

Zo ontwikkel je Rift Valley fever-virus vaccin

EEN VACCIN OP VRIJDAG

Viroloog Jeroen Kortekaas en zijn team van Wageningen Bioveterinary Research in Lelystad ontwikkelden een vaccin tegen het gevaarlijke Rift Valley fever-virus. Eentje voor dieren én eentje voor mensen.

De wereld is in de ban van corona. Maar corona is niet het enige virus dat mens en dier bedreigt. Het Afrikaans Rift Valley fever-virus is één van de ziektemakers, waar volgens de WHO met voorrang een vaccin tegen moet worden ontwikkeld. Rift Valley fever is nu nog hoofdzakelijk beperkt tot Afrika en treft vooral schapen. Maar ook de mens blijft niet buiten schot. Buitengewoon hoogleraar Virologie Jeroen Kortekaas en zijn



Jeroen Kortekaas
buitengewoon hoogleraar Virologie

mensen is het gelukt vaccins tegen de ziekte te ontwikkelen voor mens en dier. Dat wil zeggen: de vaccins zijn er, nu volgt de lange weg om ze geregistreerd te krijgen en in de markt te zetten. 'Wij hebben de vaccins en het is vrijwel zeker dat ze in een potje gaan komen', drukt Kortekaas het uit. 'Er zijn geen beren meer op de weg wat effectiviteit en veiligheid betreft.' Die laatste twee woorden zijn essentieel.

'Bij het maken van een vaccin zoek je altijd naar een balans tussen veiligheid en effectiviteit', doceert Kortekaas. 'Over het algemeen geldt grofweg: hoe veiliger het vaccin, hoe minder effectief. Ons vaccin is een levend-verzwakt virus. Het groeit goed, maar mist het ziekmakende vermogen. Als je het inspuit, infecteert het cellen en initieert het een immuunrespons. Die respons zit dichtbij de natuurlijke immuunrespons. In de cel gaan allerlei alarmbellen af.' Een levend virus gebruiken als vaccin klinkt risicovol. 'Het Rift Valley fever-virus is potentieel gevaarlijk', erkent Kor-



Tekst Roelof Kleis

tekaas. 'Als je daar een levend-verzwakt virus van wilt maken als vaccin, moet je dat dus wel heel gericht doen, met veel kennis over de achilleshiel van het virus. Voor ebola zouden ze dit waarschijnlijk nooit doen. Dat vinden mensen veel te eng. Maar wij weten exact hoe we het virus verzwakken en het is in allerlei diermodellen getest. Het is veilig.'

Vrijdagmiddagexperiment

Toen twee jaar geleden het CEPI (zie kader) vroeg voorstellen in te dienen voor de ontwikkeling van een humaan vaccin tegen Rift Valley fever, kozen Kortekaas en zijn team voor de aanpak met een levend-verzwakt virus. Kortekaas: 'Voor een humaan vaccin ligt eigenlijk een zogeheten *sub unit vaccin* voor de hand. Je maakt dan een vaccin op basis van een specifiek eiwit van het virus dat de immuunreactie opwekt. Maar die vaccins zijn duur om te maken



Het streng beveiligde onderzoekslab van Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) in Lelystad. Foto Maarten Spoek

en werken maar kort. Een levend virus roept een veel bredere immuunrespons op. Bovendien, er lagen op dat moment al veel gegevens klaar met betrekking tot het veterinaire vaccin. Daardoor wisten we dat een veilig levend-verzwakt vaccin voor de mens ook mogelijk was.' Kortekaas formeerde een consortium van bedrijven en instellingen, waaronder WUR spin-off BunyaVax, waar hij wetenschappelijk directeur van is. De groep won de "call" en kreeg 12 miljoen dollar euro om het vaccin te ontwikkelen. Grappig genoeg ligt een 'vrijdagmiddag-experiment' van collega Paul Wichgers Schreur ten grondslag aan het uiteindelijke vaccin. Met die term duiden onderzoekers proeven aan die ze in een verloren uurtje min of meer voor de lol

opzetten. 'Puur uit interesse in wat er zal gebeuren', vertelt Kortekaas. De onderzoeker knipte, nu al weer jaren geleden, één van de drie segmenten van het virusgenoom in tweeën. Het virus overleefde die ingreep wonderwel, zij het dat-ie iets langzamer groeide. Om te zien of het virus nog ziekmakend was, werd vervolgens een studie met muizen uitgevoerd. 'Er gebeurde helemaal niks, behalve dat ze een heel goede immuunreactie ontwikkelden.'

Daarmee was in principe een vaccin geboren. Het 'opgeknipte' virus bleek

'HET NU NOG ONBEKENDE DISEASE-X BOEIT MIJ; WELK VIRUS IS DE VOLGENDE?'



