gastheercellen.

Een 'geknijpt' spike-eiwit is instabieler en zal sneller met gastheercellen fuseren. Hoewel er nog veel onderzoek

Figuur 2. Overzicht van het receptorgebruik van de recentelijk ontdekte coronavirussen.

Subgenus	Virus	Receptor	Infectie van humane cellen	Verspreiding tussen mensen	Vaccins beschikbaar
Sarbecovirus	SARS-CoV 	→ ACE2	✓ Ja, zeer efficiënt	✓ Ja, efficiënt	✗ Nee, maar mogelijk kruisimmunititeit
Sarbecovirus	SARS-CoV-2 	→ ACE2	✓ Ja, zeer efficiënt	✓ Ja, zeer efficiënt	✓ Ja
Sarbecovirus	BANAL-CoVs 	→ ACE2	✓ Ja, efficiënt	Onbekend	✗ Nee, maar mogelijk kruisimmunititeit
Merbecovirus	MERS-CoV 	→ DPP4	✓ Ja, zeer efficiënt	✓ Ja, maar inefficiënt	✗ Nee, maar in ontwikkeling
Merbecovirus	HKU4(r)-CoVs 	→ DPP4	✓ Ja, efficiënt	Onbekend	✗ Nee
Merbecovirus	NeoCoV / PDF2180 	→ ACE2	✓ Ja, maar inefficiënt	Onbekend	✗ Nee
Merbecovirus	HKU5(r)-CoVs 	→ ACE2	✓ Ja, efficiënt	Onbekend	✗ Nee

Op basis van in vitro-data is een inschatting gemaakt van de efficiëntie om humane cellen te infecteren en de efficiëntie om zich via mensen te verspreiden. Daarnaast staat weergegeven of er vaccins beschikbaar zijn en of mogelijk sprake is van kruisimmunititeit.

nodig is om de exacte functie van de MBCS te bepalen, laten spike-eiwitten met een MBCS productievere infecties zien in menselijke luchtwegcellen [8,11,12]. Studies laten zien dat de spike-eiwitten van sarbecovirussen die geen MBCS bezitten veel minder efficiënt cellen infecteren en mogelijk hierdoor minder efficiënte transmissie bewerkstelligen [7,8,10].

Het grootste gevaar van een ‘SARS-CoV-3’ voor mensen zijn dus sarbecovirussen die het humane ACE2 kunnen gebruiken en een MBCS hebben in hun spike-eiwit, maar deze zijn tot op heden nog niet gevonden, op SARS-CoV-2 na. Mogelijk kan deze MBCS ontstaan door adaptatie aan een tussengastheer, en zullen we dit bij vleermuisvirussen niet vinden, maar dat moet nog verder onderzocht worden. Toch blijft het de vraag of we een pandemie door een ‘SARS-CoV-3’ gaan zien. De COVID-19-pandemie heeft er namelijk voor gezorgd dat er een heel scala aan vaccins beschikbaar is om mensen te beschermen tegen soortgelijke virussen. Deze vaccins zijn cruciaal gebleken tijdens de COVID-19-pandemie en kunnen relatief snel aangepast worden aan nieuwe coronavirussen, zoals nu wordt gedaan met SARS-CoV-2-varianten. Daarnaast bestaat er een hoge mate

van natuurlijke immuniteit door de miljoenen SARS-CoV-2-infecties globaal, wat mogelijk de introductie van een soortgelijk sarbecovirus kan remmen. Toch hebben we de afgelopen jaren de opkomst van verschillende varianten van het SARS-CoV-2-virus gezien bij mensen, zoals de omikronvarianten, en bleek deze immuniteit geen garantie voor het stoppen van viruscirculatie. Tegelijkertijd is gebleken dat eerdere vaccinaties veelal beschermden tegen ernstige ziekte. Verder onderzoek moet uitwijzen of immuniteit tegen SARS-CoV-2 ook helpt tegen natuurlijke infectie en ernstige ziekte door nieuwe sarbecovirussen uit het dierenrijk. Recent gepubliceerde data laten zien dat de antilichamen van personen die gevaccineerd zijn tegen COVID-19 effectief infecties van de BANAL-CoVs remmen in vitro [10], wat mogelijk perspectief biedt voor een zekere mate van natuurlijke bescherming tegen soortgelijke virussen (zie *figuur 2*). Als de COVID-19-vaccins inderdaad beschermen tegen ernstige ziekte van andere sarbecovirussen, betekent dit dat de grootste bedreiging van een nieuw pandemisch sarbecovirus, namelijk het vastlopen van het zorgstelsel, kan worden voorkomen. Het is dus mogelijk dat er in de toekomst een ‘SARS-CoV-3’ overspringt naar de mens, maar de

kans dat het een pandemie veroorzaakt van dezelfde orde als COVID-19 is minder waarschijnlijk.

