

CORONA ONDER DE LOEP (26)

De overheid heeft niet de bevoegdheid de bevolking bij wet te dwingen zich tegen bepaalde ziekten te laten vaccineren. Iedere burger heeft het recht inenting te weigeren. Zo wordt het mensen toegestaan om redenen van godsdienstige aard zichzelf en hun kinderen (☹️) vaccinatie te onthouden.

Maar er zijn ook medeburgers die met andere argumenten het coronavaccin weigeren. De mogelijkheid van bijwerkingen is een veel gehoorde oorzaak. Inderdaad, bijwerkingen kunnen zich voordoen, maar ze beperken zich in verreweg de meeste gevallen tot kortdurende, onschuldige reacties, zoals lokale roodheid en jeuk, een pijnlijke injectieplaats en verhoogde lichaamstemperatuur. Let wel: dit zijn nu juist verschijnselen die erop wijzen dat het vaccin al vrij snel zijn werk doet, namelijk het opwekken van een immunologische respons!

Tot nu toe blijkt uit onderzoek dat na inenting met het coronavaccin slechts in zéér zeldzame gevallen een ernstig neveneffect optreedt. Hierbij gaat het vooral om een allergische reactie.¹

Als je een zekere angst hebt voor bijwerkingen als gevolg van het gebruik van welk geneesmiddel dan ook, is het verstandig steeds het meestal *zeer geringe* risico op een *ernstige* bijwerking af te wegen tegen de gezondheidswinst die toediening voor jou (en voor anderen!) mogelijk kan opleveren.

Het lijkt me een goed moment om de belangrijkste aspecten op te sommen die logischerwijs voortvloeien uit het individuele besluit om af te zien van vaccinatie met het coronavaccin.

Jouw weigering betekent in principe dat

1. je jezelf niet beschermt tegen covid-19 (je doet jezelf tekort)
2. je mensen in jouw directe omgeving met het virus dan gemakkelijk kan besmetten (je doet anderen tekort)
3. je niet meewerkt aan de zo belangrijke opbouw van groepsimmunitet (je doet anderen tekort)
4. je niet meewerkt aan de vermindering van de druk op onze ziekenhuizen (je doet anderen tekort)
5. je niet meewerkt aan een spoedige beëindiging van de (harde) maatregelen die covid-19 moeten indammen (je doet jezelf en anderen tekort).

In de vorige aflevering besprak ik drie soorten vaccinaties.² Ik eindigde met het noemen van een vierde type, dat betrekkelijk nieuw is en dat in wetenschappelijke kring in het brandpunt van de belangstelling staat: injectievloeistoffen met als werkingsprincipe RNA! De achtergrond ervan zal ik in de volgende paragrafen uit de doeken doen. Daarna neem ik het coronavaccin onder de loep, want Covid-19 kan met dat type vaccin worden bestreden. Houd dus in gedachte dat de tekst die je aanstands gaat lezen óók betrekking heeft op het vaccin dat jij naar verwachting een van de komende maanden in de bovenarm krijgt toegediend.



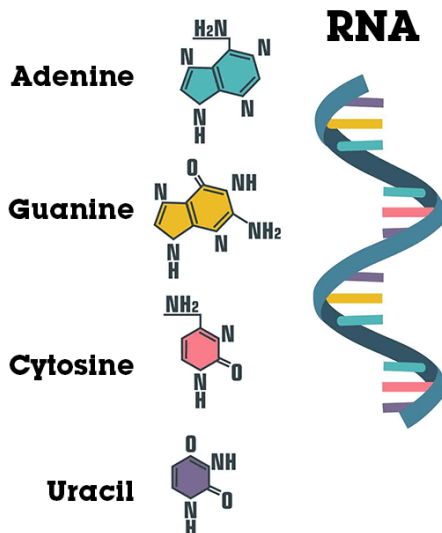
¹ Op de allergische reacties als bijwerking kom ik later terug.

² In totaal bespreek ik in het kader van de *actieve* vaccinatie vijf verschillende, relevante werkingsprincipes.

4. De mRNA vaccins

Het kan misschien geen kwaad om nog even voor de geest te halen wat mRNA ook alweer is.³ Om de lastige materie voor niet-ingewijden wat toegankelijker te maken, gebruikt men veelal het beeld van een boodschappenbriefje of dat van een recept. In mRNA staat de letter 'm' immers voor *messenger* (boodschapper).

