Krebsprävention mit einem Pieks

Therapeutischer Impfstoff gegen HPV-induzierte Tumoren

Anhaltende Infektionen mit Humanen Papillomviren (HPV) sind die Hauptursache für Gebärmutterhalskrebs. Forschende aus Heidelberg haben einen vielversprechenden therapeutischen Impfstoff aus immunogenen Viruspeptiden gekoppelt an Silica-Nanopartikel entwickelt, der aktuell in Präklinischen Studien untersucht wird. Das Vakzin aktiviert spezifische zytotoxische T-Zellen und ist unabhängig vom HLA-Typ einsetzbar.

Krebs gilt klassischerweise als nichtübertragbare Erkrankung, obwohl ein signifikanter Anteil von Tumoren auf ansteckende virale oder bakterielle Erreger zurückgeht. „Insbesondere Humane Papillomviren spielen eine zentrale Rolle bei der Krebsentstehung in Schleimhäuten", erklärt Privatdozentin Dr. Dr. Angelika Riemer vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Die Leiterin der Abteilung Immuntherapie und Immunprävention arbeitet deshalb intensiv an der Entwicklung eines therapeutischen HPV-Impfstoffes.

HPV-Infektion ist nicht behandelbar



Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Dr. Angelika Riemer (vorne Mitte) entwickelt einen therapeutischen HPV-Impfstoff, der gezielt zytotoxische T-Zellen aktiviert und das Immunsystem so bei der Bekämpfung von persistenten Infektionen und frühen Tumorformen unterstützen soll.
© DKFZ

Die HPV bilden eine Gruppe von DNA-Viren mit mehr als 200 verschiedenen Vertretern, die vorwiegend die Epithelzellen der Haut und Schleimhäute befallen. Die Mehrheit der sexuell aktiven Personen infiziert sich im Laufe ihres Lebens; in rund 90 Prozent der Fälle eliminiert das Immunsystem den Erreger erfolgreich. Besteht die Infektion allerdings über Monate oder Jahre, kann dies im betroffenen Gewebe unkontrolliertes Zellwachstum auslösen. Zumeist entstehen gutartige Wucherungen wie Feigwarzen. Bei Befall mit Hochrisikotypen sind jedoch bösartige Veränderungen in den Zellen möglich. Nahezu jeder Gebärmutterhalskrebs wird von HPV ausgelöst, aber auch Tumoren an Vulva, Penis oder Anus sowie an Schleimhäuten im Mund- und Rachenraum gehen auf die Infektion zurück. Weltweit verursacht das Virus jährlich vier bis sieben Prozent der neu auftretenden Krebsfälle, davon sind drei Viertel Zervixkarzinome.[1)2)]

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt deshalb eine HPV-Schutzimpfung für alle 9- bis 14-Jährigen vor dem ersten Sexualkontakt. Obwohl der Impfstoff zuverlässig Infektionen mit den beiden onkogenen Hochrisikotypen HPV-16 und -18 sowie sieben weiteren Typen verhindert, waren Ende 2024 in Deutschland nur 55 Prozent der Mädchen und 34 Prozent der Jungen geimpft.[3] Da die Impfquoten weltweit noch deutlich niedriger liegen, die Schutzimpfung keine therapeutische Wirkung besitzt und bei persistenten Infektionen oder Gewebewucherungen derzeit eine operative Entfernung die einzige Therapieoption ist, besteht dringender Bedarf an alternativen Behandlungsansätzen.