Krijgen we nog een MERS-CoV-pandemie?

Naast SARS-CoV-2, is het MERS-CoV het enige recent overgesprongen coronavirus dat nog steeds een bedreiging vormt. MERS-CoV werd voor het eerst ontdekt in 2012 bij een man met ernstige longontsteking in Saudi-Arabië [2]. Na de eerste identificatie volgde er een reeks aan kleine uitbraken van het virus in verschillende landen in het Midden Oosten, voornamelijk in ziekenhuizen. Onderzoek liet vervolgens zien dat het virus voornamelijk circuleert onder dromedarissen en dat elke uitbraak waarschijnlijk begint met een primaire zoönotische infectie van iemand die in nauw contact met een dromedaris is geweest.

MERS-CoV komt waarschijnlijk oorspronkelijk ook uit vleermuizen, net als SARS-CoV en SARS-CoV-2, en veroorzaakt via dromedarissen zoönotische infecties bij mensen. Het virus heeft tot nu toe echter nooit tot zulke grootschalige uitbraken geleid zoals dat voor SARS-CoV en SARS-CoV-2 het geval was. Dit heeft ermee te maken dat MERS-CoV de dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-receptor gebruikt om cellen te infecteren [13]. Deze DPP-4-receptor bevindt zich in de lagere luchtwegen en niet in de bovenste luchtwegen, waardoor het virus zich niet erg efficiënt verspreidt (zie *figuur 2*). Dit zorgt er echter ook voor dat MERS-CoV-patiënten een grote kans hebben om longinfecties te krijgen die ernstige ziekte kunnen veroorzaken. MERS-CoV is daarom ook het meest pathogene coronavirus met een mortaliteit van ongeveer 35 procent.

Dit is echter niet het volledige verhaal van MERS-CoV. Er zijn aanwijzingen dat er ook milde en asymptomatische gevallen van MERS-CoV-infecties zijn [14]. Daarnaast laten recente studies zien dat DPP-4 ook in de bovenste luchtwegen gevonden kan worden bij een subpopulatie van mensen [15]. Hoewel deze populatie waarschijnlijk te klein is om transmissie te onderhouden, kan een deel van de MERS-CoV-patiënten over het hoofd worden gezien omdat replicatie in de bovenste luchtwegen waarschijnlijk niet tot ernstige klachten leidt. Daarom blijft de inefficiënte transmissie van MERS-CoV de grootste bottleneck

voor het virus. Mede om deze reden is de kans dat MERS-CoV de volgende pandemie veroorzaakt klein, tenzij het virus aanpassingen ondergaat waardoor het beter repliceert in de bovenste luchtwegen van mensen. Desondanks is het van het uiterste belang dat de surveillance van MERS-CoV op orde blijft zodat eventuele nieuwe varianten met andere eigenschappen snel kunnen worden ontdekt. Dit is belangrijk omdat er tot op heden geen vaccins of goede middelen beschikbaar zijn om MERS-CoV-infecties te behandelen bij patiënten (zie *figuur 2*), mocht het in de toekomst een grote uitbraak veroorzaken. Er zijn wel verschillende vaccins in ontwikkeling, maar deze zijn nog niet op de markt [16-18].

Veel andere merbecovirussen die verwant zijn aan MERS-CoV gebruiken dezelfde DPP-4-receptor om cellen te infecteren. De meeste van deze virussen kunnen alleen de soortspecifieke receptor gebruiken, zoals de sarbecovirussen die ACE2 gebruiken. Slechts een kleine groep virussen, zoals het HKU4r-CoV bij vleermuizen en schubdieren in Zuidoost-Azië (zie *figuur 1*), kunnen de menselijke DPP-4 gebruiken om cellen te infecteren en vormen een potentiële dreiging voor nieuwe uitbraken (zie *figuur 2*). Voor deze virussen gelden waarschijnlijk dezelfde bottlenecks als het MERS-CoV afkomstig van dromedarissen: doordat DPP-4 voornamelijk in de lagere luchtwegen tot expressie komt bij mensen, zullen deze virussen zich niet efficiënt kunnen verspreiden en is de kans op een pandemie van een DPP-4-afhankelijk virus klein.

