

## Annex 1

### Beschermende immuniteit tegen COVID-19

Alle COVID-19 kandidaat vaccins zijn ontworpen om immuniteit op te wekken die beschermend is tegen infectie en/of ziekte veroorzaakt door het nieuwe coronavirus, SARS-CoV-2. Immuniteit gaat over hoe het lichaam zich verdedigt tegen ziekmakers zoals virussen en bacteriën. Daarbij maakt het lichaam gebruik van een complex systeem van aangeboren en aangeleerde immuniteit. Er zijn verschillende typen immuuncellen die een rol spelen bij het bestrijden van een ziekteverwekker. De cellen van het **aangeboren immuunsysteem** reageren snel en algemeen op ziekmakers. De cellen van het **aangeleerde immuunsysteem** reageren traag maar zijn heel specifiek, omdat ze zich ontwikkelen in reactie op bepaalde ziekteverwekkers. Ze vormen verschillende verdedigingslinies en hebben geheugen. Hierdoor kunnen ze bij een volgende ontmoeting met de ziekmaker snel en krachtig reageren waardoor je niet of minder ziek wordt. Op dit principe van geheugen is vaccinatie gebaseerd. Vaccins laten het lichaam alvast op een veilige manier kennismaken met een ziekmaker zodat er beschermende aangeleerde geheugencellen worden gevormd.

#### COVID-19 vaccins

Er is een groot aantal COVID-19 kandidaat vaccins in ontwikkeling, 8 ervan worden al in de mens getest (tabel WHO). Hoewel het op dit moment niet te voorspellen is welke van deze concepten succesvol uit alle testen gaan komen, kan wel per vaccinontwerp worden vastgesteld hoe zij potentieel scoren op twee belangrijke kenmerken van de aangeleerde geheugenrespons. Een daarvan is de *specificiteit*, of met andere woorden: de onderdelen van het virus waarop de aangeleerde geheugencellen zich precies richten bij een bepaald vaccinontwerp. Het kan gaan om één onderdeel, zoals het S1-eiwit, of meerdere onderdelen van de ziekmaker.

Een andere belangrijke eigenschap is het *beschermingsmechanisme* dat na vaccinatie wordt opgebouwd. Dat wil zeggen: welke typen aangeleerde verdedigingslinies doen mee in de geheugen respons en hoe effectief zijn ze om de ziekmakers aan te pakken? Wordt er antistofproductie opgewekt of celgedieerde (T-cel) immuniteit van het helper T-cel type of van het cytotoxische T-cel type, of een combinatie van deze aangeleerde verdedigingslinies? Deze worden verderop in deze notitie uitgelegd.

Het type en het precieze ontwerp van kandidaat-vaccins bepalen welke onderdelen van het SARS-CoV-2 virus in het lichaam worden gebracht en op welke manier. Dit bepaalt de verwachte *specificiteit* en het *beschermingsmechanisme(n)* van kandidaat-vaccins. Daarnaast zullen ook verschillen in het functioneren van het immuunsysteem in verschillende groepen van de bevolking van invloed zijn op de in te schatten werkzaamheid van vaccins. Het kan bijvoorbeeld nodig zijn om niet één maar meerdere doses van een vaccin in te spuiten bij een bepaalde leeftijds- of doelgroep of per groep een ander type vaccin te gebruiken.

### Antistofproductie (korte en lange termijn)

Alle kandidaat vaccins tegen COVID-19 richten zich minimaal op het opwekken van antistofproductie tegen het oppervlakte eiwit van het virus, het Spike eiwit, of tegen het receptor-bindende deel ervan. Dat betekent dat alle COVID-19 kandidaat vaccins minimaal het Spike eiwit (of de genetische code ervoor) in het lichaam brengen. Het Spike eiwit zit op de buitenmantel van het coronavirus en verschaft het virusdeeltje toegang tot lichaamscellen, via binding aan de zogenaamde ACE2 cel receptor. Antistoffen tegen het Spike eiwit zijn een, naar verwachting, *onmisbare aangeleerde verdedigingslinie* waarvan in testen aangetoond kan worden dat ze vrije virusdeeltjes aan hun spikes kunnen vastgrijpen, binding aan de lichaamscel receptoren verhinderen en zo infectie van cellen voorkomen. De aangeleerde immuuncellen die verantwoordelijk zijn voor de antistofproductie en voor het aangeleerde geheugen daarvan zijn zogenaamde B-cellen.