LARISSA-project

De zoektocht naar een humaan RVF-vaccin wordt gefinancierd door het in 2017 opgerichte CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations). CEPI wil vaccins ontwikkelen die de industrie links laat liggen, omdat ze commercieel niet interessant genoeg zijn. Publieke (overheden) en private (onder meer de Bill & Melinda Gates Foundation) partijen financieren dit initiatief. Rift Valley fever is één van doelwitten van CEPI. Het LARISSA-project, waar Kortekaas projectleider van is, werkt aan het humane vaccin tegen Rift Valley fever.

Riftdal

Rift Valley fever ontleent zijn naam aan het Riftdal in Afrika. In het Keniaanse deel van het Riftdal was in 1931 de eerste uitbraak onder schapen. Vandaar verspreidde het zich over heel Afrika. Schapen zijn het meest gevoelig. Pasgeboren lammetjes overleven een infectie niet en van de volwassen dieren sterft tot dertig procent. Een infectie in drachtige schapen leidt vrijwel altijd tot abortus. Besmetting van de mens vindt plaats door contact met geïnfecteerd vlees of via muggen. Eén tot drie op de honderd mensen overleeft een besmetting niet. Rift Valley fever heeft Europa nog niet bereikt. Proeven tonen evenwel aan dat ook hier voorkomende muggen de ziekte kunnen overdragen.

niet meer ziekmakend, omdat het een soort inpakprobleem heeft. Het virusgeenoom bestaat normaal uit drie segmenten. Kortekaas: 'Door er eentje te splitsen, moet het virus niet drie maar vier segmenten inpakken om een compleet virusdeeltje te vormen. En dat kost energie. Vier segmenten inpakken gaat trager dan drie. Die vertraging is genoeg voor het immuunsysteem van de gastheer om replicatie te remmen en uiteindelijk ziekte te voorkomen.'

Om het virus nog verder te verzwakken werd uit een ander segment van het genoom de code geknipt voor een eiwit dat het interferon van de gastheer onschadelijk maakt. Interferon zorgt ervoor dat de gastheer diverse eiwitten maakt met antivirale effecten. Door interferon uit te schakelen, ontwapenen intacte virussen de gastheer. Het aangepaste virus ontbeert die mogelijkheid en kan dus niks doen tegen de immunerespons van de gastheer.

Spannender

De gebruikte aanpak voor een vaccin tegen Rift Valley fever is volgens Kortekaas voor mens en dier hetzelfde. 'Het verschil zit 'm in de virusstam die we gebruiken. En uiteindelijk is de formulering, de manier waarop de fabrikant het maakt, ook anders. Maar de technologie is identiek. Het is om twee redenen een mooi voorbeeld van One Health. De technologie uit het veterinaire veld gebruiken we voor de ontwikkeling van een humaan vaccin. Door dieren te beschermen, bescherm je uiteindelijk ook de mens.' Kortekaas en zijn groep ontwikkelden eerder al een vaccin tegen varkenspest. Maar humane vaccins vindt hij toch spannender. 'Ik vind virussen die de mens infecteren interessanter, omdat de impact veel groter is. Varkenspest, hoe belangrijk ook, heeft toch een andere impact dan Rift Valley fever. Als ik ieders aandacht wil tijdens

'VERTRAGING IS OM UITEINDELIJK ZIEKTE TE VOORKOMEN'

een college, moet ik over een gevaarlijke ziekte voor de mens beginnen.' Zijn passie ligt bij de virussen die opeens ergens op kunnen duiken. 'De nu nog onbekende Disease-X boeit mij; welk virus is de volgende? Waarom worden mens en dier daar ziek van? Zika-virus en West Nijl-virus werden nauwelijks bestudeerd, totdat ze voor het eerst grote uitbraken veroorzaakten. Het West Nijl-virus is inmiddels in Nederland gearriveerd. Ik ben heel benieuwd hoe dat zich gaat ontwikkelen.'

Intussen heeft hij nog meer dan genoeg werk aan de vaccins tegen Rift Valley fever. Het veterinaire vaccin wordt op dit moment geproduceerd door de industrie en geschikt gemaakt voor registratie. Voor het humane vaccin wordt naar verwachting eind dit jaar in België de eerste klinische studie in de mens gedaan. Kortekaas: 'Fase twee vindt daarna in Kenia plaats, waar het virus rondwaart. Deels moet je dan weer opnieuw beginnen, omdat de Afrikaanse populatie immunologisch mogelijk net iets anders reageert dan de Europese. Daarna volgt nog een grootschalige fase drie-studie, om het positieve effect van vaccinatie aan te tonen in gebieden waar het virus circuleert. Hoe we dat gaan doen, is nog niet helemaal duidelijk. Het is niet eenvoudig zo'n studie op te zetten, omdat uitbraken van Rift Valley fever niet te voorspellen zijn.' Het duurt al met al nog zeker een jaar of drie voordat het vaccin in de schappen ligt. ■