

Infectieziekten zonder grenzen

Dankjewel voor deze inzichten Matthias. Mevrouw de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders: het is 2022 en ik hoef u niet meer uit te leggen hoe infectieziekten de maatschappij kunnen ontwrichten. De kans is groot dat ook uw leven de afgelopen twee jaar aanzienlijk is veranderd. Testen, mondneusmaskers 2R of FFP2, quarantaine en QR codes zijn onderdeel geworden van onze contact-arme COVID-maatschappij. Echter, niet zo heel ver buiten onze landsgrenzen wordt het leven van mensen al generaties lang door infectieziekten bepaald. *Plasmodium falciparum* malaria is de permanente COVID-crisis van Afrika. Met jaarlijks een half miljoen doden, is malaria een dagelijkse realiteit voor 3.4 miljard mensen. De malaria-maatschappij is ingericht met klamboes, muggenvallen, sprays van insecticiden, eindeloze testen en steeds weer behandelen. In tegenstelling tot COVID treft malaria vooral kinderen onder 5 jaar. Ook ziektes zoals mijnwormen (wereldwijd 450 miljoen geïnfecteerde mensen) en schistosoma wormen (wereldwijd ongeveer 200 miljoen mensen) hebben een enorme impact op de gezondheid van kinderen wereldwijd, bij wie het voortdurend meedragen van deze wormen leidt tot bloedarmoede, eiwittekort en groeiachterstand. Toch is de kans groot dat u tot vandaag niet eens afwist van het bestaan van deze *neglected tropical diseases*, de naam zegt het al, volledig genegeerde ziekten. Infectieziekten die niet terug te vinden zijn in de dagelijkse grafieken van de NOS omdat ze zich buiten onze landsgrenzen en het blikveld van sociale media ophouden.

Wie is er eigenlijk verantwoordelijk voor de gezondheid van deze kinderen? Met hulp van vaccins krabbelen wij nu op uit de COVID-crisis. In nog geen 2 jaar zijn er ongeveer 120 vaccins die klinisch gebruikt of getest worden. Een ongelooflijke wetenschappelijke prestatie van mensen zoals Matthias. Ter vergelijking: na tientallen jaren van onderzoek zijn er ongeveer 15 vaccins in ontwikkeling tegen malaria. Tegen mijnwormen en schistosomiasis zijn welgeteld respectievelijk 2 en 4 vaccins wereldwijd in een klinische testfase. De doelgroep van malaria, schistosomiasis of mijnwormvaccins is niet kapitaalkrchtig en dus is het niet aantrekkelijk voor grote farmaceuten om vaccins te ontwikkelen ter bestrijding van deze ziekten. Maar wie doet het dan wel?

De *sustainable development goals* zijn helder: *ensure healthy lives and promote wellbeing for all at all ages*¹. Binnen deze doelstelling kunnen wij, als academici, onze verantwoordelijkheid nemen, binnen ons wetenschappelijk onderzoek, het onderwijs en het voeren van het debat rondom maatschappelijke ongelijkheid. De Universiteit Leiden heeft hierin, met Prof. Cleveringa als belangrijk voorbeeld, een rijke historie. Maar ook nu, anno 2022, in het licht van het nieuwe strategisch plan van de Universiteit Leiden en de lessen die we hebben geleerd uit de COVID crisis, liggen er kansen om hieraan bij te dragen.

Zo richt *academic pharma* zich op de ontwikkeling van nieuwe producten binnen de publieke sector. Vaccins tegen malaria, mijnworm en schistosomiasis worden op dit moment allemaal in het publieke domein ontwikkeld en getest. Geen makkelijke opgave. De publieke sector is eigenlijk niet ingericht op het globaal prioriteren van de meest veelbelovende kandidaten zoals een groot farmaceutisch bedrijf dat zou doen. Investerings, dat wil zeggen, onderzoeksbeurzen, worden fragmentarisch binnengehaald en zijn afhankelijk van de juiste *calls*. Maar weinig subsidiegevers willen zich vastleggen aan de volledige ontwikkeling van een product. En dus is de pijplijn in de publieke sector van

producten voor armoede gerelateerde infectieziekten nagenoeg droog, en gaat de ontwikkeling van de bestaande kandidaten tergend traag. Het moet dus anders. Mede dankzij de COVID-crisis, leren we dat infectieziekten een globalistische aanpak behoeven en is er een toenemende bewustwording van de noodzaak tot innovatie in de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen voor infectieziekten.

