

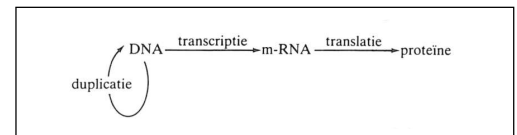


## Vaccinaties enzo....

Het staat een ieder vrij zich te laten vaccineren. Of het nu een klassieke vaccinatie is of een DNA/RNA variant. Een vaccinatie doe je voor jezelf, niet voor een ander. Als het vaccin werkt ben je zelf beschermd. Niet gevaccineerden kunnen jou nooit besmetten, ook al zijn ze nog zo ziek. Die mensen hoef je, als gevaccineerde, dus niet te mijden.

### DNA

In ons DNA zit levensbelangrijke informatie opgeslagen. Het DNA op zijn beurt is opgeborgen in de celkern. Zonder het DNA zouden veel gebeurtenissen in je lijf niet of niet goed kunnen plaatsvinden.



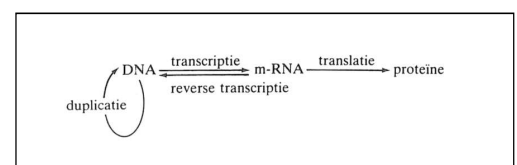
In het DNA staan de codes voor het maken van heel veel verschillende eiwitten. Zo staat er bijvoorbeeld in welke aminozuren je allemaal nodig hebt om insuline te maken.

Vanuit het DNA vindt ook duplicatie (celdeling) plaats. Dan wordt niet alleen een stukje maar de hele DNA code gekopieerd. Dit is belangrijk voor de voortplanting maar ook voor het vervangen van lichaamseigen cellen die stuk zijn gegaan. Denk aan een wondje. Het ontstane gat wordt opgevuld met nieuwe cellen. Celdeling dus.

Om nieuwe eiwitten te maken wordt het DNA afgelezen en overgeschreven op het mRNA (messenger RNA). Dit kopietje wordt buiten de celkern gebracht en gebruikt in de uiteindelijke fabriek (het ruw endoplasmatisch reticulum). Daar wordt (volgens de RNA bouwtekening) het gewenste eiwit gevormd. Na gebruik wordt het lichaamseigen RNA afgebroken (het kopietje wordt weggegooid). Wil je weer een eiwit moet je opnieuw RNA maken.

### Virussen

(Retro-) virussen bevatten ook RNA. Met behulp van het (virus) enzym reverse transcriptase kunnen ze (pro-viraal) DNA opbouwen en dat in het DNA van de gastheercel inbouwen. Zo kunnen virussen zich vermenigvuldigen in een gastheercel. Virussen hebben dus een gastheercel nodig om zich te kunnen vermenigvuldigen.



In feite is een virus infectie heel natuurlijk, je systeem kan daar prima mee om gaan. Dat moet ook wel want er zijn erg veel virussen. Op de hele aardbol bestaat ruim 60% van de biomassa (het levende en dode organisch materiaal) uit micro-organismen. Mensen, dieren, planten, bomen en insecten vallen hierbij in het niet. Op de hele wereld leven er een nonillion bacteriën (dat is een 1 met 30 nullen). Het aantal virussen is echter nog veel groter dan het aantal bacteriën. In een druppel zeewater zitten bijvoorbeeld al meer dan één miljoen bacteriën en tien miljoen virussen. Virussen zijn daarmee de meest voorkomende biologische entiteiten op aarde.

### Immuunreactie

Stel je krijgt een microorganisme, een virus bijvoorbeeld, binnen. Je antigen presenterende cellen (macrofagen enzo) slopen de indringer of de geïnfecteerde cellen uit elkaar en presenteren een stukje van het microorganisme aan je verworven immuunsysteem. Dit deel van je afweersysteem gaat daarmee aan de slag en maakt een passend immuun antwoord, antistoffen. Het immuun antwoord levert je immuniteit op. Eén keer de mazelen doormaken levert bescherming tegen de mazelen. Als je de volgende keer in aanraking komt met het mazelen-virus, heb je al antistoffen en kun je ze (de mazelen virussen) meteen bij de deur tegenhouden.

