

Lipiden-nanodeeltje formulering strategieën voor peptide-gebaseerde kankervaccins

Samenvatting

Dit proefschrift bevordert het gebied van kankerimmunotherapie door de ontwikkeling van innovatieve kankervaccinplatforms met behulp van lipiden-nanodeeltjes (LNP's) en krachtige adjuvanten om de immunogeniciteit en therapeutische werkzaamheid te verbeteren. Het begint met een uitgebreide bespreking van vaccintechnologieën die zijn ontwikkeld in reactie op de COVID-19-pandemie, waarbij zowel traditionele als geavanceerde platforms worden belicht, met bijzondere aandacht voor de rol van LNP's bij de levering van mRNA en de opname van immuunadjuvanten. Vervolgens introduceert het onderzoek een nieuwe reeks ioniseerbare biscarbamaatlipiden (IBL's) voor gebruik in LNP-formuleringen, waarbij S-Ac7-DOG wordt geïdentificeerd als een veelbelovende kandidaat vanwege zijn superieure mRNA-expressie. Er wordt een methode gepresenteerd voor het formuleren van peptideantigenen en een TLR7/8-agonist in LNP's, waarbij wordt aangetoond dat het systeem in staat is om een robuuste CD8+ T-celrespons op te wekken en bescherming te bieden tegen tumoren. Het proefschrift verkent verder het gebruik van verschillende TLR-agonisten in LNP-formuleringen, waarbij wordt vastgesteld dat deze formuleringen, met name LNP(poly(I:C)), effectiever zijn in het stimuleren van immuunreacties dan oplosbare vormen. Bovendien wordt een nieuwe technologie ontwikkeld voor de universele inkapseling van peptiden in nanodeeltjes, wat de antigeenspecifieke CD8+ T-celrespons aanzienlijk verbetert bij het gezamenlijk afleveren van peptideantigenen met TLR-agonisten. Ten slotte wordt het werk geplaatst in de bredere internationale inspanning om gepersonaliseerde neoantigeenvaccins te bevorderen, die een grotere tumorspecificiteit en verminderde off-targeteffecten beloven, waarbij hun potentieel wordt benadrukt om sterke T-celreacties tegen kanker op te wekken..