

University of Groningen

Wie de schoen past ...

van Baarle, Debbie

DOI:
[10.21827/64c2235006aa8](https://doi.org/10.21827/64c2235006aa8)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
van Baarle, D. (2023). *Wie de schoen past ...: Op weg naar vaccinaties op maat.* (Inaugural Lectures). University of Groningen Press. <https://doi.org/10.21827/64c2235006aa8>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Prof. dr. Debbie van Baarle

Wie de schoen past ...

Op weg naar vaccinaties op maat



Oratie

9 juni 2023

Wie de schoen past ...

Wie de schoen past ...

Op weg naar vaccinaties op maat

Oratie uitgesproken door

Prof. dr. Debbie van Baarle

op 9 juni 2023

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Immunologie van vaccinaties

aan de

faculteit Medische Wetenschappen

Rijksuniversiteit Groningen



rijksuniversiteit
groningen

Uitgegeven door University of Groningen Press
Broerstraat 4
9712 CP Groningen
<https://ugp.rug.nl/>

Voor het eerst gepubliceerd in Nederland © Debbie van Baarle

 <https://orcid.org/0000-0001-5463-818X>

Omslagontwerp en opmaak: LINE UP boek en media bv | Riëtte van Zwol en
Mirjam Kroondijk

Illustraties: Biorender.com

Foto voorkant: https://nl.123rf.com/profile_nurrka, beeldnummer: 32186876

DOI: <https://doi.org/10.21827/64c2235006aa8>



Dit werk is verschenen onder de Creative Commons-licentie: NietCommercieel-GeenAfgeleideWerken 4.0 Internationaal (CC BY-NC-ND 4.0). De volledige licentievoorwaarden zijn beschikbaar op creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

Leden van het College van Bestuur,
zeer geachte aanwezigen,

Inleiding

Wie mij kent, weet dat ik bij de meeste outfits een passend paar schoenen heb. Passend qua kleur, passend bij de gelegenheid, maar ook passend bij hoe ik me voel. Schoenen zijn ook onderdeel van onze cultuur. We vinden ze terug in spreekwoorden in de Nederlandse taal als ook in wereldberoemde sprookjes. In spreekwoorden wordt gesproken over allerlei schoeisel: van schoenen, laarzen, klompen, sloffen, muilen en zelfs schaatzen. Wie de schoen past trekke hem aan, is zo'n spreekwoord. Wat iets betekent in de trant van: wie schuldig is mag zich aangesproken voelen, degene op wie dit van toepassing is, kan het zich aantrekken, met andere woorden: voor wie het bedoeld is.

De komende 30 minuten wil ik u deelgenoot maken van mijn vakgebied: Immunologie van vaccinaties, mijn passie voor onderzoek en de maatschappelijke uitdagingen die voor ons liggen. De schoenen zijn de rode draad in mijn betoog en staan symbool voor de perfecte pas. Graag neem ik u mee naar een nieuw tijdperk waarin we van een 'one size fits all' principe op weg zullen gaan naar vaccinaties op maat.

Vaccinaties hebben als doel ons te beschermen tegen infectieziekten, ziektes bij dier of mens die worden veroorzaakt door de aanwezigheid van micro-organismen, zoals bacteriën en virussen.

Een aantal eeuwen geleden waren de pest, pokken, tyfus, difterie, mazelen en roodvonk bekende veroorzakers van menig epidemie. Onze levensverwachting was gemiddeld 35 jaar. Pokken was een gevreesde ziekte met een sterftepercentage van 25%. Tegen veel infectieziekten zijn inmiddels vaccins ontwikkeld en beschikbaar, waardoor in 1977 de pokken zijn uitgeroeid.

Een groot deel van de infectieziekten die we kennen worden veroorzaakt door virussen, zoals het coronavirus wat we inmiddels allemaal goed kennen. Waarschijnlijk heeft u de afgelopen jaren in het nieuws ook wel gehoord over uitbraken van het ebolavirus, het denguevirus, de veroorzaker van de zogenaamde knokkelkoorts, het zikavirus, ook een door muggen overdraagbaar virus dat bij infecties van zwangere vrouwen complicaties oplevert bij de ongeboren kinderen, en meer recent het apenpokkenvirus. Het jaarlijkse griepvirus veroorzaakt zo nu en dan een epidemie met grote gevolgen (zoals de zogenaamde Spaanse griep in 1918) of met minder grote gevolgen zoals de meest recente epidemie in 2009, de zogenaamde Mexicaanse griep.

Virusinfecties kunnen dus een enorme impact hebben, zoals we inmiddels aan den lijve hebben ondervonden tijdens de recente coronavirus pandemie. Ondanks dat u de afgelopen 3 jaar veel over virussen heeft gehoord, wil ik u kort toch nog iets uitleggen over virussen.

