

**LAUF FÜR DIE  
KREBSFORSCHUNG!**

**SAMSTAG, 8. OKTOBER 2022  
10-14 UHR**

#krebsforschungslauf #wirlaufenweiter  
Krebsforschungslauf @meduniwien  
www.krebsforschungslauf.at

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA



MEDICAL UNIVERSITY  
OF VIENNA



Vienna Healthcare Group  
University Hospital Vienna

The project is funded by the proceeds of  
the Krebsforschungslauf and donations to  
the Initiative Krebsforschung.  
www.krebsforschungslauf.at



# Herstellung eines ‚Ein-Stich‘ thermostabilen Breit-Spektrum Impfstoffkandidaten RG1-VLP gegen humane Papillomviren

Bettina Huber<sup>1</sup>, Natalie Meinerz<sup>2</sup>, Theodore Randolph<sup>2</sup>, Christoph Jindra<sup>3</sup>, Saeed Shafti-Keramat<sup>1</sup>,  
Christina Schellenbacher<sup>1</sup>, Richard Roden<sup>4</sup>, Robert Shoemaker<sup>5</sup>, Robert Garcea<sup>2</sup>, Reinhard Kirnbauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich; <sup>2</sup>Universität von Colorado, Boulder, USA; <sup>3</sup>Veterinärmedizinische  
Universität Wien, Österreich; <sup>4</sup>Johns Hopkins Universität, Baltimore, USA; <sup>5</sup>Nationales Krebsinstitut (NCI), Bethesda, USA

## Einführung

Von den mehr als 200 bekannten humanen Papillomviren (HPV) sind etwa 13 als sogenannte hoch-Risiko (hR) Schleimhaut-HPV Typen kategorisiert, da sie Gebärmutterhalskrebs, andere ano-genitale und oro-pharyngeale Krebsarten verursachen. Niedrig-Risiko (nR) HPV Typen induzieren Genitalwarzen (Kondylome), und Hauttypen verursachen normale Hautwarzen. Weitere kutane HPV Typen scheinen auch eine Rolle bei der Entstehung des weißen Hautkrebses insbesondere bei immunsupprimierten (z.B. Organ-Transplant) Patienten zu spielen. Die zugelassenen HPV Impfstoffe basieren auf dem Hauptkapsidprotein L1, welches zu Virus-ähnlichen Partikeln (VLP) assemblieren kann. Obwohl die rechtzeitige Impfung einen außergewöhnlich guten Schutz vor Infektion und nachfolgender Krebserkrankung bietet, ist die Immunantwort typenspezifisch und damit nur gegen die Vakzine-Typen gerichtet. Der 9-fach HPV Impfstoff schützt damit gegen bis zu 90% der Gebärmutterhalskarzinome und deren Vorstufen, sowie der Genitalwarzen.

## Das Problem

Keiner der erhältlichen HPV Impfstoffe schützt gegen alle hR Typen sowie HPV Typen der Haut. Somit müssen selbst geimpfte Frauen weiter Routine Pap-Untersuchungen wahrnehmen, was das Gesundheitssystem – neben den hohen Impfstoffkosten – weiter belastet. Des Weiteren müssen HPV Impfstoffe kühl gelagert werden, dürfen aber auch nicht eingefroren werden, da sie Aluminium Hydroxid (Alum) als Immunstimulans (Adjuvans) beinhalten. Diese Abhängigkeit von Kühlketten erschwert Impfstoffkampagnen in Entwicklungsländern, welche die meisten Gebärmutterhalsfälle weltweit stellen.

## Chimäre RG1-VLP

Wir haben eine experimentelle Vakzine generiert, welche das Kreuzneutralisationsepitop „RG1“ des Nebenkapsidproteins L2 in einer Oberflächen-

schleife des L1 Proteins exprimiert. Die resultierenden chimären RG1-VLP präsentieren nun dem Immunsystem das RG1 Epitop auf ihrer Oberfläche in einer repetitiven Art und Weise, sodass eine breite Kreuzprotektion gegen alle hR HPV und eine Vielzahl an nR HPV Typen hervorgerufen wird. RG1-VLP wurden aufgrund des vielversprechenden breiten Schutzes bereits für eine erste klinische Phase I Studie hergestellt.

