



DE GEZAMENLIJKE RACE NAAR EEN VACCIN

Corona-eiwitten maken met insectencellen

In de zoektocht naar een vaccin tegen het coronavirus kiezen wetenschappers wereldwijd andere strategieën. Wageningen heeft een geheel eigen aanpak. 'We maken eiwitstukjes na die op de buitenkant van het virus zitten, de spikes', aldus viroloog Gorben Pijlman. Dat gebeurt in insectencellen, een Wageningse specialiteit.

TEKST: NIENKE BEINTEMA FOTO ERIC SCHOLTEN INFOGRAPHIC STEFFIE PADMOS



‘Het gaat erom dat er snel een vaccin komt, niet wie daar als eerste mee komt’

Een bizarre zomer breekt aan: zonder uitpuilende terrassen, zonder volle stranden en zwembaden, en zonder festivals, sportkampen of buitenlandse reizen. Hoe snel het dagelijks leven en de wereldeconomie zich zullen herstellen, hangt op één cruciale factor: de ontwikkeling van een vaccin. Pas als er een werkend vaccin is, kunnen we langzaam de ‘anderhalve meter’ loslaten. Wageningse wetenschappers werken mee aan de wereldwijde zoektocht.

‘Wij werken met een aantal partners aan een vaccin tegen Covid-19’, vertelt Gorben Pijlman van het Laboratorium voor Virologie. ‘Het initiatief komt van het Deense bedrijf ExpreS^{ion} Biotechnologies, waarmee we al langer samenwerken.’ Die samenwerking richtte zich vooral op diagnostische tests en vaccins tegen chikungunya en zika, twee tropische virusziekten. Pijlman: ‘De strategieën die we daarbij gebruiken, willen we nu ook inzetten tegen Covid-19.’ Ook de universiteiten van Kopenhagen en Tübingen werken mee, en het Leids Universitair Medisch Centrum, dat de expertise heeft om te werken met levend coronavirus.

Het nieuwe samenwerkingsproject kwam razendsnel tot stand. ‘De Europese Commissie maakte in februari geld vrij voor onderzoek naar een coronavaccin’, vertelt Pijlman, ‘en schreef een call uit voor aanvragen. In zulke gevallen maak je altijd meer kans als je internationaal samenwerkt. De Denen hebben toen in no-time een consortium bijeengebracht, op basis van bestaande relaties. En zo kregen wij ook een telefoontje. We hebben onmiddellijk ‘ja’ gezegd.’

IMMUUNSYSTEEM PRIKKELEN

De kern van vaccineren is dat het immuunsysteem wordt geprikkeld op een manier die specifiek is voor de betreffende ziekte-

verwekker. Het immuunsysteem gaat daar antistoffen tegen maken en er worden ‘geheugencellen’ aangemaakt. Deze speciale witte bloedcellen zorgen ervoor dat het lichaam bij een volgende besmetting meteen in actie kan komen en veel antistoffen produceert om de aanval af te weren.

Klassieke vaccins, zoals het mazelenvaccin, bestaan uit een verzwakte of geïnactiveerde versie van het virus. Wie ermee wordt ingeënt, wordt niet ziek, maar is in het vervolg wel bestand tegen de ziekteverwekker. Een andere aanpak is toediening van stukjes erfelijk materiaal van het betreffende virus. Het allereerste coronavaccin, dat sinds april in de VS wordt getest, is zo’n vaccin. Hierbij krijgt een persoon kleine, karakteristieke stukjes RNA van het virus toegediend. RNA fungeert als blauwdruk voor het maken van eiwitten. Op basis van het virus-RNA gaan lichaamscellen van de ingeënte persoon zelf stukjes virus-eiwit maken, waarna het immuunsysteem er antistoffen tegen produceert.

EIWITSTUKJES NAMAKEN

‘Wij kiezen voor weer een andere aanpak’, vertelt Pijlman. ‘In ons lab maken we eiwitstukjes na die op de buitenkant van het virus zitten. Het gaat om uitsteeksels die we spikes noemen. Wij maken de spikes die specifiek zijn voor het coronavirus.’