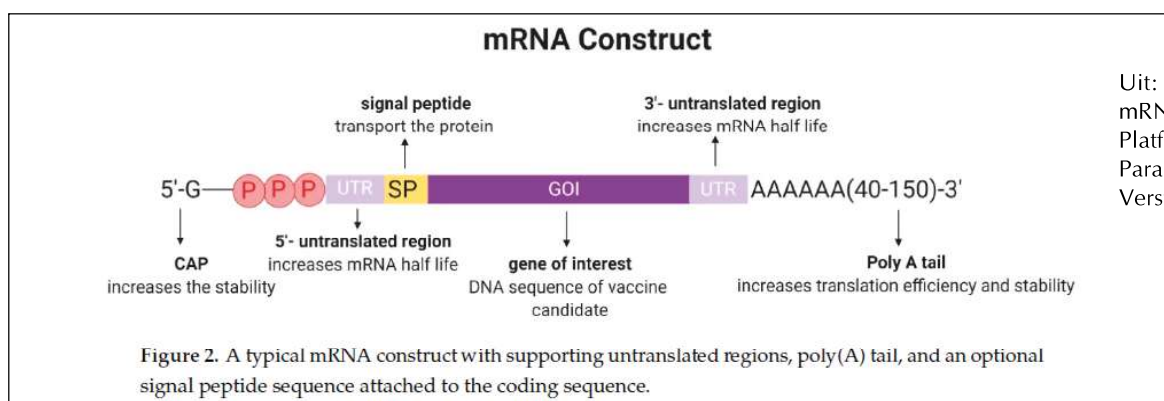


## Klassieke vaccins

Met de gedachte 'een infectie levert immuniteit op' is men in de farmacie gaan knutselen. Daar zijn de traditionele vaccins uit voort gekomen. Virussen worden eerst gekweekt op een voedingsbodem, bijvoorbeeld kippenei (virussen hebben DNA nodig). Na de kweek worden de virussen verzwakt en met een adjuvans (hulpstof) toegedient als een vaccin. Je immuunsysteem gaat (doordat je het adjuvans erbij krijgt) antistoffen maken op alles wat er in het vaccin zit. Zitten er mazelen virussen in dan ontstaat er immuniteit tegen de mazelen. Zitten er (per ongeluk) voedingsbodem resten in dan ga je daar ook tegengas op geven (en immuniteit opbouwen).

## Nieuwere vaccins

Het allernieuwste in de wereld van de vaccins zijn RNA vaccins. In een lab wordt een DNA/RNA template van een virus gemaakt. Dat doen ze door bijvoorbeeld een bacterie (e-coli) te infecteren. Na de reproductie van het virus wordt het DNA en andere onzuiverheden van de bacterie verwijderd. Het mRNA van het virus wordt gebruikt. Dat wordt enzymatisch voorzien van een nucleotide cap (net als bij je eigen mRNA), er komt een signaal-peptide aan om het ding te kunnen transporteren en er komt een staart aan om de boel te stabiliseren. Uiteraard moet er ook een hulpstof bij om het vaccin in een cel te krijgen.



Uit: Enlisting the mRNA Vaccine Platform to Combat Parasitic Infections. L. Versteeg, 2019.

Quote: The quality of the mRNA transcript is a critical factor, requiring testing for stability, integrity, identity, purity, and homogeneity, as is testing for the desired innate immune response prior to animal testing [Poveda, C.; Biter, A.B.; Bottazzi, M.E.; Strych, U. Establishing preferred product characterization for the evaluation of RNA vaccine antigens. Vaccines 2019].

Het productie proces van RNA vaccins is goedkoper en gaat sneller dan de traditionele kweek-methode. Deze methode wordt gepresenteerd als dé oplossing, niet alleen om virussen en pathogenen te bestrijden maar ook om genetische aandoeningen te 'fixen'. Veelbelovend dus.

