

De rol van het intestinale microbioom bij immunogeniciteit bij rotavirusvaccin: een exploratie van correlatie naar causatie

The role of the intestinal microbiome in rotavirus vaccine immunogenicity, an exploration from correlation to causation

Mw. dr. V.C. Harris

SAMENVATTING

Op 25 april 2018 promoveerde Vanessa Harris aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld: 'The role of the intestinal microbiome in rotavirus vaccine immunogenicity. An exploration from correlation to causation'. Het onderzoek werd verricht onder leiding van promotoren prof. dr. W.J.

Wiersinga (internist-infectioloog) en prof. dr. M. Boele van Hensbroek (kinderarts-infectioloog) en copromotoren prof. dr. T. van der Poll (internist-infectioloog) en prof. dr. C. Giaquinto (kinderarts). In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken.

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(6):206-8)

INLEIDING

Rotavirus (RV) veroorzaakt ernstige diarree en uitdroging en is wereldwijd een van de belangrijkste doodsoorzaken onder kinderen jonger dan 5 jaar.^{1,2} Rotavirusvaccinatie (RVV) beschermt kinderen tegen RV-infectie, alsmede tegen RV-gerelateerde ziekenhuisbezoeken en -opnames, en uiteindelijk sterfte. Rotavirusvaccins bevatten levend verzwakt RV. De vaccins worden oraal toegediend in 2-3 doses, bij kinderen vanaf 6-8 weken oud. Juist in regio's van de wereld waar de meeste RV-slachtoffers vallen, blijkt RVV echter minder goed te werken. In landen met hoge inkomens en lage kindermortaliteit is de effectiviteit van RVV 84%, tegenover 57% in landen met lage inkomens en hoge kindermortaliteit.³ Het is daarom een prioriteit binnen de wereldgezondheidszorg om oorzaken te achterhalen die de werking van RVV's beïnvloeden en die, indien mogelijk, weg te nemen. Het begrijpen van en het ingrijpen bij deze factoren kan leiden tot een aanzienlijke vermindering van RV-gerelateerde ziekte last.

Het bacteriële intestinaal microbioom, waarmee de samenstelling van de bacteriëngemeenschap in de darmen wordt bedoeld, heeft mogelijk een belangrijk invloed op de werking van het RVV. Dit proefschrift onderzoekt de hypothese dat het intestinale microbioom van invloed is op RVV-immunogeniciteit en aldus bijdraagt aan de verminderde werking van RVV, zoals die in ontwikkelingslanden wordt aangetroffen. De centrale hypothese in dit proefschrift: 'het intestinale microbioom is van invloed op RVV-immuniteit', wordt reeds ondersteund door 4 categorieën van ondersteunend bewijs, te weten: (1) het intestinaal microbioom verschilt qua geografie en leeftijd, (2) het intestinaal microbioom bepaalt en reguleert immuniteit bij kleine kinderen, (3) darmvirussen hebben interactie met het intestinaal microbioom, (4) uit proeven met muismodellen bleek dat het intestinaal microbioom van invloed is op de vaccinrespons.⁴⁻⁸

Bevestiging van de hypothese vormt een belangrijk startpunt voor levensreddende strategieën wereldwijd. De toege-

assistent professor, Amsterdam Institute for Global Health and Development (AIGHD) and Department of Global Health, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, honorary consultant Infectious Diseases, Hong Kong University-Shenzhen, Shenzhen, China

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. V.C. Harris, assistent professor, Amsterdam Institute for Global Health and Development, AHTC, Toren C4, Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, e-mailadres: v.harris@aighd.org

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: immunogeniciteit, microbioom, rotavirus, vaccin.

Keywords: immunogenicity, microbiome, rotavirus, vaccine.

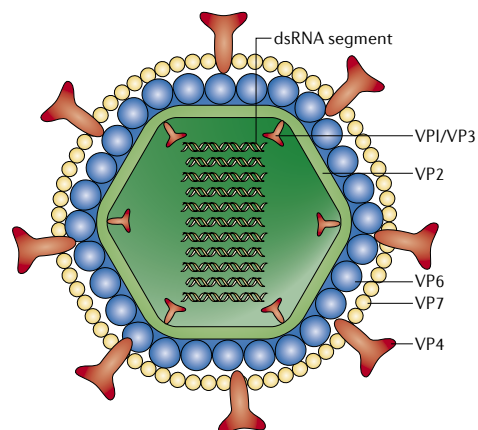
nomen toegankelijkheid van 'next generation sequencing' heeft de mate aan onderzoek naar het intestinaal microbiom snel doen toenemen, ook al blijft het grootste deel van het onderzoek slechts correlatief en daarmee speculatief. Binnen de infectieziekten zijn de voorbeelden beperkt waarin de kloof overbrugt wordt tussen correlatief en causaal verband om zodoende de relevantie van het microbiom aan te tonen.⁹ Dit proefschrift werkt toe naar causatie: eerst door een correlatie tussen RVV en de samenstelling van het microbiom aan te tonen en door vervolgens met verschillende experimentele modellen te toetsen of er een causaal verband bestaat tussen de samenstelling van het microbiom en RVV-immunogeniciteit.

