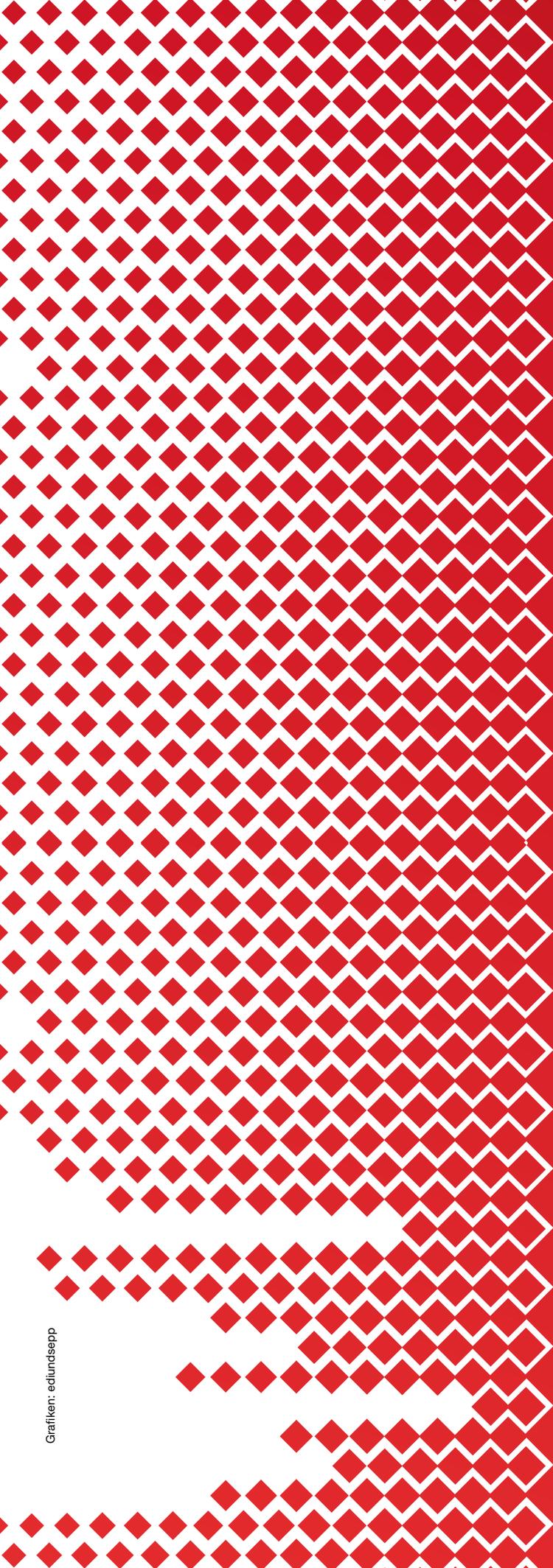


Viren gegen Krebs

Viren existieren stets auf Kosten anderer Lebewesen. Oft haben sie es auf bestimmte Organe abgesehen: Das neue Corona-Virus zielt auf die Lunge, Tollwut aufs Gehirn und HIV auf das Immunsystem. Am Klinikum rechts der Isar will man die tödliche Potenz der Partikel gegen bösartige Tumore einsetzen. Ein Team um Dr. Jennifer E. Altomonte entwickelt Viren im Hinblick auf ihr optimales therapeutisches Potential in Krebszellen. Dabei rufen sie Immunzellen auf den Plan, die ihrerseits den Krebs eindämmen.



Grafiken: edlundsopp

Link

www.med2.mri.tum.de/en/research/ag-altomonte.php

Fighting Cancer with Viruses

E

Harnessing viruses as a weapon against cancer? A fascinating idea – and one increasingly close to becoming reality. Private lecturer Dr. Jennifer E. Altomonte is making a decisive contribution to this at the TUM Klinikum rechts der Isar. Her team has genetically modified two oncolytic viruses (onco = tumor, lysis = degradation) and combined them to form a hybrid virus that multiplies rapidly in tumor cells – and only in tumor cells – and destroys them. The dying cells not only release thousands of copies of the viruses – that go on to destroy more cancer tissue – but also bring the body's own immune cells to the scene, which in turn begin to fight the tumor cells. The hybrid viruses have proven effective in cell cultures and preclinical animal models for tumor diseases and do not have toxic side effects. This removes the largest hurdles to subsequent steps. Researchers plan to further optimize the activation of immune responses, examine commercial production of hybrid viruses, and test the new virus therapy on human subjects. □

