



Farvel til sprøjten

Madsen, Henriette Baun; Ifversen, Peter; Madsen, Flemming; Manniche, Søren; Nielsen, Hanne Mørck

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2007

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Madsen, H. B., Ifversen, P., Madsen, F., Manniche, S., & Nielsen, H. M. (2007). Farvel til sprøjten: udvikling af vaccineplaster med nanopartikler. *Lægemiddelforskning*, 12-13.

Farvel til sprøjten: Udvikling af vaccineplaster med nanopartikler



Vaccination er ofte forbundet med smerte og ubehag for patienten, fordi vaccinen skal injiceres. Hvis vaccinen i stedet kan indgives via et plaster på huden, vil smerten kunne undgås, og patienten kan selv foretage vaccinationen.

Af Henriette Baun Madsen, Peter Ifversen, Flemming Madsen, Søren Manniche og Hanne Mørck Nielsen

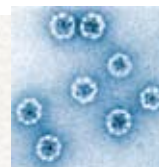
Vacciner anvendes i stort omfang til at inducere immunitet og på denne måde forebygge infektionssygdomme. Ved udvikling af vacciner satser man ofte på at benytte udvalgte komponenter, antigener, fra den sygdomsfremkaldende mikroorganisme. I nogle tilfælde er det dog nødvendigt at vaccinere med hele mikroorganismer.

Antigener er typisk peptider og proteiner, og de har den store fordel frem for inaktiverede eller svækkede mikroorganismer, at de ikke udgør nogen risiko for individer med et nedsat immunforsvar, fordi antigenerne kan fremstilles med en meget høj renhedsgrad. Men der er også en ulempe. Den høje renhedsgrad resulterer nemlig ofte i, at antigenerne i sig selv ikke evner at fremkalde et effektivt immunrespons. Derfor er det nødvendigt at tilsætte reagenser, som forstærker immunsystemets reaktion på det indgivne antigen. Reagenserne kaldes adjuvanter. Traditionelle adjuvanter er baseret på aluminium, men nyere og mere effektive adjuvanter er under udvikling.

Den mest benyttede måde at vaccinere på i dag er at injicere vaccinen enten under huden eller i musklerne. I begge tilfælde gennemhuller huden, hvilket medfører smerte og ubehag for patienten, og derfor er der i de senere år kom-

IMMUNSTIMULERENDE NANOPARTIKLER

De nanopartikler, som anvendes i vaccineplasterne, er principielt set modificerede immunstimulerende komplekser (ISCOMs), som er nogle af de mest interessante adjuvanter i moderne vaccineteknologi. ISCOMs er små selvorganiserende lipid nanopartikler med en kugleformet netværkslignende struktur. Nanopartiklerne har en diameter på ca. 40 nanometer og består af fosfolipider, kolesterol-derivater samt saponiner, der medvirker til at aktivere immunsystemet.



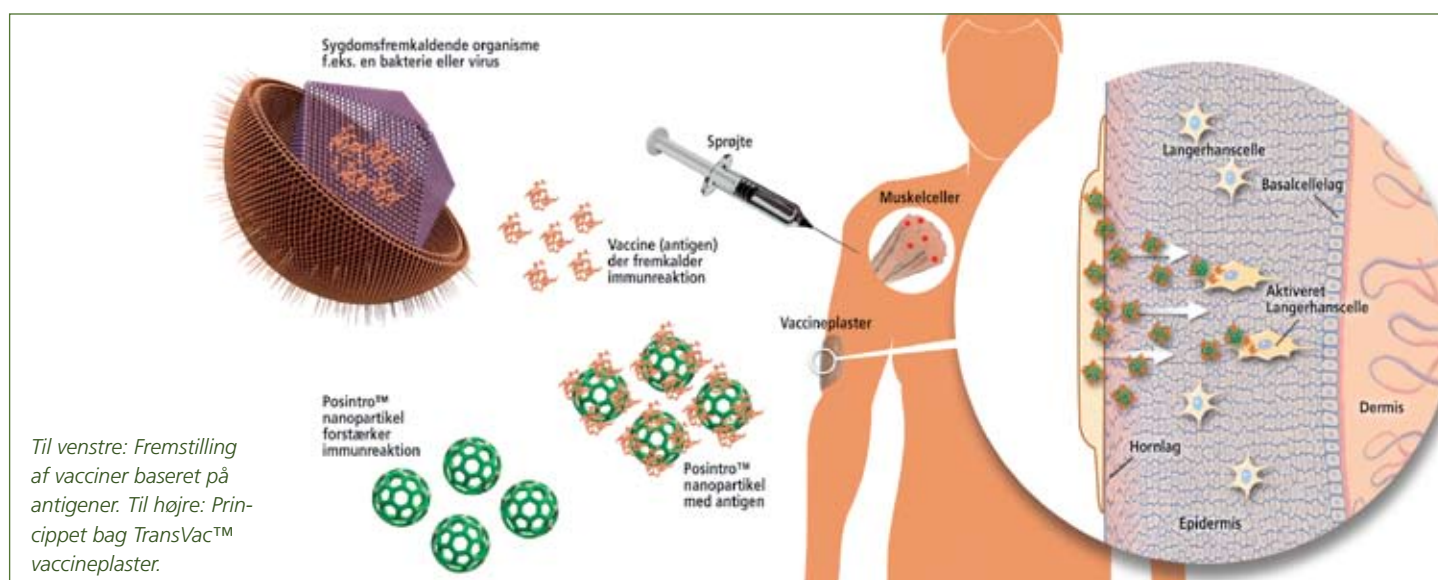
met fokus på alternative og smertefrie administrationsveje til vaccination. Dette kan opnås via lungerne, via næsen eller via huden.