Een virus is eigenlijk een pakketje erfelijk materiaal in een omhulsel. Dat omhulsel is voor ieder virus verschillend. Daar virussen geen eigen voortplantingsapparaat hebben en geen eigen stofwisseling, zijn ze volledig afhankelijk van andere organismen. Ze hebben een gastheer nodig om te overleven en te vermeerderen. Martinus Beijerinck, een van de grondleggers van de Virologie, liet dit meer dan 100 jaar geleden zien.

Virussen kunnen zich van generatie tot generatie veranderen en kunnen zich daardoor aanpassen aan hun gastheer. Zij kunnen dat soms met grote snelheid. Dat zagen we ook tijdens de corona pandemie, waardoor we binnen korte tijd door de Griekse letters waren die de nieuwe varianten moesten aanduiden. Sommige virussen zijn heel besmettelijk en dodelijk en moeten dan ook snel naar een nieuwe (levende) gastheer om zelf te overleven (bijv. ebola). Andere virussen kunnen ook overleven binnen de gastheer onder andere door het ontduiken van de afweermechanismen en zich te verstoppen in het lichaam, zoals herpesvirussen. Sommige virussen kunnen ook tumoren veroorzaken, bijvoorbeeld het humane papillomavirus, veroorzaker van baarmoederhalskanker.

Vaccinatie en Het succes van het rijksvaccinatieprogramma

Om te begrijpen hoe we mensen kunnen beschermen tegen deze virussen moeten we het afweersysteem bestuderen. De biologische wetenschap die onderzoek doet naar het afweersys-

teem noemen we de immunologie. De afweermechanismen die in ons lichaam aanwezig zijn moeten binnengedrongen organismen zoals virussen afweren. De Immunologie heeft een interessante geschiedenis. Daar waar de meeste empirische wetenschapsgebieden beginnen met door nieuwsgierigheid gedreven vragen die tot experimenten leiden, meer kennis en ten slotte toepassingen in de praktijk, begon het wetenschapsveld van de immunologie met een toepassing; vaccinatie. Vaccinatie is bedoeld om mensen immuun te maken tegen ziekteverwekkers zoals virussen.

Het fenomeen immuniteit tegen infectieziekten werd voor het eerst beschreven door historicus Thucydides in 430 voor Christus.

Hij merkte op dat tijdens de grote plaag van Athene personen die de ziekte hadden overleefd, in staat waren de zieken te verzorgen zonder bang te (hoeven) zijn nogmaals ziek te worden. Dit vormde de basis voor het inzicht om een naïeve persoon, die de ziekte nog niet heeft gehad, een milde vorm van de ziekte te bezorgen en op die manier (levenslange) immuniteit te verkrijgen. Edward Jenner, een dorpsarts uit Engeland, zorgde uiteindelijk voor de grote doorbraak op het gebied van infectieziektebestrijding. Door in 1796 een achtjarige jongen te infecteren met een zweertje/pok van de hand van een boerenmeisje dat koepokken onder de leden had. Op die manier wordt bescher-

ming geboden tegen de, dodelijke, menselijke variant van dit virus. Het woord vaccinatie komt dan ook van het Latijnse woord voor koepokken; vaccinia. Ter ere van Jenner stelde Louis Pasteur, een scheikundige en bioloog uit de 19^e eeuw, voor om alle inentingën die gericht zijn op bescherming tegen infectieziekten vaccinatie te noemen.

Vaccinatieprotocollen werden dus al in de 18^e en 19^e eeuw ontwikkeld lang voordat we enig basaal begrip hadden van de samenstelling en functie van het afweersysteem. Dit heeft geleid tot een succesvol nationaal immunisatie programma. Met als resultaat een enorme daling in ziektelast en sterfgevallen ten gunste van veelvoorkomende kinderziektes, zoals mazelen. In de afgelopen 100 jaar proberen immunologen te begrijpen hoe het afweersysteem in elkaar zit, gereguleerd wordt en hoe vaccinatie werkt.

Deze kennis hebben we hard nodig om vaccins te kunnen maken tegen 'lastige' virussen die continu veranderen. Waaronder het HIV virus, veroorzaker van AIDS, en het griepvirus. Ook moeten we snel nieuwe vaccins kunnen ontwikkelen bij uitbraken van nieuwe virussen of virus varianten die onze populatie bedreigen.

Door de kennis over de voorloper van SARS-CoV2, SARS-CoV1, waren we in staat snel vaccins te ontwikkelen tegen dit nieuwe

virus. Daarnaast is kennis van de beschermingsmechanismen van vaccins noodzakelijk voor het verbeteren van huidige vaccins en vaccinatiestrategieën. Zodat we deze beter af kunnen stemmen op de uitdagingen van deze tijd. Een daarvan is het groeiend aantal ouderen in de samenleving die kwetsbaarder zijn voor virusinfecties omdat onze afweer met veroudering vermindert.

