



Elk jaar weer?

Elk jaar een nieuw griepvaccin ontwikkelen. Kan dat niet anders? Een universeel griepvaccin lijkt nu mogelijk, maar de huidige methoden kunnen de effectiviteit ervan niet meten. En misschien gebruikt dat soort vaccins ook niet de juiste aanpak voor een degelijke afweer.

ARNO VAN 'T HOOG

Griepvaccinatie is als schieten op meerdere bewegende doelen. De eiwitmantel van het influenzavirus evolueert zo snel, dat elk jaar een nieuw vaccin nodig is. Ruim voor aanvang van het griepseizoen doet de WHO een voorspelling over welke varianten er dat jaar zullen circuleren en waartegen het vaccin gericht moet zijn.

Maar het duurt een half jaar voordat een griepvaccin op grote schaal beschikbaar komt. Bij het uitbreken van een dodelijke griepdemonie is dat kostbare tijd. Het is een van de redenen waarom er steeds intensiever wordt gezocht naar een universeel vaccin, dat brede bescherming biedt tegen allerlei varianten van het virus.

ZICHTBARE KOP

De natuur laat zien dat een universeel vaccin in principe mogelijk is. Als onderzoekers goed kijken, zien ze na griepvaccinatie ook antilichamen circuleren die heel veel verschillende virusstammen kunnen neutraliseren. Onderzoekers van Crucell en het Amerikaanse Scripps Research Institute beschreven een half

jaar terug in *Science* drie van dergelijke breed werkende monoklonale antilichamen. Die ontdekten ze tijdens het screenen van DNA uit witte bloedcellen van mensen die enkele weken eerder een griepvaccinatie hadden gekregen. In proeven met muizen bieden deze antilichamen krachtige bescherming: na injectie zijn zij beschermd tegen een normaalgesproken dodelijke infectie met bijvoorbeeld een H1N1-griepvirus.

Een universeel vaccin is in principe mogelijk

Daarmee hebben ze echter nog geen universeel vaccin. De weg van de gevonden, zeldzame antilichamen naar een vaccin dat in mensen gericht die antilichamen moet opwekken is nog lang, relateert viroloog Willem Luytjes. Hij coördineert bij het RIVM onderzoek naar de werkzaamheid van griepvaccins: "Deze antilichamen zijn in eerste instantie vooral interessant om als kandidaat voor passieve immunisering toe te dienen aan risicogroepen of aan mensen met een ernstige griepinfectie."

Bestaande griepvaccins, die stukjes

griepvirus bevatten (zie kader), wekken antilichamen op tegen vooral de zeer variabele 'kop' van het belangrijkste eiwit op de mantel van het griepvirus: hemagglutinine. De breed werkende griepantilichamen binden juist aan de 'stam' van dat eiwit, die veel minder verschilt tussen verschillende virusvarianten. Een antilichaam daartegen heeft daardoor een bredere werking.

Het blijkt vrij lastig om het immuunsysteem stam-antilichamen te laten maken. Zowel de kop als de stam van hemagglutinine zitten in de huidige vaccins. Toch richt het immuunsysteem zich stevast op de meer 'zichtbare' kop. Onderzoeksgroepen proberen de reactie tegen het stamdeel te verhogen, bijvoorbeeld door de kop van het eiwit uit het vaccin weg te laten. Dat blijkt een ingewikkelde strategie, omdat de stam zonder kop gemakkelijk zijn vorm verliest.

Een vaccin dat meer stam-antilichamen opwekt, beschermt bovendien niet zonder meer tegen een griepinfectie. Die antilichamen grijpen namelijk op een ander punt in de infectiecyclus aan dan antilichamen tegen de kop. Het is onbekend of dat gevolgen heeft voor het verloop van de infectie of eventuele

ziekteverschijnselen, aldus Luytjes. “Om dat te bewijzen, moet je met zo’n nieuw vaccin het hele traject van preklinisch en klinisch onderzoek doorlopen.”

Antilichamen tegen de stam leveren ook een analytisch probleem. Omdat vaccins gebaseerd op deze antilichamen via een ander mechanisme werken, komen ze in de enige internationaal gevalideerde test voor de effectiviteit van griepvaccins altijd als ineffectief uit de bus. Die hemagglutinatie-inhibitie-test stamt uit de jaren 50 en is gebaseerd op de eigenschap van griepvirussen dat ze rode bloedcellen aan elkaar kunnen laten klonteren. Het kopdeel van het hemagglutinine bindt aan sialzuur op het celoppervlak, en koppelt zo meerdere bloedcellen tot een netwerk aaneen. Antilichamen uit het bloed van gevaccineerde personen verhinderen die netwerkvorming. Dat effect is op het oog te zien in een 96-wellsplaat.

HUMORALE AFWEER

De beperkingen van die test gaan veel verder dan de gevonden breed werkende antilichamen. “De standaardtest draait om binding van antilichamen aan de kop van hemagglutinine”, zegt hoogleraar immunovirologie Guus Rimmelzwaan, werkzaam bij het Erasmus Medisch Centrum en het Nationaal Influenza Centrum in Rotterdam. “Maar er zijn andere viruseiwitten en onderdelen van immuunsysteem die via heel andere mechanismen bijdragen aan bescherming.”