MHC-gebundene Peptide als Ansatzpunkt für therapeutische Impfung

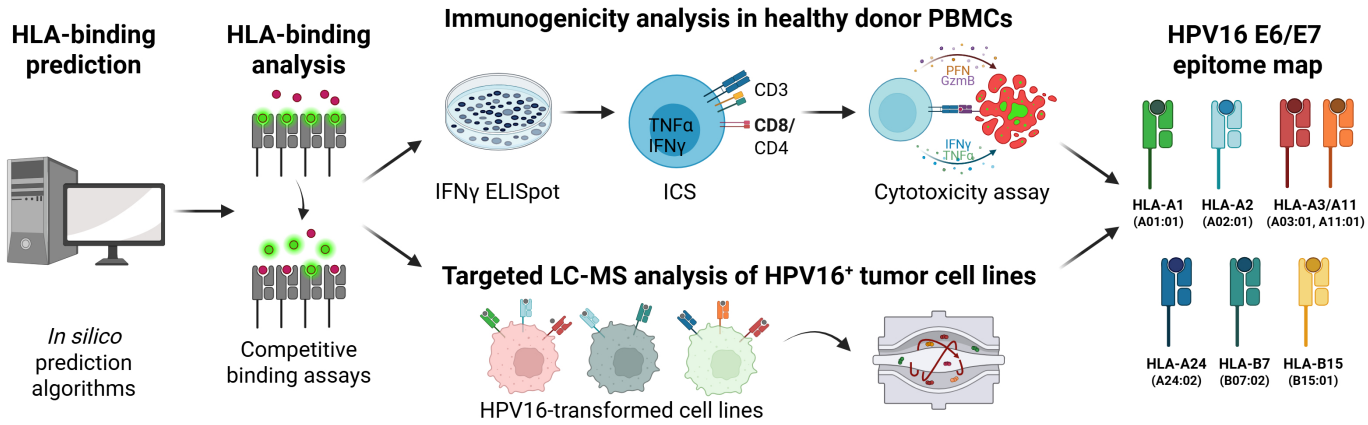
Ein zentrales Ereignis bei der Tumorentwicklung ist die Integration der Virus-DNA in das Genom der Wirtszelle. Dadurch erhöht sich die Menge der viralen Proteine E6 und E7, was bei Hochrisikotypen krebsauslösende Veränderungen in der Zelle verursachen kann.[4] „Das Zellwachstum wird hier von viralen Onkoproteinen angetrieben und nicht, wie in den meisten anderen Tumoren, von mutierten körpereigenen Proteinen", verdeutlicht Riemer. „Dies eröffnet die Möglichkeit, eine spezifische Immunantwort durch zytotoxische T-Zellen auszulösen, die ausschließlich gegen HPV-befallene Zellen gerichtet ist."

Zytotoxische T-Lymphozyten sind spezialisierte Zellen des Immunsystems und zählen zu den sogenannten Killerzellen. Im Gegensatz zu B-Lymphozyten, die nach einer Schutzimpfung Antikörper gegen den jeweiligen Erreger produzieren und so die Infektion verhindern, bekämpft diese Untergruppe der T-Lymphozyten bereits infizierte oder veränderte Körperzellen.

Immunpeptidomik ist die Bestimmung der Peptide, die auf der Zelloberfläche an HLA-Klasse-I- und HLA-Klasse-II-Moleküle gebunden sind. Nach Aufschluss des zu analysierenden Gewebes werden die HLA-Moleküle isoliert, die Peptide abgelöst und mittels Massenspektrometrie identifiziert. Je nach Zielsetzung kann entweder das gesamte Spektrum der verschiedenen Peptide erfasst oder gezielt nach Fragmenten eines bestimmten Proteins gesucht werden. Auf diese Weise ist auch die Identifizierung sogenannter Neopeptide möglich, die auf mutierten Tumorzellen präsentiert werden und Zielstrukturen für Krebsimmuntherapien darstellen.

Nahezu alle Säugerzellen tragen auf ihrer Oberfläche sogenannte MHC (Major Histocompatibility Complex)-Klasse-I-Moleküle, an die kurze Fragmente von intrazellulär synthetisierten Proteinen gebunden sind. Durch die Präsentation der Peptide erhält das Immunsystem gewissermaßen Einblick in die Prozesse im Zellinneren. Erscheinen fremde oder veränderte Peptide auf den Molekülen, erkennen T-Lymphozyten diese sogenannten Epitope mithilfe ihres T-Zell-Rezeptors und vernichten die betreffende Zelle. Da HPV-infizierte Zellen Peptide der viralen Proteine E6 und E7 präsentieren, gilt die Aktivierung spezifischer T-Zellen durch eine therapeutische Impfung als vielversprechender Ansatz zur Tumorbekämpfung.

„Trotz jahrzehntelanger Forschung ist dies bisher nicht gelungen", weiß Riemer, die auch im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung tätig ist. „Das könnte daran liegen, dass zumeist die kompletten Proteine E6 und E7 des HPV-16-Virus eingesetzt wurden. Dabei besteht die Gefahr, dass das Immunsystem eine Antwort gegen ein Epitop entwickelt, das gar nicht auf der Zielzelle vorhanden ist. Wir haben deshalb konkret die von Krebszellen präsentierten Peptide analysiert."[5]



