

## Neuer Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs

**Ein neuer Impfstoff gegen krebserregende humane Papillomviren (HPV) soll vor allem in Ländern der Dritten Welt dazu beitragen, die Rate an HPV-Impfungen zu steigern. Am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) haben Wissenschaftler unter der Leitung von Martin Müller dazu ein völlig neues Impfkonzzept entwickelt. Die Vakzine ist kostengünstig und schützt vor fast allen krebserregenden HPV-Typen.**

Der durch bestimmte humane Papillomviren (Risiko-HPV) verursachte Gebärmutterhalskrebs ist weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung bei Frauen. Weit über 80 Prozent der Fälle werden in den Entwicklungsländern diagnostiziert, vor allem in Afrika und in Südamerika. Risiko-HPV werden beim Geschlechtsverkehr übertragen, die Infektionen sind sehr häufig. Man nimmt an, dass bis zu 80 Prozent der weiblichen Bevölkerung in ihrem Leben mit diesen Viren Kontakt haben. Neben dem Gebärmutterhalskrebs werden Infektionen mit Risiko-HPV auch mit Mund-Rachentumoren in Zusammenhang gebracht.

Die bisher verfügbaren Impfstoffe gegen die krebserregenden HPV sind zwar wirksam, aber mit Einschränkungen verbunden. Sie sind temperaturempfindlich und erfordern daher durchgehend gekühlte Transporte, was in manchen Ländern ein logistisches Problem darstellt. Ihre Produktion ist darüber hinaus aufwändig und teuer. Außerdem wirken sie nur gegen einige der krebserregenden HPV-Typen.

„Unser großes Ziel ist es, weltweit die Impfraten gegen HPV zu steigern, vor allem auch in Ländern, die nur über geringe Ressourcen verfügen“, sagt Martin Müller vom DKFZ. „Unser neuer, hitzestabiler Impfstoff, der günstig zu produzieren ist und vor fast allen krebserregenden HPV-Typen schützt, ist ein erster großer Schritt in diese Richtung.“

Impfstoffe, die vor HPV-Infektionen schützen, stimulieren das Immunsystem, schützende Antikörper zu produzieren. Die bereits verfügbaren Impfstoffe beruhen auf sogenannten virusähnlichen Partikeln. So bezeichnen Forscher leere Proteinhüllen des Virus, die kein Erbmateriale enthalten. Sie werden in Hefe oder Insektenzellen produziert. Geimpfte Personen entwickeln dann Antikörper, die verhindern, dass Viren die Zellen infizieren. Wie auch Grippeimpfstoffe und fast alle anderen prophylaktischen Vakzinen schützen die HPV-Impfstoffe nur dann, wenn sie vor der Infektion verabreicht werden.

Der in der Arbeitsgruppe von Martin Müller neu entwickelte HPV-Impfstoff beruht nicht auf virusähnlichen Partikeln, sondern auf kleinen Proteinschnipseln der Virushülle (HPV-Hüllproteinen). Auch bei dieser Impfung ist das Ziel, die Bildung schützender Antikörper auszulösen. Damit dies effizient geschieht, haben Müller und Kollegen die kleinen Fragmente der HPV-Hüllproteine, die sogenannten L2 Epitope (Molekülabschnitte der viralen Antigene), der acht HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 6, 51 und 59 in das thermostabile Gerüstprotein (Thioredoxin) eines hitzeliiebenden Bakteriums eingefügt. Das bakterielle Thioredoxin (Trx) trägt somit alle Epitope der acht HPV-Antigene (Kreuzneutralisationsepitope). Gegen jedes dieser Epitope können nun vom Immunsystem spezifische Antikörper gebildet werden, die an die Oberfläche der Viren binden und den Körper so vor HPV-Infektionen schützen.

Darüber hinaus ist der Arbeitsgruppe mittels eines neuen Verfahrens ein weiterer Fortschritt

gelungen: Durch Hinzufügen der sogenannten OVX313 Domäne (Proteindomäne: kleinste, stabil gefaltete Struktur von Aminosäuren innerhalb eines Proteins mit der Funktion, andere Moleküle zu binden) lagern sich jeweils sieben Txr-L2-Proteine zu Makromolekülen (Heptameren) des Impfpoteins zusammen. Hierdurch wird die Wirksamkeit des Impfstoffs deutlich gesteigert.

