



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Targeting and exploiting cytomegalovirus for vaccine development

Panagioti, E.

### Citation

Panagioti, E. (2017, December 5). *Targeting and exploiting cytomegalovirus for vaccine development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/59474>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/59474>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:  
<http://hdl.handle.net/1887/59474>

**Author:** Panagioti, E.

**Title:** Targeting and exploiting cytomegalovirus for vaccine development

**Issue Date:** 2017-12-05

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

De ontwikkeling van nieuwe vaccinatiestrategieën tegen humaan cytomegalovirus (CMV) is een belangrijke onderzoeksprioriteit. Een mogelijke efficiënte vaccinatiestrategie tegen CMV infectie vormen vaccins gebaseerd op synthetische lange peptiden (SLP). Echter, tot op heden ontbreekt een gedetailleerd en systematisch onderzoek naar het gebruik van SLP vaccins als potentieel veelbelovend therapie tegen CMV. In dit proefschrift worden een reeks experimentele studies beschreven waarin de werkzaamheid van SLP vaccins tegen muizen CMV (MCMV)-infecties zijn geëvalueerd. SLP vaccins, alleen of in combinatie met stimulatie van het TNFR superfamilie lid OX40, werden getest op profylactische en therapeutische werkzaamheid in diverse muismodellen van MCMV infectie. De door de MCMV studies verkregen kennis leidde tot een studie om immunogene aminozuur sequenties binnen het CMV IE2 eiwit te identificeren als eerste opstap naar een mogelijk SLP vaccin voor CMV.

In het eerste onderzoek (**hoofdstuk 2**) werd de preventieve werkzaamheid van SLP vaccins, bestaande uit een aantal MHC klasse I-bindende MCMV peptiden, tegen een lytische MCMV infectie getest. Hieruit bleek dat vaccinatie met een combinatie van SLP's de sterkste werking had. Dit suggereert dat de breedte van de vaccin geïnduceerde CD8<sup>+</sup> T-cel reactie belangrijk is voor preventieve vaccinatie tegen MCMV. Daarnaast bleek dat de sterkte van de vaccin-geïnduceerde T-cel reactie afhankelijk was van het aantal circulerende naïeve CD8<sup>+</sup> voorloper T-cellen.

In het tweede onderzoek (**hoofdstuk 3**) werd getracht de werkzaamheid van het eerder genoemde SLP-vaccin te verhogen door het vaccin uit te breiden met SLP's, bestaande uit MHC klasse II-bindende MCMV peptiden, waardoor ook CD4<sup>+</sup> T-helpercellen worden geactiveerd. Daarnaast werd er ook een antistof tegen OX40 geïnjecteerd waardoor de T-cellen extra gestimuleerd werden. Uit deze studie kwam naar voren dat OX40 stimulatie tijdens booster SLP vaccinatie de vaccin-specifieke CD4<sup>+</sup> T-cel en CD8<sup>+</sup> T-cel reactiviteit sterk verbeterd. Tevens bleek dat de beste bescherming tegen MCMV infectie werd verkregen wanneer de muizen werden gevaccineerd met een combinatie van MHC klasse I en MHC klasse II-bindende SLP's en OX40 stimulatie tijdens de booster vaccinatie.

Op basis van deze veelbelovende bevindingen werd ook de therapeutische werkzaamheid van deze vaccinatiestrategie getest (**bijlage hoofdstuk 3**). De aanwezige T-cel response tegen MCMV werd niet verbeterd door het vaccin en er werd ook geen therapeutisch effect waargenomen. Dus een eventuele therapeutische toepassing van dit vaccin bij een CMV infectie wordt niet door de resultaten ondersteund.

In **hoofdstuk 4** werd een eerste stap gedaan om dit onderzoek te vertalen naar de mens door binnen het IE2 eiwit van humaan CMV te zoeken naar aminozuur sequenties die door de T-cellen van verschillende CMV-geïnfecteerde personen herkend

werden. Het IE2 eiwit werd vooral door CD4<sup>+</sup> T-helper cellen herkend en in mindere mate door CD8<sup>+</sup> T-cellen. Uiteindelijk werden er vijf immunogene SLP's geïdentificeerd die herkend werden door zogenoemde polyfunctionele type 1 T-helpercellen. Deze SLP's zouden de basis kunnen vormen voor een potentieel vaccin tegen CMV.

Aangezien CMV een uniek vermogen heeft om dezelfde gastheer opnieuw te infecteren en een tweede cyclus van afweerreacties te initiëren, werd een studie uitgevoerd waarin de beschermende en therapeutische werkzaamheid van MCMV-gebaseerde virale vector vaccins tegen humaan papillomavirus (HPV) veroorzaakte tumoren werd geëvalueerd (**hoofdstuk 5**). Alle MCMV-vector gebaseerde vaccins vertoonden langdurige profylactische werkzaamheid. De therapeutische werkzaamheid van een MCMV-gebaseerd virale vector vaccin was afhankelijk van het niveau van de al bestaande immuniteit tegen MCMV. Naarmate de bestaande immuniteit sterker was nam de therapeutische werking af.

In **hoofdstuk 6** worden de empirische bevindingen uit de voorgaande 4 hoofdstukken aangevuld met een uitgebreide bespreking van de literatuur op het gebied van profylactische T-cel activerende vaccins. Het schetst de belangrijkste factoren die van invloed zijn op de kwaliteit van de CD4<sup>+</sup> en CD8<sup>+</sup> T-cel reacties. Tegelijkertijd wordt de complexiteit van de verschillende mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van krachtige T-cel reacties besproken.

**Hoofdstuk 7** geeft een inzicht in hoe de studies in dit proefschrift bijdraagt aan de huidige kennis binnen dit onderzoeksgebied en beschrijft de sterktes en zwaktes van de gebruikte methodes en bevindingen. Tevens wordt er een evenwichtige beschouwing gegeven over de mogelijke directe en indirecte klinische implicaties bij het ontwerpen van effectieve profylactische T-cel gebaseerde vaccins en prioriteert het ideeën voor toekomstige studies.