



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Towards the development of synthetic vaccines against tuberculosis

Marino, L.

Citation

Marino, L. (2022, June 7). *Towards the development of synthetic vaccines against tuberculosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3307434>

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/1887/3307434>

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

Nederlandse Samenvatting

Het onderzoek in dit proefschrift beschrijft het ontwerp en de synthese van natuurlijke verbindingen als onderdeel voor een toekomstig tuberculose (TB) vaccin. De natuurlijke verbindingen hierin beschreven bestaan uit peptides, glycolipide antigenen en glycolipidische pathogen associated molecular patterns (PAMPs). Evaluatie van de gesynthetiseerde verbindingen in combinatie met voorlopige *in vivo* immunisatiestudies, lieten de potentie zien van synthetische conjugaten als “single molecule” vaccins tegen TB. Verder onderzoek is nodig om de werkzaamheid van deze potentiële vaccins te verifiëren.

Hoofdstuk 1 bevat een overzicht van de interacties tussen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) en het menselijk immunsysteem. Verder wordt hier dieper ingegaan op huidige vaccin strategieën en vaccins die op dit moment klinische proeven ondergaan. Tot slot wordt de gedachte achter het ontwerp van de verbindingen, die in dit proefschrift beschreven worden uitgelegd.

Hoofdstuk 2 beschrijft het ontwerp en de synthese van gestabiliseerd mannose fosfomycoketide (MPM), een stof die de menselijke T-cel reactie tegen de natuurlijke Mtb glycolipiden stimuleert. Drie gestabiliseerde MPM analogen zijn gesynthetiseerd en getest op hun antigeniciteit and kruisreactiviteit met natuurlijk MPM. Deze testen gaven belangrijke inzichten wat betreft MPM presentatie door het CD1c eiwit.

Het eerste biologisch actieve conjugaat vaccin dat bestaat uit een peptide covalent gebonden aan een synthetisch analoog van een Mtb glycolipide (trehalose dimycolate, TDM) staat beschreven in **Hoofdstuk 3**. De synthese van vier verschillende op TDM geïnspireerde glycolipides wordt hier beschreven samen met de *in vitro* karakterisatie van de conjugaten hiervan. Data verkregen uit muisproeven wijst naar een sterkere humorale immuniteits reactie, als gevolg van deze conjugaten.

In **Hoofdstuk 4** wordt de activatie van TLR2 door verscheidene Upam peptide conjugaten verkend, voor de inductie van antimycobacteriële reacties. Drie conjugaten zijn gesynthetiseerd, waarvan biologische experimenten lieten zien dat ze activatie van menselijke dendritische cellen en macrofagen sterk opwekken *in vitro*. Verdere *in vitro* experimenten suggereerde dat antigeen presentatie aan T-cellen niet werd beïnvloed door de conjugatie aan een TLR ligand. Éen van deze conjugaten is gebruikt bij een immunisatie studie in muizen, waarbij voorlopige data leek te wijzen op zowel een humorale als een cellulaire reactie.

In **Hoofdstuk 5** wordt de de synthese van twee liganden beschreven, die in staat zijn te binden met Mincle en TLR2. Deze liganden zijn vervolgens *in vitro* onderzocht op functionele synergieën. Hieruit kwam naar voren dat bij bepaalde concentraties inderdaad een synergetisch effect kon worden bereikt. Dit effect leidde tot een toename van cytokine productie in menselijke dendritische cellen, die zijn afgeleid van monocyten. T-cel antigeen presentatie experimenten zijn uitgevoerd, die er op wezen dat co-stimulatie de presentatie niet verder zou verhogen.

Hoofdstuk 6 bevat een samenvatting van de behaalde resultaten, die in dit proefschrift beschreven staan, samen met een uiteenzetting van de volgende stappen die nodig zijn voor de toekomstige ontwikkeling, verfijning en implementatie voor synthetische Mtb vaccins.