Deze B-cellen moeten op een goede manier 'aanleren' om effectieve antistoffen te maken. Een ongewenste uitkomst van vaccinatie zou productie van te weinig of te zwak bindende antistoffen zijn. Hierop heeft het vaccin-ontwerp invloed: sommige vaccin-ontwerpen (of technologieën of platforms) stimuleren B-cellen beter tot de juiste antistofproductie dan anderen. Het is nog niet bekend of antistofproductie tegen het Spike eiwit alléén genoeg is om mensen te beschermen tegen COVID-19, of dat daarbij ook antistoffen tegen andere onderdelen van het virus nodig zijn. De geïnactiveerde en levend-verzwakte vaccin-ontwerpen brengen behalve het Spike eiwit ook alle andere SARS-CoV-2 eiwitten het lichaam binnen. Dit levert een bredere *specificiteit* op en daardoor mogelijk betere basis voor bescherming. Slechts enkele andere kandidaat-COVID-19 vaccins bevatten naast het Spike eiwit nog een tweede SARS-CoV-2 eiwit.

#### **T-cel immuniteit: het helper T-cel type en het cytotoxische T-cel type**

Een belangrijke tweede verdedigingslinie van het aangeleerde immuunsysteem is celgedieerde immuniteit. Dit stelt ons lichaam in staat om virusdeeltjes te doden die erin geslaagd zijn om lichaamscellen binnen te dringen en daardoor onbereikbaar zijn voor antistoffen. De aangeleerde immuuncellen die verantwoordelijk zijn voor celgedieerde immuniteit zijn zogenaamde T-cellen. T-cellen herkennen lichaamscellen die vol virus zitten aan kleine brokstukjes van viruseiwitten die in de lichaamscel worden geknipt en naar het celoppervlak worden gebracht en daar gepresenteerd. Er zijn twee typen T-cellen met elk een essentiële functie in de afweer tegen virussen:

- T-cellen van het helper-T-cel type herkennen brokstukjes van viruseiwitten die van buiten de cel worden opgenomen en helpen andere aangeleerde immuun cellen zoals B-cellen en T-cellen van het cytotoxische type bij hun verdediging.
- T-cellen van het cytotoxische T-cel type herkennen brokstukjes van viruseiwitten die in de cel aangemaakt worden en zijn in staat om virus dat verstoep zit in cellen, met cel en al, af te doden.

COVID-19 vaccin ontwerpen gebaseerd op *subunit*, geïnactiveerd virus, en lipide-nano- of virusachtige deeltjes zullen naast de antistofproductie ook de helper T-cel verdedigingslinie op gang brengen, gericht tegen brokstukjes van het eiwit/de eiwitten dat door het vaccin het lichaam in wordt/worden gebracht. De andere vaccinconcepten die de genetische code voor SARS-CoV-2 eiwitten afleveren in lichaamscellen, in de vorm van een replicerende of niet (zwak) replicerende virale vector, levend verzwakt virus, of RNA- en DNA-vaccins, zullen de eiwitten in de lichaamscellen laten maken waardoor er ook SARS-CoV-2 specifieke T-cel immuniteit van het cytotoxische T-cel type kan worden aangeleerd. Het hebben van deze verdedigingslinie kan veel voordeel hebben in het opruimen van het virus, nadat er toch infectie is opgetreden.

#### **Immuniteit versterkende middelen.**

Hoeveel doses van kandidaat COVID-19 vaccins moeten worden toegediend voor een beschermende en duurzame aangeleerde verdediging valt op voorhand nog niet te zeggen. Sommige fabrikanten testen bij mensen wat beter werkt, bijvoorbeeld 1 of 2 doses. Ook wordt gedacht aan het gebruik van adjuvantia. Dat zijn hulpstoffen in het vaccin-ontwerp die de activiteit en effectiviteit van de aangeleerde B-cellen en T-cellen kunnen verhogen. Dit kan nodig zijn bij groepen waarbij de aangeleerde immuniteit niet meer zo sterk werkt, door leeftijd of onderliggende aandoeningen.

Daarmee zouden meerdere op zichzelf zwakkere vaccin-ontwerpen geschikt gemaakt kunnen worden voor alle leeftijden of doelgroepen.

#### **Vergelijking vaccin-kandidaten op grond van te verwachten immuniteitskenmerken.**

Op grond van de eiwitsamenstelling en de gebruikte technologie (type vaccin) is voor de huidige COVID-19 kandidaat vaccins een score te geven, naast voor geschiktheid per leeftijdsgroep en het verwacht aantal doses, voor de specificiteit en de verwachte aangeleerde verdedigingslinies (zie tabel 2).