Één zo'n innovatie is het toepassen van gecontroleerde humane infectie modellen vroeg in de klinische ontwikkelingspijplijn. Een studieopzet die nogal wat stof doet opwaaien, omdat het hier gaat om het opzettelijk besmetten van jonge gezonde volwassenen. Dit soort kleine, hoog complexe, en dus academische studies maken het mogelijk om snel en vroeg in de klinische ontwikkeling te zien of een nieuw vaccin werkt of niet. Een kleine groep vrijwilligers wordt goed geïnformeerd en vervolgens geïncludeerd in de studie. Een willekeurig deel krijgt het kandidaat vaccin en een deel een placebo. Daarna wordt iedereen blootgesteld aan de ziekteverwekker, bijvoorbeeld de beten van malariamuggen. Wie malaria krijgt, wordt hiervoor meteen behandeld, het liefst nog voor klachten optreden. Deze experimentele infecties van gezonde vrijwilligers zijn inmiddels een centraal onderdeel in de klinische testen van nieuwe malariavaccins. Dankzij dergelijke studies werd recentelijk het eerste malaria vaccin Mosquirix goedgekeurd². Een enorme prestatie, mogelijk gemaakt dankzij co-financiering van de Bill and Melinda Gates Foundation, maar met een wat beperkte effectiviteit van 30-50% niet te vergelijken met de 90% effectiviteit van COVID vaccins.

En dus wordt er, wat dichterbij huis, in het Leiden Universitair Centrum voor Infectieziekten (LU-CID) van het LUMC, door moleculair biologen zoals Chris Janse, Shahid Khan en Blandine Franke-Fayard gewerkt aan nieuw malaria vaccin op basis van een genetisch verzwakte malaria parasiet. Vorig jaar oktober en november hebben we het eerste prototype vaccin in mensen getest en bleek de verwachte genetische verandering zich inderdaad te vertalen naar een product dat veilig aan mensen kan worden toegediend. Een ongelooflijke prestatie van een grensoverschrijdend team van gedreven wetenschappers.

In Leiden wordt er ook al decennia-lang onderzoek gedaan naar schistosomen. De tropische waterslakken die voor de overdracht zorgen van de parasiet, werden al voordat ik geboren werd hier in Leiden gekweekt. Dankzij de jarenlange investering in kennis over deze parasiet, meegedragen door generaties van toegewijde analisten, en onvermoeibare investering van onderzoekers in ultragevoelige laboratoriumtechnieken om deze parasitaire aandoening te kunnen diagnosticeren, is het ons inmiddels gelukt om ook voor deze parasiet een gecontroleerd infectiemodel te ontwikkelen in gezonde vrijwilligers³. En zo zullen we volgend jaar hier op Leidse bodem een veelbelovend schistosoma vaccin gaan testen. Maar wellicht nog belangrijker: onze inmiddels Leidse parasieten zullen komende jaren terug naar Afrika reizen, waar ze in Oeganda ook dienst zullen gaan doen voor experimentele infectie studies in mensen.

Ik begrijp dat het idee van een opzettelijke besmetting met wormen u wellicht niet direct aanspreekt. En u begrijpt wellicht ook dat de ethische en wetenschappelijke afweging of, en onder welke voorwaarden we dit soort studies kunnen doen, complex is. Sommigen van u vinden dit misschien zelfs wat radicaal. Maar als we ons realiseren dat de impact van

infectieziekten op de wereld gezondheid en de socio-economische gevolgen gigantisch zijn, is het dan niet gerechtvaardigd om zo een ingrijpend probleem radicaal aan te pakken?

Minder radicaal, maar niet minder belangrijk, is de investering in en toepassing van nieuwe technologieën ten behoeve van infectieziekten. Zo zouden we de nieuwste mRNA technieken voor vaccins, zoals geïllustreerd door Matthias, ook direct kunnen toepassen op infectieziekten zoals malaria, mijnwormen en schistosomiasis en hiermee de impact van onze wetenschap amplificeren. Een ander voorbeeld is mijn samenwerking met Prof. Fijs van Leeuwen – die normaliter binnen de afdeling radiologie onderzoek doet naar het zichtbaar maken van tumoren. De tools die hij hiervoor ontwikkelt, past hij in het kader van onze samenwerking toe op parasieten. U ziet hier een filmpje van zijn groep, waarbij u de schistosoma parasiet de menselijke huid ziet binnendringen. Niet alleen een krachtig beeld dat helpt om schistosomiasis minder *neglected* te maken – vanavond bij het avondeten zullen velen van u een beschrijving van deze beelden met uw naasten delen – maar het zichtbaar maken van de parasiet in de context van menselijke weefsels helpt ons om beter inzicht te krijgen in hoe de menselijke afweer reageert op deze indringers. Dit soort grensoverschrijdend onderzoek gaat niet zonder slag of stoot: zoals ik de taal van een andere cultuur moet leren spreken in een samenwerking met onze Afrikaanse partners, zo moeten we de taal van andere disciplines leren spreken willen we samenwerken buiten ons vakgebied. En zo verdiep ik mij met veel plezier in Lipinski regels, fluorescentie spectra en amine groepen die beschikbaar zijn voor waterstofbruggen in een poging zelf ook een spreekwoordelijke brug te bouwen. Wetenschap is meer dan ooit teamwerk.

