

Precies 2 weken geleden ontving Jennifer Haller, een 43-jarige moeder met 2 kinderen uit de Amerikaanse stad Seattle, als eerste een injectie met een experimenteel SARS-CoV-2 vaccin in een spier in haar linker bovenarm (Figuur 1). Naar aanleiding hiervan ga ik in deze blog nader in op de verschillende manieren om een vaccin tegen een virus zoals SARS-CoV-2 te ontwikkelen.

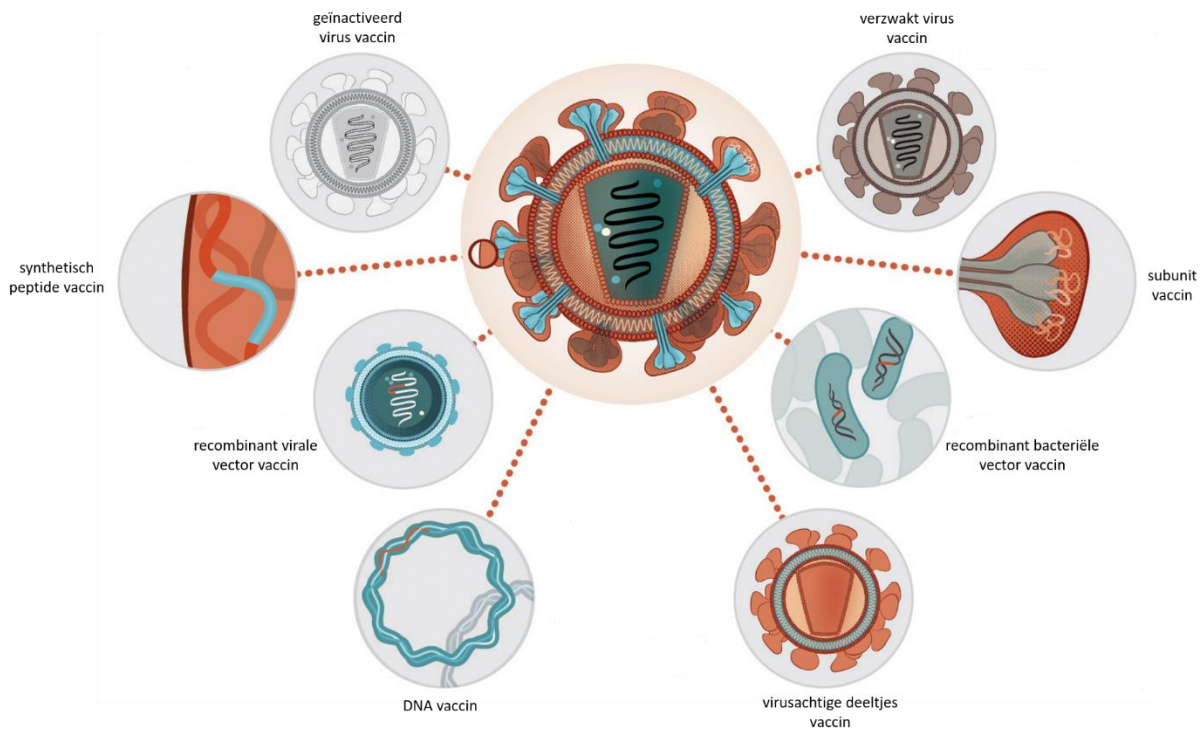


Figuur 1. Injectie van een experimenteel SARS-CoV-2 vaccin bij Jennifer Haller. Waarom de arts die het vaccin toedient een veiligheidsbril en mondkapje draagt is onduidelijk omdat het geïnjecteerde materiaal niet infectieus is en dus geen COVID-19 kan veroorzaken.

