

Die onkolytische Virotherapie: Was steckt hinter dieser innovativen Behandlungsstrategie?

Die onkolytische Virotherapie ist ein neuartiger biologischer Therapieansatz, bei dem Viren zur gezielten Bekämpfung von Krebs eingesetzt werden. Insbesondere zur Behandlung des malignen Melanoms (schwarzer Hautkrebs) gibt es eine vielversprechende Option: das Medikament Imlygic®. Dabei handelt es sich um ein gentechnisch verändertes Herpes Virus. Genaueres über die Virotherapie, die dort eingesetzten gentechnisch veränderten Viren sowie die Funktionsweise der Therapie erläutern im folgenden Beitrag Dr. Julia Beil und Prof. Dr. Ulrich M. Lauer, die dazu am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) forschen.

Bei der onkolytischen Virotherapie handelt es sich um ein innovatives biologisches Therapiekonzept für Krebserkrankungen, bei dem replikationskompetente Viren eingesetzt werden. Das sind Viren, die gentechnisch so verändert wurden, dass sie in der Lage sind, sich innerhalb von Zielzellen (in diesem Fall Krebszellen) zu vermehren und sie zu zerstören, während normale Zellen unbeschädigt bleiben.

Wie funktioniert die Virotherapie?

Zellwachstum, Zelltod und andere zelluläre Funktionen werden durch komplexe Signalwege reguliert. Diese Signale sorgen normalerweise dafür, dass Zellen sich kontrolliert teilen und ihre Funktionen ordnungsgemäß ausführen. Tumorzellen zeichnen sich häufig durch gestörte Signalwege aus (Inaktivierung von Tumorsuppressoren, Aktivierung von Onkogenen). Diese Störung begünstigt nicht nur das Tumorwachstum, sondern – insbesondere durch den Verlust antiviraler Abwehrmechanismen – auch die Vermehrung von Viren in den Tumorzellen. Das macht sich die Virotherapie zunutze, indem sie onkolytische Viren in den Tumorzellen massiv vermehrt und diese so zerstört. Diesen Prozess nennt man (virale) Onkolyse.

Die Onkolyse führt gleichzeitig zur Freisetzung tausender weiterer Viren. Diese wiederum infizieren benachbarte Tumorzellen und können

sich auf diesem Weg im gesamten Tumorbereich ausbreiten. Durch diese massive Onkolyse, also Zerstörung von Tumorzellen, werden außerdem eine Vielzahl an Tumorantigenen freigesetzt. Sie gelangen in ein durch die Virusinfektion bedingtes entzündliches Milieu, was in der Folge eine tiefgreifende Immunantwort des Körpers auslösen kann.

Einmal ausreichend stimuliert, ist das Immunsystem in der Lage, sämtliche Tumorzellen im Körper zu bekämpfen, unabhängig davon, ob sie direkt mit dem onkolytischen Virus infiziert wurden oder nicht. Das kann dann auch zur Rückbildung von Metastasen oder Tumoren an bisher unentdeckten Stellen beitragen.

Warum werden die Viren gentechnisch verändert?

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde das Potenzial von Viren als Krebstherapie erkannt. Der Ansatz der onkolytischen Virotherapie ist erstmals 1904 in der Literatur erwähnt. Damals basierten die Untersuchungen im Allgemeinen jedoch auf Wildtyp-Viren, die also in der Natur vorkommen und nicht genetisch verändert sind. Man nahm an, dass der Wirkmechanismus in ihren natürlich vorhandenen Eigenschaften zur Zellauflösung bzw. -zerstörung liegt. Das funktionierte so jedoch nicht.

Erst mit Hilfe der Gentechnik, die es ermöglicht, eine Vielzahl von Modifikationen am Genom von Wildtyp-Viren vorzunehmen, konnte ihre Tumorspezifität erhöht werden. Die Vermehrung der Viren erfolgt so nur in den Tumorzellen und wirkt gezielt auf diese, während normale, gesunde Zellen weitgehend verschont bleiben.

