

Alternatieve vaccinatieroute verbetert werking van BCG en beschermt tegen tbc-infectie

Een andere manier van vaccineren kan voorkomen dat hypergevoelige resusapen tuberculose oplopen. Onderzoek toonde aan dat BCG-vaccinatie via de luchtwegen in plaats van de huid kan beschermen tegen infectie bij herhaalde blootstelling. Deze lokale vaccinatie leidde tot een uniek afweerprofiel in de long, dat als leidraad voor verdere vaccinontwikkeling kan dienen.

Misschien wel de meest effectieve tbc-preventie zou vaccinatie zijn, waarmee je bovendien het groeiende probleem van antimicrobiële resistentie omzeilt. Het al bijna honderd jaar oude BCG-vaccin redt echter weliswaar naar schatting jaarlijks ruim honderdduizend kinderlevens, maar faalt grotendeels in adolescenten en volwassenen. Mede daarom maakt tuberculose meer dodelijke slachtoffers dan welke andere infectieziekte ook. Een effectiever vaccinatieregime is dringend nodig.

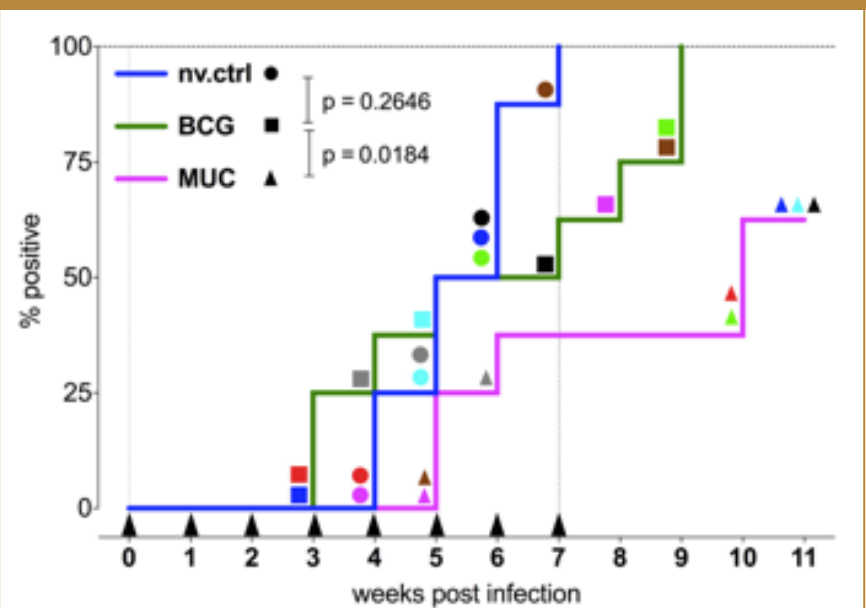
Pre-klinische modellen

Ondanks jaren van onderzoek begrijpen we nog steeds niet goed wat beschermende afweer tegen tuberculose precies inhoudt. De interactie tussen *Mycobacterium tuberculosis* en mens is uitermate complex. Ondanks de aanwezigheid van kritische factoren, zoals bijvoorbeeld de productie van de immunologische signaalstoffen interferon-gamma (IFN- γ) en tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), schiet de afweer soms ook ná BCG-vaccinatie tekort. Dit gebrek aan inzicht dwingt ons proefondervindelijk vast te stellen of nieuwe vaccinatiestrategieën wel of niet (beter dan BCG) beschermen tegen tuberculose. Dergelijk onderzoek naar de werkzaamheid van tbc-vaccins in de mens is echter zeer tijdrovend en kostbaar. De noodzakelijke klinische infrastructuur in endemische gebieden is schaars. Gezien de complexiteit van mycobacteriegastheer-interactie, menselijke afweer

(immunologie) en ziekteontwikkeling (pathologie), moeten we vaststellen dat zogeheten alternatieven, in de vorm van laboratoriumtests waarmee we de werkzaamheid van nieuwe behandelmethoden kunnen meten, ontbreken. Dat maakt het gebruik van diermodellen op enig moment in het tbc-vaccin-ontwikkelingsproces onvermijdelijk. Niet-humane primaten (NHP) in het algemeen en makaken (*Macaca* species) in het

bijzonder vormen uitstekende modellen voor tbc-onderzoek. Ze zijn van nature gevoelig voor *M. tuberculosis*-infectie, ze vertonen een uitzonderlijk grote gelijkentis qua tbc-ziekteontwikkeling, en hun afweersysteem vertoont in al zijn facetten zeer grote overeenkomsten met dat van de mens. Op grond daarvan wordt aan experimenteel vaccinonderzoek in NHP een grote voorspellende waarde voor klinische uitkomst toegekend.