PD Dr. Jennifer E. Altomonte

Privatdozentin Dr. Jennifer E. Altomonte, Jahrgang 1976, studierte Mikrobiologie, Biochemie und Molekularbiologie an der Pennsylvania State University. 1999 zog sie zurück in ihre Geburtsstadt New York. Dort arbeitete sie zunächst am Institute for Gene and Cell Medicine der Mount Sinai School of Medicine an der Entwicklung viraler Vektoren zur Gentherapie von Stoffwechselstörungen. Vier Jahre später wechselte sie in ein anderes Labor innerhalb desselben Instituts, wo sie ihre Forschung über onkolytische Viren begann. Parallel dazu forschte sie am John Jay College of Criminal Justice an molekularen Methoden zur Ursachenabklärung des Sudden Infant Death-Syndroms und schloss dort 2006 mit dem Master of Science in forensischer Wissenschaft ab. 2006 wechselte sie ins Labor von Dr. Oliver Ebert am Klinikum rechts der Isar, promovierte an der TUM und übernahm 2016 die Laborleitung.



Bildquelle: Juli Eberle

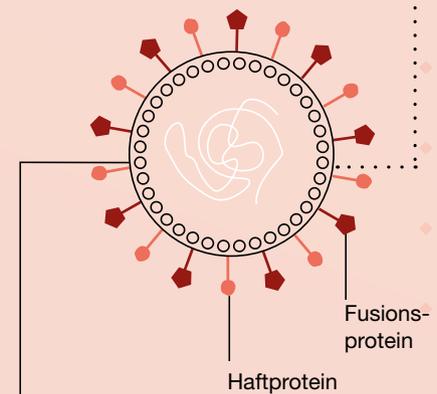
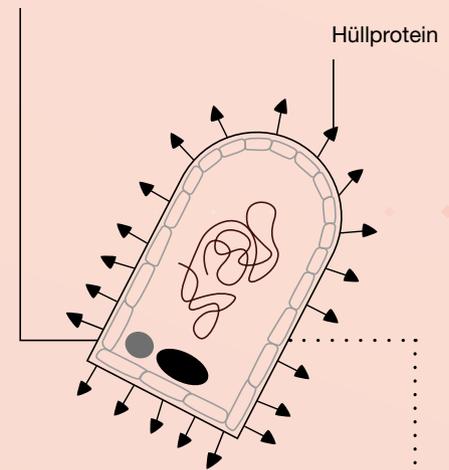


Viren als Waffe gegen Krebs? Die Idee klingt bestechend. Und sie ist nicht neu. Bereits anno 1904 beschrieb der amerikanische Medizinprofessor George Dock einen Leukämie-Patienten, dessen Leiden nach einer Infektion mit Kuhpocken zurückgegangen war. Wenig später kursierten Berichte von einer jungen Frau mit Gebärmutterhalskrebs, deren Zustand sich nach dem Kontakt mit Tollwutviren kurzzeitig gebessert hatte. „Schon spekulierten einige über das enorme therapeutische Potenzial von Viren. Doch erst seit etwa dreißig Jahren haben wir die nötigen Kenntnisse und wissenschaftlichen Instrumente, um praktikable Therapien zu entwickeln“, sagt Privatdozentin Dr. Jennifer Altomonte, die am Klinikum rechts der Isar an virusbasierten Krebstherapien forscht.

Weltweit arbeiten Forschungsgruppen daran, Virustherapien zu verbessern

Mittlerweile haben Biologen mehr als zwei Dutzend Viren identifiziert, die sich in Tumorzellen vermehren können und zum Tod der Zellen führen. Zu diesen onkolytischen Viren (onko = Geschwulst, lyse = Zerfall) gehören alte Bekannte wie die Erreger von Polio, Herpes und Windpocken – aber auch Spezies, die normalerweise keine Menschen befallen. In China ist seit 2003 ein verändertes Adenovirus zur Behandlung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich zugelassen. In Europa und in den USA wird seit 2015 ein abgewandeltes Herpesvirus zur Therapie spezieller Formen von Hautkrebs vermarktet. Weltweit arbeiten zahlreiche Forschungsgruppen daran, die Wirksamkeit und Sicherheit von Virustherapien zu verbessern. Jennifer Altomonte hat in den 16 Jahren, die sie der Entwicklung dieser neuartigen Biotherapie bislang gewidmet hat, entscheidende Fortschritte gemacht. Die gebürtige US-Amerikanerin setzt auf das vesikuläre Stomatitis-Virus (VSV) und das Newcastle Disease Virus (NDV). Beide sind für ihre onkolytische Wirkung bekannt. VSV befällt normalerweise Huftiere wie Ziegen und Rinder, NDV infiziert Vögel. Die Erreger verursachen keine Erkrankungen beim Menschen – und eben dies birgt einen enormen Vorteil für ihre medizinische Verwendung, erklärt die promovierte Mikrobiologin: „Das menschliche Immunsystem kommt normalerweise nicht in Kontakt mit VSV und NDV. Es hat also keine Erfahrung mit diesen Viren. Deshalb braucht es einige Zeit, um sie im Körper aufzuspüren und zu beseitigen. Und in dieser Zeit können die Viren zu den Tumorzellen vordringen und sie zerstören.“