We kunnen het DNA in onze cellen opvatten als de grote regelaar van alle biochemische reacties die zich waar dan ook in ons lichaam voordoen. Hieronder valt de intracellulaire productie van de talloze 'stofjes' die ieder hun eigen rol spelen in de fysiologische processen die aan de basis liggen van (gezond) leven.



We richten ons nog even op de synthese van eiwitten.

Die gaat zo.

Als het DNA besluit (een seintje krijgt) om de cel een bepaald eiwit te laten fabriceren, draagt het die boodschap over aan een RNA-molecuul dat door het DNA voor dat doel in de celkern allengs wordt aangemaakt.

Hiertoe maakt het DNA kopieën van het (stukje) gen dat codeert voor het gewenste eiwit. We zouden het DNA-molecuul kunnen opvatten als een boek boordevol recepten, en het gevormde mRNA (de kopie) kunnen beschouwen als een boodschappenlijstje waarop precies staat hoe het gewenste eiwit eruit moet gaan zien. We weten het misschien nog: de structuur van het te vormen eiwit wordt bepaald door de volgorde waarin de *kernbasen* adenine (A), guanine (G), cytosine (C) en uracel (U) langs de suikerketens (met fosfaatgroepen) in het mRNA zijn gerangschikt, geheel overeenkomstig de genetische code in het DNA.

Als eenmaal dit speciale boodschappenbriefje is opgemaakt, is de volgende stap de aflevering van dit recept (mRNA) aan de eiwit-producerende fabriekjes in het cytoplasma: de ribosomen. Zij lezen heel nauwkeurig de gepresenteerde code af en gaan vervolgens aan de slag. De posities van A, G, C en U in het mRNA bepalen dus de identiteit van de benodigde aminozuren én de volgorde waarin deze door het ribosoom aan elkaar moeten worden geregen tot een keten (peptide). En voilà, nadat de synthese is voltooid kan het gewenste eiwit in of buiten de cel zijn werking ontplooiën. Als bezitter van deze cellen heb je geen enkele invloed op deze processen. Ze verlopen eenvoudigweg.

Al zo'n veertig jaar geleden begonnen wetenschappers zich af te vragen of het niet mogelijk zou zijn de synthese van bepaalde eiwitten in de cel *van buitenaf* aan te sturen door 'boodschappenbriefjes' (mRNA) met de injectiespuit toe te dienen. Er zijn namelijk (zeer ernstige) ziektebeelden die berusten op een tekort aan een specifiek eiwit. Wat zou het niet fantastisch zijn als de mens de techniek in huis had om het passende RNA op een of andere manier in de betreffende, falende cellen te brengen om daar de productie van het ontbrekende eiwit langs kunstmatige weg op gang te brengen. Er zijn onderzoekers die al jaren met dit principe experimenteren, bijvoorbeeld om het toepasbaar te maken bij de bestrijding van tumoren: mRNA vaccins ter behandeling of voorkoming van kanker!

In 1961 ontdekte men het bestaan en de betekenis van RNA. Al spoedig kwam men op de gedachte dat deze stof van therapeutische waarde zou kunnen zijn. Maar het probleem was dat het RNA-molecuul erg instabiel is.

Er doet zich dan ook al direct een groot probleem voor: hoe krijgen de wetenschappers het in een reageerbuis gemaakte RNA de levende cel binnen?

³ De details kun je lezen in de afleveringen 4 tot 7.

Een kort historisch overzicht.

Uğur Şahin (1965) is een Duitse oncoloog en immunoloog van Turkse origine en topman bij het bedrijf BioNTech dat hij samen met zijn vrouw in 2008 opzette (foto).

Hij kreeg wereldwijd bekendheid door baanbrekend werk op het gebied van kankeronderzoek. De laatste jaren boekte hij successen met de ontwikkeling van RNA-vaccins tegen bepaalde kwaadaardige tumoren. Zo lukte het hem melanomen goeddeels met dit type vaccinatie te bestrijden. In januari 2020 begon hij te experimenteren met mRNA vaccins tegen het coronavirus.



Ook de Amerikaan Jon Wolff experimenteerde in de jaren tachtig van de vorige eeuw met RNA-vaccins. Hij gebruikte muizen als proefdieren en wist hiermee enkele successen te boeken. Maar vooral moet de van oorsprong Hongaarse biochemicus mevr. dr. Katalin Karikó worden genoemd.

