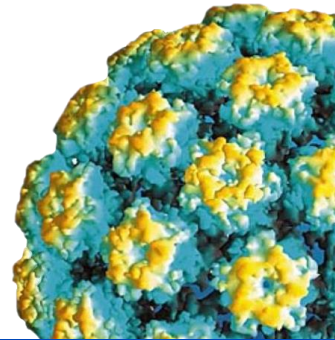


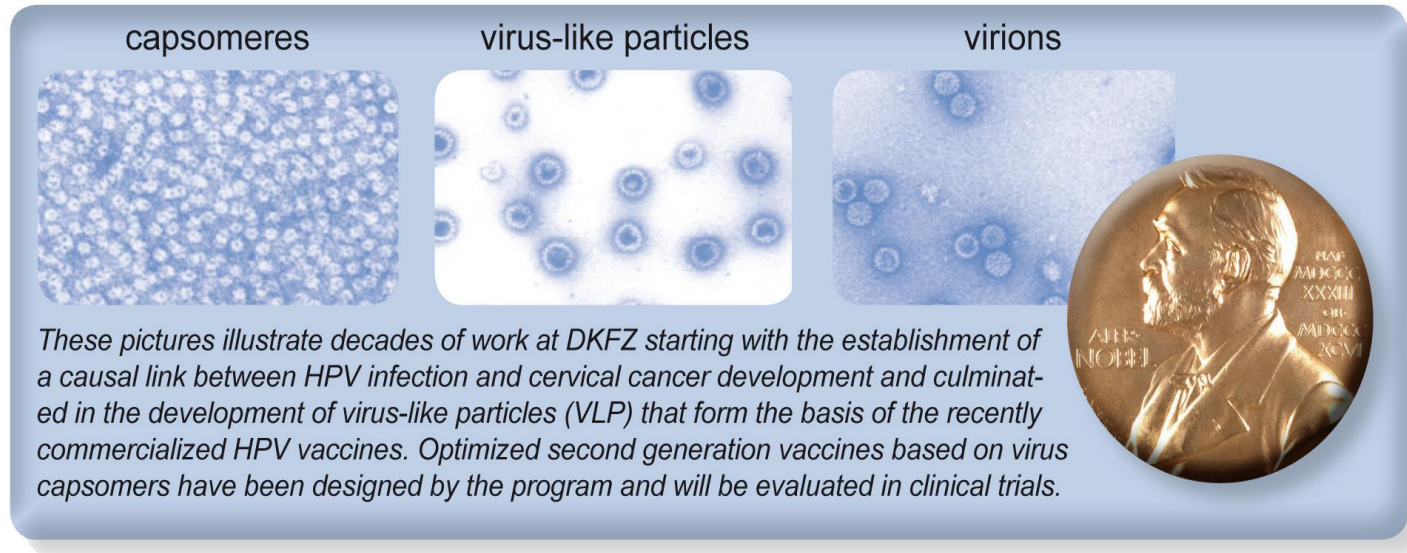
HPV-Schutzimpfung zur Krebsvorbeugung und Entwicklung therapeutischer HPV-Impfstoffe - Wo stehen wir?

PD Dr. Dr. Angelika Riemer
Abteilung für Immuntherapie und -prävention
Deutsches Krebsforschungszentrum



Die HPV-Schutzimpfung

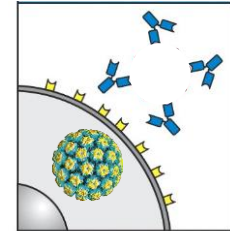
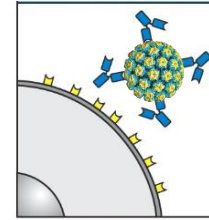
- besteht aus sogenannten “virus-like particles” (VLPs) – rekombinante leere Virushüllen



