

3. Whitford HW and Jones LP. *Corynebacterium equi* infection in the goat. S West Vet 1974; 27: 261-2.
4. Weingarten JS, Huang DY, and Jackman JD Jr. *Rhodococcus equi* pneumonia. An unusual early manifestation of the acquired immuno deficiency syndrome (AIDS). Chest 1988; 94: 195-6.
5. Non-pulmonary *Rhodococcus equi* infections in patients with acquired immuno deficiency syndrome (AIDS). J Clin Pathol 1987; 40: 556-8.

Aanvaard op 29 augustus 1989.

VETERINAIR JOURNAAL

Ontwikkeling van een vaccin tegen AIDS: enkele lichtpunten

De laatste tijd zijn er in de pers tegenstrijdige berichten verschenen over de mogelijkheid om een vaccin te ontwikkelen tegen het humane immunodeficiëntie virus (HIV), het virus dat AIDS bij de mens veroorzaakt.

Dit werd enerzijds ingegeven door vele negatieve resultaten die in de afgelopen jaren werden verkregen bij vaccinatie-experimenten in proefdieren en anderzijds door een aantal hoopgevende resultaten die eveneens werden behaald.

Na de identificatie van HIV als de verwekker van AIDS, werd door velen verwacht dat binnen enkele jaren een vaccin tegen deze ziekte ter beschikking zou komen. Hiermee zou dan wellicht het hele probleem onder controle kunnen worden gebracht. Op dit moment staan ons echter nog uitsluitend epidemiologische maatregelen ter beschikking.

Dat er nog steeds geen preventief vaccin tegen HIV is ontwikkeld, hangt nauw samen met een aantal specifieke problemen die zich bij dit virus voordoen. Allereerst behoort HIV tot de familie der Retroviridae (subfamilie Lentivirinae), waarvan de leden beschikken over het enzym reverse transcriptase, waardoor ze in staat zijn om een DNA kopie van hun RNA genoom te incorporeren in het genoom van geïnfecteerde gastheercellen.

Op deze wijze kan de infectie bij een individu bestaan, zonder dat intact virus of antigenen hiervan in de gastheer tot expressie komen. Dit brengt met zich mee, dat de infectie lange tijd latent aanwezig kan zijn, zonder dat het immuunsysteem er adequaat op kan reageren. Bovendien kan het virus zich van cel naar cel verspreiden, zonder dat het buiten de cel vrijkomt.

Een ander probleem is dat de infectie veelal plaatsvindt door transmissie van geïnfecteerde cellen — via bloed of sperma — waarbij ook geen 'vrij' virus betrokken hoeft te zijn. Sinds kort is bekend geworden dat vooral het glycoproteïne (gp160) van HIV, waartegen virusneutraliserende antistoffen gericht zijn, zeer sterk aan variatie onderhevig is. Hierdoor ontstaan varianten van het virus, die zelfs binnen één geïnfecteerd individu kunnen optreden. Deze kunnen ontsnappen aan reeds opgewekte virusneutraliserende antistoffen. Wanneer het virus de mens heeft geïnfecteerd, vermeerderd het zich vooral in de CD4-positieve T-helper lymfocyten, die als centrale dirigent van de specifieke afweer fungeren. Mede hierdoor treedt de kenmerkende immuunsuppressieve werking van deze infectie zo sterk op de voorgrond. Wellicht het grootste probleem is, dat thans onbekend is welke mechanismen bij de mens kunnen leiden tot bescherming tegen deze infectie. Niet alleen de werking van antilichamen maar ook die van verschillende populaties van T-lymfocyten worden in dit licht uitgebreid bestudeerd. Eén van de moeilijkheden hierbij is dat het onderzoek zich noodgedwongen richt op de immunologische respons van individuen die met het virus geïnfecteerd zijn en uiteindelijk niet beschermd blijken te zijn.

De verschillende benaderingswijzen die worden gevolgd om te komen tot een 'AIDS vaccin' omvatten feitelijk nog steeds alle klassieke en moderne methoden van vaccinontwikkeling die ons op dit moment ter beschikking staan. Het gebruik van levende geattenuerde, en waarschijnlijk ook van geïnactiveerde 'heel virus' vaccins kan bij gezonde niet-geïnfecteerde mensen worden uitgesloten, vanwege de gevaren die hieraan bij retrovirussen verbonden zijn. Daarom lijkt het gebruik van nucleïnezuurvrije 'subunit' vaccins, die alleen onderdelen van het virus bevatten die bescherming induceren, het meest voor de hand te liggen. Met behulp van 'klassieke' virusproductietechnie-

