

Leonidas Alexis Apostolidis
Dr. med.

Charakterisierung des onkolytischen Newcastle-Disease-Virus Stammes MTH-68/H und seines therapeutischen Potentials für Lebermetastasen

Geboren am 24.03.1981 in Leimen
Staatsexamen am 18.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Volker Schirmmacher

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Charakterisierung von MTH-68/H, einem onkolytischen Stamm des Newcastle-Disease-Virus (NDV), insbesondere im Hinblick seines therapeutischen Potentials für Lebermetastasen. Onkolytische Viren sind dadurch gekennzeichnet, dass sie selektiv in Tumorzellen replizieren und diese abtöten können.

MTH-68/H ließ sich in Hühnereiern in ausreichender Menge produzieren und aufreinigen. Die allgemeine virologische Charakterisierung zeigte weitgehende Entsprechungen mit dem lytischen NDV-Vergleichsstamm Italian, ebenso die Aktivität und Selektivität beim Abtöten von Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen *in vitro*. MTH-68/H erwies sich jedoch von allen untersuchten Virusstämmen als der potenteste Induktor von Interferon- α . In einem modifizierten Tumorneutralisationsassay konnte MTH-68/H als einziger Stamm Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes *in vitro* zu einer Tumorstimmungs-inhibition von Krebszellen anregen.

In vivo war die systemische Applikation der onkolytischen Stämme MTH-68/H und Italian in einem intradermalen, immunkompetenten, syngenem Lymphom-Tumormodell mit einer signifikanten Toxizität in Form von Gewichtsverlust verbunden, ohne dass ein signifikanter Antitumoreffekt nachweisbar war.

Im nächsten Schritt wurde ein *in-vivo*-Mausmodell für die lokoregionäre Therapie von diffusen Lebermetastasen etabliert und validiert. Hierfür wurde im Rahmen eines operativen Eingriffs zunächst die Milz der Maus ligiert und in zwei Hälften getrennt. In die eine Milzhälfte wurden Luziferase-transfizierte CT26-Kolonkarzinom-Zellen injiziert, die über die Pfortader in die Leber gelangten und dort zu einer Lebermetastasierung führten. Die andere Milzhälfte wurde am Gefäßstiel nach subkutan transponiert und konnte durch die Haut wiederholt zur lokoregionären Therapie punktiert werden. Das Tumorstimmungs wurde mittels Messung der *in-vivo*-Biolumineszenz verfolgt. In diesem Modell führte MTH-68/H zu signifikanter Verzögerung des Tumorstimmungs sowie Verlängerung des Überlebens, obgleich die verwendeten Kolonkarzinomzellen *in vitro* auf Replikationsebene weitgehend resistent gegen sämtliche NDV-Stämme war. Die lokoregionäre Applikation führte zudem auch *in vivo* zu einer Interferon- α -Induktion sowie Erhöhung der Transaminasen, eine Toxizität in Form von Gewichtsverlust war hier nicht nachweisbar.

Insgesamt lassen die Ergebnisse dieser Arbeit darauf schließen, dass MTH-68/H einen Antitumoreffekt auf Lebermetastasen ausübt, dass für diesen Antitumoreffekt jedoch wirtsmedierte, durch das Immunsystem vermittelte Mechanismen von entscheidender Bedeutung sind. Da sich Hinweise für derartige Effekte auch bei anderen onkolytischen Viren finden lassen, bedarf die Rolle des Immunsystems bei der Therapie mit NDV sowie der onkolytischen Virotherapie im Allgemeinen noch weiterer Untersuchungen, um deren Stellenwert im Kontext anderer, zum Teil immunsuppressiver Krebstherapien zu klären.