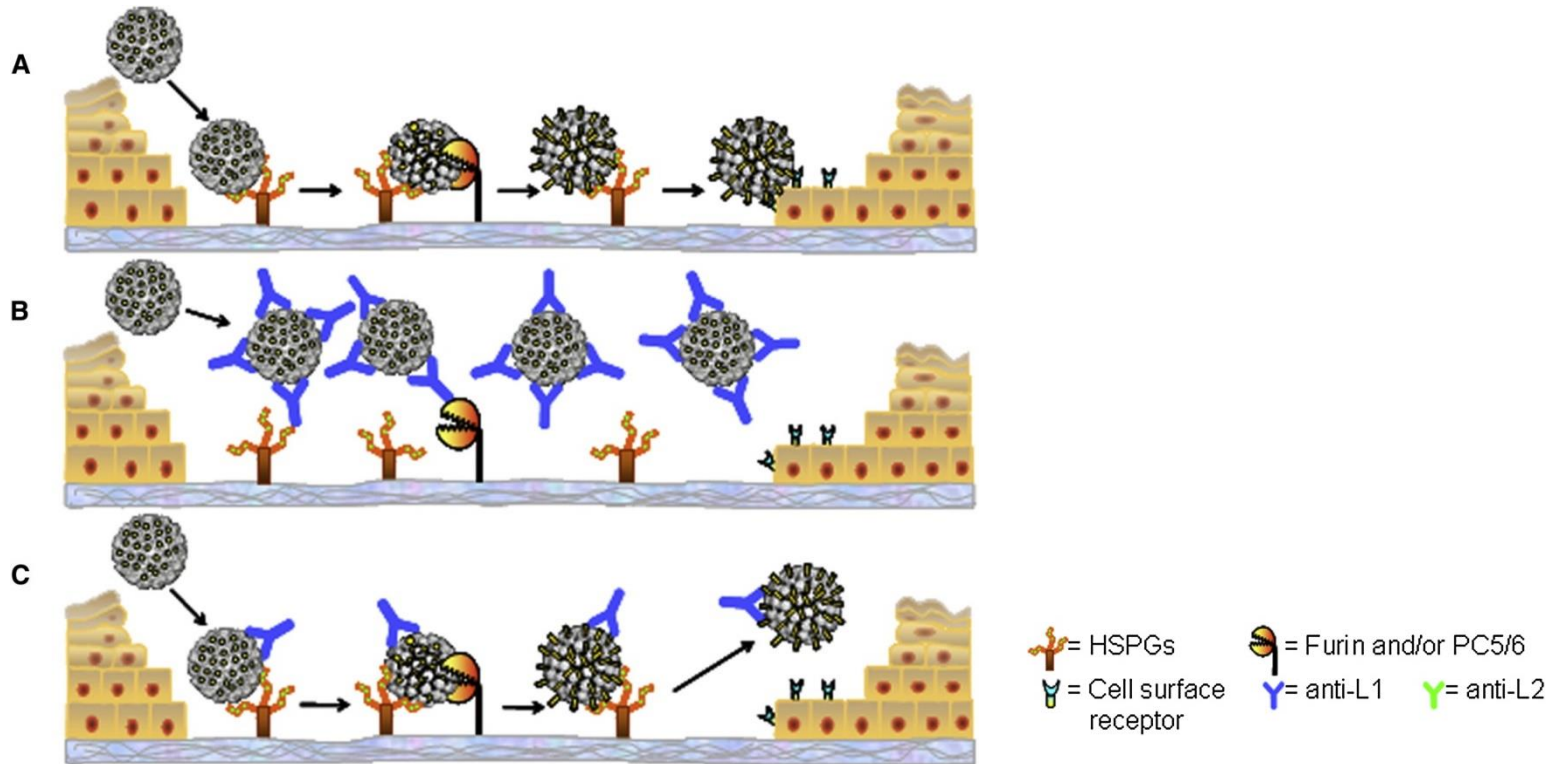
- VLPs sehen für das Immunsystem aus wie ganze Viren, sie sind aber ungefährlich
- Antikörper gegen das Virus-Hüllprotein L1 werden gebildet

Die HPV-Schutzimpfung

- induziert neutralisierende Antikörper, die das Virus blockieren, bevor es überhaupt eine Zelle infizieren kann
- ist wirkungslos bei Menschen, die das Virus schon in den Zellen tragen
- schützt vor den krebsauslösenden Typen HPV16 und HPV18, (ein Impfstoff auch vor HPV 31, 33, 45, 52 und 58), zwei Impfstoffe auch vor den Genitalwarzen-auslösenden Typen HPV6 und HPV11
- verhindert keine Infektion mit HPV-Typen, die nicht im Impfstoff enthalten sind



Die HPV-Schutzimpfung: Wirkungsweise



Schiller JT & Lowy DR, Nat Rev Microbiol 2012

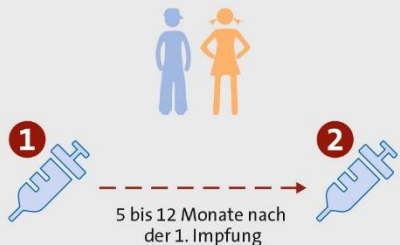
Die HPV-Schutzimpfung: Impfempfehlung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch Institut empfiehlt die HPV-Impfung für **Jungen und Mädchen**.