Stivkrampe og leverbetændelse

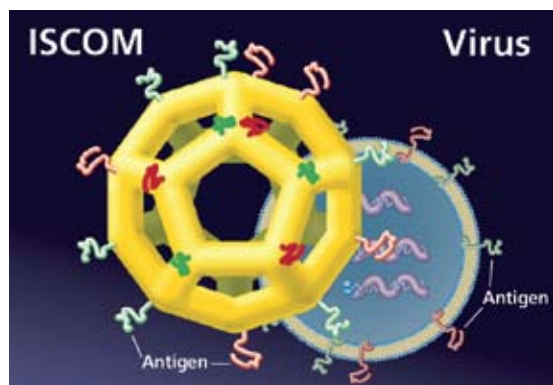
I et forskningsprojekt, som støttes af Højteknologifonden, udvikler FARMA sammen med Coloplast A/S og Nordic Vaccine A/S et nyt medicinsk vaccineplaster kaldet TransVac™, som vil gøre det muligt at vaccinere uden brug af sprøjter og kanyler.

Når plastret sættes på huden, skal det aktivere immunsystemet og resultere i vaccination mod en given sygdom. De første generationer af vaccineplasterne udvikles med antigenet mod henholdsvis stivkrampe og smitsom leverbetændelse. Antigenerne indbygges i Posintro™-nanopartikler, som medvirker til at stimulere immunsystemet.

Nanopartiklerne har i dyreforsøg vist sig i stand til at fremkalde et effektivt immunrespons mod flere forskellige antigener.



Til venstre: Fremstilling af vacciner baseret på antigener. Til højre: Princippet bag TransVac™ vaccineplaster.



Binding af antigener til nanopartikler.

Nanopartiklerne fungerer som adjuvanter. Vaccineplastret består desuden af en gel, som fugter huden og fungerer som reservoir for vaccinen. Nanopartiklerne hjælper med til, at antigenet trænger et stykke ind i huden og når frem til målcellerne, de Langerhanske celler. Dette nye drug delivery-system kan potentielt bruges til vaccination gennem huden med mange eksisterende antigener.

Hvorfor vaccinere gennem huden?

Den primære fordel ved at indføre vacciner via huden er, at de immunkompetente Langerhanske celler findes i epidermis, som ligger lige under det yderste hudlag, hornlaget. Cellerne er i stand til at genkende fremmede stoffer som fx antigener og optage dem. Derpå vandrer cellerne til lymfeknuderne, hvor de præsenterer antigenerne for T-celler, som sætter det ønskede immunrespons i gang. Når man vaccinerer gennem huden, skal antigenet altså ikke sendes ud på store omveje, men kan målrettes direkte mod de Langerhanske celler. En anden fordel ved at vaccinere gennem huden er, at risikoen for infektion af kontaminerende patogener nedsættes, hvilket er specielt vigtigt ved vaccinationsprogrammer i udviklingslandene.

Selv om antigenet ikke behøver at kunne trænge hele vejen gennem huden, er opgaven langt fra trivial. En af hudens vigtigste funktioner er nemlig at beskytte kroppen mod udefra kommende fremmede organismer, så vi undgår sygdom. Derfor besidder huden betydelige barriereegenskaber, og det er ikke umiddelbart muligt for store makromolekyler som peptider og proteiner at trænge gennem hornlaget. Af den grund er der brug for nye drug delivery-systemer, som kan øge optagelsen af antigenet ind i huden, og som samtidig er i stand til at aktivere immunforsvaret.