Het belangrijkste doel van vaccinatie is het geven van langdurige bescherming tegen ziekteverwekkers. Na een eerste succesvolle afweerreactie is ons lichaam in staat om te onthouden wat er nodig is in de afweer tegen het micro-organisme. Bij een volgend contact met dezelfde ziekteverwekker vindt dan een versnelde afweerreactie plaats. Inzichten in wat er nodig is om dit langdurig geheugen van het afweersysteem te verkrijgen, en belangrijker, hoe dit in stand wordt gehouden, zijn noodzakelijk. Dit zal bijdragen aan hoe we ouderen het best beschermen tegen infectieziekten.

Mijn onderzoek richt zich dan ook op het verkrijgen van kennis over deze beschermingsmechanismen. En welke factoren bijdragen aan verminderde afweer met de leeftijd. Zodat we verbeterde vaccins en vaccinatiestrategieën kunnen ontwikkelen om ouderen en kwetsbaren te beschermen tegen virusinfecties.

Het glazen muiltje van assepoester

Om u mee te nemen in de wondere wereld van mijn vakgebied, wil ik graag uw geheugen opfrissen met een verkorte versie van het sprookje Assepoester. Het sprookje gaat over een beeldschoon lief meisje wiens stiefmoeder haar al het werk laat doen. Op een dag beveelt een brief van de koning dat alle meisjes uit het hele land naar het bal moeten komen opdat zijn zoon, de prins, kan trouwen met het meisje van zijn dromen. Assepoester krijgt geen mooie jurk en mag pas naar het bal als ze alle klusjes af heeft. Een goede fee tovert een jurk, glazen muiltjes, koets, paarden en lakeien zodat Assepoester naar het bal kan. Om middernacht zal de betovering echter verbroken worden. De prins danst de hele avond met Assepoester. Om middernacht ontvlucht zij het paleis, waarbij ze één van haar glazen muiltjes verliest. De prins vindt het muiltje en zwerft dat hij het bijzondere meisje zal vinden om met haar te trouwen. De prins gaat op zoek naar het meisje dat dit glazen muiltje past. Vele meisjes proberen uit alle macht hun voet in het schoentje te wringen. Maar bij niemand past deze. Dan komt Assepoester naar voren en past de schoen. Hij past alleen haar. Ze trouwen en ze leven nog lang en gelukkig.

Het glazen muiltje speelt in dit sprookje een essentiële rol. Het schoentje staat voor de perfecte pas. En zoals het schoentje Assepoester past, het zit haar als gegoten, zo blijken ook de

prins en Assepoester bij elkaar te passen. Er kan er maar een de ware zijn!

Nu wil ik U zeker niet meenemen in de wereld van de sprookjes, maar wil ik dit bekende sprookje gebruiken om mijn vakgebied uit te leggen.

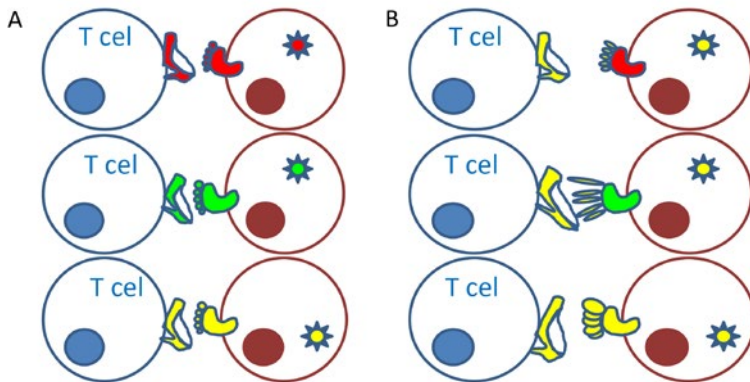
T-cellen

Zoals de prins Assepoester herkent doordat zij het muiltje past. Zo speelt in de leer van het afweersysteem, de immunologie, specifieke herkenning van vreemde niet in het lichaam horende en waarschijnlijk bedreigende indringers van buitenaf een belangrijke rol. Het afweersysteem heeft als taak zich te verdedigen tegen deze indringers, zoals virussen. En doet dat door middel van veel verschillende celtypen die ieder een eigen taak hebben in het opruimen van indringers. Deze afweercellen surveilleren continu het lichaam op zoek naar lichaamsvreemde signalen. De witte bloedcellen, en meer specifiek de T-cellen, zijn belangrijke cellen in dit proces. Een belangrijke vraag is hoe deze specifieke cellen van het afweersysteem lichaamsvreemde signalen oppikken, vervolgens geïnfecteerde cellen opruimen en daarna zorgen voor een goed geheugenleger van cellen. Deze vraag is van belang in het kader van het genereren van langlevende geheugen immuniteit en hoe we dit met behulp van vaccinaties zo goed mogelijk kunnen opwekken.