nieken of recombinant DNA technologie is het mogelijk om deze onderdelen op grote schaal te maken. Hiertoe dienen ze echter eerst geïdentificeerd te worden, hetgeen op zich al uitgebreid immunologisch en moleculair-biologisch onderzoek noodzakelijk heeft gemaakt. Ook kunnen bepaalde onderdelen direct als synthetische peptiden worden vervaardigd. Eén van de problemen die zich voordoen bij het gebruik van deze 'subunits' is dat ze in monomere vorm aangeboden veelal slecht of geheel niet immunogeen zijn. Nieuwe methoden van adjuvering, waartoe nieuwe adjuvantia zoals MDP, maar ook multimere presentatievormen zoals immuunstimulerende complexen (iscoms) worden gebruikt, lijken bij de oplossing van dit probleem behulpzaam te kunnen zijn. Tenslotte wordt ook een geheel nieuwe benaderingswijze beproefd, waarbij elementen van het immuunsysteem zelf kunnen fungeren als 'internal images' van externe antigenen.

Zoals blijkt uit de huidige evaluatie van alle methoden genoemd in dit overzicht, is de uiteindelijke oplossing voor de ontwikkeling van een AIDS vaccin nog niet gevonden. Alhoewel vele experimenten met kandidaatvaccins in de chimpansee — praktisch het enige proefdier dat ons op dit moment ter beschikking staat voor beschermingsexperimenten met HIV — tot nu toe negatief zijn verlopen, zijn er toch een aantal duidelijke vorderingen gemaakt. Door ons werd aangetoond dat in katten met glycoproteïne bevattende iscoms bescherming kon worden opgewekt tegen infectie met FeLV, een niet direct aan HIV verwant retrovirus dat bij de kat wel een AIDS-achtig ziektebeeld kan veroorzaken. Gebruikmakend van dezelfde technologie, die oorspronkelijk door prof. B. Morein (Uppsala, Zweden) werd ontwikkeld, toonden medewerkers van het National Cancer Institute in de Verenigde Staten (dr. S. Pyle en collega's) aan, dat in apen hoge virusneutraliserende antistoftiters konden worden opgewekt tegen verschillende stammen van HIV. Door andere groepen in de Verenigde Staten (onder andere dr. R. Desrosiers en collega's) werd aangetoond dat met een geïnactiveerd vaccin een zekere mate van bescherming in rhesusapen kon worden verkregen tegen infectie met SIV (simian immunodeficiency virus), dat nauw verwant is aan HIV en ook AIDS bij apen kan veroorzaken. Alhoewel deze bescherming slechts een aantal van de geïnfecteerde dieren betrof, gaf het toch aan dat bescherming in principe mogelijk is. In recente

experimenten onder leiding van dr. M. Girard van het Pasteur Instituut te Parijs, werd een tweetal chimpansees ingespoten met onderdelen van het gp160 van HIV. Bij latere infectie met de homologe HIV-stammen leken de dieren tenminste een aantal maanden beschermd te zijn. Alhoewel al deze experimenten herhaling en bevestiging behoeven door andere onderzoeksgroepen, lijken de resultaten toch aan te geven dat de inductie van bescherming tegen HIV-infectie in principe niet onmogelijk moet worden geacht. Of het onderzoek dat op dit moment wordt uitgevoerd ook praktisch tot een werkzaam en op grote schaal bruikbaar vaccin voor de mens zal leiden, is nog niet te voorspellen. Dat een dergelijk vaccin zeker nog een aantal jaren op zich zal laten wachten staat echter vast.

A. D. M. E. Osterhaus¹

¹ Dr. A. D. M. E. Osterhaus, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

REFERATEN

Hond

Colorectale carcinomen bij honden

Edgar M. Church, Cheryl J. Mehlhaff, Amiya K. Patnaik. Colorectal adenocarcinoma in dogs: 78 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: no. 6.

Een retrospectieve studie van een relatief grote serie van colorectale carcinomen leverde interessante gegevens op.

De belangrijkste klinische symptomen bij de 78 honden waren: tenesmus en bloederige ontlasting.

Carcinomen van het rectum bleken frequenter voor te komen dan die in het colon. Proctoscopie en colonoscopie waren belangrijk voor het vaststellen van de uitbreiding van de tumor(en).

De gemiddelde overleving zonder behandeling (alleen biopsie) was 15 maanden. Ruime lokale resectie of cryochirurgie gaven een betere prognose (24 en 22 maanden). Bij cryochirurgie werden vaak complicaties waargenomen (prolaps, strictuur, etc.)

De slechtste prognose hadden honden met annulair groeiende tumoren (1,6 mnd.); dieren met een polypeuse tumor daarentegen leefden veel langer (32 mnd.). De meeste honden werden afgemaakt wegens de lokale tumor.

W. Misdorp