Merbecovirussen die ACE2 kunnen gebruiken voor infectie

Ondanks dat het niet waarschijnlijk is dat een volgende pandemie wordt veroorzaakt door een MERS-CoV wil dat niet zeggen dat een ander merbecovirus niet de volgende pandemie kan veroorzaken. Uit nieuwe studies van de laatste twee jaar blijkt namelijk dat niet alle merbecovirussen afhankelijk zijn van DPP-4 voor infectie, maar dat er ook een groep merbecovirussen circuleert bij vleermuizen die ACE2 kunnen gebruiken [19] (zie *figuur 1* en *2*), tot grote verrassing van virologen. Tot op heden zijn er drie clusters van deze merbecovirussen gevonden in Azië (HKU5-CoV-1 en HKU5-CoV-2), Afrika (NeoCoV en PDF2180) en ook in Europa (PnNL2018B en MOW15-22) [20-22]. Deze virussen zijn over het algemeen typische

merbecovirussen maar zijn zeer verschillend in het spike-eiwit, dat infectie via ACE2 bewerkstelligt in plaats van DPP-4. Een interessante bevinding is ook dat de clusters uit Azië, Afrika en Europa alle drie een andere manier gebruiken om ACE2 te binden [20,21]. Bovendien zijn alle drie de manieren weer anders dan de wijze van binden die eerder gezien werd bij ACE2-afhankelijke sarbecovirussen. Dit duidt erop dat deze clusters onafhankelijk van elkaar deze manier van infecteren hebben ontwikkeld en dat er misschien een evolutionair voordeel samenhangt met het gebruik van ACE2.

Van deze ACE2-afhankelijke merbecovirussen kunnen de clusters uit Europa (PnNL2018B en MOW15-22) alleen de soortspecifieke ACE2 gebruiken van de vleermuissoort waarbij ze gevonden zijn [20], en deze vormen om die reden tot op heden geen grote bedreiging voor mensen (zie *figuur 2*). Er bestaat echter altijd de mogelijkheid dat deze virussen zich aanpassen naar een mogelijke tussengastheer of mensen wanneer ze daarmee in contact komen. Onderzoek en surveillance van deze virussen blijft dus essentieel. De clusters uit Azië (HKU5-CoV-1 en HKU5-CoV-2) en Afrika (NeoCoV en PDF2180) vormen een meer directe bedreiging omdat merbecovirussen uit deze clusters de ACE2 van andere diersoorten kunnen gebruiken voor infectie, zoals de ACE2 van andere vleermuizen, runderen, schapen, knaagdieren [20,22,23]. Verder kunnen NeoCoV/PDF2180 en HKU5-CoV-2 redelijk efficiënt menselijke cellen infecteren (zie *figuur 2*) (19,20,23). Ondanks dat virussen in het HKU5-CoV-2-cluster een MBCS bevatten, hebben deze virussen wel exogene protease-activiteit nodig om een hoge mate van replicatie te bewerkstelligen in menselijke cellen. Dit duidt erop dat ze humane proteasen niet efficiënt kunnen gebruiken voor infectie, wat mogelijk transmissie belemmert, net zoals bij de BANAL-sarbecovirussen wordt gezien. Omdat er nog weinig bekend is van deze virussen, en omdat het gebruik van ACE2 slechts zeer recent ontdekt is, valt er nog veel te onderzoeken. Zo is nog niet bekend of deze merbecovirussen transmissie tussen mensen kunnen bewerkstelligen, en of dit vergelijkbaar is met andere ACE2-afhankelijke coronavirussen zoals SARS-CoV-2. Verder is er surveillance en verder ecologisch onderzoek nodig om te bepalen of deze virussen al in andere soorten worden gevonden die mogelijk als

tussengastheer kunnen dienen, zoals nertsen [24]. Het feit dat er nu merbecovirussen zijn ontdekt die mogelijk zeer pathogeen zijn en via ACE2 hoge transmissiecapaciteit vertonen, is zorgwekkend. Voor deze ACE2-afhankelijke merbecovirussen zijn er namelijk momenteel geen vaccins of medicijnen beschikbaar die ingezet kunnen worden bij een nieuwe uitbraak van een van deze virussen, net als voor MERS-CoV (zie *figuur 2*). Hoewel deze virussen ACE2 gebruiken voor infectie is het spike-eiwit heel anders dan voor SARS-CoV en SARS-CoV-2, waardoor de kans op veel kruisbescherming van de vaccins die zijn ingezet tegen de COVID-19-pandemie, relatief klein is.

