

Therapeutischer Einsatz onkolytischer Viren

Expertenbericht: Ein vielversprechendes Werkzeug für die Krebstherapie. Von Volker Schirmmacher

Im letzten Jahrzehnt wurden Konzepte entwickelt, bei denen onkolytische Viren zur biologischen Krebstherapie eingesetzt werden. Diese Viren unterstützen das körpereigene Immunsystem dabei, spezifisch Tumorzellen zu erkennen und anschließend zu beseitigen. Die Ergebnisse sind aussichtsreich.

Onkolytische Viren (OVs) haben sich im letzten Jahrzehnt als vielversprechende Werkzeuge einer biologischen Krebstherapie entwickelt. OVs zeigen hohe Tumorselektivität bezüglich Virus-Replikation und Virus-induzierter Zellerstörung (Onkolyse). Onkolytische Virustherapie erfolgt in zwei Phasen: Einer initialen Phase, in der das Virus Tumorzellen infiziert, sich darin vermehrt und schließlich die Zellen zerstört und einer zweiten Phase, in der eine post-onkolytische anti-tumorale Immunantwort induziert wird. Letztere trägt dazu bei, den Tumor zu zerstören und verzögert dessen Progression. Durch Etablierung eines durch T-Lymphozyten vermittelten anti-tumoralen Gedächtnisses können Mikrometastasen unter Kontrolle gehalten werden. Solch ein Gedächtnis speichert die erhaltenen Informationen aus der Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Tumor des Patienten ab. Es handelt sich um ein individuell sehr unterschiedliches Repertoire polyklonaler tumorreaktiver CD4- und CD8-Gedächtnis-T-Zellen. Längerfristig kann durch OVs und post-onkolytische Immunität eine Balance-Situation zwischen Tumorwachstum und Immunabwehr aufgebaut werden.

Immunogener Tumorzelltod wird induziert

OVs induzieren hauptsächlich einen sogenannten immunogenen Tumorzelltod (ICD). Hierzu gehören Phänomene wie immunogene Apoptose, Nekrose, Pyroptose und autophagischer Zelltod. Bei diesen Prozessen werden sogenannte PAMPs und DAMPs freigesetzt, die als Gefahrensignale vom Immunsystem wahrgenommen werden und damit dazu beitragen, dass eine gezielte anti-tumorale Immunantwort in Gang gesetzt wird. PAMPs sind Pathogen-assoziierte molekulare Strukturen, wie beispielsweise virale RNA oder DNA, die durch Toll-like Rezeptoren (TLRs) oder RIG-like Rezeptoren (RLRs) erkannt werden. Als DAMPs werden molekulare Strukturen bezeichnet, die im Rahmen von Gewebszerstörung endogen freigesetzt oder disloziert werden. Beispiele sind Calretikulin, ATP, HSP, HMGB1, Harnsäure oder Histone. Diese werden durch Rezeptoren wie zum Beispiel CD91, P2Y2, TLRs, P2Y6 erkannt.

Post-onkolytische T-Zellantwort

Bei der Initiierung einer post-onkolytischen anti-tumoralen T-Zellantwort spielen Dendritische Zellen (DZ) eine entscheidende Rolle. Im Unterschied zu B-Lymphozyten können T-

Zellen mit ihren Antigen-spezifischen Rezeptoren Antigene nicht direkt erkennen. Sie bedürfen hierzu der Vermittlung durch hierfür spezialisierte professionelle Antigen-präsentierende Zellen, wie es die DZ sind.

DZ können Antigene, etwa solche von Tumorzellen (sog. Tumor-Antigene) aufnehmen, die Proteine intern prozessieren und Bruchstücke davon (sog. Peptide) über spezielle Eiweißmoleküle (sog. MHC-I- oder MHC-II-Moleküle) an der Zelloberfläche den CD8 zytotoxischen oder CD4-Helfer-T-Zellen präsentieren. Deren Rezeptoren passen wie ein Schlüssel zum Schloss an die entsprechenden Peptid-MHC-Komplexe. DZ vermitteln den T-Zellen nicht nur Informationen zu Antigenen, sondern auch zum umgebenden Gefahrenpotenzial. Erst wenn T-Zellen Signale über den Antigen-spezifischen T-Zell-Rezeptorkomplex und zusätzliche Gefahrensignale über DZ erhalten, werden sie aktiviert. DZ screenen das Gefahrenpotenzial ihrer Umgebung durch die schon erwähnten Rezeptoren für PAMPs und DAMPs.