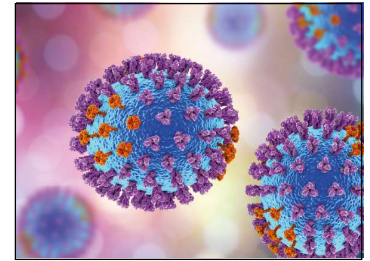
### Hoe werkt het precies?

Een RNA-vaccin werkt door een klein deel van de cellen in ons lichaam te veranderen in een vaccinproductiefabriek. Zowel RNA als DNA zijn informatie dragende moleculen. Ze bevatten instructies voor het bouwen van specifieke eiwitten. Onze cellen lezen deze informatie en bouwen vervolgens eiwitten volgens de instructies.

In het geval van een COVID-vaccin, instrueren de geleverde RNA-instructies onze cellen om een bijna perfecte replica te bouwen van een zeer specifiek eiwit dat zich aan de buitenkant van het SARS-CoV-2-virus bevindt, het Spike-eiwit. Dit Spike-eiwit fungeert als een stempel waardoor het virus een menselijke cel kan binnendringen. Een Spike-eiwit is ook de belangrijkste eigenschap waarop ons immuunsysteem zich gaat richten. Als je antistoffen hebt die precies passen op een bepaald Spike-eiwit kan je daarmee het desbetreffende virus makkelijk tackelen.



Je cellen gaan dus niet het hele virus produceren, maar alleen het Spike-eiwit. Deze Spike-eiwitten worden op je eigen celwand gezet, zoals dat ook gebeurt bij een virus. Ze worden vervolgens gesignaleerd door je immuunsysteem waardoor er een immuunrespons op gang komt. Let wel: er komt een immuunrespons op lichaamseigen cellen met Spike-eiwitten. In feite hebben we dan te maken met een auto-immuunreactie.



De gedachte (of hoop) is dat er als gevolg van een COVID RNA-vaccin alleen maar antilichamen worden gemaakt op het Spike-eiwit en niet op lichaamseigen cellen. Onderzoek zal uitwijzen of dit ook zo is. Helaas is het zo dat je een vaccin niet ongedaan kan maken. Een patiënt die als gevolg van het COVID RNA-vaccin een auto-immuunreactie krijgt, wordt opgezaald met een levenslang probleem.

In een COVID RNA-vaccin zitten dus instructies voor het maken van een Spike-eiwit. In wezen zijn je cellen de fabriek voor vaccinproductie geworden. Na enige tijd zal dit afgegeven RNA door onze cellen worden vernietigd en zullen de cellen stoppen met het produceren van het Spike-eiwit.

### Kan RNA het DNA van de mens veranderen?

In onze cellen zitten reverse transcriptases uit verschillende bronnen. Deze enzymen zetten RNA om in DNA. Elke cel kan dus in theorie RNA inbouwen in DNA. Reverse transcriptases worden normaal gesproken gemaakt door retrovirussen. HIV bijvoorbeeld is een retrovirus, net zoals hepatitis B, maar er zijn veel andere retrovirussen die in deze categorie vallen.

Retrovirussen hebben zich in de loop van de evolutie steeds meer in ons genoom (onze genen-pool) ingebed. We noemen die ingebouwde virussen ERV's (endogene retrovirussen). Besef dat 5-8% van ons genoom bestaat uit ERV's. Ze blijken een functie te hebben bij de gen-expressie en de gen-regulatie. ERV's bevatten echter ook instructies om reverse transcriptase te produceren.

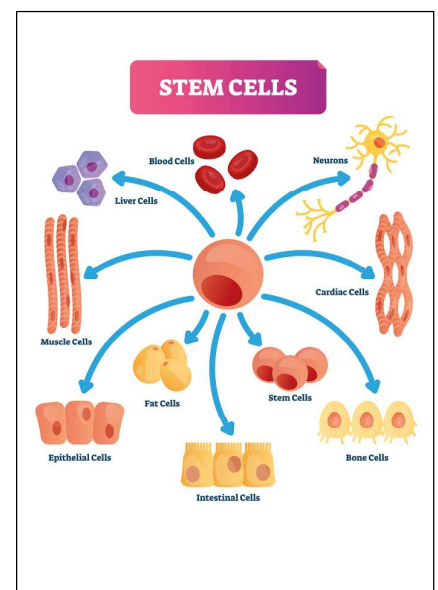
Naast virussen en ERV's zijn er mobiele genetische elementen in ons DNA die LTR-retrotransposonen worden genoemd. Deze retro-transposonen coderen ook voor reverse transcriptase-enzymen.

