

# "Hoe werkt een vaccin?"

Viggo Van Tendeloo, PhD

16e Valentijn Vaccinatiesymposium  
9 februari 2018



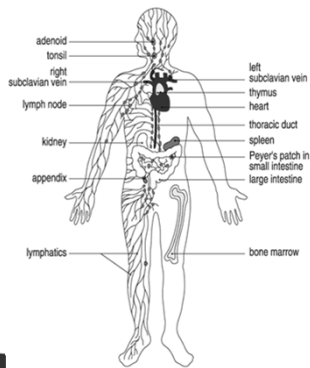
## Rol van het afweer- of immuunsysteem

- Bescherming tegen infecties en ziekteverwekkers
  - bacteriën, parasieten, schimmels, virussen, parasieten
- Afstoting vreemde of ontspoorde cellen
  - Transplantatie
  - Kankercellen
- koorts, weefselschade door ontstekingsreactie
- auto-immuunziekten, allergieën



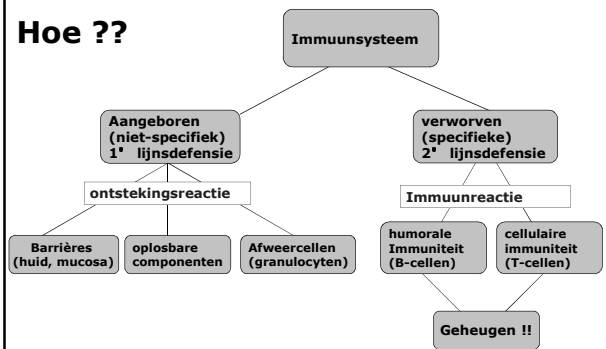
1

Het immuunsysteem is een complex, supergeorganiseerd 3D netwerk van barrières, cellen en oplosbare biomoleculen



2

## Hoe ??



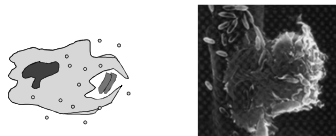
Kenmerken verworven immuunsysteem:

- Specificiteit
- geheugen
- onderscheid eigen/niet-eigen

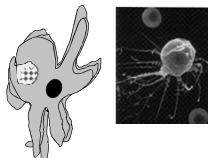
3

## "microbe-etende" cellen (fagocyten)

- granulocyten
  - Eerstelijnsaanval
  - Eten en vernietigen

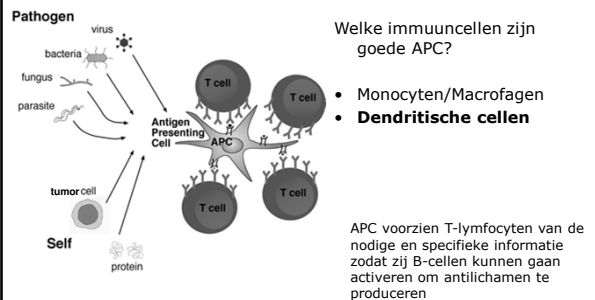


- Antigen presenterende cellen (APC):
  - Eten, vernietigen én presenteren ziekteverwekker aan lymfocyten



4

## antigen presenterende cellen (APC) = brug tussen aangeboren en verworven immunitet

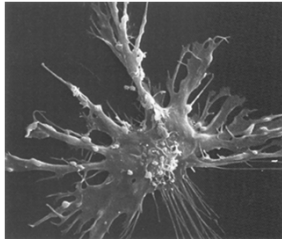


5

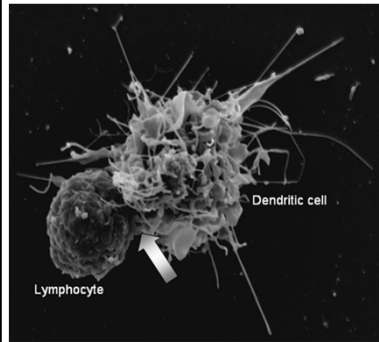
## Dendritische cellen

(Δένδρον: Oud-Grieks voor boom, vertakte structuur)