Hoe assepoester het muiltje perfect paste, zo werkt het ook met die specifieke subset van witte bloedcellen, T-cellen, die belangrijk zijn in het opruimen van infecties met name van virussen. T-cellen kunnen op een heel specifieke manier deze geïnfecteerde cellen herkennen. Ze hebben daarvoor een specifieke en unieke receptor (hier weergegeven als een schoen). Die kan stukjes van het virus die in de cel worden gemaakt en door de cel aan de buitenkant gepresenteerd worden herkennen (hier weergegeven als een soort voetprint). (figuur 1A)

In iedere individu worden andere stukjes van het virus gepresenteerd doordat de presentatiemoleculen ook anders zijn. Deze zogenaamde MHC moleculen, mede ontdekt door de Leidse hoogleraar Jon van Rood, zijn de basis van de voetprint (hier als unieke kleur aangegeven). Ze zorgen ervoor dat we allemaal onze eigen unieke voetprint van het virus op de cel presenteren (grootte van de tenen) De T-cel receptor past deze footprint zoals een schoen om een voet sluit. Er zijn dan ook maar 1 of enkele van deze T-cellen geschikt om het stukje virus te herkennen. (figuur 1B)

Voorlopercellen van de T-cellen krijgen deze unieke receptor (schoen) als ze opgeleid worden tot T-cel in een klein orgaantje dat achter ons hart ligt en dat we de thymus (zwezerik) noemen. De thymus is een soort schoenenfabriekje. Het zorgt ervoor dat er alleen receptoren (schoenen) gemaakt worden die



Figuur 1: specifieke herkenning in het afweersysteem

T cellen (blauwe cirkels) kunnen op een hele specifieke manier virus geïnfecteerde cellen (rode cirkels) herkennen. Ze hebben daarvoor een specifieke en unieke receptor (hier weergegeven als een schoen) die stukjes van het virus (gekleurde sterren) die in de cel worden gemaakt en door de cel aan de buitenkant gepresenteerd worden te herkennen (hier weergegeven als een soort voetprint). In iedere individu worden andere stukjes van het virus gepresenteerd doordat de presentatie moleculen ook anders zijn. Deze zogenaamde MHC moleculen zijn de basis van de voetprint (hier als unieke kleur aangegeven) en zorgen ervoor dat we allemaal onze eigen unieke voetprint van het virus op de cel presenteren (weergegeven door de grootte van de tenen) in B.

passen op mogelijk lichaamsvreemde voeten/voetafdrukken.

Om te zorgen dat we zoveel mogelijk van die lichaamsvreemde voeten/voetafdrukken kunnen herkennen worden er zoveel mogelijk unieke soorten receptoren (schoenen) gemaakt.

Iedere T-cel verlaat dan ook de thymus met een unieke receptor (schoen). Klaar om een vreemde voet te herkennen en in actie te

komen. De net afgestudeerde T-cel reist vervolgens door het lichaam en is continu bezig om te kijken of er gevaar is; op zoek naar vreemde voeten/voetafdrukken.

Bij dreigend gevaar, in dit geval als een virus het lichaam binnendringt, zullen er T-cellen in actie moeten komen. Het virus zal door gespecialiseerde cellen meegenomen worden naar de lymfklieren, zogenaamde schoenenwinkels (kleine organen die op strategische kruispunten liggen). T-cellen zullen door stoffen aangetrokken worden om naar de schoenenwinkels te komen en te kijken of er een voetprint is die gevaar aanduidt. De T-cel die met zijn receptor het virus-specifieke stukje herkent en dus precies past, als een schoen op het gepresenteerde stukje virus (de voet), zal geactiveerd worden.

Dit zal leiden tot heel veel celdeling (proliferatie/vermeerdering) zodat van die ene T-cel dat het stukje virus goed kan herkennen een heel leger ontstaat. Dit leger van cellen wordt geïnstrueerd naar de plaats in het lichaam te gaan waar het virus is binnengedrongen, de plaats van infectie, om daar hun werk te doen: het opruimen van de virus-geïnfecteerde cellen. Dit is de belangrijkste functie van T-cellen.

De afgelopen 20 jaar hebben vele jonge onderzoekers in mijn onderzoeksgroep deze T-cellen bestudeerd om karakteristieken te vinden die belangrijk zijn in de bescherming tegen verschil-

lende virusinfecties door gebruik te maken van unieke patiënten cohorten. Met behulp van nieuwe technieken waren we in staat deze T-cellen te kwantificeren, maar we konden ook kijken hoe ze er verder uitzagen. Wat voor andere markers ze tot expressie brachten die iets zeggen over wat de T-cel al heeft meegemaakt en hoe ze functioneren. Dus we konden iets over de kwaliteit zeggen. Ook waren we in staat de T-cel receptoren (TCR) beter te karakteriseren: wat bepaalt nu hoe goed een TCR (schoen) past. De introductie van steeds nieuwere technieken en mogelijkheden om heel veel markers tegelijk te meten, nieuwe analyse methodes om structuren te vinden in de veelheid aan data, maar ook door op de enkele T-cellen te focussen, zogenaamde single cel analyse, zal steeds meer begrip geven over waar controle fout gaat. Daarmee kunnen we functies identificeren die gepaard gaan met bescherming tegen virusinfecties. Daarnaast zal de identificatie van functies die gepaard gaan met bescherming tegen virusinfecties, ons helpen vaccins te ontwikkelen die de meest effectieve T-cellen induceren en de effectiviteit van een vaccinatie te monitoren.

