

Hans Martin Singh  
Dr. med.

## **MicroRNA-sensitive Oncolytic Measles Virus Vectors for Chemovirotherapy of Pancreatic Cancer**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Guy Ungerechts

Trotz erheblicher Anstrengungen haben neuartige Therapieformen die schlechte Prognose des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms bis dato kaum verbessert. Onkolytische Viren können nachweislich pleiotrope Anti-Tumor-Effekte vermitteln und werden derzeit in verschiedensten Entitäten klinisch geprüft. Viren mit Tumor-gerichtetem Tropismus könnten in Kombination mit anderen Modalitäten, einschließlich Chemotherapien, synergistisch wirken. Ziel dieser Arbeit war die Konzeption und präklinische Testung von genetisch veränderten Masernvirusvektoren für die Therapie des Pankreaskarzinoms. In Kombination mehrerer Vektor-Engineering-Strategien zur Erhöhung der therapeutischen Sicherheit und Wirksamkeit wurde ein neuer replizierender rekombinanter RNA-Vektor auf der Grundlage der attenuierten Masernvirus-Vakzine Edmonston B konzipiert und erfolgreich hergestellt. Der natürliche Vektortropismus für Pankreaskarzinomzellen ermöglichte die Anwendung einer spezifischen Attenuierungsstrategie unter Ausnutzung zellulärer RNA-Expressionsprofile, um die Replikation dieses Vektors in Nicht-Tumorzellen zu erschweren. Zur Umsetzung einer Vektor-vermittelten Form der Enzym-basierten Prodrug-Therapie wurde zusätzlich ein bakterielles Transgen in das virale Genom eingefügt, um die lokalisierte Anreicherung von Fluorouracil in infizierten Zellpopulationen zu induzieren. Nach umfassender Charakterisierung des Vektors und Untersuchung der therapeutischen Funktionalität wurde ein Kombinationsschema aus intratumoraler Virusapplikation und systemischer Fluorouracil-Prodrug entwickelt und *in vivo* geprüft. In einem murinen Xenotransplantatmodell des Pankreaskarzinoms führte diese kombinierte Chemovirotherapie zu einer Überlebensverlängerung ohne relevante Toxizität. Die hier erzielten Ergebnisse bilden eine Grundlage für Kombinationstherapien des Pankreaskarzinoms mit Fluorouracil und microRNA-sensitiven onkolytischen Masernviren und rechtfertigen die weitere Evaluation dieses Chemovirotherapie-Ansatzes im Kontext der Masernvirus-basierten klinischen Immuntherapie.