Zij richtte zich in het bijzonder op ziekten die het gevolg zijn van het onvermogen van cellen een bepaald essentieel eiwit te maken. Katalin Karikó kwam op het idee de disfunctionerende cellen aan te zetten tot de productie van het ontbrekende eiwit door het daarvoor geschikte mRNA toe te dienen. Als dat zou lukken, zo was de verwachting, zouden de betreffende ziektebeelden in principe kunnen worden voorkomen en bestreden. Maar ze stuitte op twee belangrijke problemen.

1. Intramusculaire toediening van mRNA leidt tot een voortijdige, vrijwel volledige afbraak van de stof. In het spierweefsel en bloed aanwezige enzymen zijn daar debet aan. Dit betekent dat het voor de ingebrachte mRNA-moleculen niet mogelijk is om ongeschonden het interne van de doelcellen te bereiken.

2. Het immuunsysteem van de patiënt blijkt het ingebrachte mRNA voor een 'vreemde indringer' aan te zien, wat leidt tot een immunologische respons.⁴ De lokale ontstekingsreactie die zich na injectie lokaal voordoet is daarvan een uiting. Als gevolg hiervan wordt het mRNA ook door dit mechanisme geëlimineerd.

Deze twee processen verhinderen in belangrijke mate de penetratie van per injectie toegediend mRNA in de doelcellen.

Het grote wetenschappelijk inzicht van Katalin Karikó gaf haar de oplossing.⁵ Zij slaagde erin beide struikelblokken te overwinnen.

Katalin Karikó en haar collega, de Amerikaan Drew Weissman (foto) ontdekten dat de afweerreactie die optrad na toediening van het mRNA (punt 2) veroorzaakt wordt door de aanwezigheid van de bouwsteen uracil (U) in het RNA-molecuul! Het immuunsysteem had het dus op *die* kernbase

gemunt. De uracil-component is voor het afweersysteem in feite het antigene domein (de epitooop) in het RNA-molecuul.

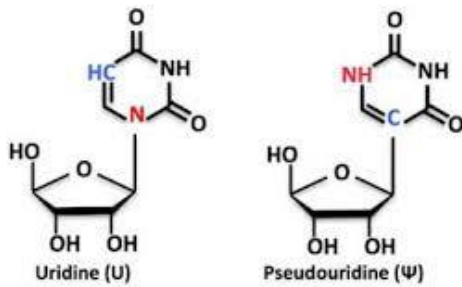


Karigó en Weissman kwamen op het idee uracil in het RNA-molecuul te vervangen door een andere base waarvan de structuur sterk overeenkomt met die van uracil. Zij vervingen het natuurlijke uridine (= uracil gebonden aan een suikermolecuul) door het

⁴ mRNA hoort uiteraard **in** de cel te zitten (waar het afweersysteem niet bij kan) en niet vrij in de weefsels, omringd door de hapgrage fagocyten.

⁵ Zij was aanvankelijk jarenlang werkzaam bij de Universiteit van Pennsylvania maar verliet de VS door in 2013 in dienst te redden van het in Duitsland gevestigde biotechbedrijf BioNTech.

gesynthetiseerde *pseudo*-uridine (= een sterk op uracil gelijkende base, gebonden aan een suiker).⁶ Onderstaande afbeelding maakt dit duidelijk.



Links zie je een molecuul uridine dat van nature voorkomt in RNA (en niet in DNA). Het molecuul is opgebouwd uit een suiker (linksonder) en **uracil** (boven).

Dit is belangrijk: het suiker-molecuul in uridine is verbonden met een **stikstofatoom (N)** van het uracil-molecuul.