Het idee is dat ons afweersysteem die spikes herkent als lichaamsvreemd en er antistoffen tegen gaat produceren. Als dan ooit het complete virus het lichaam binnenkomt, zullen de spikes op het virus meteen een afweerreactie opwekken. ‘Het grote voordeel is dat we voor het maken van deze spikes kunnen vertrouwen op technologie die al gebruikt wordt in de farmaceutische industrie’, vertelt Pijlman. ‘RNA-vaccins zijn veel nieuwer. Het is nog niet bekend of je die

goed op grote schaal kunt produceren.’ En dat is een belangrijke succesfactor bij de ontwikkeling van vaccins, los van de vraag of ze veilig en effectief zijn: zijn ze ook snel, betrouwbaar, goedkoop en op grote schaal te produceren? ‘Bij onze spikes is dat het geval’, stelt Pijlman. Dat produceren gebeurt in insectencellen, een Wageningse specialiteit.

CELLEN VAN EEN NACHTVLINDER

Veel laboratoria gebruiken zoogdiercellen voor het produceren van complexe eiwitten, maar volgens Pijlman hebben insectencellen een aantal duidelijke voordelen. Zo zijn die in een bioreactor gemakkelijker te kweken dan zoogdiercellen. De onderzoekers infecteren de cellen van een nachtvlinder met een genetisch gemodificeerd baculovirus, waarin ze het gen voor het bewuste eiwit, in dit geval het spike-eiwit, hebben ingebracht. Na infectie met het baculovirus gaat de machinerie van de insectencellen het bewuste eiwit produceren. ‘Dit gebeurt in grote concentraties’, vertelt Pijlman. ‘Een cel kan tot wel 30 procent van zijn eigen drooggewicht aan eiwit produceren.’

Op deze manier worden al bekende vaccins geproduceerd, bijvoorbeeld tegen het humaan papillomavirus (HPV), dat onder meer baarmoederhalskanker veroorzaakt. ‘Daarbij produceert de insectencel kleine eiwitdeeltjes die sterk op het HPV-virus lijken: zogeheten virus-like particles’, vertelt Pijlman. ‘Wij gebruiken die aanpak ook om ingewikkelder vaccins te maken, zoals tegen zika en chikungunya. En nu dus tegen het nieuwe coronavirus. De Deense partners gaan onze spikes op virus-like particles lijmen, waardoor iets ontstaat wat lijkt op een echt coronavirus.’

Het produceren van de spikes lukt al goed, aldus Pijlman, maar er zijn nog wel uitdagingen. ‘De spikes zelf zijn bijvoorbeeld zo klein dat het immuunsysteem ze niet >

DE WAGENINGSE ROUTE NAAR EEN CORONAVACCIN

Insectencellen worden ingezet om de spikes na te maken, de eiwitstukjes die op de buitenkant van het coronavirus zitten. Het lichaam herkent dit eiwit als lichaamsvreemd en maakt er antistoffen tegen aan.

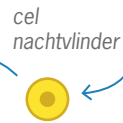
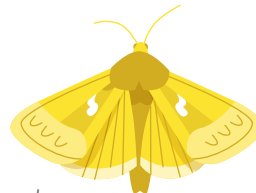


In een baculovirus wordt het gen geplaatst dat codeert voor de spike-eiwitten

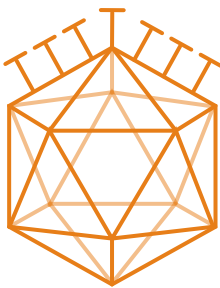
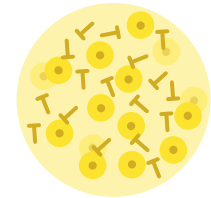


baculovirus

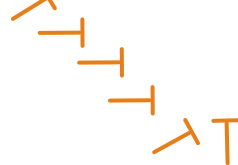
Cellen van een nachtvlinder worden geïnfecteerd met het virus.



