

© Mopic – Fotolia

Onkolytische Virotherapie solider Tumore

Julia Beil, Ulrich M. Lauer

Abteilung Innere Medizin VIII, Universitätsklinikum Tübingen

Bei der onkolytischen Virotherapie handelt es sich um eine neuartige, biologisch aufgestellte Immuntherapie für Patienten mit den unterschiedlichsten Krebsarten. Die Besonderheit dieser Bio-Immuntherapie besteht darin, dass onkolytische Viren in der Lage sind, gezielt Krebszellen zu infizieren, sich darin massenhaft zu vermehren und dadurch diese zu zerstören. Im Zuge dieser viralen Onkolyse wird eine starke anti-tumorale Immunantwort induziert, die überall im Körper befindliche Tumorzellnester nachhaltig bekämpfen kann. Daten aus aktuellen klinischen Studien belegen darüber hinaus, dass die Virotherapie in Kombination mit herkömmlichen Krebstherapien oder mit anderen Formen der Immuntherapie noch deutlich größere Therapieerfolge erzielen kann, so dass in naher Zukunft über die bereits erfolgte Zulassung eines ersten Virotherapeutikums hinaus weitere klinische Zulassungen erwartet werden können.

Herkömmliche Krebstherapien wie Chemotherapie und Bestrahlung sind in ihrer Effizienz nicht nur regelmäßig durch primäre und sekundäre Resistenzen limitiert, sondern häufig auch mit einer Vielzahl anschwerwiegenden Nebenwirkungen und Or-

ganschädigungen belastet. Hauptverantwortlich dafür ist meist die unzureichende Fähigkeit, ausreichend zwischen gesunden und tumorösen Geweben zu unterscheiden. Genau an diesem Punkt setzt die Entwicklung neuartiger biologischer Thera-

peutika, wie beispielsweise der onkolytischen Viren, an.

Onkolytische Viren – Ursprung und Bedeutung

Die Idee, Viren für die Behandlung von Krebs einzusetzen, basiert auf

Beobachtungen des frühen 19. Jahrhunderts, welche in Einzelfällen eine Regression von Tumoren, parallel zu einer zeitgleich bei Krebspatienten zufällig auftretenden natürlichen Virusinfektion, dokumentieren [1]. Allerdings mussten die darauf folgenden frühen Therapieversuche an Krebspatienten aufgrund der häufig viel zu starken Pathogenität natürlich vorkommender Viren und der damit einhergehenden Toxizitäten zunächst schnell wieder eingestellt werden. Erst neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Gentechnik, die eine gezielte Modifikation und dadurch Attenuierung viraler Eigenschaften in Bezug auf ihre Sicherheit und anti-tumorale Effizienz erlauben, brachten die Virotherapie wieder zurück in die Spur [1].

Onkolytische Viren – Grundlagen der Tumorselektivität

Im Laufe ihres fortwährenden Transformationsprozesses müssen Tumorzellen zwangsläufig Mutationen akkumulieren, die dafür sorgen, dass sie sich der Entdeckung und Bekämpfung durch das Immunsystem entziehen können und gewissermaßen unsichtbar für Immunzellen werden.

Diese onkologische *conditio sine qua non* bedingt aber gleichermaßen, dass Tumorzellen, im Gegensatz zu gesunden, nicht mutierten Körperzellen, „ungewollt“ auch beste Voraussetzungen für eine ungebremste Vermehrung von onkolytischen Viren und damit eine massiv ausfallende Onkolyse schaffen [2]. Beispielsweise führen Mutationen im Interferon(IFN)-Signalweg von Tumorzellen zwar dazu, dass die anti-tumorale Immunantwort entscheidend geschwächt wird; andererseits wird durch diese IFN-Defizienz auch die anti-virale Abwehr in Tumorzellen weitgehend ausgeschaltet [3]. Zusätzlich kann auch die Überexpression von Virus-Re-