Het doel van een vaccinatie is om het afweersysteem (ook wel immuunsysteem genoemd) voor te bereiden op de komst van een virus zodat wanneer een infectie met dit virus daadwerkelijk plaatsvindt het snel door het afweersysteem kan worden opgeruimd en de patiënt niet (ernstig) ziek wordt of zelfs aan de virusinfectie overlijdt. Om dit doel te bereiken wordt een te vaccineren persoon op een veilige manier in contact gebracht met het virus of onderdelen ervan. Hierdoor raakt het afweersysteem geactiveerd en wordt er immunologisch geheugen opgebouwd. Wanneer een gevaccineerd persoon later geïnfecteerd raakt, zorgt dit geheugen ervoor dat het immuunsysteem onmiddellijk bepaalde onderdelen van het virus (de zogenaamde antigenen) herkent en er allerlei afweerreacties op gang komen. Het gevolg hiervan is dat het virus nauwelijks kans krijgt om zich te vermenigvuldigen en door het lichaam te verspreiden, waardoor de geïnfecteerde persoon niet ziek wordt en het virus niet overdraagt op andere personen.

We weten dat de best mogelijke afweer tegen een virus gewoonlijk wordt bereikt na een natuurlijke infectie. Bij een heftig verloop kan een dergelijk infectie echter leiden tot blijvende gezondheidsproblemen of zelfs de dood. Een manier om dit te voorkomen is om als vaccin gebruik te maken van een **verzwakt virus** (Figuur 2). De meest gebruikte methode om een virus te verzwakken is door het langdurig buiten het lichaam in gekweekte cellen te vermeerderen. Hierdoor treden er veranderingen op in het erfelijke materiaal van het virus waardoor het zich vervolgens minder goed in het lichaam kan vermeerderen. Dit geeft het afweersysteem de gelegenheid het virus onschadelijk

te maken voordat er ziekte optreedt. Een nadeel van deze methode is dat er geen controle bestaat over de veranderingen (mutaties, zie blog 2) in het erfelijke materiaal van het virus en men vaak niet weet welke van de ontstane mutaties wel of niet tot verzwakking van het virus leiden. Bovendien bestaat er bij bepaalde mutaties het risico op terugverandering waardoor het verzwakte virus zijn ziekteverwekkende eigenschappen terugkrijgt. Een beter methode om het virus te verzwakken is door het erfelijke materiaal gericht te veranderen met behulp van recombinant DNA technologie. Bij RNA virussen zoals SARS-CoV-2 moet hiervoor eerst een DNA kopie van het erfelijke materiaal gemaakt worden omdat RNA niet eenvoudig genetisch gemanipuleerd kan worden maar DNA wel. Dit is inmiddels in Zwitserland voor SARS-CoV-2 gebeurd.



Figuur 2. Verschillende types virale vaccins. De roodgekleurde lijnen in de plaatjes van de recombinante vector en DNA vaccins bevattend de genetische code van belangrijke antigenen van het virus waarvoor het vaccin bedoeld is.

Een andere mogelijkheid is om als vaccin een virus te gebruiken dat lijkt op het ziekteverwekkende virus en hiertegen bescherming biedt maar zelf niet ziek maakt. Dit is een heel oud principe dat voor het eerst in de 18^{de} eeuw op mensen is toegepast door de Engelse huisarts en chirurg Edward Jenner. Toendertijd stierf 10-20% van de Engelse bevolking aan het menselijke pokkenvirus. In diezelfde periode was er ook sprake van een milde infectie met een verwant pokkenvirus bij koeien dat overdraagbaar bleek op mensen. Melkmeisjes die eenmaal een milde infectie met het koepokkenvirus hadden doorgemaakt bleken beschermd te zijn tegen het menselijke pokkenvirus. Hierop besloot Jenner het pokkenvirus uit de koepok te isoleren en in te spuiten bij een gezonde persoon die vervolgens slechts lichte ziekteverschijnselen ontwikkelde en later niet meer bevattelijk was voor het menselijke pokkenvirus.