Met deze bronnen van reverse transcriptase zou het - in theorie - mogelijk kunnen zijn dat RNA uit een vaccin omgekeerd kan worden getranscribeerd in een segment van dubbelstrengs DNA en vervolgens kan worden geïntegreerd in ons genetische kernmateriaal. Of het in de praktijk ook gebeurt is twijfelachtig.

### Stamcel veranderingen

Het RNA vaccin wordt in een relatief klein deel van onze cellen geïntroduceerd (daar waar het gezet wordt). Als het echter zijn weg vindt richting stamcellen zijn de gevolgen op langere termijn pas te merken. Stamcellen dienen als reservoir om voortdurend nieuwe cellen te produceren. Als hierin (om wat voor reden ook) reverse transcriptase plaatsvindt kunnen de ontstane genetisch gemodificeerde cellen worden gerepliceerd en geamplificeerd tot een groter deel van de cellen die weefsels vormen. Op deze manier kan (na verloop van tijd) een groter percentage van onze cellen worden vervangen door deze genetisch gemodificeerde stamcelvoorlopers.

Dit type genetisch gemodificeerde vervanging van cellen wordt gezien bij sommige patiënten die beenmergtransplantaties hebben ondergaan van andere patiënten. Bij deze patiënten kunnen





zelfs spermacellen deze genetische modificaties erven, ook al is de route voor deze kiembaan-modificatie nog niet bekend.

#### RNA via virussen

Een normale virusinfectie zou in potentie hetzelfde probleem kunnen veroorzaken. De kans hierop is echter bijzonder klein. Ten eerste is het virale RNA verpakt in virale deeltjes die als een schil werken. Deze virale RNA-moleculen worden tijdelijk uitgepakt terwijl ze zich in de cel bevinden met als doel viraal RNA en virale eiwitten te produceren. Deze deeltjes worden snel opnieuw verpakt in nieuwe virale deeltjes. Viraal RNA is bovendien erg onstabiel vanwege sequentiespecifieke eigenaardigheden. Het viraal RNA wordt snel herkend door cellulaire enzymen voor vernietiging. De hoeveelheid tijd die beschikbaar is voor reverse transcriptase om te werken aan 'kaal' viraal RNA is daardoor erg laag.