Vaccineplastret virker

Trods hudens barriereegenskaber har forsøg med vaccineplastrene i kaniner og mus vist gode effekter. Det er dog stadig uvist, *hvordan* vaccineplastre med immunstimulerende nanopartikler virker. For at opnå en optimal udnyttelse af plastrenes muligheder er det af stor vigtighed at øge forståelsen af virkningsmekanismen. FARMA fokuserer derfor på at undersøge mekanismen for optagelse af antigenet i huden samt mekanismen for aktiveringen af immuncellerne i huden og det efterfølgende immunrespons.

De første Safety-Tox-studier for TransVac™-konceptet er allerede foretaget, og flere vil blive udført i løbet af 2007. Kliniske fase I-studier bliver i øjeblikket planlagt og vaccineplastret forventes udviklet til et niveau, der medfører, at de første kliniske afprøvninger kan udføres i løbet af 2008.

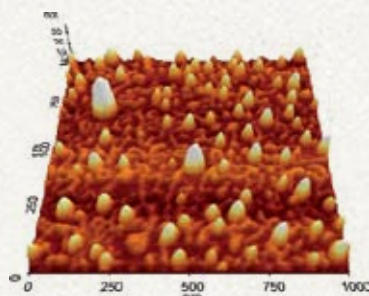
VIRKNINGSMEKANISMEN UNDERSØGES

Systematiske studier af virkningsmekanismen i vaccineplastret vil kunne give et samlet billede af, hvordan plastret er i stand til at øge indtrængningen af antigen ind i huden, så vaccinen når frem til de Langerhanske celler og aktiverer immunsystemet.

Forud for eksperimenterne er det nødvendigt med en grundig karakterisering af de anvendte nanopartikler for at afklare, hvordan deres egenskaber påvirker vaccineplastrets effekt. Nanopartiklerne karakteriseres med hensyn til deres struktur, udseende, størrelse og overfladeladning, hvilket kan have indflydelse på deres evne til at trænge ind i huden.

Kontakt med huden

Når vaccinen appliceres, kommer den først i kontakt med huden, og derfor er det relevant at undersøge, hvad der sker med nanopartiklerne i berøringsfladen. Kontakten mellem nanopartiklerne og en modeloverflade visualiseres med Atomic Force Microscopy (AFM). Visualiseringen viser, at nanopartiklerne flader delvist ud på overfladen, samt at enkelte delkomponenter lægger sig som et tæppe over hele overfladen. Det kan skyldes, at nanopartiklerne ændrer struktur eller går delvist i opløsning ved kontakt med en overflade, der kan sammenlignes med huden.



AFM billede af nanopartikler på en modeloverflade. Udarbejdet i samarbejde med Forskningscenter Risø.

Indtrængning i huden

Efter kontakten med hudoverfladen skal antigenet trænge ind i huden og nå frem til de Langerhanske celler under hornlaget. I øjeblikket opstilles forsøg, hvor diffusionsceller benyttes til kvantitativt at bestemme hvor meget antigen, der når frem til de Langerhanske celler.

Forsøgene udføres på menneskehud, som er blevet tilovers fra kirurgiske og kosmetiske operationer. Først adskilles de yderste lag, hornlaget og epidermis, fra den underliggende hud. Derpå bruges disse tynde hudstykker til forsøg, hvor antigenet appliceres på hudstykket, som er spændt ud i en diffusionscelle. I forsøgene måler vi, hvor meget antigen, der kommer over på den anden side i løbet af en given tid.

Visualisering af processen

For visuelt at kunne vurdere indtrængningen af antigen samt nanopartikler i huden benytter vi avancerede mikroskopiteknikker. Indledende forsøg har vist, at antigenet i sig selv ikke trænger ind i huden, men stadig ligger på overfladen efter 24 timer. Fremtidige forsøg vil vise, om binding af antigenet til nanopartiklerne reelt kan forårsage indtrængning i huden.



Cand.pharm. Henriette Baun Madsen er ph.d.-studerende ved Institut for Farmaci og Analytisk Kemi.



Ph.d. Hanne Mørck Nielsen er lektor ved Institut for Farmaci og Analytisk Kemi.

Ph.d. Peter Ifversen er Head of Cell Biology hos Coloplast AIS

Ph.d. Flemming Madsen er Head of Vaccines hos Coloplast AIS

Cand.pharm. Søren Manniche er Scientist hos Nordic Vaccine AIS