Es befinden sich bereits eine Reihe von natürlichen oder gentechnologisch hergestellten OVs in klinischen Studien: Beispielsweise Adenoviren, Herpesviren, Vacciniaviren, Newcastle Disease Viren (NDV), Vesicular Stomatitis Viren, Reoviren, Masernviren oder Parvoviren. Es handelt sich entweder um DNA- oder RNA-Viren. Das virale Genom kann entweder einsträngig (ss) oder doppelsträngig (ds) sein. Auf jeden Fall wird virale DNA oder RNA als fremd erkannt und löst eine anti-virale zelluläre Reaktion aus. Diese involviert häufig die Freisetzung von Typ-I-Interferon und induziert die Hochregulation anti-viraler zellulärer Gene.

Autologe Tumorzellvaccine

In diesem Vortrag wurde am Beispiel des NDV gezeigt, welche unter-

schiedliche Strategien eingesetzt werden können, um mithilfe von OVs möglichst deutliche therapeutische Effekte bei Krebserkrankungen zu erzielen.

Bei der Tumorzellvaccine ATV-NDV handelt es sich um einen individuell hergestellten Patienten-eigenen (autologen) Impfstoff, bestehend aus 10 Millionen bestrahlten Tumorzellen, die mit NDV infiziert werden. Ergebnisse post-operativer Anwendungen dieses Impfstoffes in klinischen Studien werden für das Glioblastom und das Dickdarmkarzinom vorgestellt. Bei letzterer randomisiert-prospektiv durchgeführten Studie konnte ein signifikanter Langzeit-Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Die Wirkweise von ATV-NDV kann durch Anbindung von bispezifischen Antikörpern oder sogar von trispezi-

mit dessen Hilfe nicht nur Gedächtnis T-Zellen, sondern auch naive T-Zellen neu „geprimed“ werden können. Diese Strategie wird am IOZK in Köln zur Einzelfall-Behandlung angewendet und mit lokaler Hyperthermie und NDV zur Immunkonditionierung kombiniert. Dazu wurden Beispiele (zehn Glioblastome, ein Prostata-Karzinom) des Gesamt-Überlebens so behandelter Patienten vorgestellt.

Zukunftsperspektive

Als Zukunftsperspektive wird auf die Möglichkeit einer Kombination von OVs mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren verwiesen. Bei Letzteren handelt es sich beispielsweise um den IDO-Hemmer 1-MT oder um monoklonale Antikörper gegen

