

## Mit dem »Virentaxi« das Immunsystem gegen Krebs stärken

*Projektleiter*  
Prof. Burkhard Ludewig,  
DVM Head, Institute  
of Immunobiology  
Kantonal Hospital  
St. Gallen

**Um einen neuartigen Impfstoff gegen Tumorerkrankungen zu entwickeln, gehen Forscher des Instituts für Immunbiologie am Kantonsspital St. Gallen in der Schweiz einen neuen Weg: Das Erbgut eines harmlosen, abgeschwächten Erkältungsvirus wird mit Erbinformationen aus Krebszellen kombiniert. Das Virus wird als »Transportmittel« in die Zentren der Immunaktivierung benutzt, um das Immunsystem des Menschen gezielt anzuregen und sich mit allen Mitteln gegen Krebserkrankungen zu wappnen und zu wehren. Ein verbesserter Impfstoff gegen Tumoren wäre ein wichtiger Schritt in der Bekämpfung dieser Erkrankung.**



Krebszellen produzieren Zielstrukturen, die sie für einen Angriff durch spezifische Immunzellen zugänglich machen. Die effektivste Waffe des Immunsystems gegen Tumorzellen sind zytotoxische T-Zellen. Eine effiziente Aktivierung dieser Killerzellen sollte das herausragende Ziel jedes Impfansatzes zur Bekämpfung von Krebszellen sein. Im Zentrum einer Immunaktivierung stehen dendritische Zellen, die jede Art von »Immun-Nachrichten« in die Lymphknoten, das heißt die Schaltzentralen der Immunaktivierung, transportieren. Durch die Weitergabe dieser Signale an Killerzellen können schützende Immunantworten gegen Tumorzellen aufgebaut und unterhalten werden. Ein wirkungsvoller Impfstoff gegen Krebserkrankungen sollte daher Tumorantigene effizient in dendritische Zellen transferieren und diese Zellen gleichzeitig in einen aktivierten Zustand versetzen. Rekombinante, auf der Erbsubstanz von Coronaviren basierende Impfstoffe besitzen die Potenz, dendritische Zellen optimal mit mehreren, hoch immunogenen Tumorantigenen und immunstimulatorischen Substanzen zu transduzieren. Die in diesem Projekt verwendeten Coronaviren des Menschen sind harmlose Schnupfenviren. Bei

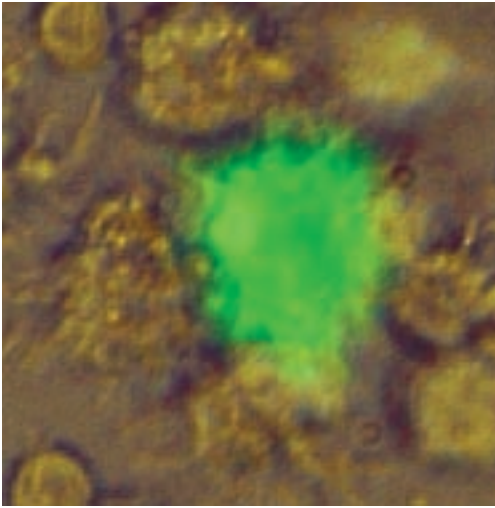


Abbildung 1: Transfer von grün fluoreszierendem Protein, das mit Tumorbruchstücken fusioniert wurde, in dendritische Zellen

entsprechender Abschwächung der als Transportvehikel umfunktionierten Coronaviren kann daher eine maximale Sicherheit des Impfstoffes erreicht werden.