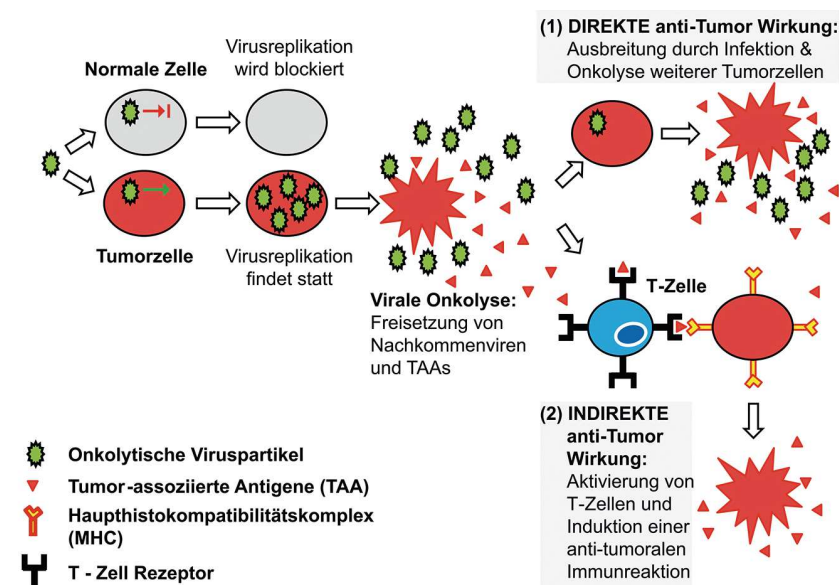


Abb. 1: Onkolytische Viren vermitteln die Zerstörung von Tumorzellen über zwei Mechanismen: (1) Direkte Virus-vermittelte Onkolyse infizierter Tumorzellen; (2) Induktion einer potenten systemischen anti-tumoralen Immunreaktion (modif. aus Med. Dissertationsschrift von cand. med. Milena Meinhardt, Eberhard Karls Universität Tübingen)

zeptoren auf Krebszellen (beispielsweise des CD46-Rezeptors für Masern-Impfviren) eine wichtige Rolle bei der natürlichen und damit inhärenten Tumorselektivität onkolytischer Viren spielen [2].

Darüber hinaus gibt es mittlerweile auch eine Vielzahl von Möglichkeiten, onkolytische Viren gentechnisch zu verändern und so ihre Selektivität gegenüber Tumorzellen noch weiter zu steigern und parallel dazu auch ihre onkolytische Effizienz gezielt zu verstärken [4]. Als Paradebeispiel hierfür ist das gentechnisch modifizierte Herpes-Simplex-Virus T-VEC zu nennen, das den humanen *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) exprimiert. Basierend auf einer erfolgreichen Phase-III-Studie wurde T-VEC im Jahr 2015 in den USA und in Europa als weltweit erstes Virotherapeutikum (Imlygic®) zur Immuntherapie von Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom zugelassen [5].

Onkolytische Viren – inflammatorisches Tumormikromilieu

Die anti-tumorale Wirkung onkolytischer Viren wird sowohl über einen direkten als auch über einen indirekten Mechanismus vermittelt (► Abb. 1). Infiziert ein onkolytisches Virus eine Tumorzelle, übernimmt dieses meist komplett das Kommando über die Transkriptions- und Translationsmaschinerie der Tumorzelle, mit dem ausschließlichen Ziel, eine möglichst große Zahl an Nachkommenviren zu produzieren. Wird die zelluläre Viruslast zu groß, kommt es zur Onkolyse und infolgedessen zur massiven Freisetzung der neu gebildeten infektiösen Viruspartikel (► Abb. 2, S. 12).

Gleichzeitig werden beim Zerplatzen der Tumorzellen aber auch Tumorzell-assoziierte Antigene, virale Antigene und eine Vielzahl von Entzündungsfaktoren freigesetzt, ein Prozess, der als „Immunogener Zelltod“ *immunogenic cell death* (ICD) bezeichnet wird [6]. Während die