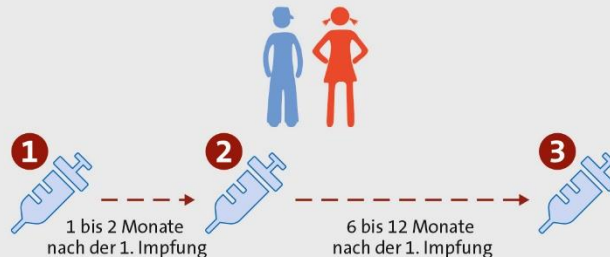
Die HPV-Impfung wird für **Kinder ab 9 Jahren** empfohlen.

Die Kosten für eine Impfung bis zum 18. Lebensjahr (Standardimpfung oder Nachholimpfung) wird von der Krankenversicherung übernommen.

Standardimpfung: 2-Dosen-Schema
9- bis 14-jährige Jungen und Mädchen



Nachholimpfung: 3-Dosen-Schema
15- bis 17-jährige Jungen und Mädchen



Auch **über 17-Jährige** können je nach individueller Lebensführung (z. B. Anzahl der Sexualpartner) von einer HPV-Impfung profitieren.

Die Impfung schützt vor einer Infektion mit den HPV-Typen, mit denen die betreffende Person bis zu diesem Zeitpunkt nicht infiziert ist.

Die Kostenübernahme der Impfung von über 17-Jährigen durch die Krankenversicherung muss vorab geklärt werden.

© DKFZ / Stabstelle Krebsprävention

Neue WHO-Empfehlung: 1 Impfdosis ist bis zum Alter von 20 Jahren ausreichend

Die HPV-Schutzimpfung: Fazit

- HPV-Impfungen sollten vor Eintritt in das sexuell aktive Alter verabreicht werden (kein therapeutischer Effekt)
- bieten Schutz auch bei sexuell bereits Aktiven –
vor weiteren Infektionen und vor anderen Typen
- Impfung von Jungen ist sinnvoll –
Stopp der Übertragung, individueller Schutz (penil, anal, HNO, genitale Warzen)
- gynäkologische Screening-Programme (Abstrich) müssen trotzdem weitergeführt werden

- eine der bis jetzt effizientesten und sichersten Impfungen

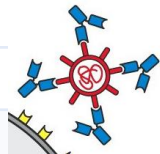
Therapeutische HPV-Impfung

Was sind “therapeutische Impfungen”?

- Impfungen gegen etwas, das bereits im Körper ist
 - Persistente Infektionen (z.B. Malaria, TB)
 - Krebs
 - Im Fall von HPV: beides
- Das Gegenteil von Schutzimpfungen
 - diese bieten Schutz vor einer möglichen Infektion (alle klassischen Impfungen)
- Schutzimpfung

Antikörper

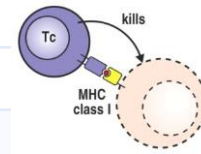
Sind in allen Körperflüssigkeiten präsent, binden Pathogene, bevor diese ihre Zielzellen infizieren können