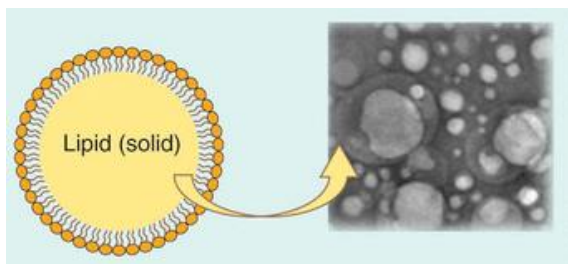
Rechts zie je een molecuul **pseudo-uridine** dat door de genoemde onderzoekers in het door hen gesynthetiseerde mRNA in plaats van uridine is ingebouwd. Je ziet dat hier het suikermolecuul vastzit aan een **koolstofatoom (C)** van het 'uracil'. In de biochemie wordt pseudo-uridine kortheidshalve aangeduid met Ψ (psi).⁷

Dus in plaats dat de vaccinatievloeistof mRNA met de kernbasen A, G, C en U zou bevatten, werd de actieve stof een mRNA met als bouwstenen A, G, C en Ψ. Na inspuiting van *dit* mRNA bracht de 'verbouwde' structuur niet langer de ongewenste afweerreactie teweeg.

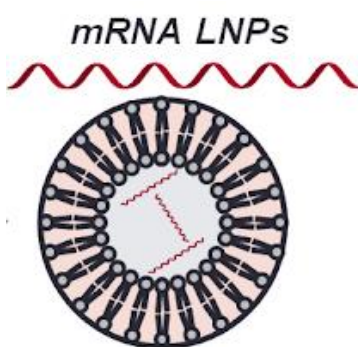
Probleem 2 was hiermee opgelost. Maar hoe zouden deze wetenschappers kunnen verhinderen dat het geïnjecteerde mRNA, op weg naar de doelcellen, wordt afgebroken door enzymen?

Als je wilt dat tijdens het zonnebaden de UV-stralen hun kankerverwekkend effect op jouw huidcellen niet kunnen uitoefenen, zou je je kunnen insmeren met een zonnebrandcrème met beschermingsfactor 50. Dr. Kalinkó vond een soortgelijke methode om 'haar' mRNA te beschermen tegen destructieve krachten.

Om het nucleïnezuur RNA op efficiënte wijze af te leveren aan zijn doelcellen verpakte ze de stof in materiaal dat ongevoelig is voor afbrekende enzymen. Kalinkó gebruikte hiervoor zeer kleine vetbolletjes, in de Engelse taal *lipid nanoparticles* (LNPs) genoemd.⁸



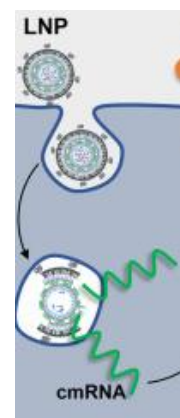
Links op deze afbeelding zie je een schematische voorstelling van een *lipid nanoparticle*. Het deeltje bestaat uit een buitenste laag en een omvangrijke kern (geel) die opgebouwd is uit (vast) vet. Het bolletje hier is nog niet voorzien van RNA. De foto (rechts) toont een opname van LNPs in weefsel; de kleine bolletjes zijn de LNPs.



een LNP geladen met mRNA

Er is nog een belangrijk aspect. Het zijn *vette* partikels. Het vette karakter geeft deze bolletjes de eigenschap om gemakkelijk met de buitenmembran van onze cellen te versmelten.

Na deze fusie stroomt als het ware de inhoud het cytoplasma van de betreffende cel in. Dit proces is op de tekening rechts verbeeld. Het transport van welke stof (geneesmiddel) dan ook is hiermee voltooid! Zo gaat het dus met het *Pfizer-BioNTech* vaccin en het *Moderna* vaccin.



⁶ Voor de liefhebbers: de twee basen zijn isomeren.

⁷ Psi (Ψ) is de 23^{ste} letter van het Griekse alfabet.

⁸ Deze (gesynthetiseerde) partikels waren al eerder in gebruik. Gedurende de afgelopen twintig jaar werden studies opgezet om de toepasbaarheid van de vetbolletjes voor het transport van nucleïnezuren te optimaliseren. LNPs hebben veelal een afmeting die ligt tussen 100 en 300 nm, dat is 0,0001 tot 0,0003 mm.

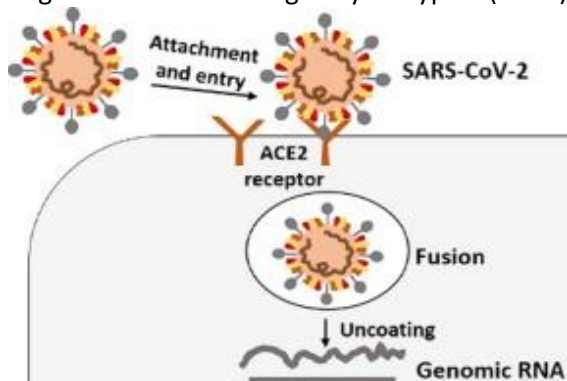
Met deze informatie in het achterhoofd lezen we de volgende paragraaf.