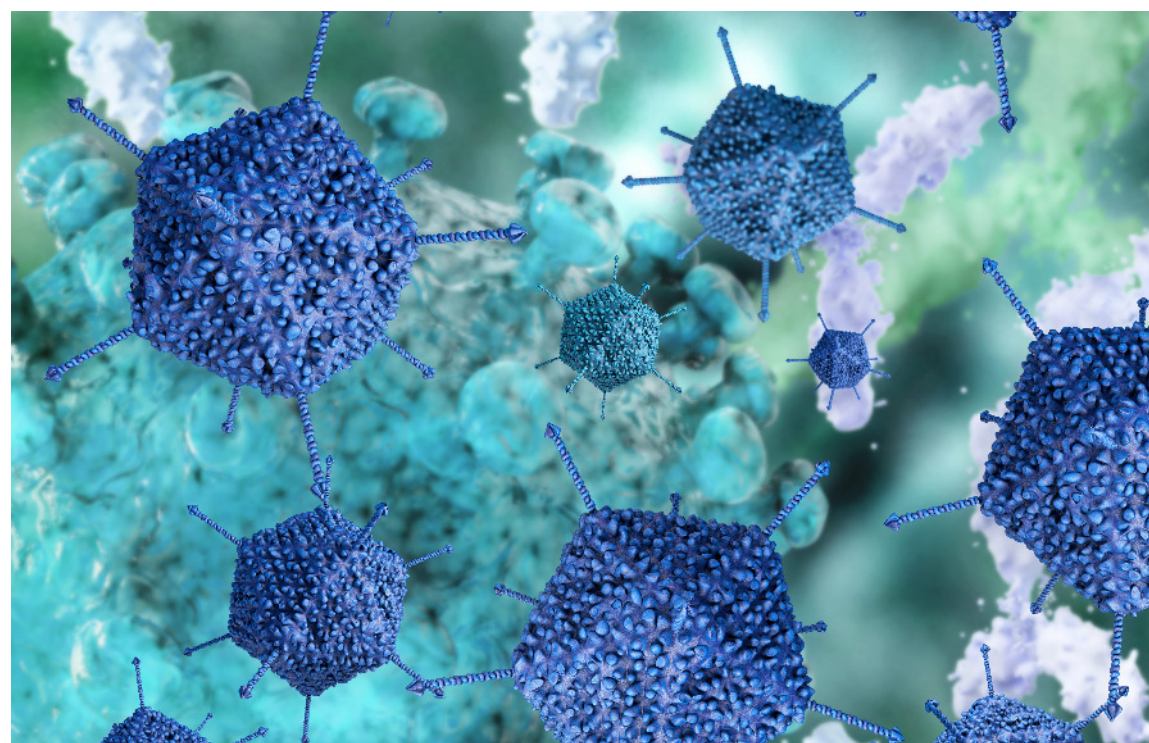


Fachkurzinformation siehe Seite 34

fischen Immunozytokinen modulweise weiter aufgestockt werden.

ATV-NDV kann als Onkolysat benutzt werden, um Patienten-eigene DZ zu beladen. Dadurch entsteht ein spezifischer Dendritenzell-Impfstoff,

CTLA-4 auf T-Zellen bzw. PDL1 auf Glioblastomzellen. Dadurch werden zusätzlich negative Bremssignale im Immunsystem vorübergehend ausgeschaltet. Die bisher erzielten klinischen Ergebnisse mit derartigen Im-



Adenoviren (Bild) und andere Viren werden bei einer biologischen Krebstherapie eingesetzt, um Tumorzellen für das Immunsystem greifbar zu machen. © fotolaxrender / fotolia.com

Kongress



**OeGHO
Frühjahrstagung**
23. – 25. April 2015, Salzburg

mun-Checkpoint-Inhibitoren geben Anlass zu großen Hoffnungen. ■

Prof. Dr. Volker Schirmmacher ist am Immunologischen und Onkologischen Zentrum Köln tätig.

Der Originalartikel „Therapeutischer Einsatz onkolytischer Viren“ ist erschienen in „wmw-Skriptum“ 4/2014, © Springer

Literatur:

1 Sommerfeldt N, Schütz F, Sohn C et al. (2006) The shaping of a polyvalent and highly individual T-cell repertoire in the bone marrow of breast cancer patients. *Cancer Res* 66:8258-65.

2 Guo ZS, Liu Z und Bartlett DL (2014) Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity. Aus Ebook „Harnessing Oncolytic Virus-mediated Antitumor Immunity“ Editors: P Fournier and V Schirmmacher; *Frontiers in Oncology* 4: 6-16.

3 Schirmmacher V und Fournier P (2015) Editorial: Harnessing oncolytic virus-mediated anti-tumor immunity. Ebook: <http://bit.ly/1GwzFS9>

4 Moehler M, Goepfert K, Heinrich B et al. (2014) Oncolytic virotherapy as emerging immunotherapeutic modality: potential of parvovirus H-1. Aus Ebook „Harnessing Oncolytic Virus-mediated Antitumor Immunity“ Editors: P Fournier and V Schirmmacher; *Frontiers in Oncology* 4: 42-51.

5 Schirmmacher V, Schlude C, Weitz J, Beckhove P (2015) Strong T-cell costimulation can reactivate tumor antigen-specific T cells in late-stage metastasized colorectal carcinoma patients: results from a phase I clinical study. *Int J Oncol* 46:71-77.

6 Schirmmacher V, Bihari AS, Stücker W, Sprenger T (2014) Long-term remission of prostate cancer with extensive bone metastases upon immunotherapy and virotherapy: A case report. *Oncol Lett* 8:2403-2406.

7 Castro MG, Baker GJ und Lowenstein PR (2014) Blocking immunosuppressive checkpoints for Glioma therapy: The more the merrier! *Clin Cancer Res* 20:5147-5149.