Figuur 1. Tbc-infectiegraad over de tijd na herhaalde blootstelling aan een beperkende dosis *M. tuberculosis* (week 0 t/m 7)



Pulmonair-mucosale BCG (MUC) vaccinatie toont significante vertraging van infectie aan de hand van een zogenaamde interferon-gamma release assay (op basis van specifieke ELISPOT) ten opzichte van standaard-intradermaal BCG (BCG) en niet-gevaccineerde controles (nv.ctrl).

Pulmonair-mucosale BCG-vaccinatie

In eerder onderzoek toonden we aan dat toediening van BCG via het longslimvlies – de pulmonaire mucosa – een beschermend effect geeft in een populatie resusmakaken (*Macaca mulatta*) die geen baat bleek te hebben bij de gebruikelijke toediening van BCG via de huid. Dat beschermende effect van mucosale BCG-vaccinatie uitte zich in een afname van weefselschade en mycobacteriële uitgroei na besmetting met één enkele, relatief hoge dosis *M. tuberculosis*.

Herhaalde besmetting, zeer lage dosis

In het huidige experiment kozen we voor een vernieuwende proefopzet en werd *M. tuberculosis* niet eenmalig maar een aantal keer in een extreem lage, beperkende dosis (gemiddeld 1 bacil per blootstelling) toegediend. Met deze herhaalde blootstelling wilden we natuurlijke tbc-infectie beter nabootsen, het model verfijnen en de mogelijkheid creëren om vaccinwerking niet alleen te meten als terugdringing van weefselschade en mycobacteriële uitgroei, maar nadrukkelijk ook als preventie van infectie.