- Uniek type van gespecialiseerde witte bloedcellen verspreid in ganse lichaam
- "Oppebevelhebbers" van het immuunsysteem:
  - Bepalen of én hoe ons immuunsysteem na infectie of vaccinatie in actie schiet

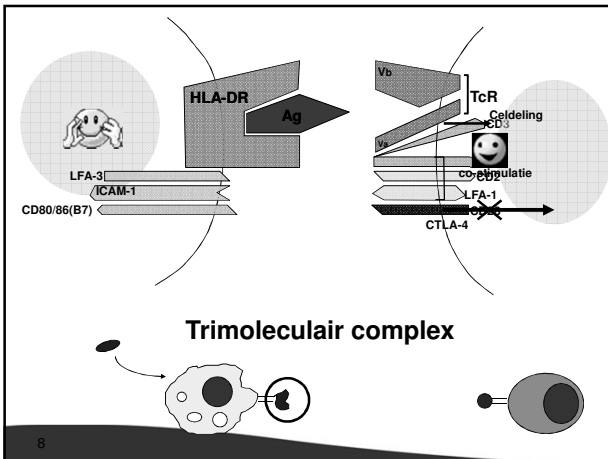


6

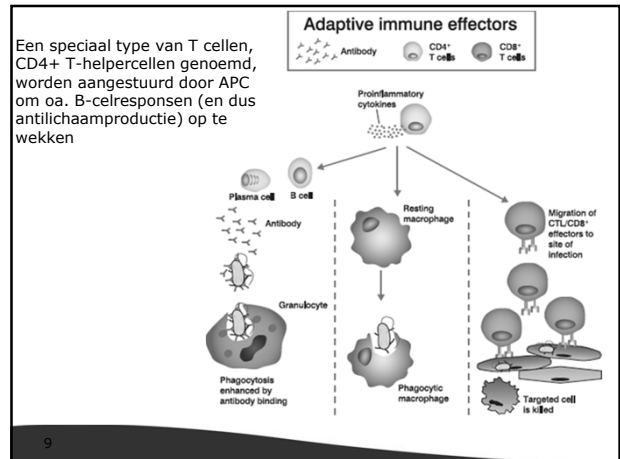


Dendritische cellen communiceren met lymfocytten en geven hen alle informatieve mee om een krachtig en specifiek immuunantwoord te vormen tegen de infectie (of op het vaccine)

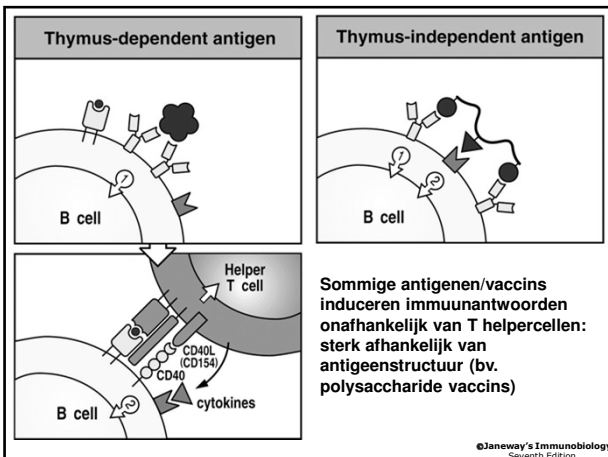
7



8

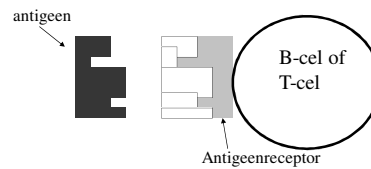


9



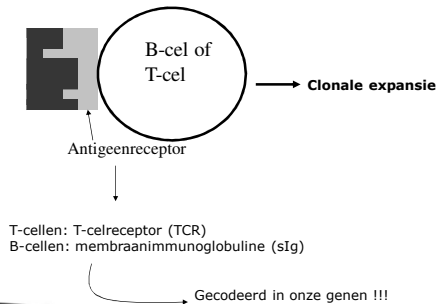
© Janeway's Immunobiology Seventh Edition

