

# Ontwikkeling van een therapeutische vaccinatiestrategie tegen cervicale neoplasie

**Auteur** A. Riezebos-Brilman

**Trefwoorden** baarmoederhalskanker, humaan papillomavirus, SFV-enhE6,7, therapeutisch vaccin

## Samenvatting

Op 6 februari 2008 promoveerde mw. drs. A. Riezebos-Brilman aan de Universitair Medisch Centrum Groningen op het promotieonderzoek 'Development of a therapeutic vaccination strategy against cervical neoplasia'. Zij deed dit onderzoek onder begeleiding van de promotoren dhr. prof. dr. J.C. Wilschut, dhr. prof. dr. J.E. Degener en

dhr. prof. dr. A.G.J. van der Zee, en copromotor mw. dr. C.A.H.H. Daemen.

Het doel van de studie beschreven in dit proefschrift, was het vaststellen van de effectiviteit van een therapeutische vaccinatiestrategie tegen (pre)maligne cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN)-laesies en baarmoederhalskanker.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2008;5:138-40)

## Inleiding

Wereldwijd is baarmoederhalskanker de op een na belangrijkste doodsoorzaak aan kanker onder vrouwen. Ondanks de uitstekende screeningsmogelijkheden wordt baarmoederhalskanker en een voorstadium van deze ziekte jaarlijks in Nederland bij respectievelijk bijna 600 en 5.000 vrouwen geconstateerd. De standaardbehandeling is in de meeste gevallen chirurgie en, afhankelijk van het stadium van de ziekte, radio- en/of chemotherapie.

Baarmoederhalskanker is een vorm van kanker waarbij het immuunsysteem een grote rol speelt. De ziekte wordt veroorzaakt door een persisterende infectie met het humaan papillomavirus (HPV), met name bij typen 16, 18, 31, 33 en 45. HPV wordt overgedragen door seksueel contact, en de meeste vrouwen (en mannen) worden op enig moment met het virus besmet. Gewoonlijk wordt de infectie door het immuunsysteem geklaard en blijven symptomen achterwege. Bij een kleine minderheid van de geïnfecteerde vrouwen treden wel maligniteiten op, vermoedelijk mede als gevolg van een verzwakte immunologische afweer. Aangezien een persisterende infectie met hoogrisico-HPV essentieel is voor het ontstaan van baarmoederhalskanker, is vaccinatie waarschijnlijk de effectiefste manier om een infectie met HPV en daarmee de door HPV geïnduceerde ziekte, te voorkomen.

Op dit moment zijn 2 profylactische vaccins tegen

baarmoederhalskanker op de markt, Gardasil® en Cervarix®. Deze vaccins bieden bescherming tegen de hoogrisico-HPV-typen 16 en 18. Daarnaast is Gardasil® ook gericht tegen HPV-typen 6 en 11, beide betrokken bij het ontstaan van genitale wratten. Deze profylactische vaccins geven echter alleen bescherming tegen de HPV-typen die in de vaccins zijn opgenomen. Dit betekent dat, ondanks vaccinatie, zo'n 30% van de gevallen van baarmoederhalskanker niet kan worden voorkomen. Verder hebben deze profylactische vaccins geen therapeutische werking. Alle vrouwen die reeds zijn geïnfecteerd met HPV, hebben er dus geen baat meer bij. Een therapeutisch vaccin tegen baarmoederhalskanker en cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN)-laesies kan dus een belangrijke bijdrage leveren in de strijd tegen baarmoederhalskanker.

## Therapeutische vaccinatiestrategie tegen baarmoederhalskanker

Het onderzoek is gericht op de ontwikkeling van een therapeutische vaccinatiestrategie om de immuunrespons van deze patiënten tegen HPV-geïnduceerde tumorcellen te versterken. Een effectief therapeutisch vaccin moet in staat zijn om een sterke cellulaire immuunrespons op te wekken tegen HPV-geïnfecteerde en -getransformeerde cellen, zodat deze kunnen worden vernietigd.

Maligne transformatie van epitheelcellen van de baarmoederhals ontstaat door integratie van de virale eiwitten E6 en E7 van het hoogrisico-HPV, in het genoom van de gastheer cel. Continue expressie van deze eiwitten is noodzakelijk om het getransformeerde fenotype van de cellen te behouden. Daarom kunnen E6 en E7 worden gezien als tumorspecifieke antigenen. Dit maakt deze eiwitten zeer geschikte targets voor immunotherapeutische behandeling van baarmoederhalskanker.

De onderzochte nieuwe therapie maakt gebruik van een recombinante virale vector, afgeleid van het semliki forestvirus (SFV). Dit recombinante SFV (SFV-enhE6,7) codeert voor de virale vroege eiwitten (E6 en E7) van HPV-type 16, die ook in baarmoederhalskankercellen worden aangemaakt. Vaccinatie met SFV-enhE6,7 leidt tot een cellulaire immuunrespons tegen deze HPV-eiwitten en dus ook tegen de HPV-geïnduceerde tumorcellen.

Het SFV behoort tot de alfavirussen, RNA-membraanvirussen, die behoren tot de familie van de *Togaviridae*. Met deze SFV-vector kunnen recombinante virusdeeltjes worden gemaakt, die in staat zijn om slechts één ronde van infectie te geven. Deze vector wordt replicatiedeficiënt genoemd, omdat na deze ene ronde van infectie geen nieuwe virusdeeltjes kunnen worden gevormd.