Die Produktion des Impfpoteins erfolgt in *Escherichia coli* (Darmbakterium). Während das Thioedoxin aus einem thermophilen Bakterium (*Pyrococcus furiosus*) stammt und sehr hitzestabil ist, hat *Escherichia coli* sein Temperaturoptimum bei 37°C und ist somit nicht hitzeresistent. „Deswegen können wir das Impfpotein sehr leicht bei hohen Temperaturen aufreinigen, alle anderen bakteriellen Proteine gehen dabei zu Grunde“, erläutert Müller die Vorzüge des Verfahrens. Neben dieser außerordentlichen Stabilität hat der Impfstoff einen weiteren Vorteil: Er schützt vor fast allen krebserregenden HPV sowie einer Reihe von sogenannten „low risk“-HPV.

Mit Hilfe der Förderung des Projekts durch die Wilhelm Sander-Stiftung konnte der Impfstoff verbessert und genauestens charakterisiert werden. Die präklinischen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Impfstoff vor fast 99 Prozent aller HPV-bedingten Fälle von Gebärmutterhalskrebs schützen kann. Darüber hinaus ist auch ein Schutz gegen andere HPV-Typen denkbar, die Hauterkrankungen sowie Krebs des Rachenraums und des Analbereichs verursachen.

Nachdem die nötigen Laboruntersuchungen dank der Unterstützung durch die Wilhelm Sander-Stiftung abgeschlossen werden konnten, wird das Projekt jetzt in die klinische Prüfungsphase eintreten. Martin Müller hat hierzu Fördermittel vom Bundesforschungsministerium und von der Helmholtz-Gemeinschaft erhalten. Zudem hat die Arbeitsgruppe bereits ein Patent auf den neuen Impfstoff angemeldet. Mit seinen vielen günstigen Eigenschaften soll dieser besonders in ärmeren Ländern dazu beitragen, die heute noch vollkommen unzureichenden HPV-Impfraten deutlich zu verbessern.

Ergänzungen zur Abbildung:

Kreuzneutralisationsepitope (Proteinschnipsel der Virushüllen) von acht Risiko-HPV werden in ein Gerüst aus thermostabilem bakteriellem Thioedoxin eingesetzt. Durch Hinzufügen der OVX313 Domäne lagern sich jeweils sieben Txr-L2-Proteine zu Heptameren des Impfpoteins zusammen. Hierdurch wird die Wirksamkeit des Impfstoffs deutlich gesteigert.

Wichtige Publikationen aus diesem Forschungsprojekt:

Pouyanfard, S., Spagnoli, G., Bulli, L., Balz, K., Yang, F., Odenwald, C., Seitz, H., Mariz, F., Bolchi, A., Ottonello, S., Müller, M. Minor capsid protein L2 polytope induces broad protection against oncogenic and mucosal human papillomaviruses. *J Virol.* 2018 Jan 30; 92(4). pii: e01930-17. doi: 10.1128/JVI.01930-17. Print 2018 Feb 15.

Spagnoli, G., Pouyanfard, S., Cavazzini, D., Canali, E., Maggi, S., Tommasino, M., Bolchi, A., Müller M., Ottonello, S. Broadly neutralizing antiviral responses induced by a single-molecule HPV vaccine based on thermostable thioedoxin-L2 multiepitope nanoparticles. *Sci Rep.* 2017 Dec 21;7(1):18000. doi: 10.1038/s41598-017-18177-1.

Spagnoli, G., Bolchi, A., Cavazzini, D., Pouyanfard, S., Müller, M., Ottonello, S. Secretory production of designed multipeptides displayed on a thermostable bacterial thioedoxin scaffold in *Pichia pastoris*. *Protein Expr Purif.* 2017 Jan;129:150-157. doi: 10.1016/j.pep.2016.04.012. Epub 2016 Apr 29.

Pouyanfard, S, Müller, M. Human papillomavirus first and second generation vaccines-current status and future directions. *Biol Chem.* 2017 Jul 26;398(8):871-889. doi: 10.1515/hsz-2017-0105.

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat dieses Forschungsprojekt mit rund 175.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 228 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Stiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Weitere Informationen:

<http://wilhelm-sander-stiftung.de>