

Lukas Vincent Kuchernig  
Dr. med.

### **Immunomodulatory oncolytic measles virus for the treatment of advanced solid tumors**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. Guy Ungerechts

Wir haben eine neuartige Therapiestrategie unter Verwendung eines modifizierten onkolytischen Masernimpfvirus (MeVac H-aCD47) entwickelt, um solide Tumore sowohl direkt durch Onkolyse als auch indirekt durch Modulation der Tumormikroumgebung (TME) anzugreifen und zu eliminieren. Unser Ansatz nutzte die onkolytischen Eigenschaften von MeVac H-aCD47, um Tumorzellen zu lysieren, während wir die Hypothese aufstellten, dass das immunsupprimierende TME in eine immunresponsive Umgebung umgewandelt werden könnte, um antitumorale Immunantworten zu verstärken. Obwohl derzeit keine Daten vorliegen, die diese Transformation des TME belegen, könnten zukünftige Studien diese Hypothese prüfen, indem Veränderungen in der Immunzellinfiltration, den Zytokinprofilen und den Aktivierungsmarkern im TME von immunkompetenten Mausmodellen nach der Behandlung untersucht werden.

Konkret haben wir MeVac H-aCD47 entwickelt, einen Antikörper in voller Länge gegen menschliches CD47 zu kodieren, mit dem Ziel, sowohl eine gezielte Tumorzerstörung als auch eine erhöhte Makrophagen-vermittelte Phagozytose durch Blockierung der SIRP $\alpha$ -CD47 Achse zu erreichen. Um unser neuartiges Konstrukt zu untersuchen, haben wir ein Ovarialkarzinom-Modellsystem unter Verwendung von SKOV-3 Zellen entwickelt. Genetische Analysen konnten bestätigen, dass das Modellsystem klinisch relevante Mutationen besitzt. Unsere Ergebnisse zeigten, dass diese dual wirkende Therapie die onkolytische Wirksamkeit des Virus *in vitro* nicht beeinträchtigte. Das modifizierte Virus zeigte eine vergleichbare Replikationskinetik und zytotoxische Wirkung wie unverändertes MeVac. Wir haben die Expression, Sekretion und Spezifität des anti-CD47 Antikörpers bestätigt. Außerdem konnten wir zeigen, dass die Virusinfektion eine entzündungsfördernde Polarisierung der Makrophagen bewirkte, welche dem immunsuppressiven Effekten der SKOV-3 Zellen entgegenwirkte.

Phagozytose-Assays bestätigten, dass MeVac H-aCD47 die von Makrophagen vermittelte Aufnahme von Tumorzellen insbesondere durch die Blockade von CD47 verbesserte, was das Potenzial einer Kombination von onkolytischer Virotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibition hervorhebt.

Abschließend zeigen unsere Ergebnisse das Potenzial von MeVac H-aCD47 als gezielte therapeutische Strategie für das Ovarialkarzinom. Durch die Unterbrechung der SIRP $\alpha$ -CD47 Achse und die Förderung der Makrophagen-vermittelten Phagozytose zielt dieser Ansatz nicht nur direkt auf Tumorzellen ab, sondern eröffnet auch vielversprechende Möglichkeiten zur Modulation des TME, um die antitumorale Immunantwort zu verstärken. Zukünftige Studien sollten sich auf die Validierung dieser Ergebnisse in immunkompetenten Modellen fokussieren und die Synergie dieser Strategie mit anderen Immuntherapien untersuchen, um die therapeutische Wirksamkeit zu optimieren.