VSV
Vesikuläres
Stomatitis-Virus



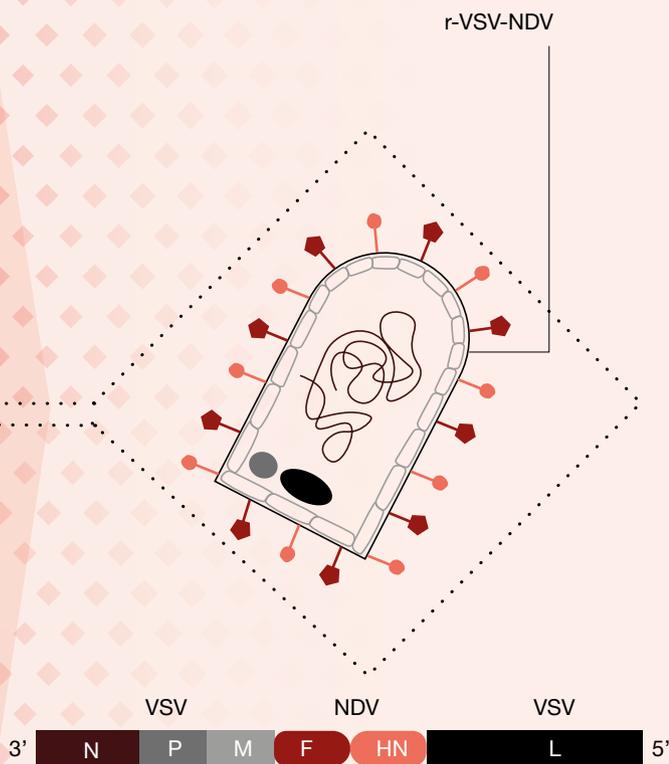
NDV
Newcastle Disease
Virus

Für die übrigen Organe stellen diese Viren keine Gefahr dar. Zwar dringen sie im menschlichen Körper auch in gesunde Zellen ein. Doch diese erkennen sie als Feinde und eliminieren sie binnen Stunden. Dieser Schutzmechanismus kommt bei der Verwandlung gesunder Zellen in Tumorzellen abhanden. Das erklärt, warum die Viren dort – und nur dort! – leichtes Spiel haben.

Ein Virus, das Tumorzellen tötet, aber Mensch und Umwelt nicht schadet

Prinzipiell gilt dies für alle Arten von Tumoren, auch wenn Altomontes Team sich derzeit auf Leberkrebs konzentriert. Das VSV kann sich in seinen Wirtszellen extrem schnell vervielfältigen und greift auf umliegende Tumorzellen über, um auch diese zu töten. Das NDV besitzt spezielle Haft- und Fusionsproteine, die infizierte Tumorzellen mit ihren Nachbarn verschmelzen lassen. Als onkolytische Viren eingesetzt arbeiten die zwei Erreger auf unterschiedliche Weise, aber beide sind für die Zerstörung des Tumorgewebes wirksam.

Allerdings sind diese vorteilhaften Eigenschaften verknüpft mit dem Risiko schwerwiegender Nebeneffekte: „Wir wissen, dass das VSV bei Mäusen und Ratten – und womöglich auch beim Menschen – toxische Nebenwirkungen im Gehirn und in der Leber hervorrufen kann, wenn es in hohen Dosen verabreicht wird. Das NDV ist zwar ungefährlich für Menschen, aber tödlich für Vögel. Es kann die Umwelt und die Geflügelindustrie ernsthaft gefährden. Deshalb haben wir ein Hybrid der beiden Viren entwickelt, das die guten Eigenschaften beider Spezies erhält, aber diese inakzeptablen Sicherheitsrisiken eliminiert“, so Altomonte. ▶