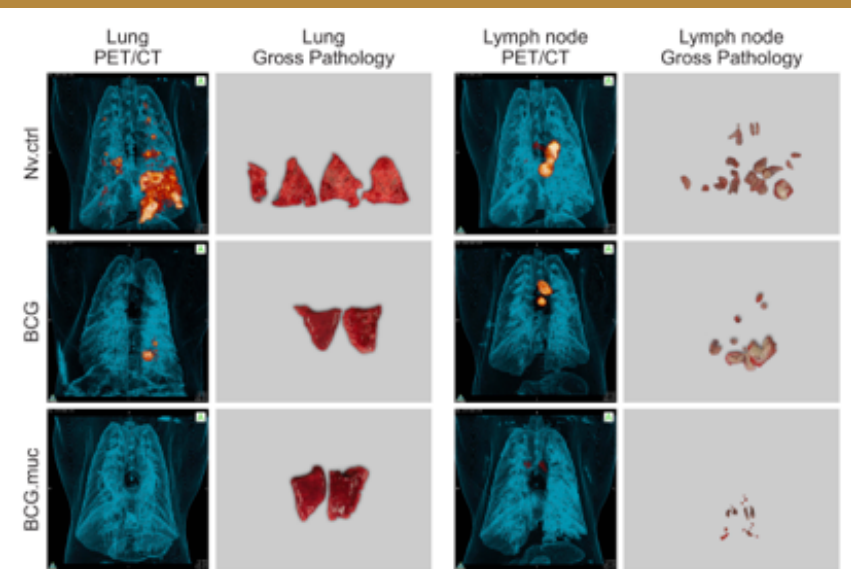
Voor het eerst bescherming

Na afloop van de studie bleken alle niet-gevaccineerde controles geïnfecteerd en vertoonden ze longweefselschade en mycobacteriële uitgroei. Maar wanneer vooraf met BCG was geïmmuniseerd via het longslimvlies – en niet, zoals gebruikelijk, via de huid – bleek tbc-infectie significant vertraagd. In twee van de acht resusapen troffen we geen enkele weefselschade en ook geen *M. tuberculosis*-bacteriën aan. Ze bleken volledig beschermd. In de dieren die ondanks pulmonair-mucosale BCG-vaccinatie alsnog geïnfecteerd raakten, was de ziekte aanzienlijk milder en het aantal bacteriën sterk verminderd. Zogeheten open tuberculose, waarbij de ziekteverwekker (in ons geval) in longspoelvoestof aanwezig is, trad na pulmonair-mucosale vaccinatie in geen enkel geval op. Voor zover ons bekend, is hiermee voor het eerst bescherming tegen experimentele tbc-infectie door middel van preventieve vaccinatie in primaten beschreven.

T-helper type-17 en interleukine-10

Voorheen richtte onze analyse van het immuunsysteem zich voornamelijk op de functie van witte bloedcellen en met

Figuur 2. Superieure bescherming tegen experimentele tuberculose



Representatieve weergaves tbc-pathologie in pulmonair-mucosaal gevaccineerde resusapen (*BCG.muc*) tegenover standaard-intradermaal BCG (*BCG*) en niet-gevaccineerde controles (*nv.ctrl*). Van elke groep is het subject met de middelste long-pathologiescore afgebeeld. V.l.n.r.: het 18F-FDG PET/CT signaal in de long; de longkwab (5-10 mm snedes) die bronchoscopisch aan *M. tuberculosis* werd blootgesteld; het 18F-FDG PET/CT signaal in de long-drainerende lymfeknopen; en de long-drainerende lymfeknopen. PET/CT beelden zijn van 1 week en foto's van 4 weken na de laatste blootstelling.

name T-lymfocyten die na vaccinatie in de bloedsomloop te vinden zijn. Dit leidde echter niet tot enige verklaring waarom mucosale BCG-toediening beter werkt. In de huidige studie zijn nadrukkelijk ook immuunparameters in het lokale milieu, het longslimvlies, bestudeerd.

Van alle immuunreacties na vaccinatie bleek een patroon van multifunctionele, interleukine-17 producerende T-helpercellen (Th17) en de uitscheiding van de signaalstof interleukine-10 (IL10) in de long van pulmonair-mucosaal gevaccineerde (maar niet van intradermaal gevaccineerde) individuen het meest onderscheidend. Na herhaalde blootstelling aan *M. tuberculosis* bleef het patroon van een hoge, multifunctionele Th17-frequentie en de productie van IL10 uniek voor de dieren die eerder BCG via de longen toegediend kregen.

Deze resultaten werpen een nieuw licht op hetgeen al jaren slecht begrepen wordt. Zowel BCG-vaccinatie als *M. tuberculosis*-infectie leiden tot een zogeheten type-1 cellulaire reactie met zijn kenmerkende productie van IFN- γ (ook vaak gebruikt als aanwijzing voor de diagnose van tuberculose). De IFN- γ -reactie is belangrijk, maar onvoldoende om te verklaren waarom, bijvoorbeeld, BCG soms wel en soms niet beschermend werkt. Het interleukine-17

dat in deze studie wordt gevonden, is ook een activator van antibacteriële reacties maar werkt via andere mechanismen. Interleukine-10 daarentegen heeft een dempende werking op ontstekingsreacties. Mogelijk is het de combinatie van Th17 en IL10 in de long op het moment van infectie die helpt *M. tuberculosis* onder de knie te krijgen zonder ontstekingschade aan het longweefsel te veroorzaken.

Conclusies

Dit succes van pulmonair-mucosaal BCG in hypergevoelige resusmakaken zet aan tot verder onderzoek naar mucosale vaccinatiestrategieën en naar de rol van Th17 en IL10 in beschermende afweer tegen tuberculose. We zijn optimistischer dan ooit dat verbetering van het huidige intradermale BCG inderdaad haalbaar is en dat we op een dag ook in de kliniek een effectiever vaccinatieregime kunnen toepassen.

TB SCIENCE 2018 SESSIE

'Pulmonary BCG vaccination shows improved efficacy including prevention of infection and a unique local immune profile in NHP'

CO-AUTEUR

Karin Dijkman, Biomedical Primate Research Centre (BPRC), Rijswijk

MEER INFORMATIE

<https://rdcu.be/bhO3k>