Anhand der Sequenz der Onkoproteine E6 und E7 wurden mögliche HLA-bindende Peptide vorhergesagt und in Bindungsassays getestet. Die Immunogenität und das zytotoxische Potenzial positiver Kandidaten wurde anschließend in Zellkultur untersucht. Parallel erfolgte die gezielte Analyse der auf HPV16+-Tumorzellen präsentierten Peptide mittels Massenspektrometrie. Auf Basis der gewonnenen Daten wurden für 6 verschiedene HLA-Klasse I Moleküle immunogene Peptide bestimmt, die sich für einen therapeutischen Impfstoff eignen. Ein Impfstoff, der Peptide für alle 6 HLA-Typen beinhaltet, ist für >99% der Weltbevölkerung geeignet.
© Created in BioRender. Riemer, A. & Wellach, K. (2026) https://biorender.com/9tkhv1d

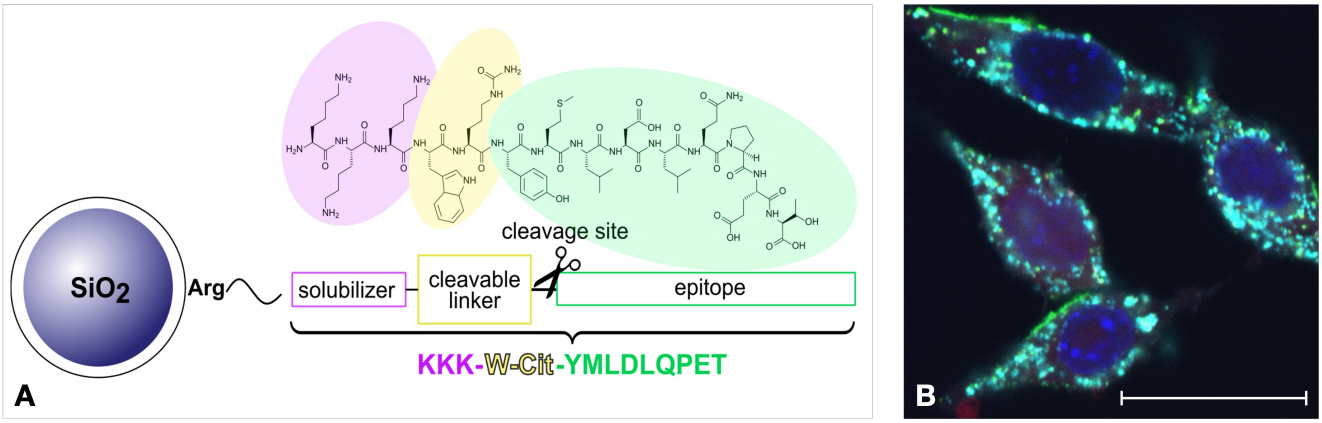
Dafür bestimmten die Forschenden zunächst mithilfe von In-vitro-Bindungsassays, welche Fragmente aus E6 und E7 grundsätzlich an die beim Menschen als HLA (Human Leucocyte Antigen) bezeichneten MHC-I-Moleküle binden können. Anschließend untersuchten sie in Zellkultur, ob diese Peptide zytotoxische T-Lymphozyten aktivieren können, sodass Zellen

mit dem entsprechenden Peptid-HLA-Komplex abgetötet werden. Parallel dazu verfeinerte das Team die sogenannte Immunpeptidomik und etablierte einen hochsensitiven Workflow, um mittels Massenspektrometrie spezifisch die HPV-Peptide auf der Oberfläche von Krebszellen zu identifizieren.

Jeder Mensch besitzt ein individuelles Set aus den drei hochvariablen HLA-I-Molekülen A, B und C, die sich aber anhand ihrer Peptid-Bindungseigenschaften zu Gruppen von HLA-Supertypen zusammenfassen lassen. Die aufwendigen Analysen wurden deshalb für sechs Supertypen durchgeführt, die gemeinsam 99 Prozent der Weltbevölkerung abdecken. Eine erste wichtige Erkenntnis sei, dass einige HPV-Peptide, die im Frühstadium präsentiert würden, nicht mehr auf etablierten Tumoren erschienen, berichtet die Immunologin. Diese Information helfe, gezielt ein Vakzin gegen persistente Infektionen und Vorstufen zu entwickeln. In diesem Stadium könne das Immunsystem die befallenen Zellen noch gut bekämpfen.