## Specifieke antigeenherkenning door antigeenspecifieke receptoren



11

## Specifieke antigeenherkenning door antigeenspecifieke receptoren



12

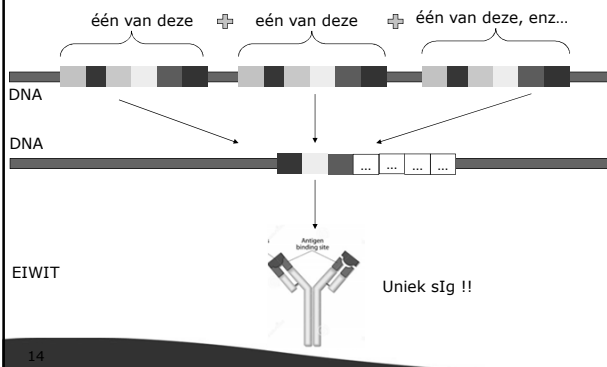
## Hoe komt dat ons immuunsysteem zoveel microben zo goed kan herkennen ?

- Immunoglobulines en T-celreceptoren zijn eiwitten die in ons DNA gecodeerd worden door een bibliotheek van zeer moduleerbare genen die door selectie en shuffling ontelbare combinaties ( $10^9$  combinations !!!) kunnen opleveren tot vorming van één uniek Ig.
- Elke B- of T-cel in ons lichaam voert bij zijn geboorte dit shuffling proces uit en beschikt dus over één uniek antilichaam of TCR zodat we een enorme bibliotheek aan B- en T-cellen bezitten, elk met hun unieke receptor.



13

## Shuffling proces in elke jonge B-cel



14

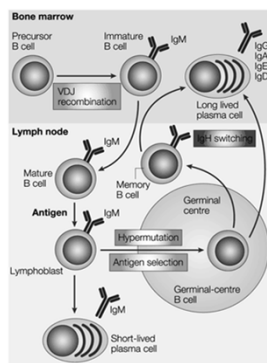
## "Fine-tuning" van de B-celresponse na primair contact met antigeen

- Naast het initiële 'shuffling' proces in onrijpe B-cellen, vertonen rijpe delende B-cellen na eerste contact met het antigeen in de lymfeknopen een hoge graad van mutatie in de reeds 'geschuffelde' Ig genen (= somatische hypermutatie)
- Dit proces zorgt ervoor dat sommige dochter B-cellen door die mutaties het antigeen (nog) beter zullen herkennen via hun sIg (**affiniteitsmaturing**) en de overhand zullen nemen van slechter bindende B-cellen.
- Dit proces gebeurt in de lymfeknopen en neemt veel tijd (weken-maanden) in beslag om een zo goed mogelijk immuunantwoord te vormen en de beste immuniteit te garanderen na vaccinatie (**vandaar belang van tijdsinterval tussen vaccinosissen**)

15

## Van B(-celresponse) naar A(ntistofproductie)

- Nieuw gevormde B-cellen dragen steeds IgM op hun membraan
- Bij eerste contact met antigeen (**primaire immunreactie**) rijpen sommige B-cellen uit tot kortlevende, IgM-producerende plasmacellen (IgM pentameren!), andere ondergaan een clonale expansie en affiniteitsmaturing in de lymfeknoop. Door interactie met T-helpercellen ondergaan de B-cellen eveneens een **switch van IgM naar IgG!**
- Na de IgG-switch rijpen de B-cellen verder uit tot ofwel plasmacellen die IgG secreteren, ofwel tot geheugen B-cellen, klaar voor directe actie bij toekomstige blootstellingen aan het antigeen (vb. na een boostervaccin)



16

Nature Reviews | Cancer

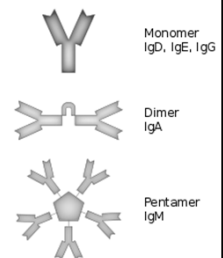
## Antilichamen

Antilichamen of immunoglobulines (Ig) zijn glycoproteïnes aanwezig in gamma-globuline fractie van serum-eiwitten.

