



## Immunmodulation mit Masernviren

Onkolytische Masernviren könnten Resistenzen gastrointestinaler Tumoren gegen Immuncheckpointinhibitoren (CPI) aufbrechen, wie Guy Ungerechts, Heidelberg auf dem Deutschen Krebskongress 2020 aufzeigte.

**W**ir würden die onkolytischen Viren immer mehr als eine Form der zielgerichteten Immunmodulation oder In-situ-Vakzinierung betrachten, erklärte Ungerechts. Zum einen vernichten die von Impfstammviren abgeleiteten onkolytischen Masernviren (MeV) laut Ungerechts gezielt Krebszellen, indem sie bevorzugt in Tumorzellen eindringen, sich darin replizieren und die Tumorzelle lytisch aufbrechen oder in die Apoptose treiben. Zum anderen würden die Viren als biologische Plattformen dienen, die

für Immunmodulatoren kodieren, so Ungerechts.

Sein Team hat MeV entwickelt, die genetische Informationen von CPI tragen [Engeland CE et al. Mol Ther. 2014;22(11):1949-59]. Die Krebszelle produziert nach der Infektion mit MeV Pembrolizumab, einen Antikörper gegen PD-1 („programmed cell death protein 1“), und verstärkt somit die T-Zell-Antwort gegen sich selbst. Auf diesem Weg könnten Resistenzen gegen CPI überwunden werden, wie sie bei sehr häufigen Tumoren wie dem mikrosatellitenstabilen (MSS) metastasierten Kolorektalkarzinom oder dem MSS-Pankreaskarzinom auftreten. „Bei diesen Erkrankungen hat eine Checkpointblockade eine objektive Ansprechrate von 0%“, sagte Ungerechts. In einem präklinischen syngenesischen Mausmodell für ein MSS-Pankreaskarzinom habe die Kombination aus CPI

und MeV zu einem guten Ansprechen geführt, so der Onkologe. Deshalb startet sein Team nun die klinische Phase-I/II-Studie CheckMe: „Unser Ziel ist für 2020, die Masernviren in Kombination mit Pembrolizumab einzusetzen nach der Chemotherapie bei nicht operablen MSS-mCRC und MSS-Pankreaskarzinomen“, eröffnete Ungerechts.

Ein zweiter Ansatz seines Teams ist es, MeV für ein Interleukin(IL)-12-Fusionsprotein kodieren zu lassen (MV-IL-12). „Im Mausmodell haben wir bezüglich des Überlebens einen Benefit gesehen“, sagte der Forscher [Veinalde R et al. Oncoimmunology. 2017;6(4):e1285992]. MV-IL-12 habe eine protektive Antitumorimmunität und ein tumorspezifisches Immungedächtnis induziert. Für 2021 sei deshalb die Phase I/IIa-Studie CanVirex01 mit MV-IL-12 geplant.

Sabrina Kempe

Bericht vom 34. Deutschen Krebskongress (DKK) vom 19. bis 22. Februar 2020 in Berlin

## Bispezifische T-Zell-Engager: Neuer Biss gegen solide Tumoren

Checkpointinhibitoren und CAR-T-Zellen ziehen in der Immuntherapie momentan die meiste Aufmerksamkeit auf sich. Aber wie steht es eigentlich um die BiTE-Strategien?

**B**ispezifische Antikörper – sogenannte BiTE – sind Therapiekonstrukte, die mittels zweier Antikörperfragmente Krebs- und Abwehrzellen miteinander in Kontakt bringen. Dadurch können dann die T- gegen maligne Zellen vorgehen. Der erste klinisch erprobte und zugelassene Antikörper ist Blinatumomab, der bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) zum Einsatz kommen kann.

Auf dem Krebskongress 2020 illustrierte Ralf C. Bargou, Würzburg, nun anhand von aktuellen Beispielen, dass das BiTE-Prinzip auch bei anderen Entitäten durchaus relevant sein könnte.

### Erster BiTE gegen solide Tumoren

Zurzeit wird mit Pasotuximab erstmals ein BiTE gegen solide Tumoren klinisch geprüft, und zwar bei Patienten mit kas-

trationsresistentem Prostatakarzinom [Hummel HD et al. ASCO. 2019; Abstr. 5034]. Pasotuximab bindet an CD3 auf T-Zellen und an das prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) auf Prostatakrebszellen. Ein Abfall des prostata-spezifischen Antigens (PSA) um  $\geq 50\%$  trat bei 3 von 16 Patienten auf. Es kam nicht zu therapiebedingten Todesfällen. Unter den unerwünschten Ereignissen vom Grad  $\geq 3$  waren Lymphopenien und Infektionen am häufigsten (je 44%).

### Proof of Concept beim MM

Auch in der Therapie des multiplen Myeloms (MM) sei der erste prinzipielle Wirksamkeitsnachweis mit dem BiTE AMG 420 in einer Phase-I-Studie gelungen [Topp MS et al. ASCO. 2019; Abstr 8007]. „Hier war in einer bei uns im Haus durchgeführten Studie mit aus-

therapierten MM-Patienten ein relativ beeindruckendes Ansprechen zu beobachten. Zum Teil wurde sogar eine MRD (minimale Resterkrankung)-Negativität erzielt“, zeigte sich Bargou erfreut. Allerdings seien auch Zytokin-stürme (CRS, „cytokine release syndrome“) und bisher nicht erklärbare neurologische Toxizitäten aufgetreten. Neben dem T-Zell-Antigen CD3 bindet AMG 420 an BCMA („B-Cell maturation antigen“) auf MM-Zellen.

### CAR oder BiTE? Warum nicht beides?

BiTE können ihre Schlagkraft infolge von Resistenz- und Escapemechanismen verlieren, erläuterte Bargou. Das spreche für eine Kombinationstherapie, zum Beispiel mit Inotuzumab (Anti-CD-22-Antikörper) oder Checkpointinhibitoren. Entsprechende Studien liefen bereits.

Moritz Borchers

Bericht vom 34. Deutschen Krebskongress (DKK) vom 19. bis 22. Februar 2020 in Berlin