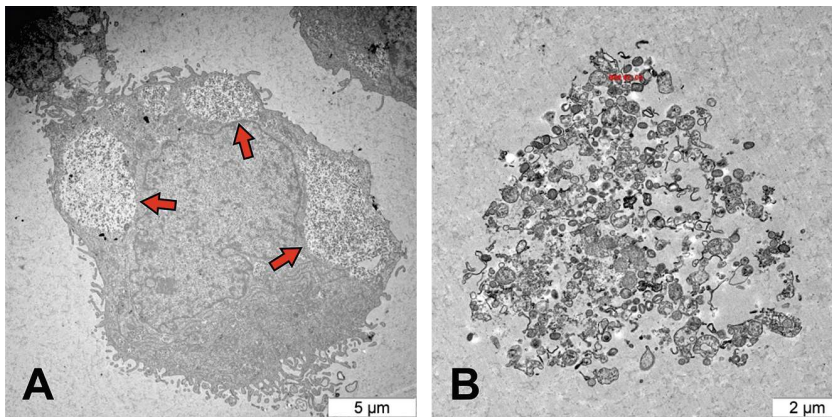


Abb. 2: (A) Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Tumorzelle, die mit einem onkolytischen Virus infiziert wurde. Bereits wenige Stunden nach der Primär-Infektion zeigt sich eine massenhafte Produktion von Nachkommenviren, die im Zytoplasma in abgeschlossenen Virusfabriken (rote Pfeile) stattfindet. (B) Wird die Viruslast für die infizierte Tumorzelle zu groß, zerplatzt die Tumorzelle (sog. Onkolyse). Dadurch werden in einem hoch entzündlichen Milieu zahllose neue infektiöse Viruspartikel, virale Antigene sowie Tumor-assoziierte Antigene (TAAs) freigesetzt, ein Prozess der als Immunogener Zelltod (ICD) bezeichnet wird (modif. aus Med. Dissertationsschrift von Dr. med. Nora Mayer, Eberhard Karls Universität Tübingen)

freigesetzten Viruspartikel ihrerseits neue Tumorzellen infizieren, wird im inflammatorischen Tumormikromilieu, das durch die Virusinfektion erzeugt wurde, eine Tumorantigen-spezifische Immunantwort ausgelöst, die in der Folge eine gezielte Zerstörung der bis dato nicht-infizierten Tumorzellen überall im Körper vermittelt [7].

Somit stellen Virotherapeutika biologische Adjuvantien dar, die eine bis dahin insuffiziente anti-tumorale Immunantwort verstärken können, so dass nach einem Virus-vermittelten Immun-Booster eine nachhaltige T-Zell-vermittelte Tumorbekämpfung einsetzen kann.

Onkolytische Viren – Limitationen

Mehr als zehn unterschiedliche onkolytische Virusarten befinden sich gegenwärtig in der Entwicklung zu klinisch einsetzbaren Virotherapeutika. Zu den am besten untersuchten gehören dabei Adenoviren (AD), Reoviren (REO), *Newcastle Disease* Viren (NDV), Herpes-Simplex-Viren (HSV), Vaccinia-Viren (VACV)

und Masern-Impfviren (MeV) [4, 8]. Im Rahmen ihrer klinischen Testung traten verschiedentliche Hürden und Limitationen zu Tage, die überwunden werden müssen, um eine erfolgreiche und nachhaltige Immuno-Virotherapie zu erzielen und zu der potentiellen Zulassung weiterer Virotherapeutika in einer großen Bandbreite von Tumorindikationen zu kommen.

Eine Hürde stellt beispielsweise die frühzeitige Eliminierung von Virotherapeutika durch prä-existente (z. B. nach Impfungen in der Kindheit) oder direkt nach therapeutisch intendierter Infektion generierte Virus-spezifische Antikörper und anti-viral agierende T-Zellen dar [9]. Außerdem häufen sich Belege, dass onkolytische Viren auch weitgehend unspezifisch durch Komponenten des Komplementsystems bzw. durch einfache Hämagglutination abgefangen werden können [10]. Hinzu kommt die Fähigkeit von Tumoren, sich durch die Expression von immuninhibitorischen Oberflächenmolekülen (sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren

(ICI)) oder allgemein durch die Bildung eines immunsuppressiven Tumormikromilieus seitens des Immunsystems weitgehend unangreifbar zu machen [9].

Kombinationsstrategien: Virotherapie plus herkömmliche Krebstherapien

Bis heute gibt es vielfältige Bemühungen, das „ideale“ onkolytische Virus zu finden bzw. zu konstruieren, welches alle diese bis dato bekannten Hürden überwindet. Allerdings muss mittlerweile angenommen werden, dass eine Monotherapie mit onkolytischen Viren nicht ausreichend ist, um die raffinierten Abwehrstrategien der unterschiedlichsten Tumorarten sowie des Immunsystems in ausreichender Weise zu durchbrechen.

