

Kristina Dorothea Kubon

Dr. med.

Personalized Oncolytic Vaccination: Tumor Antigen Encoding Measles Virus for Malignant Melanoma

Fach/Einrichtung: NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen)

Doktorvater: Prof. Dr. Christof von Kalle

Oncolytic measles viruses encoding tumor-associated antigens are a versatile platform not only stimulating T cell responses against encoded cancer antigens, but also for combination therapy. In this study replicating measles viruses based on the Schwarz vaccine strain encoding MHC-I epitopes of model antigens trp2 and ovalbumin were generated. Three different epitope cassettes were tested: the first cassette included only the epitope, the second harbored an additional secretion signal, and the third contained sequences for ubiquitin and proteasomal cleavage sites in between repetitions of the epitope sequence. New measles virus vaccines showed cytotoxic effects on tumor cells MC38\_hCD46 and B16ova\_hCD46 and were able to stimulate antigen-specific T cells. In a pilot *in vivo* study, no altered levels of lymphocyte infiltration of tumors upon intratumoral injection of measles virus vaccines or changes of immune cells in tumor-draining lymph nodes could be detected. It could be shown that measles viruses encoding tumor antigens represent an efficient tool for stimulation of cytotoxic T cells. This makes them appear ideal for integration in combination therapy of different types of cancer, and due to the broad neoantigen repertoire especially for malignant melanoma. However, before clinical translation can be contemplated further experiments concerning *in vivo* effects of these measles virus vaccines using adequate mouse models and suitable model neoantigens will be needed. Further studies will also determine optimal combination therapies and patient-specific demands for a successful oncolytic immunovirotherapy.

Onkolytische Masernviren, die Tumorantigene kodieren, sind eine vielfältig einsetzbare Plattform nicht nur um T-Zell Antworten gegen die kodierten Tumorantigene zu stimulieren, sondern auch für Kombinations-Immuntherapie. In dieser Arbeit wurden replizierende Masernviren auf Basis des Schwarz-Impfstammes mit zusätzlichen Sequenzen für MHC-I Epitope der Modellantigene trp2 und Ovalbumin hergestellt. Drei unterschiedliche Epitop-Kassetten wurden getestet: die erste Kasette enthielt nur das Epitop, die zweite beinhaltete ein zusätzliches Sekretionssignal, und die dritte die Sequenz für Ubiquitin und Spaltstellen für das

Proteasom zwischen Wiederholungen der Epitopsequenz. Die neuen Masernviren-Vakzinen zeigten zytotoxische Effekte in den Tumorzelllinien MC38\_hCD46 B16ova\_hCD46 und waren in der Lage, Antigen-spezifische T Zellen zu stimulieren. In einem Pilotversuch *in vivo* konnte keine vermehrte Infiltration von Lymphozyten in die Tumore oder Änderungen der Immunzellen in Tumor-drainierenden Lymphknoten nach intratumoralen Injektionen von Masernvirus-Vakzinen beobachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass Masernvirus-Vakzinen ein effektives Werkzeug darstellen, um T Zellen zu stimulieren. Dies lässt sie für die Integration in Kombination-Immunotherapien für verschiedener Tumorentitäten, und aufgrund des breiten Repertoires an Neoantigenen besonders für Melanome, ideal erscheinen. Jedoch sind vor einer möglichen klinischen Translation weitere Experimente bezüglich der *in vivo* Effekte dieser Masernvirus-Vakzinen mit der Verwendung von adäquaten Mausmodellen und passenden Modell-Neoantigenen nötig. Zusätzliche Studien werden benötigt, welche die optimale Kombinationstherapie und Patienten-spezifische Anforderungen für eine erfolgreiche onkolytische Immunovirotherapie eruieren.