Therapeutische Impfung

T-Zellen

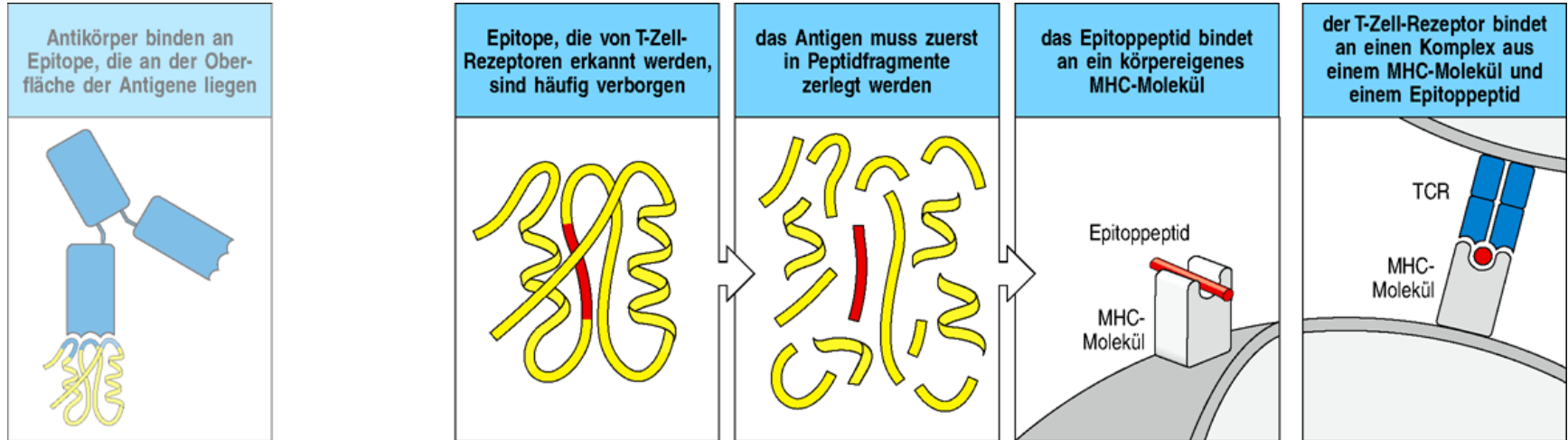
patrouillieren durch Gewebe, töten infizierte / transformierte Zellen



Kurze Begriffsklärung

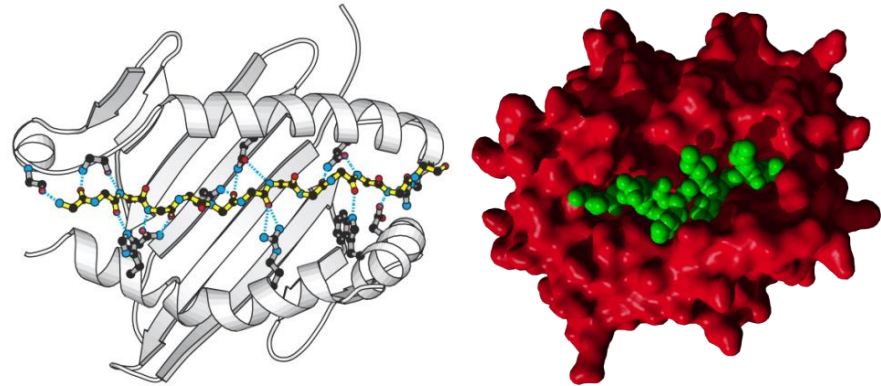
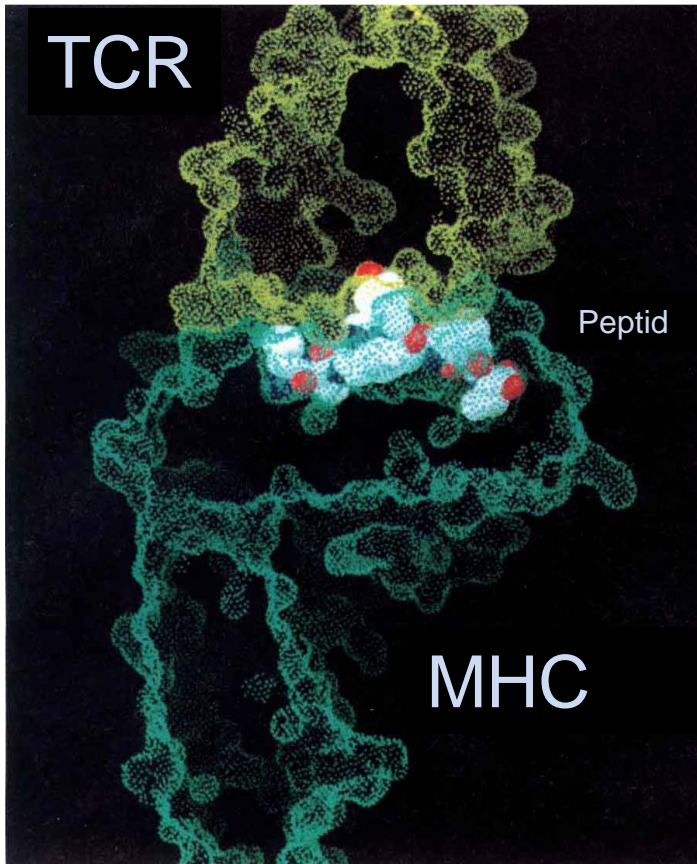
- Antigen: alles, was vom Immunsystem als fremd erkannt wird
- Epitop: der Teil eines Antigens, den ein Antikörper/eine T-Zelle erkennt
- MHC (major histocompatibility complex) / HLA (human leukocyte antigen): Epitop-Präsentier-Moleküle für T-Zellen