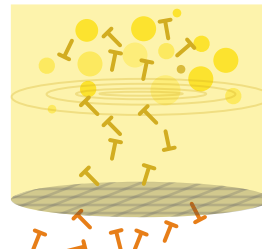
In een bio-reactor produceren de insectencellen het spike-eiwit in grote hoeveelheden



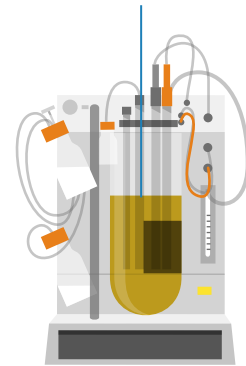
virus-like particle



De spike-eiwitten worden aan virus-like particles gekoppeld



De spikes worden gezuiverd



bio-reactor

TESTEN OP CORONA

De door insectencellen geproduceerde spike-eiwitten kunnen worden ingezet in serologische tests, die antistoffen tegen corona in het bloed herkennen. Zo'n test kan ook dienen om de werkzaamheid van een vaccin te bepalen.

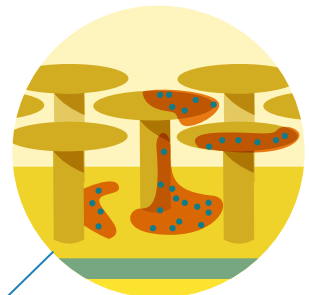
1. De spike-eiwitten worden bevestigd op een ondergrond



2. Een druppel bloed wordt aangebracht



3. Antistoffen tegen het coronavirus hechten zich aan de spike-eiwitten



4. Met een kleuring worden de antistoffen zichtbaar



assay

‘Heel zorgvuldig testen, daar kom je niet onderuit’

VIRUS VERZWAKKEN VOOR LEVENSLANGE IMMUNITEIT

Jelke Fros van het Laboratorium voor Virologie in Wageningen werkt aan een andere vaccinstrategie: het verzwakken van virussen. Als je iemand vaccineert met een verzwakt virus, zal de persoon niet ziek worden maar gaat het immuunsysteem wel antistoffen produceren. ‘Dat verzwakken kan op verschillende manieren’, vertelt Fros. ‘Je kunt bijvoorbeeld bepaalde genen van het virus uitschakelen. Maar wil je dat effectief doen, dan heb je heel veel biologische kennis van dat virus nodig. Maak je het bijvoorbeeld wel echt onschadelijk? En kan het niet terugmuteren? De veiligheid is daarmee een groter issue.’ Fros en zijn collega’s gebruiken daarom een andere, bijzondere methode. Bij alle levende organismen bestaat de erfelijke code uit slechts vier basen, of ‘letters’. ‘Bacteriën en sommige virussen hebben vaker de basen C en G naast elkaar dan mensen en andere gewervelde dieren’, aldus Fros. Een pas ontdekte component van ons immuunsysteem maakt daar gebruik van, legt hij uit. ‘Die component is afgesteld op het herkennen van genetische codes die vaker C en G naast elkaar hebben. Wat wij doen, is op bepaalde plekken in het virus extra vaak C en G naast elkaar inbouwen. Het immuunsysteem reageert er heftiger op en ruimt het virus dus efficiënter op.’ Intussen leert het immuunsysteem het virus herkennen, om de volgende keer nog sneller te kunnen reageren. ‘Doordat het virus nog wel functioneel is, en zich een klein beetje vermeerdert, zwengelt het ook andere delen van ons immuunsysteem aan. Je hebt dan een grotere kans op levenslange immuniteit.’ Deze methode biedt voordelen boven het conventioneel verzwakken van virussen, aldus Fros. ‘Zo kunnen we spelen met het aantal aangebrachte CG-combinaties, om de mate van verzwakking, effectiviteit en veiligheid van het vaccin optimaal af te stellen.’ Deze aanpak staat nog in de kinderschoenen, aldus Fros, maar het kan een belangrijk puzzelstukje vormen in het grotere geheel. ‘Het kan bijvoorbeeld goed zijn dat onze aanpak op termijn andere strategieën kan versterken.’