De test kijkt bovendien alleen naar de humorale afweer: de vorming van antilichamen. Maar onze afweer heeft veel meer wapens in de vorm van een cellulaire immuunrespons. T-lymfocyten kunnen bijvoorbeeld geïnfecteerde cellen opruimen als ze kleine peptiden van het influenzavirus aan het celoppervlak dragen. Bij een universeel vaccin kun je dus ook denken aan een vaccin dat een brede cellulaire afweer opwekt. Rimmelzwaan: “Vaccins die een sterke T-celrespons

opwekken tegen interne eiwitten van het influenzavirus, zoals het geconserveerde nucleoproteïne of matrixeiwitten, kunnen een sterke kruisbeschermende immuniteit opwekken.” Zijn groep doet proefdieronderzoek met gemodificeerde adenovirussen die interne eiwitten van het griepvirus op hun mantel dragen. Die blijken inderdaad een sterke T-celrespons op te wekken.

HELE VIRUSSEN

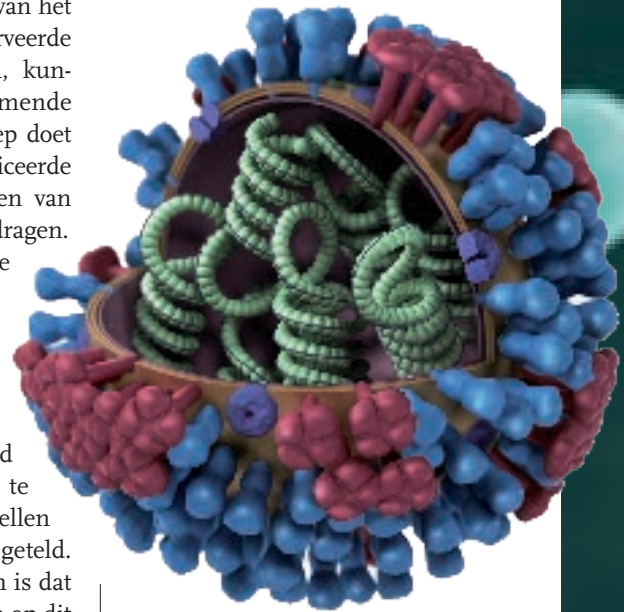
Onderzoekers kunnen een T-celrespons bepalen door na vaccinatie lymfocyten uit het bloed te halen en in het lab bloot te stellen aan griepvirussen. De cellen worden vervolgens gekleurd en geteld. Rimmelzwaan: “Technisch gezien is dat niet ingewikkeld. We weten alleen op dit moment niet hoeveel virusspecifieke T-cellen iemand moet hebben om voldoende beschermd te zijn tegen een infectie. Dat is niet eenvoudig om uit te zoeken. Studies naar nieuwe *correlates of*

De test kijkt alleen naar vorming van antilichamen

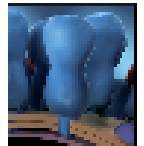
protection zijn ingewikkeld en kostbaar. Bovendien zou je eigenlijk aparte assays moeten valideren voor verschillende onderdelen van de immuunrespons.”

Dat soort validatiestudies van nieuwe correlates op protection vinden nog niet plaats. De Groningse hoogleraar moleculaire virologie Jan Wilschut denkt dat validatie van alternatieve testen uiteindelijk onontkoombaar is als universele vaccins verder worden ontwikkeld. “Maar eerst moet de wetenschap laten zien dat we vaccins kunnen maken die bij mensen beschermen via een kruisreactieve respons.”

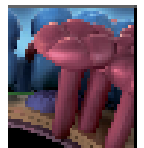
Voor een universele bescherming is ook de vaccinvorm van groot belang,



ILLUSTRATIE: DAN HIGGINS/CDC



Hemagglutinine



Neuraminidase



M2-eiwit



Ribonucleoproteïne

zegt Wilschut. Bied je een compleet virus aan, of onderdelen? Er zijn aanwijzingen dat contact op jonge leeftijd met een compleet griepvirus een bredere en langdurigere afweerreactie geeft. Dat komt doordat diverse onderdelen van een compleet griepvirus het hele immuunsysteem efficiënter laten reageren dan bij injectie van losse subunits van hemagglutinine. Onderzoek van Wilschuts groep laat zien dat het RNA van het griepvirus als een natuurlijk adjuvans de afweerreactie stimuleert.

De H1N1-pandemie van 2009 illustreert de gedachte dat vroege blootstelling aan een compleet virus voordelen heeft, aldus Wilschut. Onder 65-plussers gaf deze infectie opvallend weinig complicaties. “Zij bleken brede antistoffen en cellulaire immuniteit te hebben tegen H1N1. Die afweer stamt nog van infecties met verwante virussen een halve eeuw terug.” Dat laat volgens hem zien dat immuniteit tegen influenzavirussen van nature breder is en minder snel afneemt dan vaak wordt aangenomen. “Door de invoering subunitvaccins hebben we misschien wel een deel van de brede immuunrespons als het spreekwoordelijke kind met het badwater weggegooid.”

EI OF CEL

Het merendeel van de griepvaccins wordt gemaakt door bevruchte kippeneieren te infecteren met influenzavirussen. De vermenigvuldigde virussen worden geoogst, gezuiverd en gefragmenteerd. Een uitzondering hierop is FluMist, een neusspray met gehele, verzwakte influenzavirussen. Griepvaccins bevatten een mengsel fragmenten van de drie influenzastammen die in het betreffende seizoen het meest voorkomen. Naast de eiermethode, is productie in cellen in opmars. Dat kan de vaccinproductie versnellen en kan vaccinatie voor mensen met ei-allergie mogelijk maken. In Amerika kwamen recentelijk de eerste twee vaccins op de markt, gemaakt in honden- en insectencellen.