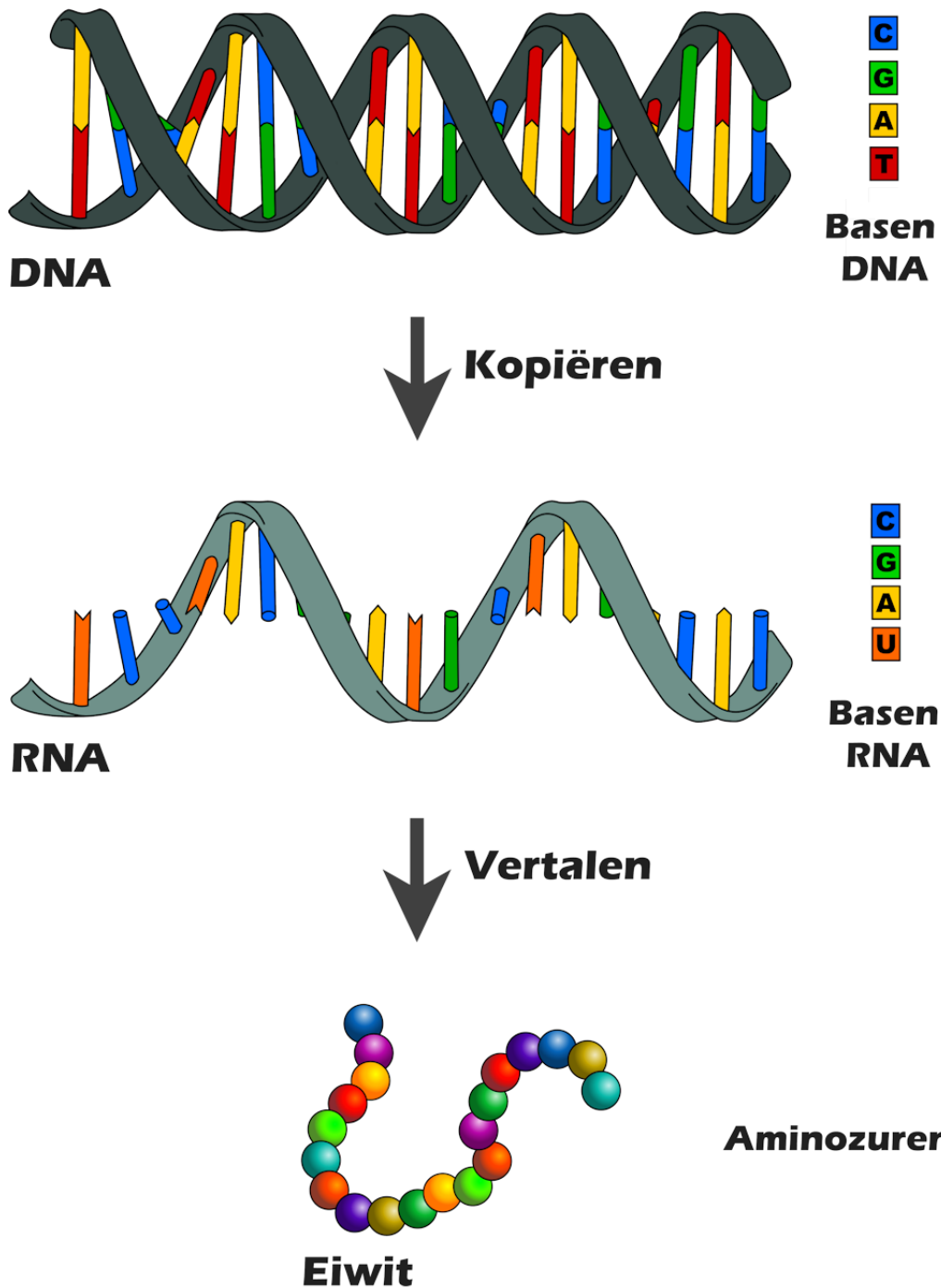
Een derde manier om een vaccin te maken is door grote hoeveelheden virusdeeltjes te produceren in gekweekte cellen of bevruchte kippeneieren en deze virusdeeltjes vervolgens te inactiveren met behulp van bepaalde chemische stoffen zoals formaldehyde of door middel van verhitting of bestraling. Uiteraard moet achteraf goed gecontroleerd worden of alle virusdeeltjes daadwerkelijk

geïnactiveerd zijn. Het belangrijkste nadeel van het gebruik van **geïnactiveerd virus** als vaccin is, dat dit een minder goede stimulatie van het afweersysteem geeft dan de toediening van een “levend” virus. Hierdoor worden er zogenaamde immunologische adjuvantia aan toegevoegd. Deze chemische stoffen activeren het immuunsysteem waardoor de afweerreactie tegen het “dode” virus wordt versterkt. Een keerzijde van het gebruik van immunologische adjuvantia is dat dit heel soms leidt tot een autoimmuunziekte.