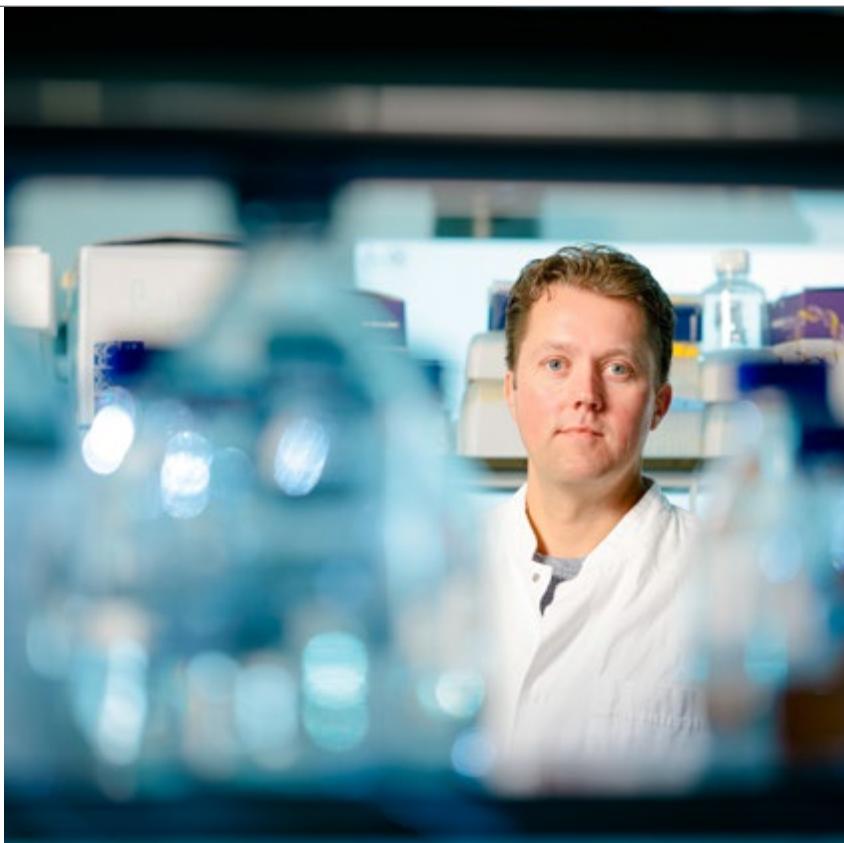
goed afzonderlijk herkent’, vertelt hij. ‘Daarom werken we nu aan manieren om ze in repeterende eenheden vast te zetten op die virus-like particles.’

Dit is wereldwijd een unieke aanpak, benadrukt Pijlman. Maar over algemene zaken, zoals praktische vragen rond tests en manieren van toediening, is er veel overleg met andere labs. ‘Dat is wel heel bijzonder aan de huidige tijd’, zegt Pijlman. ‘Er is grote saamhorigheid en grote openheid. We werken allemaal aan hetzelfde doel. Het gaat erom dat er snel een vaccin komt, het gaat er niet per se om wie daar als eerste mee komt.’

Is het dan wel verstandig dat al die labs wereldwijd aan verschillende strategieën werken? ‘Juist wel’, reageert Pijlman. ‘Het traject naar een werkend, goedgekeurd vaccin is lang. Tijdens die race zullen heel veel kandidaatvaccins afvallen, bijvoorbeeld omdat ze niet goed genoeg werken of omdat ze ongewenste bijwerkingen hebben.’ Het gaat erom dat er uiteindelijk minstens één overblijft, aldus Pijlman. Daarnaast leveren al die strategieën wellicht een gecombineerde aanpak op. Bijvoorbeeld een combinatie van twee vaccins die een verschillend werkingsmechanisme hebben en elkaar versterken.

ONTWIKKELING GESTOPT

Een van de uitdagingen is dat er nog geen enkel vaccin tegen andere humane coronavirussen op de markt is. ‘Er is in het verleden wel een prototype ontwikkeld voor een vaccin tegen het SARS-virus, dat ook een coronavirus is’, vertelt Pijlman, ‘maar de ontwikkeling daarvan is gestopt nadat dat virus was uitgedoofd. Heel jammer. Als dat vaccin was doorontwikkeld, dan was het nu een kwestie van plug and play geweest: een nieuw gen zetten in de cellen die het virus-eiwit produceren, en klaar.’