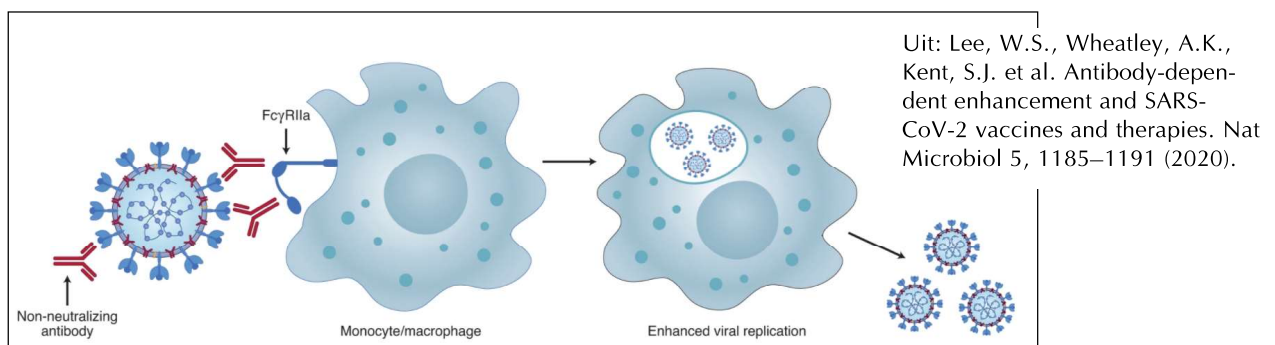
#### RNA via een vaccin

Het RNA dat via een vaccin wordt verstrekt is in het laboratorium gewijzigd om de stabiliteit ervan te vergroten, zodat het veel langer in de cel blijft bestaan. Er wordt een aantal wijzigingen aangebracht om de stabiliteit en levensduur van dit door het vaccin afgeleverde RNA te verhogen. Deze kunstmatige aanpassing is bedoeld om RNA te krijgen dat veel langer in de cel blijft hangen dan viraal RNA, of zelfs RNA dat onze cel normaal gesproken produceert voor normale eiwitproductie. Het doel van deze gemanipuleerde levensduur is om de productie van Spike-proteïne door onze cellen te verhogen en zo de werkzaamheid van het vaccin te maximaliseren. Ook wordt dit RNA niet snel in nieuwe virale deeltjes opgeslagen.

Nogmaals, in theorie zou het mogelijk kunnen zijn dat RNA uit een vaccin kan worden geïntegreerd in ons genetische kernmateriaal. In feite zou er dan gelijktijdig met de RNA vaccinatie sprake moeten zijn van een retrovirus infectie die precies in de gevaccineerde cellen reverse transcriptase levert. Of het in de praktijk daadwerkelijk voorkomt is twijfelachtig.

## ADE

Een ADE (antibody-dependent enhancement) is een risico voor elk type vaccin, inclusief RNA-vaccins. Het vaccin is gemaakt voor een bepaalde 'uitvoering' van een virus. Het immuunsysteem zal voor die 'uitvoering' antistoffen maken. Als deze antistoffen sub-optimaal (niet goed) gevormd worden bestaat het risico op een ADE. Virussen hebben de neiging om te muteren, het Covid virus muteert zelfs bijzonder snel. Als dit gemuteerde virus bij een gevaccineerd persoon binnendringt kan hun reactie fataal zijn. Het eerder gevormde antilichaam koppelt zich aan deze 'look-alike' maar ook aan Fc gamma receptoren (FcγR) op immuuncellen. Hierdoor wordt het virus opgenomen in een immuuncel. Het virus wordt niet geneutraliseerd maar vermenigvuldigd zich en de immuuncel sterft. Een infectie gaat zo bijzonder snel. Er wordt bovendien extreem alarm geslagen (omdat immuuncellen massaal stuk gaan en virussen overleven). Een ADE kan leiden tot erg hoge koorts, shock en uiteindelijk het overlijden van een patiënt.



Onder andere vanwege ADE worden (alle) vaccins uitgebreid getest op dieren. Een proces wat

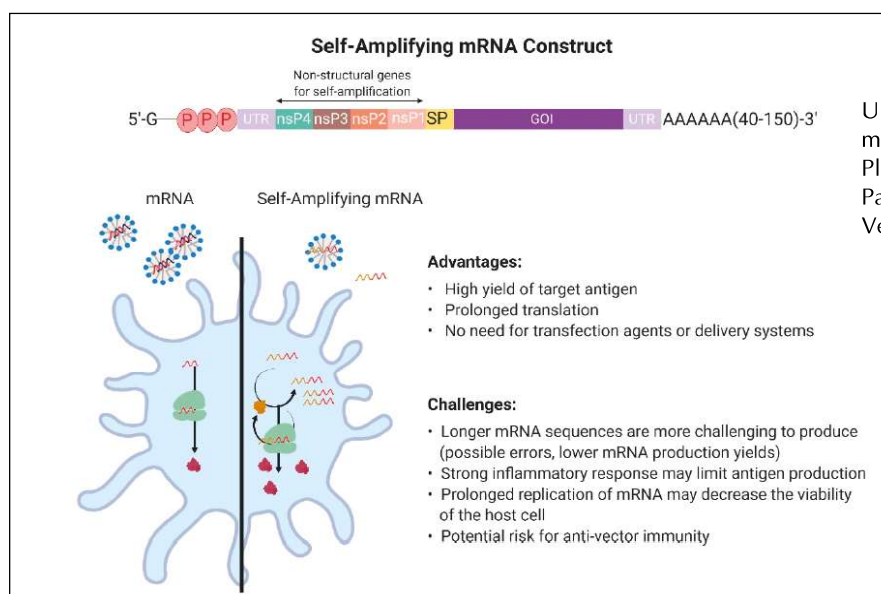


tijd kost, ook al omdat de uitkomsten zorgvuldig moeten worden getoetst. Pas als deze fase succesvol afgerond is, wordt een vaccin vrijgegeven voor humane toepassingen.