Die genetische Modifikation von Viren kann außerdem auch zum Einbau von Fremdgenen in das Virusgenom genutzt werden. Diese können über verschiedene Mechanismen eine zusätzliche anti-tumorale Wirkung entfalten.

Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms

Aktuell sind insgesamt vier replikationskompetente onkolytische Viren für die klinische Behandlung zugelassen. Für den europäischen Raum von besonderer Bedeutung ist Imlygic® zur Behandlung des fortgeschrittenen inoperablen Melanoms (2015).

Das maligne Melanom ist eine Form von Krebs, die aus dem Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren entsteht und sich aus pigment-



produzierenden Zellen, den Melanozyten, entwickelt. Melanome treten typischerweise in der Haut auf, können aber selten auch im Mund, im Darm oder im Auge vorkommen.

Aufgrund seines progressiven und rasanten Verlaufs sowie seiner hohen Sterblichkeitsrate muss das maligne Melanom so früh wie möglich diagnostiziert werden. Wird es im Frühstadium entdeckt, ist die vollständige chirurgische Entfernung der Goldstandard und geht mit guten Überlebensraten einher.

Wird das Melanom erst zu einem späteren Zeitpunkt in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt und hat es sich dann bereits auf andere Körperteile ausgebreitet, reicht ein chirurgischer Eingriff allein nicht mehr aus. Die therapeutische Intervention wird komplexer. Als weitere Behandlungsoptionen kommen dann Bestrahlung, Immuntherapie, Chemotherapie und mittlerweile auch zielgerichtete Therapien mit beispielsweise BRAF- und MEK-Inhibitoren in Frage.

Wie die Virotherapie beim Melanom wirkt und eingesetzt wird

Seit 2015 steht mit Imlygic® nun auch eine onkolytische Virotherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms zur Verfügung. Das Herpes Simplex Virus Typ 1 (HSV-1), das umgangssprachlich als Lippenherpes Virus bezeichnet wird, wurde gentechnisch

so verändert, dass es sich selektiv in Tumorzellen repliziert (vervielfältigt) und in infizierten Zellen das immunstimulierende Protein GM-CSF produziert. Es wird angenommen, dass die systemische (im ganzen Körper erfolgende) anti-tumorale Immunreaktion, die durch die virotherapeutische Zerstörung der Tumorzellen und Freisetzung der Tumor-Antigene erfolgt, durch GM-CSF zusätzlich verstärkt wird.

Imlygic® wird mindestens sechs Monate lang mittels Injektionen in die oberflächlichen, unterhautnahen und knotenförmigen Tumorherde verabreicht. Insgesamt gilt die Therapie als gut verträglich, mit in der Regel gut tolerierbaren vorübergehenden Grippe-ähnlichen Symptomen wie Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber und Übelkeit. Darüber hinaus kann es von Fall zu Fall auch zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommen.

Von besonderer Bedeutung bei dieser Therapieform ist es, einige Sicherheitsanforderungen zu beachten. Bei direkter Berührung der Hautstelle, in die Imlygic® injiziert wurde, kann das Virus auf andere Personen übertragen werden und bei immungeschwächten Personen zu schweren Herpesinfektionen führen. Ein luft- und wasserdichter Verband sowie das Einhalten vorgegebener Hygienevorschriften ist daher sehr wichtig. In aller Regel kommt es bei der Verabreichung jedoch zu keinen Komplikationen oder Übertragungen an Dritte. Die Handhabung von Imlygic® ist einfach.

Ausblick

Zahlreiche andere onkolytische Viren werden derzeit in klinischen Studien untersucht, so dass zukünftig sehr wahrscheinlich ein breites Arsenal an Virotherapeutika für die verschiedensten Krebsarten zur Verfügung stehen wird.

Die Referenz-Literatur kann bei den Autoren angefragt werden.

Autoren dieses Beitrags



Dr. Julia Beil^{1,2}



Prof. Dr. Ulrich M. Lauer^{1,2,3}

¹⁾ Medizinische Onkologie & Pneumologie, Universitätsklinikum Tübingen

²⁾ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Tübingen

³⁾ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Tübingen