Het afweersysteem en veroudering

Na de infectie zal een deel van de T-cellen aanwezig blijven als zogenaamde geheugencellen die, als de infectie zich weer aandient, sneller in actie kunnen komen om het virus op te ruimen. Dit zijn tevens de cellen die we met een vaccinatie willen

opwekken, immers ze moeten bescherming bieden in de toekomst.

Echter, we moeten tegenwoordig veel langer doen met het door vaccinatie geïnduceerde afweergeheugen dan vroeger omdat we inmiddels ook echt oud worden. 80 jaar lijkt tegenwoordig eerder een regel dan de uitzondering en de generatie kinderen van dit moment zullen mogelijk ouder dan 100 worden. Dit leidt tot een verschuiving in de populatie waarbij het percentage mensen ouder dan 60 jaar over 25 jaar meer dan 30 procent van de wereldbevolking zal bestrijken. Ten tweede kampen we met het ouder worden ook met de veroudering van het afweersysteem zelf. Waardoor het afweersysteem langzaam minder goed gaat werken en we dus minder goed kunnen reageren op infecties en ook een minder goed langdurig beschermende afweergeheugen aanmaken. (figuur 2A) Inderdaad zijn ouderen vatbaarder voor infectieziekten. Dit heeft ook de corona pandemie pijnlijk laten zien. Maar ook het griepvirus is nog steeds een van de meest belangrijke virussen die ziekte en sterfte veroorzaakt in deze kwetsbare groep.

Daarnaast willen we ook specifieke patiëntengroepen beter beschermen tegen infectieziekten, zoals mensen met afweerstoornissen of een ontregelde afweer bij auto-immuunziekten en transplantatie patiënten die door gebruik van noodzakelijke

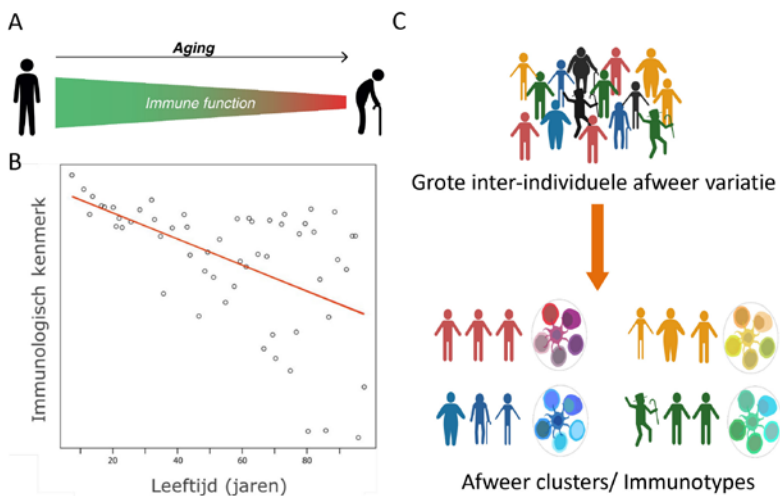
afweerremmende medicatie vaak geen goede afweer aanmaken na vaccinatie.

Meer inzicht in hoe we lang levende T-cellen kunnen induceren en behouden gedurende het hele leven is een belangrijke focus van toekomstig onderzoek. Een onderdeel hiervan is een goed passende vaccinatiestrategie voor specifieke doelgroepen, waaronder ouderen en kwetsbare patiënten.

Onderzoek, samen met klinici, om de onderliggende mechanismen te begrijpen en met deze inzichten verbeterde vaccinatiestrategieën te ontwikkelen hebben we gedurende de corona pandemie gestart. Het heeft geleid tot vruchtbare samenwerkingen in cohorten van chronische nier- en longpatiënten, transplantatie patiënten, kankerpatiënten op chemo en/of immunotherapie en patiënten met afweerstoornissen.

Biologische leeftijd/infectie geschiedenis

In het sprookje is er maar een unieke persoon die het schoentje past, namelijk assepoester. Ieder individu is uniek en we reageren allemaal net iets anders op een binnenkomend virus. Dit heeft gedeeltelijk een genetische oorsprong. We hebben allemaal een unieke set van MHC moleculen en geven daardoor een unieke presentatie van virusstukjes op geïnfecteerde cellen.