Antikörper vs. T-Zell-Induktion



- Antikörper erkennen Oberflächen-Epitope – man kann mit dem Antigen impfen, und die Geimpften entwickeln die entsprechenden Antikörper.
- T-Zellen erkennen nur Epitope, die ihnen per MHC präsentiert werden.

T-Zell-Rezeptor / MHC-Peptid – Interaktion



- Es gibt Tausende verschiedene MHC-Moleküle, und jeder Mensch hat ein anderes Set.
- An jedes MHC binden andere Peptide.
- Für therapeutische Impfungen müssen Peptide für die jeweiligen MHC-Moleküle des Patienten definiert werden.

Garboczi et al., Nature 1996

HLA-Supertypen

- Gruppen von HLA-Molekülen, die dieselben Peptide präsentieren können

Cumulative phenotype frequency of defined supertypes

Supertype	Alleles	Blacks (%)	Caucasians (%)	Hispanics (%)	N.A. Natives (%)	Asians (%)
A2	A*0201-7, A*6802	43.7	49.9	51.8	52.4	44.7
A3	A*0301, A*1101, A*3101, A*3301, A*6801, A*6601	35.4	46.9	41.5	40.7	47.9
B7	B*0702, B*3501, B*5101-02, B*5301, B*5401	45.9	42.2	40.5	52.0	31.3
B15	A*0101, B*1501_B62, B1502	13.06	37.80	16.75	27.26	21.04
A24	A*2402, B*3801	15.5	17.28	25.85	41.94	35.0
B44	B*4402, B*4403	10.4	27.7	17.15	14.4	10.1
B57	B5701-02, B5801, B*1503	19.2	10.3	5.9	5.8	16.5
ABX	A*2902, B*4002	7.4	11.3	19.1	16.3	16.3
B27	B*2701-06, B*2709, B*3909	2.3	4.8	5.1	16.9	4.7
BX	B*1509, B*1510, B*39011	3.1	0.7	4.2	7.8	4.1
AB	A*2902, B4002	7.4	0.11	0.19	0.16	0.07

N.A., North American.

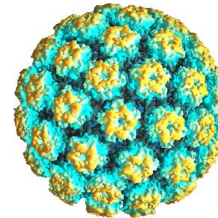
Reche PA & Reinherz EL, Methods Mol Biol 2007

→ Zusammen: >95% Abdeckung der Weltbevölkerung

Therapeutische Impfungen – warum überhaupt?

- Spezifisches Abtöten von infizierten Zellen/Tumorzellen durch das Immunsystem ist ein sehr attraktives Konzept (Spezifität und Gedächtnis)
- Es gibt sog. *cancer immunosurveillance* Phänomene
- Tumor-spezifische (und Tumor-assoziierte) Antigene sind entdeckt worden

→ Besonders interessant: **virale Antigene von HPV**



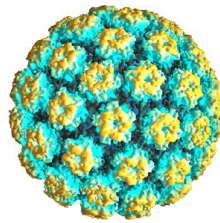
- Immunologisch “fremd” – kein Problem mit Toleranz
- Transformierte Zellen sind von 2 viralen Onkoproteinen (E6, E7) abhängig – keine *escape mutants*
- Lange bestehende Krebs-Vorstufen
- Elimination von HPV durch das Immunsystem ist möglich

Ein therapeutischer HPV Impfstoff – wozu?