Alfavirale vectoren staan sterk in de belangstelling omdat ze in staat zijn een sterke humorale en cellulaire immuunrespons op te wekken. De karakteristieke eigenschappen die alfavirussen tot aantrekkelijke kandidaten maken voor het gebruik in mensen zijn: 1) recombinante alfavirussen geven een hoge expressie van de gecodeerde eiwitten, 2) na 48-72 uur sterven de geïnfecteerde cellen door apoptose, 3) recombinante alfavirussen kunnen zowel het aangeboren ('innate') als het verworven ('acquired') immuunsysteem activeren.<sup>1</sup>

### SFV-enhE6,7 als een therapeutisch vaccin

In het onderzoek werd allereerst de optimale route en dosering van de nieuwe vaccinatiestrategie onderzocht. Er werd vastgesteld dat intramusculaire injectie van muizen met een lage dosis SFV-enhE6,7 leidt tot een krachtige cellulaire immuunrespons tegen HPV-geïnduceerde tumoren. Vaccinatie van muizen met HPV-geïnduceerde tumoren doet deze tumoren verdwijnen.<sup>2</sup> Verder werd aangetoond dat zelfs een half jaar na de laatste vaccinatie de meeste muizen nog steeds in staat zijn om de geïnjecteerde tumoren te klaren. Deze bevinding laat zien dat met het SFV-enhE6,7-vaccin een sterke immunologische geheugen-

respons kan worden opgewekt.<sup>3</sup>

Een belangrijke waarneming was dat vaccinatie van transgene muizen, muizen die immunologisch tolerant zijn gemaakt voor HPV, met het SFV-enhE6,7-vaccin toch leidt tot een krachtige immuunrespons tegen het HPV. Patiënten met baarmoederhalskanker lijken ook een zekere mate van immunologische tolerantie te hebben tegen HPV. Door vaccinatie met SFV-enhE6,7 zou deze tolerantie doorbroken kunnen worden, waardoor de immuunrespons tegen de tumor versterkt kan worden.<sup>4</sup> Voorts werd vastgesteld dat een vaccinatie met SFV-enhE6,7 niet wordt gehinderd door een immuunrespons die gericht is tegen het SFV zelf. Dit betekent dat de behandeling zonodig een aantal malen herhaald kan worden.<sup>5</sup> Ten slotte bleek de vaccinatie met het SFV-enhE6,7 vele malen effectiever te zijn dan een soortgelijke vaccinatie met een andere virale vector, die gebaseerd is op het zogenoemde adenovirus.<sup>6</sup>

### Conclusie

De krachtige therapeutische immuunrespons die kan worden opgewekt met SFV-enhE6,7, de afwezigheid van pre-existerende antilichamen tegen SFV onder mensen, de mogelijkheid om SFV-enhE6,7 te gebruiken in homologe immunisatieprotocollen en de veiligheid van het SFV-vectorsysteem, maken SFV-enhE6,7 tot een serieuze kandidaat voor klinische evaluatie als mogelijke behandelingsvorm voor (pre-)maligne CIN-laesies en baarmoederhalskanker. Een fase 1-2-studie is op dit moment in voorbereiding.

### Referenties

1. Riezebos-Brilman A, De Mare A, Bungener L, Huckriede A, Wilschut J, Daemen T. Recombinant alphaviruses as vectors for anti-tumour and anti-microbial immunotherapy. *J Clin Virol* 2006;35:233-43.
2. Daemen T, Riezebos-Brilman A, Regts J, Dontje B, Wilschut J. Eradication of established HPV16-transformed tumours after immunisation with recombinant Semliki Forest virus expressing a fusion protein of E6 and E7. *Vaccine* 2003; 21:1082-8.
3. Daemen T, Riezebos-Brilman A, Regts J, Dontje B, Van der Zee AG, Wilschut J. Superior therapeutic efficacy of alphavirus-mediated immunization against human papilloma virus type 16 antigens in a murine tumor model: effects of the route of immunization. *Antivir Ther* 2004;9:733-42.
4. Riezebos-Brilman A, Regts J, Freyschmidt E, Dontje B, Wilschut J, Daemen T. Induction of Human Papilloma virus E6/E7-specific cytotoxic T lymphocyte activity in immune-

tolerant, E6/E7-transgenic mice by immunization with a recombinant Semliki Forest virus vector. *Gene Ther* 2005; 12:1410-4.

5. De Mare A, Riezebos-Brilman A, Fiedler M, Regts J, Dontje B, Hoogeboom B-N, et al. Heterologous prime-boost immunization protocols with a recombinant Semliki Forest virus vector and virosomes. Manuscript submitted for publication.

6. Riezebos-Brilman A, Walczak M, Regts J, Rots MG, Kamps G, Dontje B, et al. A comparative study on the immunotherapeutic efficacy of recombinant Semliki Forest virus and adenovirus vector systems in a murine model for cervical cancer. *Gene Ther* 2007;14:1695-704.

Ontvangen 20 maart 2008, geaccepteerd 31 maart 2008.

## Correspondentieadres

Mw. dr. A. Riezebos-Brilman, arts-assistent  
in opleiding tot arts-microbioloog

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Medische Microbiologie  
Postbus 30001  
9700 RB Groningen  
Tel.: 050 361 03 93  
E-mailadres: a.riezebos@mmb.umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.