Ig komen zowel intra- als extravasculair voor

B-cellen hebben membraanimmunoglobulines (sIg) en kunnen na activatie door helper T cellen grote hoeveelheden Ig secreteren (plasmacellen).

Er zijn 5 klassen van Igs: IgA, IgG, IgM, IgE en IgD.



17

## Ig klassen & functie

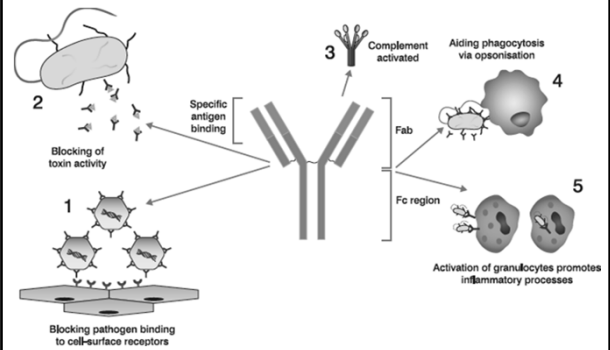
SUPPLEMENTARY TABLE 4. STRUCTURE AND FUNCTIONS OF DIFFERENT CLASSES OF IMMUNOGLOBULIN

Class	Common structure	Main role/disease targets	Complement activation	Placental transfer	Binding to phagocytes	Strong binding to mast cells/basophils
IgG (four subclasses)	Monomer	Secondary responses Major form of circulating antibody	++	+++	+	
IgM	Pentamer/hexamer	Early pathogen neutralisation before class switching	+++			
IgD	Monomer	Expressed mainly on naive B cells	-	-	-	+
IgA (two subclasses)	Dimer (secreted) Monomer (in serum)	Prevents colonisation of mucosae	+/-	-	-	-
IgE	Monomer	Binding of allergens and extracellular parasites			+	+++

Ig, immunoglobulin.

18

## Hoe beschermen antilichamen tegen infecties ?

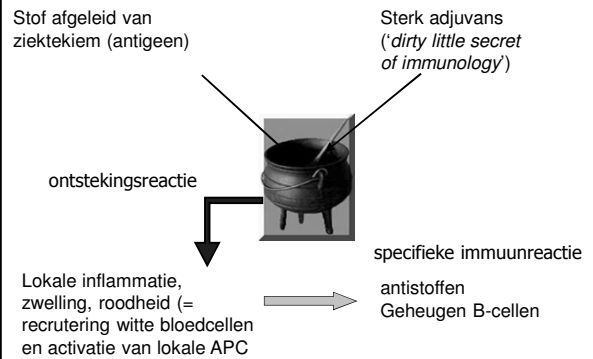


## Vaccinatie =

introductie van een entstof afgeleid van een ziektekiem om een specifieke immunresponse (productie van antistoffen en geheugen B-cellen) op te wekken zodat ons immuunsysteem klaar is om een toekomstige infectie/blootstelling te weerstaan (= immuniteit)

20

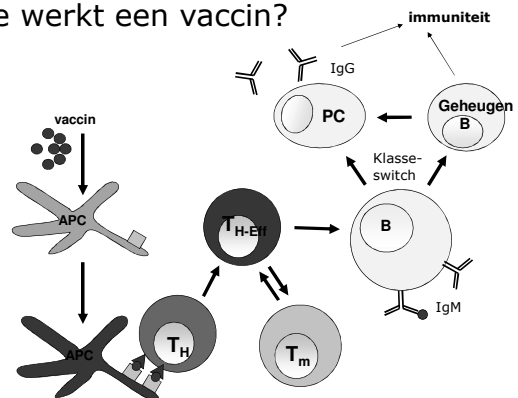
## Ingrediënten van een goed vaccin



## Types van vaccins

- **Preventieve/profylactische vaccins**
  - Dode ziektekiemen/pathogenen
  - Verzwakte (geattenueerde) pathogenen
  - recombinante subunit-vaccins
  - DNA vaccins
  - Prime-boost formules
- **Therapeutische vaccins (kanker, HIV)**
  - Gebaseerd op killer T-cellen, niet op antistoffen !

