

Jessica Klein

Dr. med.

**„Enhancing tumor reactive Natural killer cell activity using oncolytic vectors encoding bispecific Natural killer cell engagers“**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Guy Ungerechts

Natürliche Killerzellen besitzen die Fähigkeit veränderte Zellen zu erkennen, die Apoptose von Tumorzellen zu induzieren und eine anti-Tumor Immunantwort zu stimulieren. Daher sind sie attraktive Ziele für die Krebsimmuntherapie. Allerdings können Tumorzellen die Immunantwort durch natürliche Killerzellen umgehen, indem sie aktivierende Rezeptoren herunterregulieren und inhibitorische Rezeptoren hochregulieren.

Bispezifische Natürliche Killerzell-Antikörper können mittels eines Paratops aktivierende Rezeptoren der natürlichen Killerzellen stimulieren und, mittels eines tumor-spezifischen zweiten Paratops, eine zytotoxische, gegen den Tumor gerichtete Immunantwort der natürlichen Killerzellen, induzieren.

Onkolytische Masern Impfviren replizieren selektiv in Tumorzellen und stimulieren eine anti-Tumor Immunantwort. Hierdurch induzieren sie sowohl direkt als auch immunvermittelt die Lyse von Tumorzellen. Onkolytische Masern Impfviren, welche bispezifische natürliche Killerzell-Antikörper kodieren und daher zusätzlich zu ihrer eigenen anti-Tumor Immunantwort eine tumor-spezifische Bereitstellung der bispezifischen natürlichen Killerzell-Antikörper erlauben, könnten die anti-Tumor Immunantwort der natürlichen Killerzellen verstärken.

Ein onkolytisches Masernvirus, welches einen bispezifischen natürlichen Killerzell-Antikörper kodiert, der spezifisch für den aktivierenden Rezeptor CD16, sowie für ein Tumor Antigen ist, wurde hier konzipiert und generiert. Onkolytische Masern Impfviren, die bispezifische natürliche Killerzell-Antikörper kodierten, zeigten ein ähnliches Replikations- und Zytotoxizitätsverhalten verglichen mit nicht modifizierten onkolytischen Masern Impfviren. Die Expression funktioneller, bispezifischer natürlicher Killerzell-Antikörper in infizierten Zellen wurde validiert und die Bindung an die Zielantigene wurde verifiziert. Eine gesteigerte tumor-spezifische Antwort der natürlichen Killerzellen durch viral produzierte bispezifische natürliche Killerzell-Antikörper konnte bestätigt werden. Im Rahmen dieser Arbeit konzipierte onkolytische Masern-Impfviren, welche bispezifische natürliche Killerzell-Antikörper kodierten, induzierten bei einer Infektion von Tumorzellen, keine gesteigerte zytotoxische Immunantwort durch natürliche Killerzellen. Jedoch, wurde hier die Basis für zukünftige Arbeiten geschaffen, in der nach Optimierungen genau dieses Phänomen erfolgreich beobachtet werden konnte.