

Nieuwe inzichten op het gebied van vaccinologie kunnen resulteren in de ontwikkeling van innovatieve technologieën waarmee vaccins op een volledig andere manier ontwikkeld, geproduceerd of toegediend kunnen worden. Prof. dr. Marien de Jonge, hoogleraar Infectie en Immuniteit aan het Radboudumc in Nijmegen licht een aantal interessante ontwikkelingen toe die wel eens tot volledig nieuwe vaccinatiemethoden en -strategieën zouden kunnen leiden. Goed en vooral tijdig informeren is hierbij van groot belang.

Multidisciplinair onderzoek naar de implementatie van nieuwe vaccins is essentieel voor het succes

Door: Constance de Koning

De COVID-19 pandemie en de daaruit voortvloeiende vaccinatiecampagnes hebben de vaccinwereld wat dat betreft een leerzame les bijgebracht, vindt De Jonge. “De RNA-vaccins die destijds voor het eerst gebruikt werden, kwamen voor veel mensen uit de lucht vallen. Er werd echter al jaren aan RNA-vaccins gewerkt, maar ze waren als zodanig niet bij het grote publiek bekend. Ik denk dat wij als wetenschappers te laat zijn begonnen met het informeren van het publiek. Wij moeten ervoor zorgen dat we mensen meenemen in ‘onze’ nieuwe ontwikkelingen zodat ze er niet door verrast worden en er geen onterechte angst en wantrouwen ontstaan.”

Systems vaccinology

Een van de nieuwe ontwikkelingen die momenteel binnen het vaccinengebied een hoge vlucht nemen is systems vaccinology. “Daarbij wordt op een zeer systematische



manier bekeken hoe mensen op vaccinatie reageren”, legt De Jonge uit. “Aan de hand van die inzichten wordt getracht te ontrafelen welke immuunreacties leiden tot bescherming om vervolgens met die kennis vaccins te kunnen verbeteren. Hierbij is het verzamelen van veel data essentieel; daarbij wordt gebruik gemaakt van zogenaamde ‘omic’ technologieën die inzicht geven in de veranderingen van bijvoorbeeld genexpressie (transcriptoom) eiwitproductie (proteoom) en het metabolisme (metaboloom) na vaccinatie.” De dynamiek van deze veranderingen wordt vervolgens gecorreleerd aan bescherming. De inzichten zouden mogelijk op termijn ook gebruikt kunnen worden voor het voorspellen van bijwerkingen.

Human Immunome Project

Een wereldwijd initiatief dat hier nauw mee samenhangt is het Human Immunome Project (www.humanimmunome-

project.org). Met kunstmatige intelligentie (AI) worden de gigantische hoeveelheden verzamelde data geanalyseerd. Het vinden van de correlaten van bescherming is een van de grootste uitdaging bij het ontwikkelen van vaccins, aldus De Jonge. “Binnen het vaccinatieontwikkelingstraject wordt getracht informatie te verzamelen over de immuunrespons om te voorspellen in hoeverre deze responsen uiteindelijk langdurige bescherming bieden tegen infecties. En dat is nu precies het principe van systems vaccinology. Dit is een nieuwe ontwikkeling die al een paar jaar gaande is en nu zijn vruchten afwerpt.”

We werken aan een nieuwe methode om de blootstelling zoals die plaatsvindt tijdens infectie na te bootsen

Alternatieve toedieningsroutes

Innovatie vindt eveneens plaats als het gaat om alternatieve toedieningsroutes van vaccins. Momenteel wordt veruit het merendeel van de vaccins subcutaan of intramusculair toegediend. “Een van de problemen bij deze wijze van toediening is dat vaccins worden gespoten op een plek waar weinig antigeen presenterende cellen (APC’s) zitten”, stelt De Jonge. “Deze cellen zijn verantwoordelijk voor de opname, verwerking en presentatie van het vaccin aan de T- en B-cellen zodat er een immuunrespons ontstaat. Echter, het verdedigingssysteem van het lichaam waarbij immuuncellen een centrale rol spelen, bevindt zich op die plekken waar logischerwijze een indringer van buitenaf kan worden verwacht. Denk daarbij aan plaatsen net onder de oppervlakte, zoals vlak onder de epitheel laag van de luchtwegen maar ook bijvoorbeeld de darmen en de huid. Dat zijn dus logische plekken om de vaccins te deponeren.”

