Universiteit Leiden
The Netherlands

Cancer vaccine strategies to improve immunotherapy: many roads lead to Rome

Tondini, E.

Citation
Tondini, E. (2021, October 21). *Cancer vaccine strategies to improve immunotherapy: many roads lead to Rome*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3217801

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/3217801

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

RIASSUNTO IN ITALIANO

Il sistema immunitario si è evoluto per sorvegliare il nostro corpo, attivandosi per rimuovere qualsiasi cosa rappresenti una minaccia alla nostra salute come patogeni, che causano infezioni o malattie, o cellule tumorali. La risposta immunitaria è orchestrata da una sofisticata rete di molecole e cellule del sistema immunitario che interagiscono tra loro.

Una sequenza controllata e finemente regolata di eventi dà il via alla risposta immunitaria. Innanzitutto, l'attivazione del sistema immunitario richiede l'integrazione di segnali distinti per poter stimolare efficacemente le cellule effettrici. Successivamente alla risposta immunitaria, la cui durata può variare da pochi giorni a diverse settimane, svariati meccanismi vengono attivati per sopprimere le cellule del sistema immunitario. Questa inibizione è essenziale poiché l'attivazione eccessiva o prolungata del sistema immunitario può portare a conseguenze patologiche.

Le ultime ricerche hanno portato alla luce che le cellule tumorali sono in grado di adottare le medesime strategie del sistema immunitario per evadere i meccanismi che il corpo utilizza per riconoscerle e ucciderle. Infatti, il sistema immunitario possiede, tra le altre cose, l'abilità intrinseca di riconoscere ed attaccare le cellule tumorali, ma la maggior parte delle cellule cancerose evolve in modo da sopprimere questi attacchi e potersi espandere.

L'immunoterapia del cancro è un ramo nascente della ricerca biomedica, il cui obiettivo è quello di potenziare l'immunità antitumorale e di sovvertire la soppressione del sistema immunitario esercitata dalle cellule cancerose. Questa ricerca ha portato allo sviluppo di terapie che sono già diventate parte dei trattamenti standard per alcuni tipi di cancro (come gli inibitori dei checkpoint immunitari), ma molte altre potenziali terapie sono in fase di ricerca, quali i vaccini terapeutici discussi in questa tesi.

Lo scopo dei vaccini terapeutici è quello di stimolare una risposta immunitaria contro specifiche proteine tumorali. Questa risposta viene mediata dai linfociti T, o cellule T, che possono essere istruiti a riconoscere ed attaccare le cellule tumorali in base alla proteina (anche detta antigene) contenuta nel vaccino. Questa terapia ha il potenziale di uccidere specificamente le cellule cancerogene lasciando illese le cellule sane. Ad oggi, l'utilizzo dei vaccini terapeutici è limitato dalla mancanza di efficacia terapeutica. Ciò può essere attribuito alla mancanza di una formulazione ottimale del vaccino o alla soppressione del sistema immunitario esercitata dal tumore.

In questa tesi sono stati esplorati diversi approcci a livello preclinico per aumentare l'efficacia dei vaccini contro il cancro, modificando la loro formulazione e somministrazione. Nei **capitoli 2** e **3** viene presentato un nuovo vaccino

coniugato, dalla sua progettazione e sintesi, alla valutazione in vitro ed in vivo. Viene dimostrato come il legame covalente tra l'antigene e il potente adiuvante CRX-527 potenzi il vaccino rispetto alla classica somministrazione di antigene misto ad adiuvante. Questo si traduce in una maggiore protezione indotta dal vaccino contro un aggressivo modello sperimentale di melanoma nei topi. Lo stesso concetto è stato applicato ad un vaccino adiuvato dall'idrossiadenina. Questo adiuvante è meno potente rispetto a CRX-527 ma ha il vantaggio di indurre specifiche funzioni antitumorali nelle cellule T indotte dal vaccino. L'adiuvante è stato coniugato all'antigene e ad una seconda molecola per esplorare l'effetto di una doppia coniugazione sul vaccino. Nel **capitolo 4**, l'idrossiadenina è stata coniugata all'antigene assieme al mannosio-6-fosfato. L'aggiunta del mannosio altera il traffico intracellulare dell'antigene, risultando in una minore attivazione delle cellule T da parte delle cellule dendritiche. Questo dimostra come la formulazione possa influenzare sia positivamente che negativamente l'efficacia di un dato vaccino. Nel **capitolo 5** viene studiata la formulazione dell'antigene coniugato all'idrossiadenina e all'adiuvante Pam, quest'ultimo già in fase di sperimentazione clinica per il trattamento di tumori legati al papilloma virus. Questo capitolo riporta la sintesi e validazione di questo nuovo vaccino coniugato, aprendo la strada per ulteriori studi preclinici per valutarne l'efficacia antitumorale.

L'incapsulazione dei vaccini all'interno di nano-particelle è un'altra strategia sotto studio per migliorare l'efficacia dei vaccini. Nel **capitolo 6**, nano-gel di destrano vengono testati come potenziali trasportatori dell'antigene contenuto nel vaccino. L'antigene è stato covalentemente legato ai nano-gel per protezione e per evitarne la dispersione e degradazione prematura dopo l'iniezione, prima di poter raggiungere le cellule del sistema immunitario. Ciò risulta in una maggiore induzione di cellule T nei topi vaccinati, aventi un maggiore profilo poli-funzionale. Questo risultato supporta l'ipotesi che i nano-gel rappresentino un veicolo potenzialmente interessante per la somministrazione di vaccini terapeutici.

Il rapido sviluppo di tecnologie per il sequenziamento degli ultimi decenni ha permesso di identificare potenziali antigeni tumorali alla risoluzione di un singolo individuo dalle cellule tumorali raccolte dal paziente stesso. I vaccini personalizzati sono la nuova frontiera dei vaccini per il cancro, e questo concetto è stato esplorato nei topi nel **capitolo 7**, dove viene presentato il design di un nuovo vaccino a DNA. I vaccini a DNA rappresentano una piattaforma flessibile, economica e di facile produzione adatta a soddisfare i requisiti dei vaccini personalizzati. Inoltre, questo capitolo mostra come immunoterapie diverse come i vaccini per il cancro e gli inibitori dei checkpoint immunitari possano collaborare e potenziare il controllo delle cellule tumorali da parte del sistema immunitario.