In den laufenden Arbeiten dieses Projekts wird die Herstellung und Evaluation von rekombinanten, replikationsinkompetenten Coronaviren in präklinischen Mausmodellen verfolgt. Dazu wird modellhaft das Coronavirus der Maus verwendet, um sowohl Modelltumorantigene als auch immunstimulatorische Substanzen spezifisch in dendritische Zellen zu transferieren. Um das Virus abzuschwächen, wurden umfangreiche Maßnahmen ergriffen. Im Bereich der Virusreplikationsgene wurde eine Mutation eingefügt, die eine Vermehrung des Virus außerhalb von lymphatischen Geweben fast vollständig abstellt. Zudem wurden in den Abschnitten der strukturbildenden Gene fünf Abschnitte gelöscht, die eine Produktion von Impfstoff im Reagenzglas nicht beeinflussen, aber die Vermehrungsfähigkeit der abgeschwächten Viren im Organismus auf dendritische Zellen und Makrophagen beschränken. Abbildung 1 zeigt die Fähigkeit eines in dieser Form abgeschwächten Maus-Coronavirus, das grün fluoreszierende Protein und Tumorbruchstücke in dendritische Zellen zu transferieren.

Bisher wurde ein Satz von verschiedenen rekombinanten Coronaviruspartikeln erstellt, die als onkolytische Tumorimpfstoffe in Mausmodellen getestet wurden. Als exemplarische Angriffspunkte für das Immunsystem wurden ein ausführlich charakterisiertes Antigen eines nicht verwandten Virus und ein

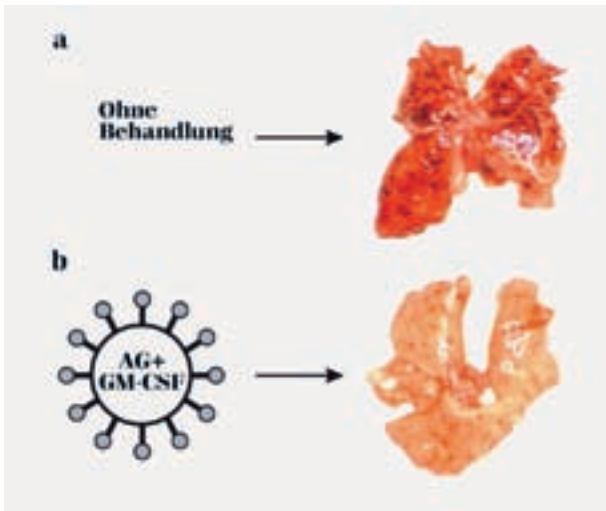


Abbildung 2: Melanomtherapie mit coronaviralem Impfstoff. (a) Ohne Behandlung wachsen Ablager der Hautkrebszellen in der Lunge. (b) Nach Applikation des Impfstoffs, der Tumorantigen und GM-CSF in dendritische Zellen trägt, wird das Wachstum des Tumors gestoppt

Bruchstück aus dem menschlichen Krebsantigen Melan-A verwendet. Als immunstimulatorische Substanz wurde das Zytokine GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) in die virale Erbsubstanz integriert. Dieser Wirkstoff ist wohlbekannt dafür, dass eine potente Stimulation von dendritischen Zellen und Makrophagen erreicht werden kann. In der Tat haben die bisherigen Untersuchungen zeigen können, dass GM-CSF die mit coronaviralen Impfstoffen erzeugte antitumorale Immunität ca. um den Faktor 10 steigern kann. Abbildung 2 zeigt exemplarisch, wie die Impfung mit einem GM-CSF enthaltenden Coronavirus schon bestehende Metastasen eines Melanoms im Mausmodell wirkungsvoll bekämpft.

Im weiteren Verlauf des Projekts sollen diese viel versprechenden Ergebnisse, die in präklinischen Modellen mehrfach validiert wurden, in einen Impfstoff für die Anwendung am Menschen übertragen werden. Bisher wurde das menschliche Coronavirus 229E für die Belieferung des menschlichen Tumorbestandteils Melan-A »umgerüstet«. Erste Untersuchungen zeigten, dass humane dendritische Zellen und Blutmonozyten mit diesem Vakzineansatz sehr gut erreicht werden können. Es ist geplant, diese Arbeiten in den nächsten Jahren fortzusetzen, um einen Impfstoff zu erzeugen, der in klinischen Studien eingesetzt werden kann.