## Hoe werkt een vaccin?



- Geïnactiveerde vaccins  
 - Mobiliseren en activeren lokale APC  
 ↓  
 - Locale drainage naar lymfeknopen (vb. deltaspier)  
 - Intramusculaire toediening

- Levend verzwaakte vaccins  
 - Distributie via lymfevaten en bloed  
 - weefsel-specifieke infectie/replicatie lokt multifactoriële immunresponsie uit  
 - Meestal oraal of subcutane toediening – kan ook IM

The diagram illustrates the process of vaccine delivery. A vaccine is injected into a blood vessel. It then moves through an inflammation site (1) and a lymph node (2) before entering lymphatic vessels (3). Labels include: Vaccine, Blood vessel, Inflammation, Lymph node, Blood vessels, Lymphatic vessels, Antigen, and Y Antibody.

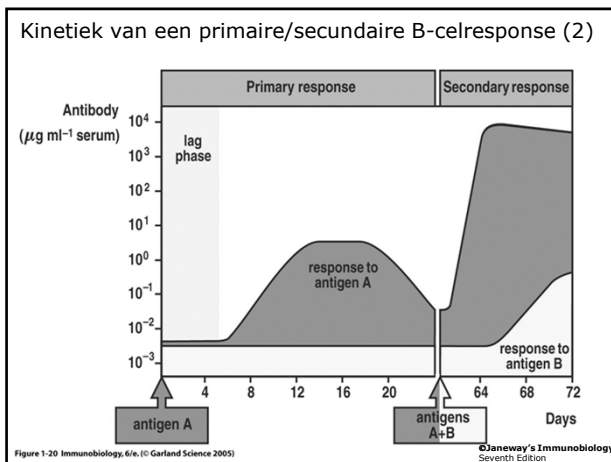
24

### Kinetiek van een primaire/secundaire B-celrespons (1)

The graph shows the kinetics of immune responses. The y-axis is 'Immune response' and the x-axis is time, divided into 'Hours/days', 'Weeks', and 'Months/years'. 
 - **Primary adaptive immune response:** Peaks in hours/days, then declines over weeks. Key events include 'Bridging by APC' and 'IgM/IgD'.
 - **Secondary adaptive immune response:** Peaks in hours/days, then declines over weeks. Key event is 'Contraction of primary adaptive immune response – memory pool retained'.
 - **IgG:** Shows a sharp peak during the secondary response.

- Bij boostervaccin of tweede blootstelling
  - Secundair immuunantwoord en rijping van geheugen B-cellen tot plasmacellen die direct (beschermende) IgG kunnen produceren
  - Karakteristieken:
    - kinetiek: snelle toename van serum IgG (4-7 days)
    - Specificiteit van IgG reeds heel hoog
      - = efficiënte binding aan en eliminatie van ziektekiem zonder inflammatie of ziekteverschijnselen

25



### Bedankt !

A complex diagram of the immune response. It shows the interaction between various cells: Antigen Presenting Cells (APCs), T cells (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>H</sub>17, T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>22, T<sub>H</sub>9, T<sub>H</sub>13, T<sub>H</sub>16, T<sub>H</sub>18, T<sub>H</sub>25, T<sub>H</sub>26, T<sub>H</sub>27, T<sub>H</sub>28, T<sub>H</sub>29, T<sub>H</sub>30, T<sub>H</sub>31, T<sub>H</sub>32, T<sub>H</sub>33, T<sub>H</sub>34, T<sub>H</sub>35, T<sub>H</sub>36, T<sub>H</sub>37, T<sub>H</sub>38, T<sub>H</sub>39, T<sub>H</sub>40, T<sub>H</sub>41, T<sub>H</sub>42, T<sub>H</sub>43, T<sub>H</sub>44, T<sub>H</sub>45, T<sub>H</sub>46, T<sub>H</sub>47, T<sub>H</sub>48, T<sub>H</sub>49, T<sub>H</sub>50), B cells, and other immune cells. It also shows the production of antibodies and the role of the spleen and lymph nodes.

27