## Antivector immuniteit

Naast alle hiervoor geschetste risico's loop je ook risico op anti-vector immuniteit. Quote: Antivector cellular immunity in a vaccination may cause a serious problem if the vector occurs in the population and if the animal/human cells have already developed antibodies against a particular serotype, thereby diminishing the effectiveness of such a vector.

Virale vectoren worden door een virus gebruikt om genetisch materiaal af te leveren. Volkomen normaal dus. Jouw lichaam maakt als reactie op virale vectoren anti-vectoren. Hiermee kun je dus virussen buiten de celkern houden (en tackelen)..



Uit: Enlisting the mRNA Vaccine Platform to Combat Parasitic Infections. L. Versteeg, 2019.

Virale vectoren zijn instrumenten die gewoonlijk worden gebruikt door moleculair biologen om genetisch materiaal in cellen af te geven. Ze zijn dus ook nodig om een RNA vaccin af te leveren. Virale vectoren leveren een immunreactie op (wat je in geval van een vaccin ook wilt).

Een punt van zorg is dat de immunreactie dusdanig kan zijn dat er ook een afweerreactie plaatsvindt op (de door jezelf gemaakte) anti-vectoren. Dat levert je een anti-vector immuniteit op. Je immuunsysteem gaat je eigen anti-vectoren afbreken. Dit klinkt onnozel maar let op: je kan dan geen enkel virus meer stoppen m.b.v. anti-vectoren.

## Goedkeuring vaccins

Geen enkel RNA-vaccin is ooit goedgekeurd voor gebruik bij mensen. Men is al sinds de uitbraak van SARS (2002-2004), ook een coronavirus, bezig met de ontwikkeling ervan. Er is behoorlijk in RNA vaccins geïnvesteerd maar de ontwikkelde vaccins zijn (vanwege de vele hiervoor geschetste problemen) het dierproefstadium nooit doorgekomen.



Het COVID RNA vaccin is, vanwege een (al dan niet bestaande) pandemische situatie, versneld door de goedkeuringsprocedure geloodst en zou de eerste zijn die niet eerst zorgvuldig en uitgebreid op dieren werd getest maar vrijwel direct op mensen kan worden toegepast.



Er zijn ongeveer een dozijn op RNA gebaseerde vaccins in ontwikkeling voor SARS-CoV-2. Twee kandidaten, een van Pfizer / BioNTech (BNT162b2) en de andere van Moderna (mRNA-1273), zijn het verst en hebben een behoorlijke werkzaamheid getoond in klinische fase III-onderzoeken (de steekproefomvang van geïnfecteerde personen in beide experimenten waren echter klein).

### Noodzakelijke (mogelijk gewenste) testfase

Alle vaccins ongeacht het type moeten even lang worden getest om aan te tonen dat ADE geen probleem is. Aangezien RNA-vaccins een nieuwe manier zijn om vaccins af te leveren zouden ze gedurende langere tijd (5-10 jaar) moeten worden getest. Het is absoluut onmogelijk om alle veiligheidsproblemen, zéker de langetermijn effecten, in minder dan een jaar uit te sluiten.

In december is men in Engeland begonnen met een vaccinatie programma. Op 18 december 2020 waren meer dan 100.000 mensen ingeënt tegen CoVID-19. De US-CDC publiceerde de volgende dag een eerste publicatie. Binnen vier dagen waren 3.150 van de gevaccineerde mensen niet in staat om de normale dagelijkse bezigheden uit te voeren, waren ze niet in staat om te werken en hadden ze medische of verpleegkundige hulp nodig.