Ein neuerer Ansatz besteht daher in der Kombination der Virotherapie mit gut etablierten Standardtherapien, wie Chemotherapie, Bestrahlung und auch den neuen Antikörper-basierten Immuntherapien. Offensichtliche Vorteile solcher Kombinationen liegen in der bereits umfassend belegten Verträglichkeit und den etablierten Verabreichungsformen dieser Kombinationspartner. Außerdem können Kreuzresistenzen mit den vollkommen anders gearteten biologischen Prinzipien der Virotherapie weitestgehend ausgeschlossen werden [11].

Virotherapie plus systemische Chemotherapie

Chemotherapeutische Regime können die Tumorthherapie mit onkolytischen Viren durch eine Vielzahl von Mechanismen, wie beispielsweise durch direkte genotoxische Zerstörung maligner Zellen, durch Verstärkung der Tumorzell-Immunogenität oder durch Unterdrückung der anti-viralen Immunantwort komplementieren [2].

In zahlreichen präklinischen und klinischen Studien wurde bereits eine breite Palette an Chemotherapeutika auf ihre Wirksamkeit bei ihrem mit Virotherapeutika kombinierten Einsatz untersucht; dazu gehören u. a. die Wirkstoffe Oxaliplatin, Doxorubicin, Bleomycin, Bortezomib und Cyclophosphamid. In Bezug auf den Wirkmechanismus konnte bei derartigen Kombinationen die Induktion eines Tumor ICDs beobachtet werden, welcher die Bildung einer anti-Tumorimmunantwort stark fördert [12].

In eigener Arbeit wurde der zytotoxische Effekt eines onkolytischen Vaccinia-Virus in Kombination mit einer dualen Chemotherapie aus nab-Paclitaxel plus Gemcitabin *in vitro* in einem humanen Pankreasadenokarzinom-Modell untersucht. Dieses chemo-virotherapeutische Behandlungsprotokoll zeigte eine deutlich verstärkte Tumorzell-Reduktion im Vergleich zu den jeweiligen Einzelbehandlungen [13].

Virotherapie mit tumorrestringierter Chemotherapie

Durch den Einsatz von Virotherapeutika mit Kodierung für *Prodrug*-konvertierende Systeme kann eine tumorrestringierte Chemotherapie realisiert werden, was sicherstellt, dass die Zytotoxizität von Chemotherapeutika ausschließlich auf Tumorzellen gelenkt wird und damit schwerwiegende Organtoxizitäten vermieden werden können.

Für diesen Ansatz wird die genetische Information für *Prodrug*-konvertierende Enzyme, wie Cytochrom P450 oder Cytosin-Deaminase, in die Genome onkolytischer Viren integriert, so dass diese Konversionsenzyme aufgrund der tumorrestringierten Replikation der Virotherapeutika auch nur in Tumorzellen zur Expression kommen können. Bei oraler oder intravenöser Zugabe der