Conclusies

Een nieuw coronavirus kan de oorzaak zijn van een toekomstige pandemie, maar het is moeilijk te voorspellen welk coronavirus dit zal zijn, omdat we maar beperkte kennis hebben van alle circulerende coronavirussen in het dierenrijk. Onderzoek naar de huidige humane coronavirussen heeft enkele belangrijke factoren laten zien waaraan coronavirussen moeten voldoen om een grote uitbraak of pandemie te kunnen veroorzaken. Het blijkt dat coronavirussen afkomstig van dieren voornamelijk in staat moeten zijn om een menselijk eiwit te gebruiken om cellen te infecteren en efficiënt moeten kunnen repliceren in de bovenste luchtwegen om van mens tot mens overdraagbaar te zijn. Sommige sarbecovirussen die ACE2 gebruiken voldoen hier aan, zoals de SARS-CoV-uitbraak en de SARS-CoV-2-pandemie hebben laten zien. Door vaccinontwikkeling en hoge mate van natuurlijke bescherming is echter de kans dat een nieuw sarbecovirus overspringt naar de mens en een grote uitbraak veroorzaakt, mogelijk verkleind. MERS-CoV en een aantal verwante merbecovirussen kunnen menselijke cellen infecteren, maar gebruiken overwegend de DPP-4-receptor die slechts beperkt aanwezig is in de bovenste luchtwegen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat een kleine groep merbecovirussen bij vleermuizen dezelfde receptor gebruiken voor infectie als SARS-CoV-2, namelijk ACE2. De merbecovirussen die hechten aan ACE2 vormen vermoedelijk een grotere bedreiging voor mens dan de DPP-4-afhankelijke, omdat ACE2 zich bij mensen in de bovenste luchtwegen bevindt, en zich dus gemakkelijker verspreidt. Daarnaast bestaat er tegen merbecovirussen nauwelijks natuurlijke immuniteit en zijn er geen vaccins beschikbaar. Daarom is

er tegen merbecovirussen nauwelijks natuurlijke immuniteit en zijn er geen vaccins beschikbaar. Het is daarom van groot belang dat deze merbecovirussen, maar ook andere coronavirussen uit het dierenrijk, verder worden bestudeerd om zo nieuwe introducties vroeg te kunnen signaleren en mogelijk te voorkomen

Referenties

1. Peiris JSM, Poon LLM. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Encyclopedia of Virology*. 2008;1-5:552.
2. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20.
3. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):891-905.
4. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*. 2003;302(5643):276-8.
5. Crits-Christoph A, Levy JI, Pekar JE, et al. Genetic tracing of market wildlife and viruses at the epicenter of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 2024;187(19):5468-82.e11.
6. Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature*. 2022;604(7905):330-6.
7. Hou YJ, Chiba S, Leist SR, et al. Host range, transmissibility and antigenicity of a pangolin coronavirus. *Nature Microbiology*. 2023;8(10):1820-33.
8. Mykytyn AZ, Breugem TI, Riesebosch S, et al. Sars-cov-2 entry into human airway organoids is serine protease-mediated and facilitated by the multibasic cleavage site. *Elife*. 2021;10:1-23.
9. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature*. 2021;592(7852):122-7.
10. Peña-Hernández MA, Alfajaro MM, Filler RB, et al. SARS-CoV-2-related bat viruses evade human intrinsic immunity but lack efficient transmission capacity. *Nature Microbiology*. 2024;9(8):2038-50.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*. 2020;78(4):779-84.e5.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
13. Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-4.
14. Grant R, Malik MR, Elkholy A, Van Kerkhove MD. A Review of Asymptomatic and Subclinical Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *Epidemiol Rev*. 2019;41(1):69.
15. Breugem TI, Riesebosch S, Zhang J, et al. Variable DPP-4 expression in multiciliated cells of the human nasal epithelium as a determinant for MERS-CoV tropism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025;122(11):e2410630122.
16. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):1013-22.
17. Raadsen MP, Dahlke C, Fathi A, et al. Safety, immunogenicity, and optimal dosing of a modified vaccinia Ankara-based vaccine against MERS-CoV in healthy adults: a phase 1b, double-blind, randomised placebo-controlled clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;25(2):231-42.
18. Bosaeed M, Balkhy HH, Almaziad S, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 MERS vaccine candidate in healthy Middle Eastern adults (MERS002): an open-label, non-randomised, dose-escalation, phase 1b trial. *Lancet Microbe*. 2022;3(1):e11-20.
19. Xiong Q, Cao L, Ma C, et al. Close relatives of MERS-CoV in bats use ACE2 as their functional receptors. *Nature*. 2022;612:7941.
20. Chen J, Zhang W, Li Y, et al. Bat-infecting merbecovirus HKU5-CoV lineage 2 can use human ACE2 as a cell entry receptor. *Cell*. 2025;188(6):1729-42.e16.
21. Cheng-Bao Ma A, Liu C, Park YJ, et al. Multiple independent acquisitions of ACE2 usage in MERS-related coronaviruses. *Cell*. 2025;188(6):1693-710.e18.
22. Park YJ, Liu C, Lee J, et al. Molecular basis of convergent evolution of ACE2 receptor utilization among HKU5 coronaviruses. *Cell*. 2025;188(6):1711-28.e21.
23. Ma C, Liu C, Xiong Q, et al. Broad host tropism of ACE2-using MERS-related coronaviruses and determinants restricting viral recognition. *Cell Discovery*. 2023;9(1):1-16.
24. Zhao J, Wan W, Yu K, et al. Farmed fur animals harbour viruses with zoonotic spillover potential. *Nature*. 2024;634(8032):228-33.