

Claudia Haas  
Dr. med.

## **Koppelung costimulatorischer Moleküle an Newcastle Disease Virus modifizierte Tumorzellen und T-Zell Stimulierungsversuche in Maus-Tumor-Modellsystemen**

Promotionsfach: Immunologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Peter Altevogt

Ziel der Dissertation war, bispezifische Reagenzien zur Einführung costimulatorischer Moleküle in Tumorzellen herzustellen.

Die Arbeit ist thematisch in ein Projekt zur Entwicklung einer aktiv-spezifischen Immuntherapie (ASI) von Tumoren eingebunden. Bei dieser Therapie werden inaktivierte, autologe Tumorzellen (aus dem chirurgisch entfernten Primärtumor des Patienten) mit dem Newcastle Disease Virus (NDV) infiziert und die so behandelten Krebszellen (die Vakzine) dem Patienten nach einem bestimmten Schema geimpft. Diese aktiv-spezifische Immuntherapie mit autologen, NDV infizierten Tumorzellen (ATV-NDV Vakzine) hat sich im Tiermodell als sehr erfolgreich erwiesen und wird zur Zeit in ersten klinischen Studien zur postoperativen adjuvanten Behandlung von solchen Tumorpatienten eingesetzt, die ein hohes Risiko für Metastasenbildung haben.

Die in dieser Dissertation beschriebenen bispezifischen Reagenzien – der über die Fusionstechnik hergestellte bispezifische Antikörper bsM HN<sub>x</sub>CD28 bzw. das über die rekombinante Antikörpertechnologie hergestellte bispezifische Konstrukt bsK HNF<sub>V<sub>bio</sub></sub>CD28 – sollen der weiteren Verbesserung dieser Vakzine dienen. Die spezifische Koppelung von costimulatorischen Molekülen an Tumorzellen wird durch den HN-Arm (gerichtet gegen ein Oberflächenprotein von NDV) des bispezifischen Antikörpers gewährleistet, der nur an NDV infizierte Tumorzellen bindet. Dadurch wird eine unerwünschte Aktivierung von T-Zellen, die nicht gegen Tumorzellen gerichtet sind, vermieden. Der zweite Arm der bispezifischen Reagenzien ist gegen das costimulatorische CD28 Molekül auf T-Zellen gerichtet.

Die funktionelle Wirksamkeit der bispezifischen Reagenzien – die Aktivierung von T-Zellen – konnte mit Hilfe von Proliferationsexperimenten und Zytotoxizitätstests *in vitro* demonstriert werden. In ersten *in vivo* Versuchen konnte der bispezifische Antikörper ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden, wenn sich auch in einigen Experimenten bereits die NDV Infektion alleine als sehr potent erwiesen hat. Die Verwendung der bispezifischen Vakzine zeigte einen signifikanten Einfluß auf die Tumorangehrate (Verlangsamung) sowie auf die Überlebenszeiten im Tiermodell.

Die Verwendung der bispezifischen Vakzine stellt eine Alternative gegenüber gentechnischen Verfahren der Tumorzellvakzine-Herstellung dar. Dies gilt insbesondere für die Transfektion von Tumorzellen mit B7. Die Vorteile der hier vorgestellten bispezifischen Vakzine sind offensichtlich: 1.) Es sind keine langwierigen Prozeduren notwendig, um costimulatorische Moleküle in Tumorzellen einzuführen. 2.) Die bispezifische Vakzine hat ein breites Anwendungsspektrum, da sich nahezu alle Tumorzellen mit NDV infizieren lassen. 3.) Das hier vorgestellte Verfahren ist im Vergleich zur Gentransfektion weniger zeit-, kosten- und arbeitsintensiv. 4.) Die Verwendung autologer Tumorzellen erlaubt die Herstellung individueller Vakzinen, die der antigenen Situation des jeweiligen Tumors gerecht werden.