

Twee virussen in één klap

LUMC-onderzoekers ontwikkelden een vaccin dat in één keer bescherming biedt tegen twee verschillende ziektes, gele koorts en Lassakoorts, een ziekte die vooral Westafrikanen treft. Ze deden het denkwerk in Nederland en de experimenten in Amerika, waar de angst voor bioterroristen het onderzoek naar vaccins een flinke financiële impuls heeft gegeven.

Door Els van den Brink, gepubliceerd in Cicero op 3 maart 2006

Het gele-koortsvirus zullen veel mensen vooral kennen van de inenting, die je nodig hebt bij een reis naar Afrika of Zuid-Amerika. Andere virusnamen zoals Ebola of het Marburgvirus duiken nog wel eens op in de nieuwsberichten. Maar Lassakoorts? Daar hoor je eigenlijk nooit wat over. Toch worden er jaarlijks miljoenen mensen besmet met deze virusziekte en sterven naar schatting zestigduizend van hen eraan.

Besmette voedselvoorraden

Het Lassavirus kan bij een infectie leiden tot zeer ernstige bloedingen uit alle lichaamsholten en hoge koorts. Het virus werd voor het eerst ontdekt in 1969 in het plaatsje Lassa in Nigeria. De ziekte komt vooral voor onder de arme bevolking van West-Afrika, in landen zoals Sierra Leone, Nigeria en Liberia.

Het virus verspreidt zich via muizen die met hun urine en ontlasting voedselvoorraden besmetten. Besmette personen kunnen anderen weer besmetten met bijvoorbeeld bloed, urine en speeksel. Een vaccin is op dit moment nog niet beschikbaar.

De laatste jaren is er meer aandacht voor het Lassavirus. De Amerikaanse overheid heeft het namelijk op een lijst gezet van potentiële bioterroristische wapens. Vandaar dat er vanuit Amerika nu ook extra geld beschikbaar is voor vaccinonderzoek.

Vaccins tegen ziektes zoals gele koorts bestaan in feite uit verzwakte virusdeeltjes. Het gele-koortsvaccin werd al in 1937 ontwikkeld door het virus in te spuiten in bebroede kippeneieren. Het virus paste zijn erfelijk materiaal aan deze nieuwe situatie aan, en werd daardoor minder schadelijk voor mensen. Peter Bredenbeek, die als viroloog werkzaam is bij de afdeling Medische Microbiologie, legt uit: "Het verzwakte virus vermenigvuldigt zich veel trager dan normaal. Ons afweersysteem kan dat bijbenen en er een goed antwoord op geven. Als je dan later nog eens door het gele-koortsvirus geïnfecteerd wordt, dan is het afweer systeem als het ware voorbereid en ben je beschermd."

Combinatievaccin

De afdeling Medische Microbiologie werkt al een aantal jaren aan het gele-koortsvirus en het bijbehorende vaccin. Enkele jaren geleden ontdekten Peter Bredenbeek en Richard Molenkamp dat het in principe mogelijk is om een combinatievaccin te maken dat zowel tegen gele koorts als tegen een andere virusziekte beschermt. In eerste instantie probeerden ze dat voor het Hepatitis C virus, maar dat bleek niet te werken. Zij besloten toen om zich te concentreren op het Lassavirus, dat in Afrika voorkomt in een gebied waar besmetting met het gele-koortsvirus ook een risico is. Om zo'n combinatievaccin te maken, knipten ze het erfelijk materiaal van het gele-koortsvaccin open en plakten daar een stukje erfelijk materiaal van het Lassavirus tussen. Dat klinkt eenvoudiger dan het in werkelijkheid was. Immers, ook na het knippen en plakken moest het vaccin nog steeds in staat zijn om zich te kunnen vermenigvuldigen, net als een normaal virusdeeltje. Bredenbeek en zijn collega's testten dit nieuwe vaccin bij een aantal cavia's. Vier van de vijf geteste dieren bleken na inenting inderdaad immuun tegen het Lassavirus. Voor een eerste test is dat een mooi resultaat, vindt Bredenbeek. Ondertussen is hij alweer bezig om het vaccin verder te verbeteren, vooral wat betreft de stabiliteit. Want dat is zijn grootste zorg: dat het extra stukje erfelijk materiaal er op een gegeven moment weer wordt uitgeknipt, voordat het een immuunreactie heeft opgewekt. Misschien was dat ook wel het probleem bij de vijfde cavia die aan Lassakoorts bleek te zijn gestorven.