Intranasaal en intradermaal

Zelf werkt De Jonge ook aan onderzoek naar de effecten van intranasale en intradermale vaccinatie. “Dat laatste wordt gedaan met micronealden die in allerlei vormen en maten bestaan, zoals keramische pleisters die heel langzaam het vaccin afgeven aan de huid. Ook bestaan er zeer kleine naaldjes van silicium. Ten opzichte van stalen naaldjes zijn deze silicium-naaldjes scherper en kleiner waardoor de injectie niet meer gevoeld wordt en het vaccin op een nauwkeurige wijze kan worden toegediend.” Hiermee raakt hij aan een ander belangrijk voordeel van intradermale vaccinatie. “Intradermale vaccinatie is minder pijnlijk dan subcutane of intramusculaire vaccinatie. Dit zou wel eens drempelverlagend kunnen werken. Alleen al daarom zou het buitengewoon interessant zijn om met gedragswetenschappers en andere deskundigen in een multidisciplinaire samenwerking de implementatie van nieuwe vaccins te bestuderen die ook de vaccinatiebereidheid verhogen.”

Zoektocht naar een natuurlijke(r) immuniteit

Een ander aspect van vaccinatie dat in (preklinisch) onderzoek wordt bestudeerd, betreft het verschil tussen infectie en vaccinatie. “Wie gevaccineerd wordt, krijgt een hoeveelheid van een bepaalde hoeveelheid antigeen dat lijkt op of afkomstig is van een ziekteverwekker. Dat is een zeer kortdurende immunologische interactie met het lichaam. Bij een infectie daarentegen staat men zeker een week of langer bloot aan antigenen. Om dit principe in de ontwikkeling van vaccins te integreren, werken we onder andere samen met de Technische Universiteit in Eindhoven aan een nieuwe methode om de afgifte van antigenen te laten plaatsvinden over een langere periode, waarbij de blootstelling zoals die plaatsvindt tijdens infectie wordt nagebootst. Hypothetisch gezien zou dit een heel andere type immuniteit opwekken dat veel meer lijkt op een natuurlijke infectie en daarmee een betere bescherming biedt”, denkt De Jonge. “Het

succes van bescherming door een vaccin wordt immers bepaald door de combinatie van de plaats van toediening en de tijd dat het lichaam wordt blootgesteld aan de antigenen.”

Vaccinplatforms

Sinds de COVID-19 pandemie hebben de vaccinplatforms zich in een groeiende belangstelling mogen verheugen, aldus De Jonge. “Het enorme succes van de RNA-vaccins is te danken aan de ontwikkeling van de verpakking van het RNA in vetblaasjes en de modificaties die hebben geleid tot verbetering van de stabiliteit en de translatie-efficiëntie van het RNA. Dit illustreert hoe belangrijk het is om goed na te denken over de samenstelling van een vaccin.” Ook andere platforms, waaronder de al langer bestaande platforms, worden momenteel verder geoptimaliseerd. “De levend verzwakte vaccins, zoals die voor gele koorts, bof, mazelen en rode hond behoren nog steeds tot de meest effectieve vaccins. Echter, deze vaccins brengen een klein risico op een pathogene reactie met zich mee. Met de ontwikkeling van de subunit vaccins, die uit losse onderdelen bestaan, zou dat risico ondervangen moeten worden. De formulering van deze vaccins als partikels dragen hieraan bij: dat betreft bijvoorbeeld de buitenmembraan vesikel (outer membrane vesicle) platforms (natuurlijke deeltjes) en de chemisch gedefinieerde deeltjes (nanopartikel vaccins). Het immuunsysteem lijkt beter te reageren als de antigenen onderdeel uitmaken van partikels of deeltjes; ziekteverwekkers zoals bacteriën of virussen zijn immers ook deeltjes.”

Partikelvaccins

Samenwerking met chemici is in dit kader interessant, benadrukt De Jonge. “Samen met hen bedenken we hoe synthetische deeltjes kunnen worden aangepast om ze heel gericht bepaalde delen van het immuunsysteem te laten activeren. Zo bepalen we op welke manier de antigenen er het beste aan gekoppeld kunnen worden. Dat geeft een hoge flexibiliteit en



Immuungecompromitteerde patiënten wil je graag extra beschermen

resulteert in zeer goed gedefinieerde vaccinformuleringen, dat ook erg belangrijk is voor de verhoging van de veiligheid.” Ten slotte wijst De Jonge erop dat mensen die immuungecompromitteerd zijn en daarom bepaalde (levend verzwakte) vaccins niet mogen krijgen, mogelijk wél in aanmerking zouden kunnen komen voor de hierboven genoemde partikelvaccins. “Dit zijn vaak de mensen die we extra willen beschermen met een veilig vaccin, juist omdat ze verhoogd vatbaar zijn voor veel infectieziekten. Bovendien willen we heel graag weten hoe vaccins reageren bij mensen met een (deels) onderdrukt immuunsysteem; daar wordt ook met reeds bestaande vaccins veel onderzoek naar gedaan.”