Nanopartikel als Transportmittel

Grundlage des Impfstoffs bilden 20 bis 50 Nanometer große Silica-Kügelchen des in Gründung befindlichen Unternehmens Silvacx. Gemeinsam erarbeiteten die Partner eine bioverträgliche Oberflächenbeschichtung sowie die adsorptive Bindung der Peptide. Zur Steigerung der Immunantwort koppelten sie außerdem das Adjuvans Poly (I:C) an die Nanopartikel. In ihrer im Dezember 2025 erschienenen Publikation belegen die Forschenden, dass die Impfung mit einem HLA-A2-spezifischen HPV-Peptid in MHC-humanisierten Mäusen zur Aktivierung zytotoxischer T-Zellen führt und bei subkutanen HPV-Tumoren Heilungsraten von mehr als 50 Prozent erzielt.[6)]



A: Aufbau des für die Impfung eingesetzten Silica-Nanopartikel-Konstrukts: das immunogene Peptid YMLDLQPET aus dem HPV16-E7-Onkoprotein ist über eine schneidbare Linkersequenz und ein Fragment zur Verbesserung der Löslichkeit an die Silica-Kügelchen gekoppelt. B: Fluoreszenzmikroskopie-Aufnahme muriner antigenpräsentierender Zellen, die nach einer Impfung Epitop-tragende Silica-Nanopartikel (cyan/grün) aufgenommen haben (blau: Zellkern). Maßstabsbalken = 20 µm
Quelle: A: Schematic representation of the SiNP construct, Kruse S. et al., https://doi.org/10.1080/2162402X.2025.2548002, CC-BY-NC 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) I B: SiNP-epitope uptake by APCs, Kruse S. et al., https://doi.org/10.1080/2162402X.2025.2548002, CC-BY-NC 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Derzeit laufen Präklinische Studien mit einem Impfstoff, der sechs verschiedene Peptide passend zu den sechs HLA-Supertypen enthält. Um seine Wirkung an den relevanten Lokalisationen untersuchen zu können, wurden MHC-humanisierten Mäusen HPV-abhängige Tumorzellen an Schleimhäuten im Genitaltrakt und Zungengrund injiziert. „Wir sind sehr optimistisch, dass die Impfung wirksam ist und wir schon bald Klinische Studien durchführen können“, sagt Riemer.

Silica-Nanopartikel als Impfstoffbasis bieten viele Vorteile: Sie schützen die Ladung vor dem Abbau im Körper und ermöglichen aufgrund ihrer geringen Größe einen problemlosen Transport zu den Lymphknoten. Dort werden sie von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen, die die Epitope gebunden an HLA-Moleküle auf ihrer Oberfläche präsentieren und spezifische T-Zellen aktivieren. Die Vakzine sind einfach herzustellen und sehr stabil, sodass sie für den weltweiten Einsatz gut geeignet sind.

Quellen:

1) Meng, X. et al. (2025): Global Burden and Incidence Trends in Cancers Associated with Human Papillomavirus Infection: A Population-Based Systematic Study. Pathogens, 14(9), 880. https://doi.org/10.3390/pathogens14090880

2) Zhang, J. et al. (2025): HPV cancer burden by anatomical site, country, and region in 2022. Scientific Reports, 15(1), 21048. https://doi.org/10.1038/s41598-025-06700-8

3) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2025): Welt-HPV-Tag. https://www.dgkj.de/detail/post/welt-hpv-tag

4) Molina, M. A. et al. (2024): HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait. Trends in Molecular Medicine, 30(9), 890–902. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.05.009

5) Audouze-Chaud, J. et al. (2026). The current landscape of therapeutic vaccination approaches for treatment of HPV-dependent malignancies. NPJ Vaccines. https://doi.org/10.1038/s41541-026-01426-8

6) Kruse, S. et al. (2026): A versatile silica nanoparticle platform for induction of T cell responses - applied for therapeutic vaccination against HPV16 E6/E7-positive tumors in MHC-humanized mice. OncoImmunology, 14(1), 2548002. https://doi.org/10.1080/2162402X.2025.2548002

Fachbeitrag

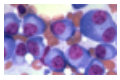
20.05.2026
Dr. Ruth Menßen-Franz
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

PD Dr. Dr. Angelika Riemer
Immuntherapie und Immunprävention
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
E-Mail: a.riemer(at)dkfz.de

- Abteilung für Immuntherapie und -prävention I DKFZ
- Silvacx

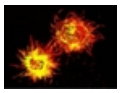
Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



Infektionskrankheiten des Menschen: Neue Bedrohungen



Neue Trends in der Immunologie



Rekrutierung des Immunsystems zur Vorbeugung und Behandlung von Krebs



Immunologie – an der Spitze medizinischen Fortschritts

Immunologie | Infektionskrankheiten | Krebs | Nanobiotechnologie | Virus | Impfstoff | Immunsystem | Krebsimmuntherapie