We gaan na *hoe* het coronavaccin, gefabriceerd door de hierboven genoemde bedrijven, ons de beschermende werking tegen SARS-CoV-2 kan geven.

Het coronavaccin

Misschien is het niet overbodig om allereerst kort samen te vatten hoe na besmetting coronavirussen de epitheelcellen van de luchtweg binnendringen en hun vernietigend effect veroorzaken (zie eventueel afl. 12). Aldus verloopt het proces:

Eenmaal aangekomen bij een epitheelcel voelt het virusdeeltje zich aangetrokken tot het angiotensine-converting-enzyme type 2 (ACE2) dat deel uitmaakt van de celmembraan.



De S-spike van het virus (het spijkereiwit, een glycoproteïne) hecht zich daaraan vast. Hierna bereikt het virusdeeltje het interne van de cel door middel van endocytose: het vormt met de celmembraan een endosoom. In dit 'bolletje' bevindt zich dus het genetische materiaal van het virus (RNA). Vervolgens valt het endosoom uiteen en wordt het virale RNA aan het cytoplasma afgegeven. Het bijzondere van dit *positieve* RNA (+RNA) is dat het direct aan de ribosomen kan binden en als mRNA zijn boodschap kan overbrengen. Hierop volgt

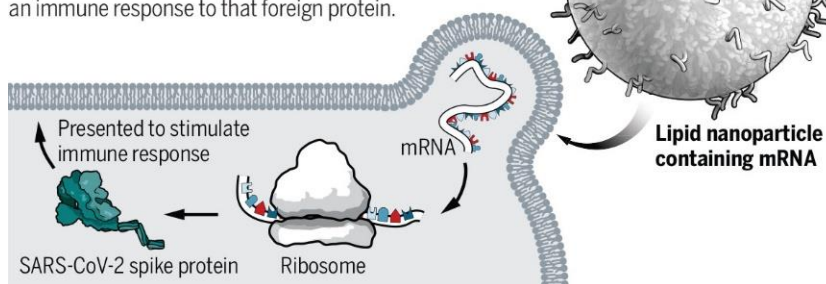
de synthese van de virale eiwitten (translatie) waaronder het spijkereiwit. Deze worden tezamen met andere gesynthetiseerde moleculen geassembleerd tot een nieuw virusdeeltje.

Het zal duidelijk zijn dat we door toediening van mRNA in onze bovenarm absoluut niet willen dat er hierdoor virusdeeltjes ontstaan. Wel, dat kan echt niet gebeuren, want in de vaccinatievloeistof bevindt zich mRNA dat uitsluitend aan de ribosomen de boodschap overbrengt: 'maak het spijkereiwit', zodat alle andere ingrediënten voor de opbouw van een compleet virusdeeltje ontbreken.

Nu het mRNA in onze cellen is aanbeland, liggen de stappen die volgen min of meer voor de hand.

Special delivery

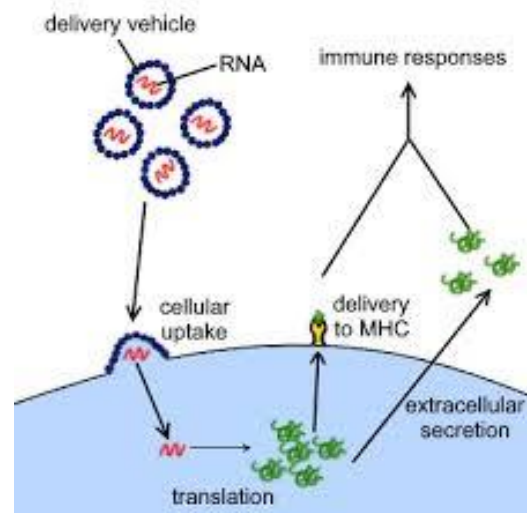
Two apparently successful coronavirus vaccines use fat bubbles called lipid nanoparticles to deliver messenger RNA (mRNA) to cells. Once there, the mRNA directs cells to produce the virus' spike protein, provoking an immune response to that foreign protein.