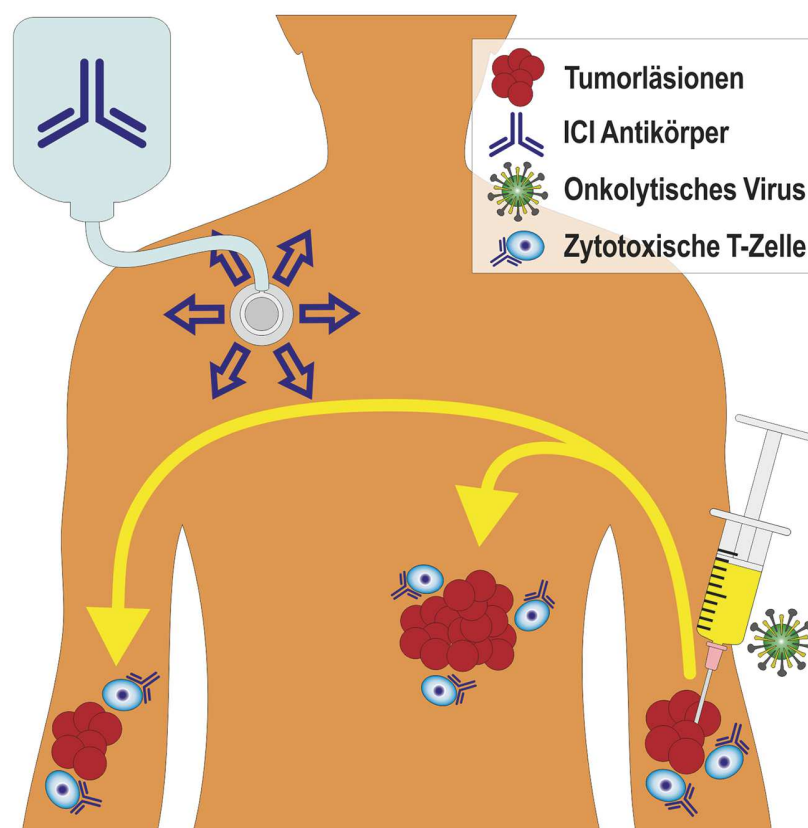


Abb. 3: Kombinatorische Anwendung von onkolytischen Viren und Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Onkolytische Viren werden z. B. bei Melanom-Patienten direkt in Tumorkläsionen der Haut injiziert (Spritze) und können sich von dort über die Blutbahn systemisch auf alle anderen Tumorknoten verteilen (gelbe Pfeile). In Folge der Virus-induzierten Onkolyse werden zytotoxische T-Zellen aktiviert und vermehrt zu den Tumorknoten gelockt, die durch zusätzlich intravenös verabreichte Antikörper mit Immun-Checkpoint-Inhibitor-Funktion einen maximalen Aktivierungsgrad erlangen. Dadurch wird eine effektive und nachhaltige anti-Tumor-Immunantwort nicht nur in Virus-injizierten, sondern auch in nicht-injizierten Tumorkläsionen herbeigeführt

entsprechenden *Prodrug* kommt es somit ausschließlich im Tumormikromilieu zur Umwandlung dieser zunächst harmlosen Vorläufer-Substanzen in hochwirksame Chemotherapeutika, wodurch sich systemische Nebenwirkungen minimieren beziehungsweise sogar gänzlich vermeiden lassen [14].

Derartige *Prodrug*-konvertierende Systeme wurden bereits erfolgreich in Adenoviren [15], Masern-Impfviren [16] und Vaccinia-Viren [17] integriert. Bei letzterem handelt es sich um das Vaccinia-Virus-Konstrukt MVA-FCU1, welches die zwei Konversionsenzyme Cytosin-Deaminase

und Uracil-Phosphoribosyltransferase exprimiert, die in der Lage sind, das klinisch seit langem zugelassene ungiftige *Prodrug* 5-FC (5-Fluorcytosin) in zytotoxisches 5-FU (5-Fluoruracil) umzuwandeln.

Eine erste klinische Studie mit dem Virotherapeutikum MVA-FCU1 bei Patienten mit primären und sekundären Leberkarzinomen zeigte nicht nur die sehr gute Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie auf, sondern bestätigte zudem, durch den direkten Nachweis therapeutisch wirksamer 5-FU-Konzentrationen in den behandelten Lebertumoren, die Machbarkeit einer solchen Virothe-

**Literatur:**

1. ZEJULA Fachinformation, Stand: Nov. 2017.

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Zejula 100 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Niraparib (als Tosilat 1 H₂O) **Zusammensetzung:** Magnesiumstearat, Lactose-H₂O, Titandioxid, Gelatine, Brillantblau FCF, Erythrosin, Tartrazin, Schellack, Propylenglycol, KOH, Eisen(II,III)-oxid, NaOH, Povidon **Anwendungsgebiete:** Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit prim. Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Niraparib oder einen d. sonstigen Bestandteile; Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt., Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Palpitationen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Asthenie; *Häufig:* Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag, Myalgie, Ödem peripher, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt; *Geliegendlich:* Panzytopenie. **Warnhinweise:** Enthält Lactose und Tartrazin (E 102). **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** TESARO UK LIMITED, 55 Baker Street, London W1U 7EU, Vereinigtes Königreich. **Örtlicher Vertreter:** TESARO Bio GERMANY GmbH, Leopoldstr. 37 A, 80802 München. Stand: Nov. 2017.



rapeutika-gelenkten *Prodrug*-konvertierenden Chemotherapie [17].