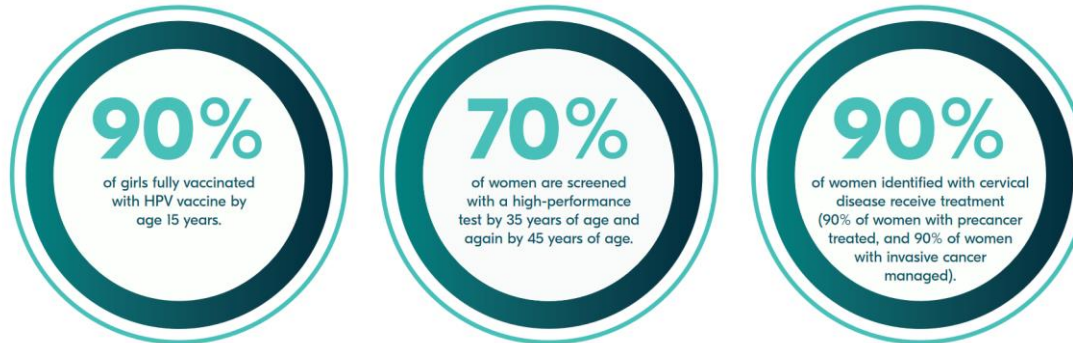
- bei diagnostizierter HPV-Infektion wird zuerst abgewartet
– sinnvoll, aber psychologisch sehr belastend
- falls es nicht zur Virus-Elimination kommt, ist die einzige Behandlungsmöglichkeit chirurgisch – je nach Lokalisation mit schwerwiegenden Folgen
- wenn sich schon ein Karzinom entwickelt hat, sind diese Tumoren schwer zu behandeln

⇒ **eine alternative Behandlungsstrategie, die das eigene Immunsystem nutzt, wäre optimal**

Bedarf für einen therapeutischen HPV-Impfstoff wurde erkannt



- WHO Roadmap zur Elimination des Zervixkarzinoms: bis 2030



→ Das 90%-Ziel für die Schutzimpfung wird nicht erreicht werden können (aktuell global: 13%)

Bruni L et al., Lancet Global Health 2022

→ Therapeutische Impfstoffe könnten die Lückenfüller sein, bis die Schutzimpfungsrate hoch genug ist

→ WHO entwickelt aktuell “preferred product characteristics” (PPCs) für ther. HPV-Impfstoffe

→ Vieles wurde schon versucht, war aber leider in klinischen Studien nicht erfolgreich

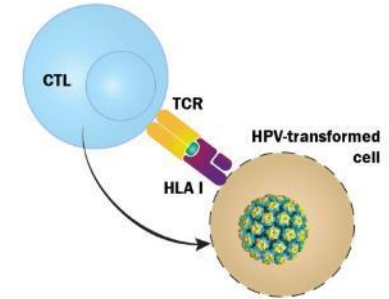
Design therapeutischer HPV-Impfstoffe: Problem-Analyse

Mögliche Gründe für fehlenden Translationserfolg	Unser Lösungsvorschlag
Falsche Ziel-Antigene (oder Auslösen von Immunantworten gegen die falschen Epitope)	Validieren der HPV-Epitope, die tatsächlich auf den Zielzellen präsentiert werden
Präklinische Testung in suboptimalen Tiermodellen	Entwicklung eines HPV-Tumormodells in einem MHC-humanisierten Mausstamm
Tumor-Lokalisation in Schleimhäuten	Entwicklung orthotoper Tumormodelle und Untersuchung von Impfstrategien, die T-Zell-Antworten in Schleimhäuten auslösen



Validierung der HPV-Epitop-Präsentation: Warum?