CORRELATIES TUSSEN DE SAMENSTELLING VAN HET MICROBIOOM EN RVV-IMMUNOGENICITEIT

In het eerste deel van het proefschrift wordt een beperkte hypothese behandeld, namelijk dat de samenstelling van het intestinaal microbiom significant verschilt tussen kinderen die wel en geen immunorespons hebben na RVV-toediening. De hoogste RV-sterfte en de laagste RVV-werking zijn te vinden in Afrika ten zuiden van de Sahara en in Azië. Daarom werd deze hypothese getest in 2 parallele studies: 1 in een sloppenwijk in Karachi, Pakistan, en 1 in een landelijk gebied in Navrongo in Noord-Ghana.^{10,11}

De studie in Pakistan was beperkt in het aantal deelnemers, omdat slechts 10 van de 66 kinderen (15%) een immunorespons kregen op het RVV. Niettemin waren hogere aantallen proteobacteriën (Proteobacteria, een specifieke stam bacteriën) te vinden bij kinderen met een RVV-immunorespons.¹⁰ Vervolgens werd een parallele case-controlstudie in Ghana verricht, die met 39 gekoppelde kinderen (78 in totaal) groter van omvang was. De kinderen waren 1 op 1 gematched qua leeftijd, vaccindosis, RV-seizoen, vaginale bevalling of keizersnee, locatie van bevalling, geslacht, etniciteit, gewicht, en lengte. In Ghana werden de verschillen in samenstelling van het microbiom voornamelijk veroorzaakt door een grotere hoeveelheid van de bacteriestam Bacteroidetes bij kinderen zonder RVV-immunorespons en een toegenomen hoeveelheid van bacteriën gerelateerd aan *Streptococcus bovis* bij kinderen met een goede RVV-immunorespons. Deze associaties werden bevestigd door een vergelijking met 154 Nederlandse zuigelingen. De samenstelling van hun intestinale microbiom was over het algemeen meer gelijk aan de Ghanese kinderen met een immunorespons dan de Ghanese kinderen zonder immunorespons.¹¹ Uit deze 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, maar parallele studies met gesynchroniseerde methodologie blijkt dat er, hoewel geografisch specifiek, correlaties bestaan tussen de samenstelling van het microbiom en RVV-respons.

The role of the intestinal microbiome in rotavirus vaccine immunogenicity An exploration from correlation to causation



Vanessa C Harris

VAN CORRELATIE NAAR CAUSAAL VERBAND

Statistisch significante correlaties zijn onvoldoende bewijs dat er een causaal verband is tussen de samenstelling van het intestinaal microbiom en RVV-immunogeniciteit. Het tweede deel van het proefschrift beschrijft 2 strategieën om de aanwezigheid van een causaal verband tussen de samenstelling van het intestinaal microbiom en RVV-immunogeniciteit te toetsen: een RV-muismodel en een onderzoek onder vrijwilligers.¹²

MUISMODEL

In een nieuw muismodel werden genetisch identieke muizen van 3 leveranciers (Charles River [CR], Taconic [Tac] en Envigo [Env]) geïnfecteerd (niet gevaccineerd) met RV. De samenstelling van het microbiom verschilde significant per leverancier, vooral tussen CR-muizen versus Tac- en Env-muizen. In vergelijking met muizen van Tac en Env hadden muizen afkomstig van CR zowel een vertraagde en significant hogere uitscheiding van RV in hun ontlasting, als een toegenomen immunorespons op RV.¹³ De resultaten bieden een experimenteel platform en tonen aan dat er een relatie bestaat tussen RV-immunogeniciteit en de samenstelling van het microbiom, zelfs bij genetisch identieke muizen.

VRIJWILLIGERSONDERZOEK

Een gerandomiseerde, niet-blinde, klinische studie werd verricht onder volwassen Nederlandse vrijwilligers.¹⁴ De studie

ging uit van de volgende veronderstelling: als het intestinaal microbiom in verband staat met RVV-immunogeniciteit, dan zou een verandering in de samenstelling van het intestinaal microbiom ook de RVV-immunogeniciteit moeten beïnvloeden. Het is bekend dat vancomycine zowel het aantal Bacteroidetes-bacteriën kan verlagen (immunogeen fenotype gezien in Ghana) als het aantal proteobacteriën kan verhogen (geconstateerd in Pakistan).¹⁵ Vrijwilligers werden daarom gerandomiseerd in 3 groepen: (1) de positieve controlegroep, die 7 dagen een combinatie van vancomycine, ciprofloxacine en metronidazol kreeg toegediend, (2) de negatieve controlegroep, die geen antibiotica kreeg toegediend en (3) de interventiegroep, die 7 dagen vancomycine oraal kreeg toegediend. Vervolgens werden alle groepen gevaccineerd met RVV.