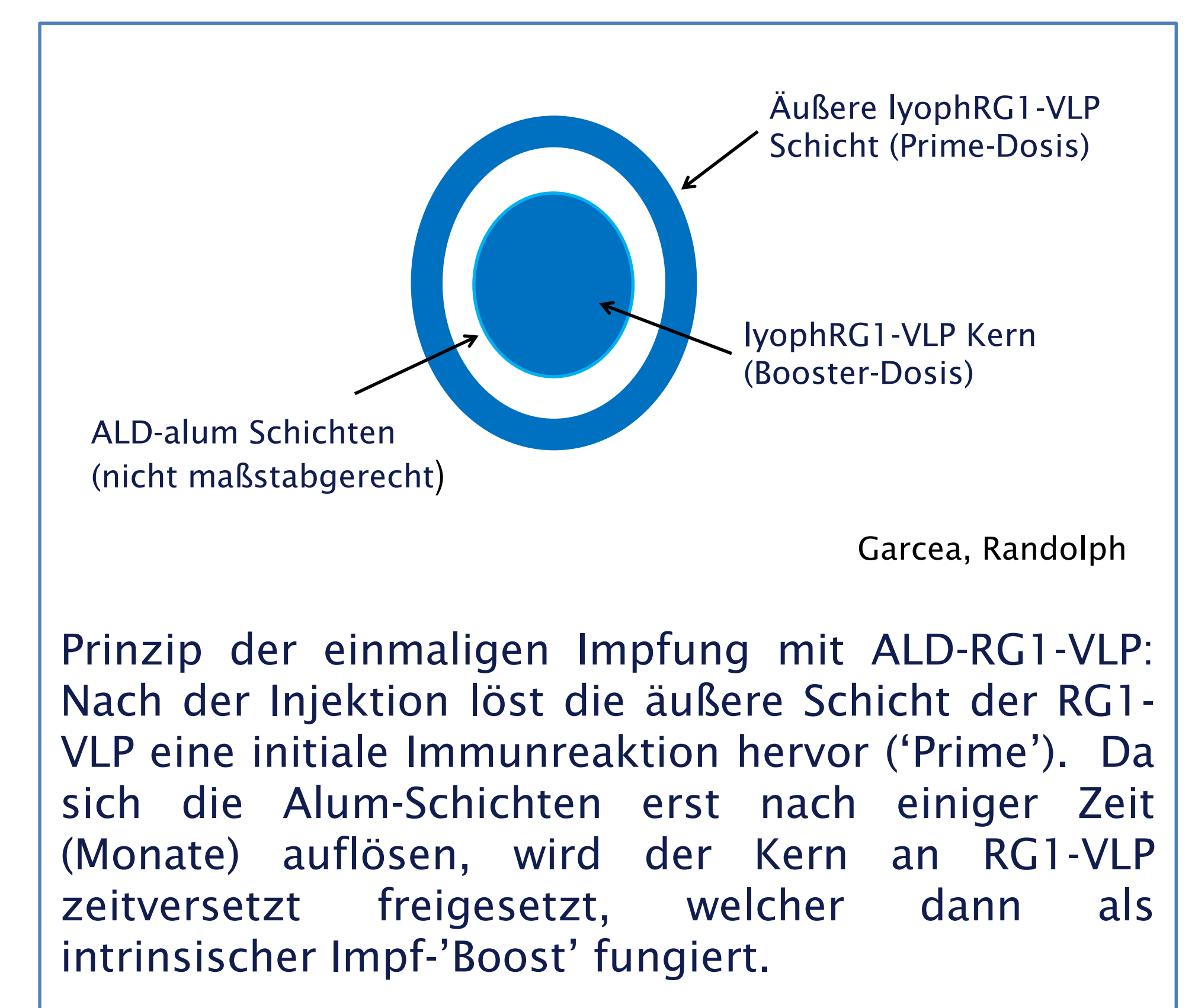
## Lyophilisierte RG1-VLP

In dem vorgestellten Projekt ist nun geplant, Alum-formulierte RG1-VLP mittels Lyophilisierung (Gefriertrocknung) länger haltbar zu machen. Es soll ermittelt werden, ob lyophilisierte RG1-VLP ihre Immunogenität behalten und ob der breite Impfschutz selbst nach Lagerung bei erhöhter Temperatur über längere Zeit erhalten bleibt (Testen der Thermostabilität).

Es gibt Hinweise, dass die lizenzierten HPV Impfstoffe bereits nach zwei und sogar einer Dosis einen guten Schutz aufbauen können. Deshalb soll auch eruiert werden, ob eine reduzierte Dosierung von ein bzw. zwei Injektionen von lyophilisierten RG1-VLP bereits einen ausreichenden Schutz bietet.

## ALD RG1-VLP

Atomlagenabscheidung (englisch atomic layer deposition; ALD) ist eine innovative Technologie um Nanometer-dicke Schichten eines Materials präzise und uniform auf Partikel aufzubringen. Mittels ALD können somit lyophilisierte RG1-VLP mit Nanometer-dicken Schichten an Alum in beliebiger Anzahl umhüllt werden, bevor eine äußere Schicht an weiteren RG1-VLP aufgebracht wird. Die äußerste Schicht an RG1-VLP kann folglich als initiale Prime-Immunsierung fungieren. Danach lösen sich die Schichten an Alum im Körper mit der Zeit auf, und erst zeitversetzt wird der Kern an RG1-VLP freigelegt, welcher dann eine Boost-Immunsierung auslöst, ohne dass ein weiterer Stich nötig ist.



Prinzip der einmaligen Impfung mit ALD-RG1-VLP: Nach der Injektion löst die äußere Schicht der RG1-VLP eine initiale Immunreaktion hervor (‘Prime’). Da sich die Alum-Schichten erst nach einiger Zeit (Monate) auflösen, wird der Kern an RG1-VLP zeitversetzt freigesetzt, welcher dann als intrinsischer Impf-‘Boost’ fungiert.

Es soll nun ermittelt werden, wie viele Schichten an Alum nötig sind, um eine optimale Antikörperantwort auszulösen, da mit einer höheren Anzahl an Alum-Schichten die Zeit zwischen Prime und Boost verlängert wird. Zusätzlich soll festgestellt werden, ob ALD-RG1-VLP bei erhöhten Temperaturen gelagert werden können und somit thermostabil sind.

## Ziel des Projektes

Ziel des Projektes ist die Herstellung eines thermostabilen Breit-Spektrum HPV Impfstoffkandidaten.

Mittels Lyophilisierung soll die Kühlkettenpflicht umgangen werden und damit Lagerung und Vertrieb des Impfstoffes weltweit stark erleichtert werden.

Zusätzlich soll mittels ALD Technologie eine „Ein-Stich“ Formulierung hergestellt werden, die durch die verzögerte Freigabe des Impfstoffes aus dem Kern eine zweite Injektion obsolet machen würde, ohne dabei die Antikörperantwort zu reduzieren. Dies könnte die Impfbereitschaft verbessern und zur weltweiten Reduktion des Gebärmutterhalskrebses und anderer HPV-bedingter Krebsarten beitragen.

CCC Research Grants