

Antigen aflevering door nano- en micropartikels aan dendritische cellen in het kader van hiv 1-immunotherapie

Particulate antigen delivery to dendritic cells in the context of HIV-1 immunotherapy

W. De Haes

Samenvatting

Op 21 september 2012 promoveerde dr. W. De Haes aan de Universiteit van Antwerpen, op het proefschrift getiteld 'Particulate antigen delivery to dendritic cells in the context of HIV-1 immunotherapy'. Het onderzoek is verricht op het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Antwerpen onder begeleiding van prof. dr. G. Vanham en co-promoter prof. dr. S.C. De Smedt. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen beschreven.

(*Tijdschr Infect* 2012;8:65-66)

Aids wordt veroorzaakt door het hiv-virus en heeft zich ontwikkeld tot één van de voornaamste doodsoorzaken wereldwijd. Momenteel is HAART (highly active antiretroviral therapy) de enige therapie die beschikbaar is om de virusinfectie onder controle te houden. Dit houdt in dat levenslange inname van dergelijke medicatie essentieel is opdat er zich geen drug-resistente virussen kunnen ontwikkelen. Daarnaast is de behandeling zeer duur en kan het toxische neveneffecten veroorzaken. Hierdoor worden immunotherapeutische vaccinstrategieën ontwikkeld om het immuunsysteem van geïnfecteerde individuen te verbeteren met als doel de virusproductie te controleren en uiteindelijk het virus te elimineren.

De meeste immunotherapieën zijn gebaseerd op het (in het laboratorium) opladen van dendritische cellen (DCs) met antigenen (=virus informatie) zoals geïn-

activeerd virus, recombinante virale proteïnen, peptiden, DNA en mRNA.¹ Deze DCs zijn patiënt-specifiek en worden dus ook als een persoonlijk vaccin toegediend aan de respectievelijke hiv-patiënten. Een dozijn aan klinische studies werd de laatste decennia uitgevoerd op basis van vele hiv-geïnfecteerde personen. De studies tonen aan dat na vaccinatie de specifieke CD4⁺ en CD8⁺ T-cellen in aantal toenemen en dat ze ook in vitro een hoge specificiteit hebben tegen de antigenen die voor vaccinatie gebruikt werden. Slechts bij een aantal gevaccineerde personen werd ook een daling van de virale lading waargenomen. Deze patiënt-specifieke vaccinstrategie heeft veel potentieel, ondanks enkele grote nadelen: het is arbeidsintensief, tijdrovend en niet toegankelijk voor alle hiv-geïnfecteerde personen (alleen westerlingen).

In dit proefschrift werd een alternatieve manier voor-

Auteur: mw. dr. ir. W. De Haes, project ingenieur, Chemisch laboratorium, Pfizer (Puurs), Molenstraat 42, 2640 Mortsel, België, tel.nr.: +32 494 87 58 55, e-mailadres: wdehaes@itg.be.

Belangenconflict: geen. Financiële ondersteuning: het onderzoek is verricht met ondersteuning van een IWT-beurs.

Ontvangen 11 november 2012, geaccepteerd 30 januari 2013.

gesteld, die ervoor zorgt dat antigenen worden ingepakt in nano- of micropartikels. De nano- of micropartikels zouden dan als vaccin (niet patiënt-specifiek) direct in het lichaam kunnen worden toegediend waar dendritische cellen de partikels kunnen opnemen. We onderzochten twee soorten partikels.

Allereerst werden polyelektrolyet microcapsules (micropartikels) getest voor het afleveren van het p24-proteïne van hiv-1 aan DCs van hiv⁺-bloeddonoren. Verder werden er co-culturen gemaakt van deze DCs met T-cellen van eenzelfde donor. We konden aantonen dat DCs, geladen met p24-micropartikels, hogere hiv⁺-specifieke T-celresponsen induceerden dan DCs, geladen met “naakt” p24. Ook in geïmmuniseerde muizen werden significant hogere antilichaam- en T-celresponsen tegen p24 opgewekt na vaccinatie met p24-micropartikels.² Dit betekent dat het verpakken van p24-proteïne door het gebruik van micropartikels een verbeterde immuunrespons kan opwekken.

In een tweede luik van dit onderzoek werden kationische lipiden (lipofectamine) uitgetest voor het verpakken van boodschapper RNA (mRNA), coderend voor Gag-proteïne van hiv-1. Ook hiervoor werden in het laboratorium DCs van hiv⁺-bloeddonoren samengebracht met deze nanopartikels, die we verder lipoplexen (=lipofectamine+mRNA) noemen. Nadat het mRNA in de DCs vrijkomt kan het vertaald worden naar proteïne. In ongeveer de helft van de DCs kon het Gag-proteïne gedetecteerd worden. DCs, behandeld met lipoplexen, die in co-cultuur gebracht werden

met T-cellen van eenzelfde donor, induceerden een tienvoudige expansie van Gag-specifieke T-celresponsen. De lipoplexen werden verder in muizen geëvalueerd. Na twee vaccinaties werden Gag-specifieke immuunresponsen gedetecteerd en hebben we eveneens aangetoond dat de lipoplexen geen pro-inflammatoire cytokinen opwekten na vaccinatie.^{3,4}

We hebben kunnen vaststellen dat het gebruik van nano- en micropartikels om antigenen af te leveren aan dendritische cellen, een veelzijdig, goedkoop en mogelijk ook veilig alternatief is voor de ontwikkeling van een effectieve hiv-immunotherapie. Verder onderzoek is echter noodzakelijk om de ideale partikel-antigen combinatie en de werkzaamheid van kandidaat partikels verder in vivo te evalueren in meer geavanceerde diermodellen, zoals in apen.

Referenties

1. De Haes W, Pollard C, Vanham G, et al. “Wrapped Up” Vaccines in the Context of HIV-1 Immunotherapy” in: Metodiev K (eds). *Immunodeficiency*. 2012. Intech: Rijeka (Croatia). Chapter 2: 27-76. <http://www.intechopen.com/articles/show/title/wrapped-up-vaccines-in-the-context-of-hiv-1-immunotherapy>.
2. De Haes W, De Koker S, Pollard, C, et al. Polyelectrolyte capsules containing HIV-1 p24 and poly I:C modulate dendritic cells to stimulate HIV-1-specific immune responses. *Mol Ther* 2010;18(7):1408-16.
3. De Haes W, Rejman J, Pollard C, et al. Lipoplexes carrying mRNA encoding Gag protein modulate dendritic cells to stimulate HIV-specific immune responses. *Nanomedicine (Lond.)* 2013;8(1):77-87.
4. De Haes W, Van Mol G, Merlin C, et al. Internalization of mRNA-lipoplexes by dendritic cells. *Mol Pharm* 2012;9(10):2942-9.