De primaire uitkomst van de studie was dat er 1 maand na vaccinatie geen verschillen waren in RVV-immunorespons. De secundaire uitkomst was echter dat zowel de RV-uitscheiding in de ontlasting als 'boosting' van de RVV-immunorespons na 7 dagen hoger waren in de interventiegroep. Vrijwilligers met een 'boosting' immunorespons hadden een hogere mate van RV-uitscheiding dan vrijwilligers zonder 'boosting'. Effectievere virusreproductie en -uitscheiding leiden vermoedelijk tot hogere 'boosting'. Analyse van het microbiom toonde aan dat beide antibioticabehandelingen zorgden voor afname van Bacteroidetes-bacteriën, terwijl alleen vancomycine zorgde voor een toename van de aanwezigheid van proteobacteriën. Aldus toonde deze studie aan dat een gerichte wijziging van de samenstelling van het intestinaal microbiom bij volwassenen de RVV-immunorespons kan verbeteren. Ook suggereert deze studie dat een verandering in de samenstelling van het microbiom ook in ontwikkelingslanden het effect van vaccinatie kan verbeteren.

CONCLUSIE

RVV is minder effectief in ontwikkelingslanden waar RV-infectie vaker fataal is. Een van de factoren die voor deze verlaagde effectiviteit zorgen, is de samenstelling van het intestinaal microbiom. Vastgesteld is dat er in ontwikkelingslanden geospecifieke, maar niettemin significante correlaties zijn tussen de samenstelling van het intestinaal microbiom en RVV-immunogeniciteit. Een nieuw muismodel kan een platform bieden om interacties tussen het intestinaal microbiom en RVV-immunogeniciteit te onderzoeken. Ten slotte leidt een gerichte wijziging van de samenstelling van het intestinaal microbiom bij volwassen vrijwilligers tot een verbetering van de RVV-immunogeniciteit. Deze bevindingen kunnen worden gebruikt als basis voor het beter begrijpen van mechanismen tussen kind, vaccin, en intestinaal microbiom. Meerdere mechanismen kunnen deze interacties mogelijk

verklaren: ofwel een directe interactie tussen specifieke bacteriën of hun celcomponenten en het RVV, ofwel een indirecte interactie waarbij specifieke bacteriën gastheerimmunitet differentieel beïnvloeden en daarbij de immuniteit voor het rotavirusvaccin veranderen. Uit de resultaten komt uiteindelijk de verwachting voort dat het intestinaal microbiom gebruikt kan worden om de bescherming door RVV onder zuigelingen in ontwikkelingslanden te vergroten en daarmee wereldwijd de ziektelast van RV drastisch te verkleinen.

REFERENTIES

1. Walker CL, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;381:1405-16.
2. Platts-Mills JA, Juma J, Kabir F, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. *Lancet* 2016;388:1291-301.
3. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination: a systematic review of the first decade of global post-licensure data, 2006–2016. *Clin Infect Dis* 2017;65:840-50.
4. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-7.
5. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016;352:539-44.
6. Pfeiffer JK, Virgin HW. Viral immunity. Transkingdom control of viral infection and immunity in the mammalian intestine. *Science* 2016;351:doi: 10.1126/science.aad5872.
7. Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody response to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014;41:478-92.
8. Lynn DJ, Pulendran B. The potential of the microbiota to influence vaccine responses. *J Leukocyte Biol* 2018;103:225-31.
9. Harris VC, Haak BW, Boele van Hensbroek M, et al. The intestinal microbiome in infectious diseases: the clinical relevance of a rapidly emerging field. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx144.
10. Harris V, Ali A, Fuentes S, et al. Rotavirus vaccine response correlates with the infant gut microbiota composition in Pakistan. *Gut Microbes* 2017;11:3:1-9.
11. Harris VC, Armah G, Fuentes S, et al. Significant correlation between the infant gut microbiome and rotavirus vaccine response in rural Ghana. *J Infect Dis* 2017;215:34-41.
12. Harris VC. The significance of the intestinal microbiome for vaccinology: from correlations to therapeutic applications. *Drugs* 2018;78:1063-72.
13. Harris VC, et al. Manuscr. Prep.
14. Harris VC, Haak BW, Handley SA, et al. Effect of antibiotic-mediated microbiome modulation on rotavirus vaccine immunogenicity: a human, randomized-control proof-of-concept trial. *Cell Host Microbe* 2018;24:197-207.
15. Isaac S, Scher JU, Djukovic A, et al. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:128-36.

ONTVANGEN 4 JULI 2018, GEACCEPTEERD 23 JULI 2018.