Behalve volledige virusdeeltjes kunnen ook bepaalde onderdelen van het virus als vaccin worden toegepast mits deze onderdelen een effectieve afweerreactie geven. Het betreft hier meestal een of meer van de eiwitten die zich aan de buitenkant van het virusdeeltje bevinden zoals het spike of S eiwit van SARS-CoV-2 (zie blog 1). Deze eiwitten kunnen uit virusdeeltjes gezuiverd worden of in bijvoorbeeld bacteriën of gekweekte cellen met behulp van recombinant DNA technologie worden geproduceerd. Vaccins van dit type worden **subunit vaccins** genoemd en toegediend in combinatie met immunologische adjuvantia om een goede afweerreactie te bewerkstelligen. Tot deze categorie van vaccins behoren ook de **virusachtige deeltjes vaccins**. Deze vaccins lijken van buiten op het virus waarvan ze zijn afgeleid maar missen bepaalde essentiële onderdelen waardoor ze geen infectie meer kunnen veroorzaken. Een andere mogelijkheid is om stukjes van de meest antigene eiwitten van een virus chemisch te synthetiseren en als vaccin te gebruiken. Ook voor deze zogenaamde **synthetische peptiden** geldt dat een effectieve afweerreactie afhankelijk is van immunologische adjuvantia.

Tegenwoordig wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van zogenaamde **recombinant vector vaccins**. Hierbij wordt de genetische code van een onderdeel van het virus waarvoor het vaccin bedoeld is ingebouwd in het erfelijk materiaal van een schadeloze bacterie of van een ander virus. Dit andere virus is vooraf dusdanig veranderd dat het nog wel een gastheer cel kan binnendringen en het eiwit kan maken dat zorgt voor immuniteit tegen het ziekteverwekkende virus, maar zich hierin niet meer kan vermenigvuldigen. Een dergelijk onschadelijk gemaakt virus noemt men een vector. Bij Janssen Vaccines in Leiden wordt momenteel hard gewerkt aan een recombinant adenovirus vector coderend voor het S eiwit van SARS-CoV-2 in de hoop dat dit een effectief vaccin oplevert.

Een andere vaccinatiemethode bestaat uit injectie in huid of spier van een of meer stukjes dubbelstrengs DNA coderend voor een of meer eiwitten van het virus waarvoor het vaccin bedoeld is. Nadat deze **DNA vaccins** in de kern van huid- of spiercellen terecht zijn gekomen wordt er enkelstrengs RNA van gemaakt dat vervolgens buiten de celkern in eiwit vertaald wordt (Figuur 3). In plaats van DNA vaccins kan men ook gebruik maken van **RNA vaccins** zoals bij Jennifer Haller is gebeurd. Een voordeel van RNA vaccins is dat de omzetting van DNA naar RNA niet hoeft plaats te vinden. In tegenstelling tot DNA hebben RNA moleculen in een cel echter een beperkte levensduur waardoor er slechts voor een korte periode antigenen worden geproduceerd en met het afweersysteem in contact komen.



Figuur 3. De genetische code in dubbelstrengs DNA wordt eerst gekopieerd in enkelstrengs RNA en dan vertaald in eiwit.

Feitje 5: Ofschoon Edward Jenner algemeen gezien wordt als grondlegger van de vaccinatie heeft hij zich onder andere laten inspireren door de Groningse veehandelaar Geert Reinders, die in 1774 begon met het "vaccineren" van koeien tegen de runderpest nadat tweederde van het rundvee in het gewest Holland het loodje had gelegd ten gevolge van deze virusinfectie.

Twan de Vries, 30 maart 2020.