Das Beste von Beidem: Forscher haben die Eigenschaften zweier onkolytischer Viren kombiniert, um ein Hybridvirus zu erzeugen. Die Grundstruktur dieses chimären Virus stammt aus dem vesikulären Stomatitis-Virus (VSV). Das VSV-Hüllprotein (Pfeile) trägt zum Sicherheitsrisiko des VSV bei. Es wurde durch zwei vorteilhafte Proteine aus dem Newcastle Disease Virus (NDV) ersetzt. Das HN-Protein befähigt das Virus, sich an Krebszellen anzuhängen, während das F-Protein bewirkt, dass infizierte Tumorzellen mit benachbarten Zellen fusionieren. Das neu geschaffene Konstrukt rVSV-NDV besitzt im Vergleich zu den Elternviren verbesserte onkolytische Eigenschaften und schaltet gleichzeitig das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen für Mensch und Umwelt aus.

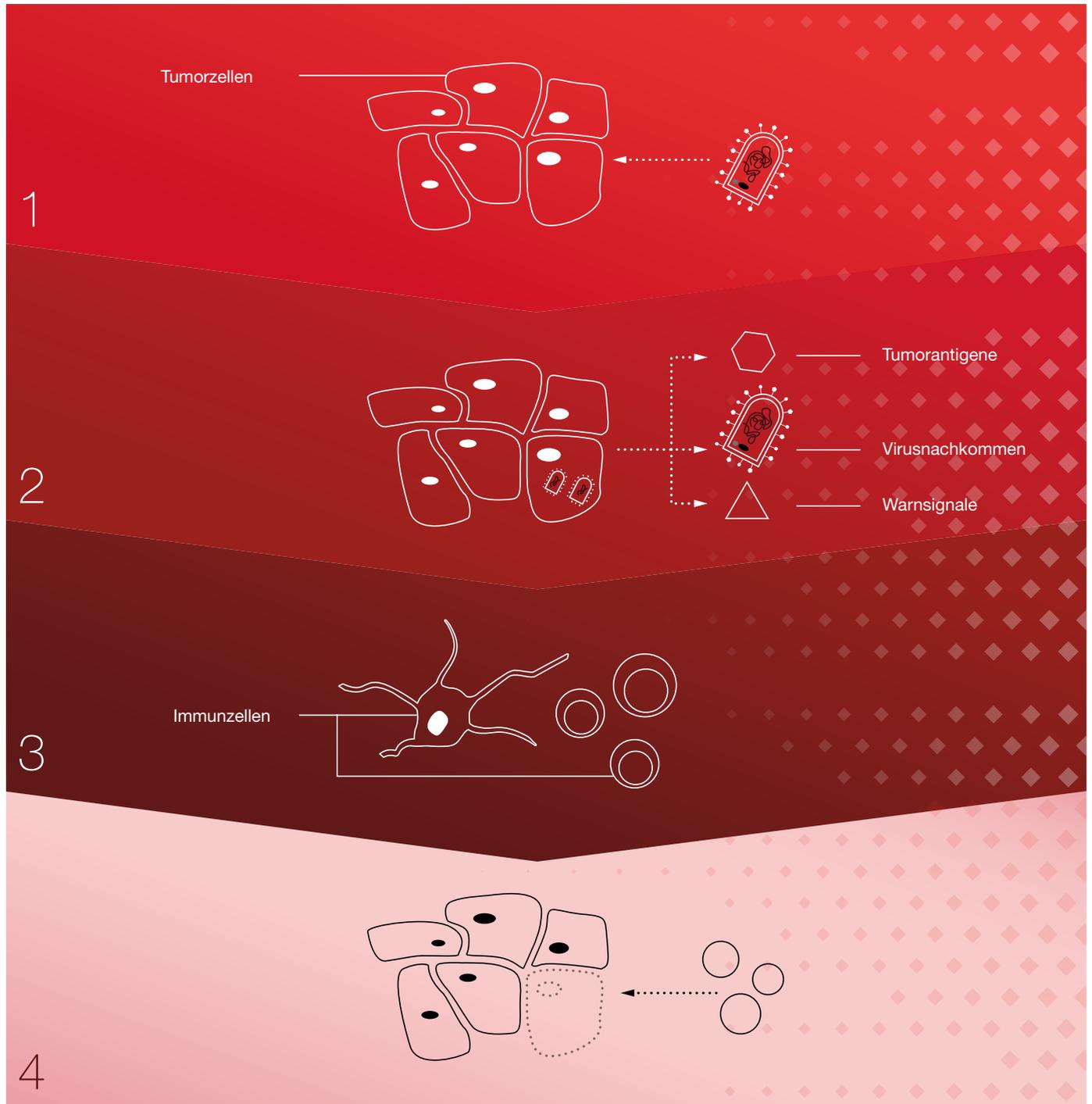


Herausgekommen ist ein Virenkonstrukt namens rVSV-NDV. In Zellkulturen und in Tiermodellen zeigte das Hybridvirus bereits Wirkung. Beeindruckende Ergebnisse erzielten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an präklinischen Tiermodellen mit Lebertumoren: Bei Mäusen, die mit den neuartigen Viren behandelt wurden, bildeten sich die bösartigen Geschwulste zurück und die Tiere überlebten im Durchschnitt doppelt so lange wie Kontrolltiere, die Placebos erhalten hatten. Besonders beeindruckend ist ein zusätzlicher Aspekt der Therapie, den Altomonte nun erstmals an Mäusen mit Hautkrebs nachweisen konnte: „Bei den meisten Tieren wurden selbst diejenigen Tumore kleiner oder wuchsen langsamer, die gar nicht direkt mit Viren infiziert worden waren. Wir können auch ausschließen, dass die Viren mit dem Blutstrom dorthin gelangt sind. Diese Tumor-Remission muss also vom körpereigenen Immunsystem in seinem Kampf gegen den Krebs vermittelt worden sein“, so die Wissenschaftlerin. ▶

