

Genotoxisch effect mRNA-vaccin ‘zeer onwaarschijnlijk’

 ntvg.nl/artikelen/nieuws/genotoxisch-effect-mrna-vaccin-zeer-onwaarschijnlijk/volledig

In een preprint-artikel suggereren onderzoekers dat fragmenten van SARS-CoV-2 in menselijk DNA kunnen terechtkomen. Klopt dat? En hoe zit dat met het mRNA-vaccin? Een rondvraag leert dat virologen de integratie van SARS-CoV-2 in het menselijk genoom zeer onwaarschijnlijk vinden. Ze achten de kans dat dit klinisch relevant is, extreem klein.

Op 13 december 2020 publiceerde preprint-site *bioRxiv* een onderzoek waarin getest werd of het RNA van het SARS-CoV-2-virus in het DNA van de cel geïntegreerd kan worden. De onderzoekers voegden in het laboratorium het gen voor reverse transcriptase (RT) – een enzym dat RNA in DNA omzet – toe aan menselijke cellen. Vervolgens infecteerden ze deze gemanipuleerde cellen met SARS-CoV-2. De onderzoekers zagen dat stukjes RNA in DNA omgezet werden en stellen dat deze geïntegreerd raakten in de chromosomen van de cel.

Deze resultaten leiden tot verontruste reacties op de sociale media. Sommigen trekken de resultaten door naar het mRNA-vaccin en maken zich zorgen om mogelijke ‘genotoxische effecten’ van het vaccin.

Veel wetenschappers zijn echter kritisch op de methodologie van dit onderzoek, dat nog niet gepubliceerd en dus ook nog niet peer-reviewed is. In *Science* reageren verschillende vooraanstaande Amerikaanse virologen terughoudend. Een belangrijke vraag is of dit fenomeen ook in het menselijk lichaam kan plaatsvinden en niet alleen onder geoptimaliseerde omstandigheden in een laboratoriumschaaltje.

Viroloog Rik de Swart (Erasmus MC) legt desgevraagd uit dat onze cellen onder normale omstandigheden geen RT bevatten en dat de replicatie van het coronavirus bovendien plaatsvindt in het cytoplasma van de cel. Dus als er al RT aanwezig was om het RNA om te zetten in DNA, moet dat DNA ook nog van het cytoplasma naar de celkern getransporteerd worden. In de celkern is bovendien nog een ‘integrase-enzym’ (INT) nodig om het DNA in het menselijke genoom te integreren, en ook dat enzym is normaal gesproken niet in menselijke cellen aanwezig. Integratie van SARS-CoV-2 in het menselijk genoom vindt De Swart al met al zeer onwaarschijnlijk en de kans dat dit klinisch relevant is extreem klein. ‘Mocht deze conclusie niet correct zijn, dan zou integratie veel vaker en voor veel meer RNA-virussen gezien moeten zijn, want iedere virusinfectie leidt tot productie van mRNA in het cytoplasma van de geïnfecteerde cel.’

In een Instagrampost legt ook Diederik Gommers ter geruststelling uit dat RT niet in onze menselijke cellen aanwezig is. Daarop reageerden critici dat dit onjuist is en dat dit enzym wel degelijk in onze cellen aanwezig is. Zij doelen op genetische elementen (retrotransposons, waaronder LINE-1) die zouden kunnen coderen voor zowel RT als INT. Met behulp van deze enzymen zou elk virus-RNA, dus ook dat van een RNA-vaccin,

‘in het erfgoed van de mens kunnen integreren’. Als die integratie op een ongelukkige plek in het genoom plaatsvindt, zou dat op de lange termijn tot een grote verscheidenheid aan genetische afwijkingen kunnen leiden.

De auteurs van het preprint artikel suggereren dat een SARS-CoV-2-infectie LINE-1 zou kunnen activeren, en daarmee RT en INT, maar De Swart ziet daar in het onderzoek geen bewijs voor. Moleculair viroloog Marjolein Kikkert (LUMC) vult aan: ‘Die LINE-1-elementen worden sowieso heel zelden actief, dus de kans op aanwezigheid van actief RT is heel erg klein. Bovendien zien de onderzoekers alleen fragmenten van SARS-CoV-2 integreren. Zelfs al zouden er fragmenten van SARS-CoV-2 in het DNA terechtkomen, dan kunnen die fragmenten geen actieve virale activiteit genereren, omdat daarvoor het hele virale genoom in het DNA geïntegreerd zou moeten worden.’ De auteurs van het preprint-artikel benadrukken zelf ook dat hun resultaat niet impliceert dat SARS-CoV-2 zich permanent in het DNA vestigt en virusdeeltjes uitscheidt, zoals HIV bijvoorbeeld doet. Het mRNA-vaccin zou wat dat betreft ook geen risico vormen, omdat het daarin gebruikte mRNA alleen codeert voor het spike-eiwit van het coronavirus.

De omstreden *in vitro* bevindingen van het preprint-artikel moeten nog door reviewers beoordeeld worden, en zullen vervolgens gereproduceerd moeten worden in andere laboratoria. Daarna moet nog worden aangetoond dat het fenomeen van fragmentopname van SARS-CoV-2-RNA in menselijk DNA ook bij natuurlijke infecties kan plaatsvinden en welke gevolgen dat zou kunnen hebben. Wetenschappelijk gezien is er in ieder geval geen reden om met de mRNA-vaccinaties te wachten tot eventuele DNA-integraties met genotoxische effecten uitgesloten zijn in proefdieronderzoek. Volgens de virologen weegt het zeer geringe theoretische risico niet op tegen de voordelen die het vaccineren met het mRNA-vaccin nu op grote schaal kan bieden.