Um therapeutische HPV-Impfstoffe rational entwickeln zu können, ist es wichtig zu wissen, welche HPV-T-Zell-Epitope dem Immunsystem auf der Oberfläche der Zielzellen präsentiert werden

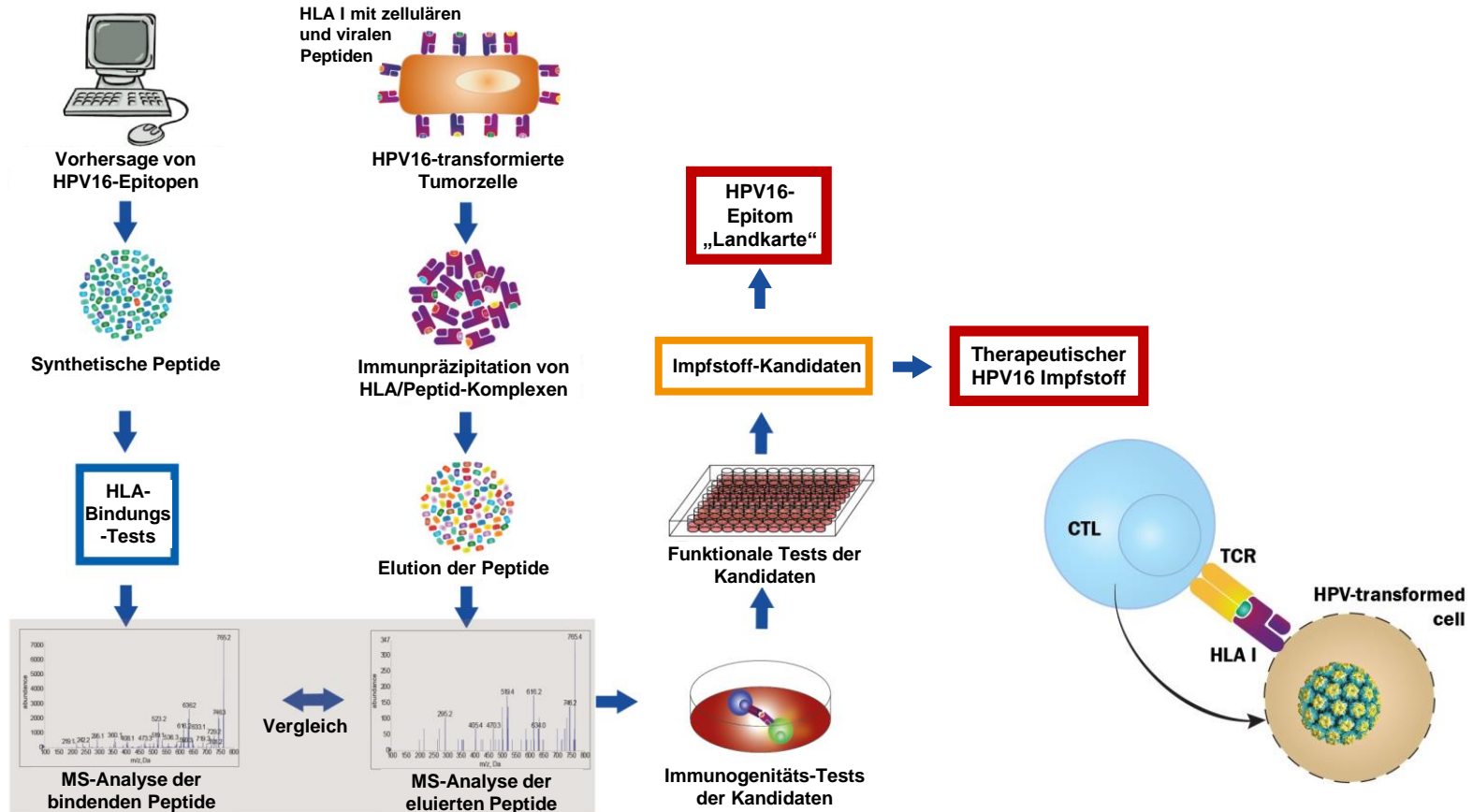


- Grund: HPV *immune evasion* Mechanismen
 - nicht alle viralen Epitope werden präsentiert
 - die präsentierten Epitope kommen in sehr niedriger Menge vor
- Ziel: Fokussierung der induzierten Immunantworten auf tatsächlich vorhandene Zielstrukturen

→ Benötigt: Methode, um präsentierte Epitope zu identifizieren



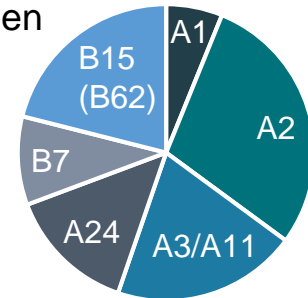
Validierung der HPV-Epitop-Präsentation: Methodik