Figuur 2: heterogeniteit en veroudering

Met het ouder worden kampen we ook met veroudering van het afweersysteem zelf (A) waarbij verschillende armen van het afweersysteem langzaam minder goed werken en we dus minder goed kunnen reageren op infecties en minder goed langdurig beschermende afweergeheugen aanmaken. Daarnaast worden de verschillen in afweercapaciteit tussen individuen ook groter met de leeftijd, wat suggereert dat de optelsom van omgevingsfactoren gedurende het leven een grote bijdrage levert aan hoe ons afweersysteem functioneert. (B) Huidig onderzoek richt zich op het karakteriseren van deze heterogeniteit van het afweersysteem en hoe we individuen kunnen clusteren op basis van verschillen in afweercel compositie (immunotypes) (C).

Het wordt echter steeds duidelijker dat niet alleen genetische factoren een bijdrage leveren aan deze heterogeniteit.

Met het ouder worden, worden ook de verschillen in afweercapaciteit tussen individuen groter.

Dit suggereert dat de optelsom van omgevingsfactoren gedurende het leven een grote bijdrage leveren aan hoe ons afweersysteem functioneert. (figuur 2B) De mate van 'blootstelling' bepaalt dus mede hoe goed we reageren op een binnenkomend virus of vaccinatie. Het indelen van mensen op risico voor infectieziekten alleen op chronologische leeftijd is daarom niet afdoende. We moeten meer gaan denken in biologische leeftijd. Een voorbeeld van een invloed van 'buitenaf' met een grote impact op ons afweersysteem is het cytomegalovirus, een herpesvirus wat een groot deel van de mensen bij zich draagt. Na infectie blijft het virus namelijk latent/rustend in het lichaam aanwezig en wordt niet geklaard. Dit virus is verantwoordelijk voor een groot deel van de immunologische verschillen tussen individuen, en speelt mogelijk een rol bij versnelde veroudering van het afweersysteem.

Dit geeft aan dat onze infectiegeschiedenis van belang is bij hoe we op een nieuwe binnendringer reageren. De balans tussen de persisterende virussen en de gastheer, wij de mens, kunnen de uitkomst van een nieuwe infectie beïnvloeden. Meer data over de mogelijk schadelijke invloeden van het cytomegalovirus (CMV) en andere virussen geeft inzicht in hoe CMV ons afweersysteem verandert. Het is nodig om te zien of en hoe we moeten interfereren in de CMV-gastheer relatie ten aanzien van gezond ouder worden. Met name nieuwe infecties op latere leeftijd lijken daarin belangrijk. Dit blijkt uit onderzoek dat ik samen

met José Borghans heb uitgevoerd. Vaccinatie zou een rol kunnen spelen in het voorkomen van deze effecten.

Huidig onderzoek richt zich naast de rol van cmv ook op het karakteriseren van deze heterogeniteit van het afweersysteem. Naast een scala aan T-cellen, die we met behulp van allerlei markers in subsets kunnen onderverdelen met unieke functies, zijn ook andere cellen betrokken bij een effectieve afweerspons. Alle interacties tussen deze cellen en subsets zullen gezamenlijk, als een netwerk, een bijdrage leveren.

Ons huidige onderzoek, uitgevoerd door Alper Cevirgel, richt zich dan ook op het karakteriseren van afweercellen en subsets. We zijn in staat specifieke clusters van individuen te identificeren die een unieke cel compositie hebben, en die niet afhankelijk is van de leeftijd. (figuur 2C)

We proberen de voorspellende capaciteit van deze afweerclusters nu te toetsen in vaccinatiecohorten binnen grote Europese consortia en in nationale initiatieven die ontstaan zijn tijdens de coronapandemie. Deze kunnen mogelijk in de toekomst gebruikt worden om mensen te identificeren met een verwachte verlaagde vaccin respons. Daarnaast leiden deze studies tot het verder ontrefelen van mogelijke cellen en subsets die bijdragen aan deze verlaagde vaccin response. Kennis die we kunnen gebruiken om nieuwe vaccinatiestrategieën ontwikkelen.

Towards Personalised vaccinations: vaccinaties op maat voor ouderen

Tot op heden was vaccin ontwikkeling geconcentreerd op het voorkomen van sterfte onder jonge kinderen en het stoppen van overdracht van ziekte van die kinderen naar anderen. Intussen zijn mensen boven de 65 jaar in grotere getale aanwezig dan kinderen onder de 5 jaar. De nadruk op vaccinatie van kinderen zal gaan veranderen en we zullen moeten toewerken naar een vaccinatieprogramma dat gericht is op bescherming gedurende het hele leven. Met name voor het in standhouden van de gezondheid van ouderen door hen te beschermen tegen infectieziekten. Dit zal andere vaccins en vaccinatiestrategieën vereisen. We zullen groepen moeten beschermen die een verhoogd risico hebben. Daarvoor moeten we risicogroepen identificeren. Zowel het inzichtelijk krijgen van die risicogroepen en welke beschermingsmechanismen belangrijk zijn zullen bijdragen aan de vraag: **wie** moet er gevaccineerd worden, **waartegen/voor**, op **welke** manier en **wanneer**. Daarmee slaan we een nieuw pad in met gerichte vaccinaties en gaan we op weg naar **vaccinaties op maat** om op die manier de gehele populatie beter te beschermen.

