

Neuer Impfansatz schützt vor HPV-induziertem Hautkrebs

Aktivierung des Immunsystems hemmt Tumorbildung

Infektionen mit hoch-risiko humanen Papillomvirus (HPV)-Typen des Genus alpha (wie beispielsweise HPV16 oder HPV18) werden kurz nach Beginn der sexuellen Aktivität erworben und können Anogenitalkarzinome und Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches verursachen. Derzeit zugelassene HPV-Impfstoffe basieren auf dem HPV-L1-Hauptkapsidprotein, die sich zu virusähnlichen Partikeln (VLPs) zusammenlagern und typspezifisch neutralisierende Antikörper induzieren. Sie werden vor dem ersten Geschlechtsverkehr eingesetzt, um eine Infektion und damit die Entstehung von HPV-bedingten Läsionen in der Schleimhaut zu verhindern. Die Studie wurde von der [Deutschen Krebshilfe](#) mit insgesamt 441.000 Euro gefördert.

Univ.-Prof. Dr. Baki Akgül vom [Institut für Virologie der Uniklinik Köln](#) und der [Medizinischen Fakultät](#) hat nun erste präklinische Daten zu einer Impfstrategie gegen onkogene Papillomviren der Haut, den HPV-Typen des Genus beta (betaHPV) veröffentlicht. Die dazugehörige wissenschaftliche Arbeit ist vor Kurzem erschienen.

BetaHPV wiederum besiedeln die menschliche Haut schon in den ersten Wochen nach der Geburt und sind in der Allgemeinbevölkerung sehr weit verbreitet. In der Regel sind verschiedene betaHPV auf der Haut eines jeden Menschen nachweisbar, das heißt sie sind ubiquitär und Teil der normalen mikrobiologischen Flora. Die Vermehrung der Viren wird allerdings vom Immunsystem kontrolliert und gehemmt, sodass keine Erkrankung entsteht.

Bei immungeschwächten Patienten wie beispielsweise Organtransplantat-Empfängern oder HIV-Infizierten, kommt es jedoch zu einer gesteigerten Virusvermehrung in der Haut, wodurch viele betaHPV-assoziierte Erkrankungen wie Warzen und aktinische Keratosen als Hautkrebsvorstufen oder sogar Plattenepithelkarzinome (weißer Hautkrebs) entstehen. Als Folge erkranken diese Patienten sehr viel häufiger an weißem Hautkrebs als die gesunde Allgemeinbevölkerung. Die Korrelation von betaHPVs und Hautkrebs, veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Prof. Akgül bereits in ihren früheren Arbeiten.

Im Gegensatz zu den hoch-risiko alphaHPV-Typen, gibt es derzeit keine prophylaktischen Impfstoffe, die als Hautkrebsprophylaxe verabreicht werden können. Da HPVs in der Lage sind, ihre Erkennung durch Rezeptoren des angeborenen Immunsystems, die sogenannten Mustererkennungs-Rezeptoren (Pattern Recognition Receptors (PRR)) aktiv zu unterdrücken, können sie sich der angeborenen Immunantwort entziehen.

Aktuell sind 52 betaHPV-Typen bekannt, wobei keine Hochrisiko-Typen definiert sind, die alle potenziell an der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen auf der Haut beteiligt sind. Aufgrund der Vielzahl an Typen und der fehlenden Einstufung in hoch- bzw. niedrig-risiko Typen stellt sich die Frage, ob die Entwicklung von prophylaktischen pan-betaHPV-Impfstoffen auf der Basis von VLPs überhaupt eine praktikable Strategie darstellt.

Da die Proteinsequenzen der verschiedenen HPV-Typen sehr unterschiedlich sind, stellt ein universeller VLP-basierter Impfstoff, der alle HPV-Typen mit einem multivalenten L1-VLP-basierten Impfstoff abdeckt, eine technische Herausforderung dar. Um hier Abhilfe zu schaffen, verfolgt die

Arbeitsgruppe Virale Hautkarzinogenese von Prof. Akgül am Institut für Virologie der Uniklinik Köln zusammen mit Kollegen des [Instituts für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn](#) einen neuartigen Ansatz zur gezielten Immunaktivierung gegen betaHPV. „Unsere Arbeitshypothese war es, zu prüfen, ob die gezielte Re-Aktivierung der PRR in betaHPV-positiven Krebsvorstufen eine Selbstimmunisierung gegen beta-HPV bewirkt, ohne dass dabei die genauen persistierenden HPV-Typen auf der Haut des Patienten bekannt sein müssen“, so Prof. Akgül.

Die therapeutische Aktivierung der PRR durch spezifische Liganden in Gegenwart hoher Virusmengen könnte die physiologische Aktivierung des Immunsystems wiederherstellen, was zu einer endogenen Selbstimmunisierung und folglich zur Eradikation des Virus führen würde. Nun wurde die Wirksamkeit einer solchen Behandlung zur Verhinderung von betaHPV-induzierten Hauttumoren in einem Proof-of-Concept Ansatz im präklinischen HPV8-transgenen Mausmodell, das Hauttumore spontan, aber auch nach mechanischer Verwundung entwickelt, gezeigt. Durch die Behandlung mit poly(I:C), einer synthetischen doppelsträngigen RNA, die das angeborene Immunsystem aktiviert, konnte die Entstehung eines Hauttumors in allen behandelten Tieren vollständig verhindert werden. Darüber hinaus wurde in der mit poly(I:C) behandelten Haut von HPV8-transgenen Mäusen, nicht aber in unbehandelten Kontroll-Mäusen, eine erhöhte Anzahl an gesamten und aktivierten CD4- und CD8-T-Lymphozyten detektiert. Bei Versuchen, bei denen T-Zellen in poly(I:C)-behandelten Tieren entfernt wurden, konnte gezeigt werden, dass CD4-T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von Tumoren durch poly(I:C) spielen. Somit konnte poly(I:C) als ein vielversprechender Kandidat für eine Selbstimmunisierung zum Schutz vor betaHPV-induzierten Hauttumoren identifiziert werden. In weiteren Experimenten soll nun im Tiermodell geklärt werden, gegen welche betaHPV-Genomabschnitte beziehungsweise Proteine die Immunantwort gerichtet ist. Im Anschluss sollen diese wertvollen Erkenntnisse hinsichtlich der Anwendung von spezifischen Immunstimulatoren als zukünftige Impfstrategie in der Hautkrebs-Prophylaxe bei Hochrisiko-Patienten in klinischen Studien getestet werden.

Originalpublikation: Journal of Investigative Dermatology, doi.org/10.1016/j.jid.2022.12.007