Virotherapie plus Bestrahlung

Eine weitere intensiv untersuchte Behandlungsstrategie für Tumorerkrankungen betrifft den kombinierten Einsatz von Bestrahlung und nachfolgender Virotherapie. Die Rationale hinter diesem Ansatz liegt in einer möglichen Sensibilisierung des Tumormikromilieus für eine anschließende Behandlung mit onkolytischen Viren [18]. Es konnte dabei nicht nur eine gesteigerte intratumorale Virusproduktion und folglich eine Verringerung der benötigten Virusdosis gezeigt werden, sondern auch eine Verstärkung von ICD-Mechanismen, die mit einer verbesserten anti-tumoralen Immunreaktion einhergehen [19]. In einer Reihe von klinischen Studien wurden sowohl Adenoviren [11], Herpes-Simplex-Viren [20] als auch Masern-Impfviren [4] in kombinierten Ansätzen mit einer Bestrahlungstherapie untersucht.

Virotherapie plus Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI)

Immun-Checkpoints sind wichtige Bestandteile des Immunsystems, deren Aufgabe es ist, körpereigene Zellen vor dem Angriff des Immunsystems zu schützen. Gleichzeitig sind sie in der Lage, stetig neu entstehende, als körperfremd-erkannte Bestandteile von Tumoren zu detektieren und hocheffizient zu bekämpfen.

Viele Tumore werden jedoch auf die Fähigkeit, diese Immun-Checkpoints hochzuregulieren und damit das Immunsystem in einem Zustand der weitgehenden Inaktivität zu halten, selektioniert. Monoklonale Antikörper, die als Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) bezeichnet werden, sind in der Lage, an diese Immun-Checkpoints zu binden und dadurch die Tumor-vermittelte Blockade der

Immunzellen (meist der T-Zellen) wieder zu lösen und so die Bildung einer langanhaltenden anti-tumoralen Immunantwort zu fördern.

Die Krebstherapie mit ICI, beispielsweise CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), anti-PD1 (*anti-programmed death protein 1*) oder anti-PD-L1 (*anti-PD ligand 1*), steht derzeit im Fokus präklinischer und klinischer Entwicklungen und wurde inzwischen nicht nur beim malignen Melanom klinisch zugelassen, sondern auch beim Nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC), bei Nierenkrebs, Plattenepithelkarzinomen von Kopf und Hals (SCCHN), Hepatozellulären Karzinomen, Urothelkarzinomen, Merkelzell-Karzinomen, Hodgkin-Lymphomen und MSI-H (*microsatellite instability-high*) Tumoren [21].

Obwohl vom theoretischen Aspekt her die Behandlung mit ICI bei nahezu allen Krebspatienten ein Ansprechen zeigen sollte, fallen die in der Praxis erzielbaren Erfolge leider wesentlich schlechter aus: Der monotherapeutische Einsatz von ICI zeigt nur in bis zu 30 % der behandelten Krebspatienten Wirksamkeit; somit muss die Mehrheit der Krebspatienten als von Natur aus (primär) resistent beispielsweise gegen eine PD-1-Blockade eingestuft werden. Bei näheren Untersuchungen konnte eine Korrelation der Wirksamkeit von ICI mit der prätherapeutisch in den Tumormläsionen vorhandenen Anzahl an zytotoxischen CD8+ T-Zellen festgestellt werden: Patienten, die nicht auf eine ICI-Therapie ansprechen, enthielten in ihren Tumoren deutlich weniger CD8+ T-Zellen als dies bei den Tumoren der Patienten, bei denen die ICI-Therapie anschluss, der Fall war [22].

Nachweislich können genau an dieser Stelle onkolytische Viren unterstützend eingreifen. Es ist bekannt,

dass onkolytische Viren in Folge der Induktion eines ICD eine starke anti-tumorale Immunantwort auslösen, welche u. a. durch Aktivierung und Anlockung von zytotoxischen T-Zellen in die Virus-befallenen Tumorgewebe vermittelt wird. Aufgrund dieser komplementierenden Wirkweise stellt der kombinierte Einsatz von Virotherapie mit ICI-Antikörpern wohl die aktuell vielversprechendste Kombinationstherapie in der Krebsbehandlung dar.

Präklinische Daten belegen, dass onkolytische Viren primäre Resistenzen von Tumorzellen gegenüber einer ICI-Antikörpertherapie durchbrechen können und dadurch helfen, deren anti-tumorale Wirksamkeit auch bei primären ICI-Therapieversagern deutlich zu verstärken. Als Grund hierfür wird eine Verschiebung der quantitativen und qualitativen Profile von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten sowie die Induktion einer nachhaltigen anti-tumoralen T-Zell-Antwort angenommen [23] (► Abb. 3, S.13).