„Erst seit etwa 30 Jahren haben wir die nötigen Kenntnisse und wissenschaftlichen Instrumente, um praktikable Therapien zu entwickeln.“

Jennifer Altomonte

◀ **Jennifer Altomonte und ihre Doktorandin Teresa Krabbe** möchten ein Biotech-Unternehmen gründen, um die neuartigen hybriden onkolytischen Viren weiterzuentwickeln und zu vermarkten. Im Herbst 2019 wurden sie mit dem m4 Award des Bayerischen Wirtschaftsministeriums sowie mit dem EXIST-Forschungstransfer des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) ausgezeichnet.

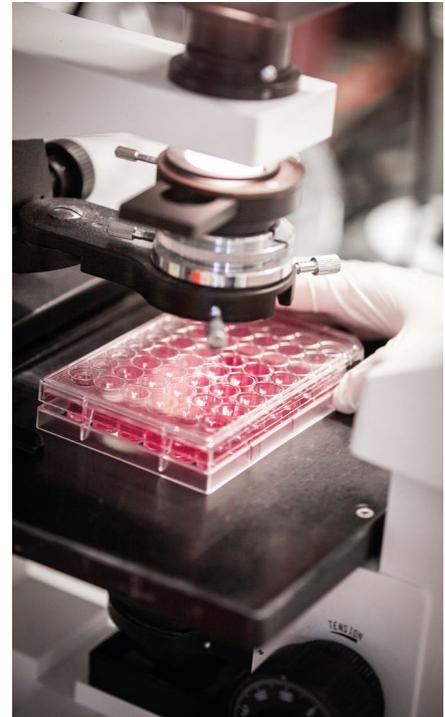


Grafiken: edlundsepp (Quelle: TUM); Bildquelle: Juli Eberle

Fusion mit dem Tumor: Onkolytische Viren infizieren gezielt Krebszellen (1) und vermehren sich darin. Die sterbenden Krebszellen (2) entlassen nicht nur tausende Kopien des Virus, welche weitere Krebszellen befallen, sondern auch Tumor-Antigene und chemische Signale, welche das körpereigene Immunsystem auf den Plan rufen. Dadurch werden spezifische Immunzellen aktiviert (3), die auch nicht infizierte Krebszellen erkennen und mithilfe von Zellgiften vernichten (4). Diese Immunantwort richtet sich sowohl gegen den Haupttumor, als auch gegen Metastasen – und bleibt auch dann bestehen, wenn die Virusinfektion abgeklungen ist.

„Wir hoffen, die Zulassung für unsere erste klinische Studie in den nächsten zwei Jahren zu erhalten.“

Jennifer Altomonte



Eine Forscherin bereitet eine Verdünnung onkolytischer Viren in Kochsalzlösung vor, um in Zellplatten gezüchtete Tumorzellen zu infizieren. Die Zellen werden unter dem Mikroskop untersucht, um Veränderungen in der Zellmorphologie als Reaktion auf eine Virusinfektion festzustellen.