Met meer kennis en inzicht in de effectiviteit van de afweerrespons in gezonde, maar ook in zieke personen met onderliggende chronische inflammatoire aandoeningen en ouderen kunnen we biomarkers en correlaten van bescherming identifi-

ceren. Die kunnen helpen bij het stratificeren van risicogroepen (kwetsbaren) en ontwikkelen van (nieuwe) vaccinatiestrategieën.

Verschillende opties liggen al binnen handbereik zoals het gebruik van nieuwe adjuvantia, hulpstoffen die meegegeven worden in het vaccin en extra gevaarsignalen voor het afweersysteem afgeven zodat een optimale afweerresponse op gang komt. Maar ook andere manieren van toediening zodat op de mogelijke plaats van binnenkomst van een virus genoeg afweer aanwezig is. En ten slotte het boosten van de afweer op een leeftijd (of op een moment zonder medicatie) waarop het afweersysteem nog voldoende functioneert.

Ondanks dat staat een vaccinatieprogramma voor ouderen nog in de kinderschoenen. Er zijn inmiddels wel meer vaccins beschikbaar. Griepvaccinatie wordt op grote schaal aangeboden, maar ook vaccinatie tegen de pneumokokken bacterie die ernstige longontsteking kan veroorzaken is recent geïntroduceerd in Nederland en uiteraard hebben we SARS-CoV2 vaccinaties. Maar ook een vaccin tegen gordelroos, een pijnlijke aandoening veroorzaakt door het waterpokkenvirus, en het respiratoire syncytieel virus (RSV), wat we kennen van ernstige luchtweginfecties bij jonge kinderen maar dat ook een gevaar is voor ouderen, zijn beschikbaar of komen binnenkort beschikbaar. Ondanks een positief advies van de gezondheidsraad ten

aanzien van gordelroosvaccinatie heeft de politiek echter besloten vooralsnog geen geld te reserveren voor de implementatie in het vaccinatieprogramma.

Daarnaast is de kennis over deze virussen waar vaccins voor beschikbaar zijn en de eigen vatbaarheid voor deze virussen er nauwelijks. Ook de voorlichting hierover is vaak slecht vindbaar en bereikt de doelgroep niet goed. Om hier verandering in te brengen, is meer inzet nodig vanuit alle gezondheidsdisciplines. Samen met sociale wetenschappers, klinici, GGD-en, huisartsen, internisten, geriaters, implementatiedeskundigen, bio-informatici, modelleurs en uiteraard virologen en mede-immunologen hoop ik in de toekomst biomarkers te identificeren. Daarmee kunnen we risicogroepen classificeren en betere vaccins en strategieën ontwikkelen voor specifieke doelgroepen. Daarnaast willen we gezondheidsmedewerkers ondersteunen in de voorlichting van de doelgroepen, en de doelgroepen inzicht verschaffen in de eigen kwetsbaarheid en ondersteunen in hun beslissing om te vaccineren.

De toekomst (in breder perspectief)

Mijn visie is dat we naar een situatie gaan waarin een huisarts samen met de (oudere) patiënt in een web-based programma de gegevens kan invullen op basis van een aantal vragen over de gezondheid van de (oudere) patiënt. Tezamen met data van de huidige afweerstatus en biomarkers, die zijn bepaald uit het

bloed. Waarna het programma aangeeft wat het risico is voor deze patiënt en wat de beste manier is om deze persoon te vaccineren, ten aanzien van timing, dosis en soort vaccin. Om dit te bewerkstelligen zal er nog veel onderzoek naar biomarkers verricht moeten worden. We moeten meer inzicht hebben in het verouderend afweersysteem, de gezondheidstoestand van ouderen, de biologisch leeftijd, de impact van chronische virusinfecties, zodat we weg kunnen van een vaccinatieschema gebaseerd op een 'one size fits all' principe. We moeten toewerken naar vaccinaties op maat op basis van biologische leeftijd. Zodat we de vaccinstrategie kunnen aanpassen naar de behoefte van de (oudere) patiënt opdat we diegene vaccineren voor wie het bedoeld is.

Vanuit het veld moeten we niet alleen insteken op de inhoudelijk kant, maar moeten we onze bevindingen ook goed in het publieke debat weten te brengen.