Interessanterweise bestätigen neueste klinische Daten die bisherigen Hypothesen: In einer aktuell publizierten Phase-Ib-Studie wurde das Virotherapeutikum T-VEC (Imlygic®) intra-tumoral in Kombination mit dem intravenös applizierten anti-PD-1-ICI-Antikörper Pembrolizumab (Keytruda®) bei Patienten mit einem metastasierendem Melanom verabreicht [24]. Dabei fand sich für diese Viro-ICI-Kombinationstherapie ein Gesamtansprechen von 62 %; ein Drittel der kombinatorisch behandelten Krebspatienten zeigte dabei ein vollständiges Ansprechen, was bedeutet, dass keine der entsprechenden Tumorerkrankungen bildgebend noch nachweisbar waren. Diese Ansprechrate liegt deutlich höher als das, was bei einer monotherapeutischen Behandlung mit ICI in dieser Tumorindikation zu erwarten gewesen wäre (~ 35–40 %).

Im Detail konnte gezeigt werden, dass Patienten, die auf die Kombinationstherapie angesprochen hatten, einen deutlich erhöhten Anteil an zytotoxischen CD8+ T-Zellen sowie eine verstärkte PD-L1-Proteinexpression im Tumorgewebe aufwiesen. Diese Verstärkung der anti-tumoralen Immunantwort konnte sowohl in Virus-injizierten als auch in nicht-injizierten Tumorerkrankungen nachgewiesen werden. Interessanterweise wurde beobachtet, dass weder die prätherapeutisch bestehende Tumor-Infiltrationsrate von CD8+ T-Zellen noch die IFN γ -Signatur des Tumormikromilieus mit dem Ansprechen auf die Kombinationstherapie korrelierten.

Aufgrund dieser Daten lässt sich spekulieren, dass die onkolytische Virotherapie in der Lage ist, die Effizienz der ICI-Therapie mit PD-1-Antikörpern über eine Modifizierung des Tumormikromilieus zu steigern [24]. Dieser Zusammenhang könnte z. B. auch für die ICI-Therapie mit PD-L1-Antikörpern gelten und wird derzeit ebenfalls intensiv im Rahmen klinischer Studien untersucht.

Zusammenfassung und Ausblick

Mit der Zulassung von T-VEC für das inoperable, lokal fortgeschrittene oder metastasierende maligne Melanom in den USA und Europa hat sich die onkolytische Virotherapie zu einer konkreten biologisch basierten Immuntherapieoption für Krebspatienten entwickelt. Erste klinische Ergebnisse zur Kombination von Virotherapeutika mit ICI-Antikörpern zeigen eine eindrucksvolle Verbesserung der bisher für die ICI-Monotherapie erzielbaren limitierten Therapieerfolge. Nur in Anfängen ausgelotet sind derzeit die schier unbegrenzten Möglichkeiten, Virotherapeutika als virale Plattformen für eine auf Tumorgewebe restringierte körpereigene Expression therapeutischer Proteine zu entwickeln. Da-

rüber hinaus können Virotherapeutika mittels der Methodik des *genetic engineering*s als eine völlig neue Klasse hochgradig zielgerichteter Krebstherapeutika etabliert werden, indem deren Infektions- und Replikationseigenschaften nahezu beliebig auf bestimmte Tumorzellpopulationen (z. B. Tumorstammzellen) ausgerichtet werden können. Nicht zuletzt zeichnet sich ein erhebliches synergistisches Potenzial bei einer Kombination der onkolytischen Virotherapie mit Verfahren des adoptiven CAR (chimärer Antigen-Rezeptor)-T-Zelltransfers ab: Onkolytische Viren können einen optimierten CAR-T-Zelltransport in die Tumormikroumgebung befördern, dadurch die lokale Immunsuppression abschwächen oder umkehren und dabei helfen, die CAR-T-Zellen-Effektorfunktion und -persistenz zu verbessern [25].

Literatur: medizin.mgo-fachverlage.de

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ulrich M. Lauer
Stellvertretender Ärztlicher Direktor
Abteilung Innere Medizin VIII
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
E-Mail: ulrich.lauer@uni-tuebingen.de

Dr. rer. nat.
Julia Beil



Prof. Dr. med.
Ulrich M. Lauer