Anaphylaxis in US Following COVID-19 Vaccination		V-safe Active Surveillance for COVID-19 Vaccines																											
<ul style="list-style-type: none"> <li>December 18*, 2020 – CDC has identified 6 case reports of anaphylaxis following Pfizer-BioNTech vaccine meeting Brighton Collaboration criteria for anaphylaxis               <ul style="list-style-type: none"> <li>Cases were Brighton Collaboration levels 1 or 2</li> <li>Additional case reports have been reviewed and determined not anaphylaxis</li> </ul> </li> <li>Cases occurred within recommended observation window and were promptly treated</li> <li>One case had a history of anaphylaxis following rabies vaccination</li> <li>All suspect cases were notified through VAERS or CDC notification processes</li> <li>These case reports are undergoing/will undergo clinical case review by CISA</li> <li>December 19** – 272,001 doses of vaccine have been administered</li> </ul> <small>*December 18, 2020 at 2:00 PM EST **December 19, 2020 at 09:45 AM EST</small>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dec 14</th> <th>Dec 15</th> <th>Dec 16</th> <th>Dec 17</th> <th>Dec 18*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Registrants with recorded 1<sup>st</sup> dose</td> <td>679</td> <td>6,090</td> <td>27,823</td> <td>67,963</td> <td>112,807</td> </tr> <tr> <td>Health Impact Events**</td> <td>3</td> <td>50</td> <td>373</td> <td>1,476</td> <td>3,150</td> </tr> <tr> <td>Pregnancies at time of vaccination</td> <td>5</td> <td>29</td> <td>103</td> <td>286</td> <td>514</td> </tr> </tbody> </table> <small>*Dec 18, 5:30 pm EST **unable to perform normal daily activities, unable to work, required care from doctor or health care professional</small>						Dec 14	Dec 15	Dec 16	Dec 17	Dec 18*	Registrants with recorded 1 <sup>st</sup> dose	679	6,090	27,823	67,963	112,807	Health Impact Events**	3	50	373	1,476	3,150	Pregnancies at time of vaccination	5	29	103	286	514
	Dec 14	Dec 15	Dec 16	Dec 17	Dec 18*																								
Registrants with recorded 1 <sup>st</sup> dose	679	6,090	27,823	67,963	112,807																								
Health Impact Events**	3	50	373	1,476	3,150																								
Pregnancies at time of vaccination	5	29	103	286	514																								

Bron: ACIP COVID-19 Vaccines Work Group.

### Tot slot

Het staat een ieder vrij zich te laten vaccineren. Of het nu een klassieke vaccinatie is of een RNA variant. Een vaccinatie doe je voor jezelf, niet voor een ander.

Als het vaccin werkt ben je zelf beschermd. Stel je laat je vaccineren tegen de mazelen dan ben je (als het vaccin werkt) beschermd tegen de mazelen. In feite kun je dan in een mazelen kolonie gaan wonen zonder daar de mazelen aan over te houden. Zo ook het COVID RNA-vaccin. Als je je laat vaccineren en het vaccin werkt, ben je beschermd tegen COVID. Je hebt dan absoluut geen last van mensen die zich niet hebben laten vaccineren. Dat basale feit wordt vaak uit het oog verloren. Men beschouwd niet gevaccineerden als een gevaar voor de volksgezondheid. Mensen worden om die reden geweerd. Dit is een volkomen onbegrijpelijke reactie. Niet gevaccineerd kunnen gevaccineerden nooit besmetten. De gevaccineerden zijn tenslotte beschermd.

Het doormaken van een daadwerkelijke virusinfectie levert trouwens ook immuniteit op. Je hoeft je dan niet alsnog te laten vaccineren want je bent al beschermd. Volwassen mensen zijn in staat zelf weloverwogen beslissingen te nemen. Laten we elkaar daarin respecteren, zo moeilijk is dat niet.

Besef dat we altijd te maken hebben met voortschrijdend inzicht, ook op het gebied van vaccins. Dat wat we nu (nog) niet weten, kan morgen ineens zo helder als glas zijn.

Er zijn van dit document meerdere versies in omloop. Deze versie is op 30 maart 2021 gepubliceerd.

*Follow your heart*