Viroloog Gorben Pijlman

Daarnaast kunnen de onderzoekers – ondanks de grote urgentie – maar weinig bochten afsnijden. Ze moeten het vaste traject doorlopen van dierstudies en klinische studies bij mensen. Dat duurt normaal gesproken zo'n drie, vier jaar. Pijlman:

'Beoordelingstrajecten gaan in deze nood-situatie weliswaar een stuk sneller, maar heel zorgvuldig testen, daar kom je niet onderuit. Al met al hopen we met ons consortium over anderhalf jaar een vaccin te hebben. Dat zou echt supersnel zijn.'

Wageningen zal niet de eerste zijn die met een werkend vaccin komt, vermoedt Pijlman. 'Ik denk dat wij relatief laat in mensen zullen gaan testen, misschien pas in november', zegt hij, 'omdat we echt eerst goede dierproeven willen doen.'

Amerikanen testen al vanaf april een nieuw RNA-vaccin op mensen. Daarbij is de stap met dierproeven overgeslagen. Maar dat zal volgens Pijlman het proces niet per se versnellen. 'In de race naar een vaccin weet je nooit hoe het gaat lopen', zegt hij. 'Het kan best zijn dat de een na de ander terug moet naar het lab, omdat er toch iets

niet optimaal is aan de werkzaamheid of de veiligheid.'

De dierproeven die nodig zijn om potentiële vaccins te testen, worden gecoördineerd door Werkgroep Dierexperimenten van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Wim van der Poel, hoogleraar Emerging and zoonotic viruses bij Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) maakt deel van uit van deze werkgroep. Die bespreekt bijvoorbeeld welke dieren het meest geschikt zijn om de werkzaamheid van een Covid-19-vaccin bij te testen, hoe je die dieren in een onderzoekssetting het beste kunt blootstellen aan infectie, hoe je objectief vaststelt hoe ziek een dier wordt en hoeveel virus een dier verspreidt.

Het dieronderzoek moet zo efficiënt mogelijk gebeuren, benadrukt Van der Poel. 'Niet alleen omdat we zo snel mogelijk goede resultaten willen hebben', zegt hij, 'maar ook omdat we zo min mogelijk dieren willen gebruiken. We onderzoeken de werkzaamheid van een vaccin altijd zo veel mogelijk in kunstmatige systemen, zoals celculturen.

Maar op een gegeven moment moet je echt

overstappen op levende dieren, om de effectiviteit en de veiligheid volledig te kunnen onderzoeken. Maar dat moet je dan wel weer zo efficiënt mogelijk doen. Daarom is die WHO-coördinatie zo belangrijk.'

Kruisbestuiving tussen humaan en veterinair vaccinonderzoek is heel belangrijk, aldus Van der Poel. 'Bepaalde zaken, zoals effectieve toedieningsroutes van vaccins, kun je bij dieren sneller en makkelijker testen dan bij mensen.'

TESTEN OP IMMUNITEIT

In de tussentijd kan het Wageningse onderzoek al wel andere toepassingen krijgen, aldus viroloog Pijlman. De spikes kunnen namelijk ook dienen als onderdeel van bloedtests die aangeven of iemand besmet is geweest met het virus en dus antistoffen in het bloed heeft. Je kunt de spikes bijvoorbeeld bevestigen op een ondergrond, een zogeheten assay, waarmee je iemands bloedserum in contact brengt. Als daar antistoffen tegen het coronavirus in zitten, dan zullen die zich hechten aan de spikes. Met een kleuring kun je ze vervolgens zichtbaar maken. 'Op die manier kun je in kaart brengen welk percentage van de mensen mogelijk al immuun is', zegt Pijlman. 'Zo'n test kan ook dienen om de werkzaamheid van een vaccin te bepalen. Daarbij wil je immers ook opgewekte antistoffen aantonen.'

Pijlman en zijn collega's zijn op 1 april met hun vaccinproject gestart. 'Bioproses-technologen helpen ons bij het ontwikkelen van de juiste procescondities', vertelt hij. 'Een team collega's bij Biochemie staat klaar om de spikes op te zuiveren. En het bedrijf Applikon zet kosteloos grote bioreactoren voor ons klaar. Hulp komt van alle kanten. Dat is het mooie van deze periode.' ■

www.wur.nl/coronavirus