Validierung der HPV-Epitop-Präsentation: Aktueller Stand

- Ziel: Definition eines Sets von validierten HPV16 Ziel-Epitopen für die wichtigsten HLA-Supertypen, die gemeinsam zu >95% Abdeckung der Weltbevölkerung führen
- Methodik: Untersuchung von HPV16⁺ Tumorzelllinien per Immunopeptidomics und Immunogenitäts-Tests
- Aktueller Stand:
 - Die HPV16 „Epitom-Landkarte“ ist fast fertig
 - Wir haben vielversprechende Kandidaten für jeden der analysierten HLA-Supertypen
 - Nächste Schritte: Analyse von frischen Tumorproben und Krebs-Vorstufen (CIN)

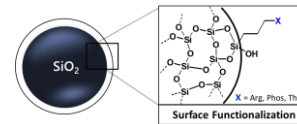
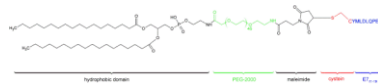


→ **Ziel:** „Epitom-Landkarte“ als Basis für therapeutische HPV-Impfstoffentwicklung zur Verfügung stellen



Entwicklung und Testung von Impfstoffen, Vergleich von Impfstoff-Formulierungen

- Ziel: Eine Impfstoff-Plattform zu finden, die starke T-Zell-Antworten auslöst, und Ansätze zu testen, um diese T-Zellen an die richtige anatomische Stelle zu dirigieren
- Methodik: Impfungen in MHC-humanisierten Mausmodellen, um HLA-bindende (also “menschliche”) Epitope testen zu können
- Aktueller Stand:
 - Zwei *lead formulations*: amphiphile Konstrukte und Silica-Nanopartikel



- Verschiedene *targeting*-Ansätze werden getestet:
Schleimhaut-Impfung, *Prime & Pull*

→ **Ziel:** Beste Impfstrategie in Tumormodellen auf anti-Tumor-Effizienz testen



Entwicklung und Einsatz translational relevanter HPV-Tumormodelle

- Ziel: Entwicklung geeigneter Tumormodelle, um ther. HPV-Impfstoffe auf Effizienz testen zu können
 - Methodik: Generierung von HPV16-positiven Zelllinien, passend zu den MHC-humanisierten Mäusen → präsentieren „menschliche“ HPV16 T-Zell-Epitope
 - Aktueller Stand:
 - Zwei neue Tumormodelle ([Zotnick et al. 2020](#), [Schiffers et al. 2023](#))
 - Tumorzellen durch HPV16 E6/E7 immortalisiert → von diesen Onkogenen abhängig
 - Tumorsetzung intravaginal und im Zungengrund → Modellierung genitaler und Mund/Rachen HPV+ Karzinome
 - Gerade laufende Versuche mit unserer besten Impfstoffformulierung
- Diese „orthotopen“ Modelle werden auch für Versuche zum T-Zell Tumor-*targeting* verwendet werden
- Sie sind ideal geeignet, um Kombinationstherapien zu testen, die ein intaktes Immunsystem benötigen (z.B. therapeutische Impfung mit Radiotherapie und/oder Checkpoint-Blockade)
- Die translationale Relevanz von Immuntherapien, die in diesen Modellen getestet werden, ist viel höher als mit subkutanen Tumormodellen in normalen Mäusen

Unser Wunsch-Endprodukt

- Ein therapeutischer Impfstoff gegen HPV16-ausgelöste Krebsvorstufen und Karzinome
Zielpopulation:
 - Ideal: Patienten mit HPV16-ausgelösten Krebsvorstufen (CIN, VIN, VaIN, AIN)
 - Breiter: Patienten mit HPV16-ausgelösten Tumoren (anogenital oder oropharyngeal)
- Ein therapeutischer Impfstoff, der 1-2 validierte HPV16-Epitope pro HLA-Supertyp enthält, damit das Produkt in allen Patienten ohne vorheriges HLA-Typisieren verwendet werden kann
- Ein therapeutischer Impfstoff, der so appliziert wird, dass die induzierten HPV16-spezifischen T-Zellen in die entsprechende Schleimhaut einwandern, und die dort lokalisierten Krebsvorstufen eliminieren