Deze afbeelding toont een ten opzichte van de cel (links) sterk vergroot nanopartikel (LNP). Ingesloten is het mRNA. Na versmelting met de celmembraan beweegt het mRNA vrij in het cytosol en bereikt een ribosoom. Daar vindt de translatie plaats naar een peptide, dat in het geval van het coronavaccin het glycoproteïne (spijkereiwit) is.

De tekst op het plaatje vermeldt dat dit SARS.Cov-2 spijkereiwit wordt gepresenteerd om een immuunrespons uit te lokken. Weet je nog hoe die presentatie verloopt, wat het mechanisme is dat eraan ten grondslag ligt? Je zou aflevering 22 erop na kunnen slaan om de details te lezen. Ik vat het mechanisme kort samen.

Op dit plaatje zie je een deel van het reeds geschetste beeld: een vetbolletjes (LNP), beladen met mRNA, arriveert bij een weefselcel, fuseert met de celmembraan en geeft het mRNA af. Dit induceert in het ribosoom (niet getoond) de synthese van het spijkereiwit (de groene slierten). Er worden nu gelijktijdig twee wegen bewandeld:



1. Het virale spijkereiwit (glycoproteïne) wordt door de cel uiteraard gezien als 'vreemd'. Deze waarneming leidt tot een proces dat in aflevering 22 is beschreven. Een in de cel gevormd MHC-molecuul klasse-1 (MHC-1) bindt met het virale glycoproteïne (of het antigene domein daarvan) en zet dat op de celmembraan als een naar buiten gericht MHC-antigeencomplex ('antenne'). Nu kan het voor het immuunsysteem zichtbaar gemaakte antigeen door specifieke, geactiveerde cytotoxische T-cellen worden opgemerkt. Het hele proces van T-celvorming (differentiatie en proliferatie; afl. 21 en 22) neemt een aanvang. Het zijn de miljoenen geheugen Tc-cellen die in de toekomst een eventuele infectie met 'echte' virusdeeltjes vrijwel direct te lijf gaan.

2. Een deel van de gevormde virale eiwitmoleculen (of de antigene delen ervan) verlaat als zodanig de cel. Ook komt ten gevolge van de werking van cytotoxische T-cellen het glycoproteïne vrij. De vrije glycoproteïnemoleculen vallen vervolgens ten prooi aan antigeen-presenterende cellen (dendritische cellen, macrofagen) die het in aanraking brengen met helper T-cellen die op hun beurt specifieke B-cellen activeren (zie afl. 23). De uit de B-cellen gevormde plasmacellen leveren in grote aantallen specifieke antilichamen. Tegelijkertijd ontstaan er (door differentiatie en proliferatie) miljoenen geheugen B- cellen die tijdens een onverhoopte invasie van het coronavirus in actie komen om de virusdeeltjes efficiënt op te ruimen.

Aldus activeren de coronavaccins van Pfizer-BioNTech en van Moderna het cellulaire én het humorale afweersysteem. De gevormde geheugen B-cellen en geheugen T-cellen zouden mensen die gevaccineerd zijn in principe langdurig moeten kunnen beschermen tegen covid-19. Hoe lang, is onderwerp van lopend onderzoek. De vorming van varianten (mutanten) van SARS-CoV-2 zou roet in het eten kunnen gooien.⁹ Virologen verwachten echter dat de coronavaccins niet minder werkzaam zullen zijn. Wetenschappelijk onderzoek zal dat echter moeten aantonen. Hierop zal ik nog terugkomen.

In de volgende aflevering zal ik in een kort overzicht enige aanvullende informatie geven over het coronavaccin van *Pfizer-AstraZeneca* en van *Moderna*. Daarna zal ik het werkingsprincipe van het vijfde type vaccin uit de doeken doen, een mechanisme dat we terugvinden in het 'Oxford-vaccin' en

het 'Janssen-vaccin'. Een prik met deze vaccins bevat vele miljarden virussen! 😊
 Wordt dat niet eng? Dat valt mee. Ik kan je geruststellen. Nog even wachten.

Arijan Porsius
 10-01-21

P.S. Alle 'virusliefhebbers' wens ik een zorgeloos en coronavrij 2021.

⁹ Op de achtergrond en betekenis van mutanten zal ik in een volgende aflevering ingaan.