Ein Biotech-Unternehmen ist in Planung

Die Mobilisierung spezifischer Immunzellen ist Teil des Therapiekonzepts. Dabei nutzt man ein Phänomen, das mit der Virusinfektion einhergeht: Wenn sich die Erreger im Tumorgewebe vermehren und es zerstören, senden die sterbenden Zellen Warnsignale aus. Gleichzeitig moduliert die Virusinfektion bestimmte Mechanismen, die Krebszellen nutzen, um vom Immunsystem nicht entdeckt und beseitigt zu werden. Beide Effekte führen dazu, dass der Tumor quasi seine Tarnkappe verliert und für die Körperabwehr sichtbar wird. Prompt werden spezifische Immunzellen aktiviert, die Tumorzellen attackieren, und zwar auch jene, die von der Virusinfektion weiter entfernt sind. Dieser therapeutisch äußerst günstige Folgeeffekt der Virusinfektion zeigte sich in beeindruckender Weise auch bei Altomontes Studien: „Wir haben einige Langzeitüberlebende, bei denen keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind. Überdies bilden sich keine neuen Tumore, wenn wir diesen Tieren erneut Krebszellen verabreichen. Der immunologische Schutz wirkt also selbst dann noch, wenn die onkolytischen Viren längst aus dem Körper verschwunden sind“, betont die Biologin.

Auch hinsichtlich der Sicherheit ist die Wahl-Münchenerin zufrieden mit den Studienergebnissen: Selbst sehr hohe Dosen der kreierte Viren führten bei gesunden Mäusen zu keinen erkennbaren toxischen Effekten. Damit sind die wichtigsten Hürden genommen, um diesen therapeutischen Ansatz in die klinische Anwendung zu überführen: Eine Reihe von Projekten läuft bereits oder ist in Planung. Dazu gehören die Entwicklung neuer Strategien, um die Immunantwort noch stärker zu aktivieren, sowie die großtechnische kommerzielle Produktion der hybriden Viren und schließlich die Erprobung der neuen Virustherapie am Menschen. Alle diese Vorhaben kosten viel Geld. Doch weil sie alle sehr vielversprechend und klug geplant sind, werden sie aus mehreren Quellen mit insgesamt rund drei Millionen Euro gefördert. Im Herbst 2019 wurden Jennifer Altomonte und ihre Doktorandin Teresa Krabbe mit dem m4 Award des Bayerischen Wirtschaftsministeriums sowie mit dem EXIST-Forschungstransfer des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie ausgezeichnet. Die mit insgesamt 1,5 Millionen Euro dotierten Preise sollen die Gründung eines geplanten Biotech-Unternehmens na-

mens FUSIX ermöglichen, das die neuartigen hybriden onkolytischen Viren entwickeln und am Ende auch vermarkten soll. „Wir hoffen, dass wir innerhalb der nächsten zwei Jahre unser Etappenziel erreichen: die Zulassung für eine erste klinische Studie“, so Altomonte.

Besonders hohe Erwartungen ruhen auf einem Projekt namens ONCO-VAX, das von 2020 an fünf Jahre lang vom Europäischen Forschungsrat in Form eines Starting Grant gefördert wird. Es zielt auf die Entwicklung eines Impfstoffes ab. Er soll die nach einer Virusinfektion in Gang gesetzte Immunantwort verstärken und einen langfristigen Schutz gegen Tumorzellen bieten. Vorstellbar ist folgendes Szenario: Zuerst entnimmt man aus dem Tumor eines bestimmten Patienten via Biopsie Krebszellen und züchtet sie in der Kulturschale. Sodann infiziert man diese Tumorzellen mit rVSV-NDV, auf dass sie sterben und

dabei ihre Tumorantigene preisgeben. Damit konfrontiert man spezielle Immunzellen aus dem Blut desselben Krebspatienten, die dann aktiviert werden und die spezifischen Antigene dieser Tumorzellen genau identifizieren können. Die derart aktivierten Immunzellen werden dem Patienten als Impfstoff verabreicht und versprechen einen wirksamen und langanhaltenden Immunschutz gegen den Tumor selbst und seine Metastasen.

Eine kühne Vision. Ob und wann sie sich erfüllen wird? Jennifer Altomonte bleibt realistisch: „Selbst wenn wir mit dieser Therapie nur einige Patienten erreichen und das Fortschreiten ihrer Krebserkrankung verzögern könnten, so wäre dies ein Gewinn von Lebenszeit. Und zwar ohne die meist quälenden Nebenwirkungen der heute verfügbaren Therapien.“



Monika Offenberger