Maanmannetjes

Grote uitdaging bij een vaccintest tegen zo'n besmettelijke ziekte is de veiligheid van de onderzoekers en hun omgeving. In Nederland is er geen enkel laboratorium dat voldoet aan de veiligheidseisen die daarvoor nodig zijn. Het LUMC heeft wel een zogenaamd BioSafety Level-3 laboratorium voor onderzoek naar bijvoorbeeld SARS, maar voor het Lassavirus is dat nog niet veilig genoeg. Vandaar dat Bredenbeek voor de dierproeven moest uitwijken naar Amerika voor een BSL-4 faciliteit. Onderzoekers lopen daar als een soort maanmannetjes in rubber pakken met een zuurstoffles op hun rug, zodat ze nooit in contact komen met de lucht in het laboratorium. En alles wat het lab ingaat (behalve de onderzoeker), komt er alleen uit nadat het virus grondige inactief gemaakt is, door sterilisatie in een autoclaaf of door behandeling met formaldehyde. Proefdieren die de Lassa-infectie overleven, mogen het lab niet levend verlaten. Onderzoekers zijn dan ook heel terughoudend met het gebruik van proefdieren in dit soort laboratoria. Dat heeft ook een financiële reden: de kosten van dierproeven in een BSL-4 lab zijn zeer hoog. Een test in apen kost bijvoorbeeld wel 60-100.000 dollar per dier.

Uniek

Bredenbeek is zeker niet de enige die bezig is met een Lassakoortsvaccin. Verschillende onderzoeksgroepen in de wereld hebben testen lopen, waarvan sommigen al in een verder stadium zijn dan de Leidse onderzoekers. Maar Bredenbeeks combinatievaccin heeft wel een belangrijk voordeel. Daarbij gaat het nog niet eens om de dubbele werking van het vaccin, maar vooral om de veiligheid ervan. Andere onderzoekers gebruiken als dragermateriaal andere verzwakte virussen zoals VSV, een rundervirus, of vaccinia, het koepokkenvirus. "Die hebben allemaal één probleem", zegt Bredenbeek. "Men staat niet te popelen om dit soort virussen toe te staan voor humaan gebruik of men wijst het zelfs af. Want je gaat iemand vaccineren met een virus dat normaal nooit mensen infecteert of dat vanwege bijwerkingen beslist niet zonder gevaar is. Misschien creëer je weer een heel nieuw probleem. Dat is één van de dingen die ons werk zo uniek maken. De basis van ons combinatievaccin is de verzwakte stam van het gele koortsvirus die al sinds 1937 wordt gebruikt. De praktijk heeft geleerd dat dit een veilig en zeer effectief vaccin is"

Uitbraak

Nu de werking van dit combinatievaccin is bewezen bij cavia's, wil Bredenbeek in samenwerking met het Amerikaanse team doorgaan met testen in apen om uiteindelijk zo snel mogelijk met klinische trials te kunnen beginnen. Tegelijk zou hij een soortgelijk combinatievaccin kunnen maken tegen andere virussen die in dezelfde omgeving voorkomen zoals Ebola, malaria of HIV. Maar voorlopig wordt hij in zijn enthousiasme gehinderd door de beperkte financieringsmogelijkheden voor dit soort onderzoek, waardoor hij niet meer dan twee onderzoekers beschikbaar heeft. "Er zijn in Nederland en in de EU weinig fondsen voor tropische ziekten. En wat er is, gaat naar onderzoek van malaria, tuberculose en HIV. Ik kan me dat wel voorstellen, want vergeleken met die ziektes is Lassakoorts maar een klein probleem." Toch hoopt hij dat dit vaccin uiteindelijk iets kan gaan betekenen voor de mensen in West-Afrika. De groep van Bredenbeek publiceerde over het vaccin in *Virology* 345 (2006) 299-304.