Stel nou dat het ons lukt om een nieuw vaccin te ontwikkelen. Hoe zorgen we er dan voor dat dit vaccin ook die mensen bereikt die dat het hardst nodig hebben? Ook hiervoor leren wij van de COVID crisis. Het COVAX programma is opgezet om de wereldwijde toegang tot vaccins te versnellen. Een globalistisch streven om de impact van de pandemie voor *iedereen* te minimaliseren. Maar COVAX blijft worstelen om de beloofde 20% vaccinatiegraad te halen en eerder gestelde doelen zijn uitgesteld. Slechts 5% van de inwoners in lage inkomenslanden is nu volledig gevaccineerd⁴. Slechts 22% van de wereldwijd geproduceerde vaccins worden geleverd aan de lage inkomens landen van het COVAX programma, de overige bijna 80% gaat naar mensen zoals u en ik en onze kinderen. Wist u trouwens dat ons eigen Nederland nog maar iets meer dan de helft van de aan COVAX beloofde vaccin donaties heeft waargemaakt⁵? Overigens kunnen we die achterstand wel inhalen door vandaag massaal een donatie te maken via gogiveone.org.

Dus ondanks de wetenschappelijke doorbraak van COVID vaccins binnen twee jaar na start van de pandemie, worden de vruchten hiervan vooral geplukt door de inwoners van hoge inkomens landen. En dat terwijl door de COVID-crisis ongeveer 97 miljoen mensen zijn teruggeworpen in extreme armoede⁶, niet in de hoge inkomenslanden. Mijn promovenda uit Oeganda vertelt me dat kinderen in haar land maar liefst twee jaar niet naar school geweest zijn. Het is pijnlijk duidelijk dat de socio-economische impact van de COVID crisis vooral gedragen wordt door 's werelds armsten. Hoe kunnen wij ervoor zorgen dat mensen over de hele wereld kunnen profiteren van de wetenschappelijke vooruitgang? Wat als we zouden investeren in het actief uitdragen van onze wetenschappelijke kennis naar lage inkomenslanden?

Opnieuw leren we van de COVID-crisis. In landen zoals Cuba, als een gevolg van een jarenlang economisch embargo noodgedwongen onafhankelijk, is al decennialang geïnvesteerd in lokaal onderzoek en productie van vaccins. Daardoor had dit lage-inkomens land per november 2021 een vaccinatiegraad van 89%, met volledig eigen vaccins zoals Soberana en Abdala, waarvan de resultaten overigens gewoon op medRxiv gepubliceerd zijn^{7,8}. En dus zijn vaccin donaties naar Cuba niet nodig.

De COVID pandemie heeft ons geleerd dat infectieziekten zich niet aan grenzen houden. In het nieuwe strategisch plan van de universiteit staat verbinden centraal. Als wij de wereld willen wapenen tegen infectieziekten, zullen we ons niet moeten laten beperken tot landsgrenzen of tot de grenzen van ons vak. Het is onze taak om ons de nieuwe talen van andere disciplines eigen te maken. Het is onze taak om een nieuwe generatie wetenschappers op te leiden, in hoge- *en* lage inkomenslanden. In het post-COVID tijdperk biedt het nieuwe digitale onderwijs ons de mogelijkheden om juist *dat* relatief eenvoudig te doen.

Het proces van ontwikkeling van het strategisch plan heeft de naam Leiden Forward gekregen. Met het oog op de aanstormende nieuwe generatie wetenschappers en de dagelijkse impact van pandemische en endemische infectieziekten denk ik dat we de uitvoer van het plan Leiden Fast Forward zullen moeten dopen. Ik hoop van harte dat ik u de komende jaren mag ontmoeten, desnoods nog op 1.5 meter, om in sneltreinvaart jargon uit te wisselen en zo met elkaar de grenzen van de wetenschap te ontdekken.

Ik heb gezegd.

Prof. Dr. M. Roestenberg

Referenties:

1. Sustainable Development Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. Accessed 28 feb 2022 at <https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>.
3. WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk. Accessed 28 jan 2022 at <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>.
4. Langenberg, M.C.C., et al., A controlled human *Schistosoma mansoni* infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. *Nat Med*, 2020. 26(3): p. 326-332.
5. Share of the population fully vaccinated against COVID-19. Accessed 28 jan 2022 at <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
6. COVID-19 vaccine doses donated to COVAX. Accessed 28 jan 2022 at <https://ourworldindata.org/grapher/covax-donations>
7. COVID-19 leaves a legacy of rising poverty and widening inequality. Accessed 28 jan 2022 at <https://blogs.worldbank.org/developmenttalk/covid-19-leaves-legacy-rising-poverty-and-widening-inequality>.
8. M. Eugenia Toledo-Romani et al. Efficacy and safety of SOBERANA 02, a COVID-19 conjugate vaccine in heterologous three-dose combination. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.31.21265703v2>
9. F. Hernández-Bernal et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial (ABDALA Study). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.30.21267047v2>