Midden in de maatschappij/impact van vaccinaties: waar doen we het voor

In de tijd dat Jenner vaccinatie op de kaart wilde zetten, waren er vanuit godsdienstige kringen heftige reacties. Het duurde daarom ook tientallen jaren eer vaccinatie echt werd ingevoerd. Kritiek op vaccinatie is dus van alle tijden. Nieuw is dat door de internetrevolutie, en met name social media, deze kritiek wijd verspreid wordt. En desinformatie net zo makkelijk vindbaar is

en lastig te onderscheiden is van op wetenschap gestoelde informatie. De waanideeën van mensen op internetfora zijn helaas net zo besmettelijk als infectieziekten, maar minder makkelijk te bestrijden. Helaas zijn het ook nog eens de meest kwetsbaren onder ons die daar het meest de dupe van zijn. Het is aan ons wetenschappers de taak om de kennis die we hebben breder te delen. En te laten zien dat we actief onderzoek doen om meer kennis te vergaren ter optimalisatie van de vaccinstrategieën.

Voor het doen van hoog kwaliteit onderzoek is delen van kennis en de integratie van multidisciplinair onderzoek op thema's essentieel. Het UMCG legt met een nieuwe koers de basis voor vernieuwend translationeel onderzoek. Daarnaast is meer diversiteit en heterogeniteit nodig binnen onderzoeksteams om het huidige onderzoek vorm te geven.

De veelheid aan data, nieuwe labtechnieken, onderzoeken over de gehele onderzoeksketen van fundamenteel tot translationeel en implementatie vergen Team Science. We zijn niet meer op zoek naar het schaap met 5 poten, maar unieke schapen met specifieke expertise die gezamenlijk alle facetten van het onderzoek bestrijken. Om met elkaar toponderzoek te kunnen doen, moeten we talent identificeren, het de goede voedingsbodem geven om te floreren en voor het team en instituut te behouden.

De weg van de wetenschap (epiloog)

Tenslotte, Ik heb mijn vakgebied aan u proberen uit te leggen aan de hand van de perfecte pas van de schoen uit een sprookje. Sprookjes vormen een zeer oud literair genre en volgen het archetypisch patroon, dat ook mythen en legenden kenmerkt. In de eerste fase van het verhaal lokt het avontuur. De (sprookjes)held wordt, veelal noodgedwongen, opgeroepen om het onbekende tegemoet te treden. Vervolgens wordt de held op de proef gesteld: hier wachten de draken, reuzen, heksen en ander gevaar. Met behulp van helpers wordt het gevaar overwonnen en de terugkeer naar het figuurlijke thuisfront bewerkstelligt om de verworven rijkdom te integreren in het oude bestaan. Een feestelijke thuiskomst vormt de afsluiting van de geschiedenis en luidt tevens het begin in van een nieuw avontuur.

Ook hier zijn parallellen met het pad van de wetenschap. Iedere keer weer stellen we ons een nieuwe vraag en zullen we nieuwe paden moeten bewandelen om de vraag te beantwoorden. We doen dit niet alleen en met hulp van andere wetenschappers, wetenschappers in de dop, maar ook door de bereidwilligheid van patiënten en vrijwilligers die meedoen aan klinisch onderzoek kunnen wij nieuwe paden bewandelen en tot nieuwe inzichten komen. Multidisciplinair onderzoek heeft altijd een rode draad gehad binnen mijn onderzoekslijnen. Deze samenwerkingen zijn de voedingsbodem voor onderzoek op ongekende terreinen en nieuwe bevindingen.

Dankwoord

Ik wil graag iedereen bedanken die mij richting hebben gegeven of de vrijheid hebben gegeven mijn eigen pad te volgen, die samen met mij nieuwe paden hebben bewandeld of dat nog zullen gaan doen. En speciaal Annemarie en Marieke die dit avontuur 3 jaar geleden met mij in het UMCG zijn gestart, mijn lieve nieuwe collega's van VIRIM. En mijn hartjes Stefan, Gijs en Hidde, met jullie is het leven een avontuur met altijd weer nieuwe verrassingen op ons pad.

Ten slotte wil ik U allen danken voor uw aandacht.

Ik heb gezegd



Dr. Debbie van Baarle is professor 'Immunologie van vaccinaties' aan het Universitair Medisch Centrum Groningen sinds september 2020. Haar onderzoek richt zich op de immuun respons tegen virussen, waarvoor ze in 2007 de Beijerinck Virologie Prijs heeft gekregen. Haar onderzoek heeft als doel het identificeren van immunologische correlaten van bescherming tegen virusinfecties en ziekte en die te vertalen naar verbeterde vaccinatie strategieën, mn in de context van een verouderend afweersysteem. Daartoe leidt zij een groot internationaal consortium om vaccinatie strategieën te ontwikkelen voor ouderen (VITAL). Daarnaast is zij een toonaangevende immunoloog in verschillende grote multicenter studies naar COVID19 vaccinaties in patiënten groepen. Ze is (co-) auteur van meer dan 200 wetenschappelijke publicaties in toonaangevende internationale tijdschriften (H-index: 50) die meer dan 8000 keer zijn geciteerd.