

Targeted local combination therapy with checkpoint inhibitors and CAR-NK cells in glioblastoma using DARPIn-linked AAV vectors

Das Glioblastom ist der häufigste primäre Hirntumor und durch eine geringe Immunogenität der Tumorzellen sowie das Vorherrschen eines immunsuppressiven Mikromilieus gekennzeichnet. Bei der Entstehung der lokalen Immunsuppression spielen der Immun-Checkpoint PD-1 und sein Ligand PD-L1 eine wichtige Rolle. Da ein relevanter Anteil der Glioblastomzellen eine Expression von PD-L1 aufweist, ist eine Immuntherapie mit gegen PD-1 gerichteten Checkpoint-Inhibitoren (CIs) ein vielversprechender Ansatz. Bei einer systemischen Gabe von CIs kommt es jedoch häufig zu autoimmun-ähnlichen Nebenwirkungen. Zudem ist die im Tumorgewebe erreichbare Wirkstoffkonzentration gering, was die Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Ansprechens begrenzt. Durch Verwendung von Adeno-assoziierten Viren (AAVs) ist eine lokale Expression und Sekretion von CIs nach Transduktion von definierten Zielzellen möglich. Die genetische Fusion von sogenannten Designed-Ankyrin-Repeat-Proteinen (DARPins) mit einem viralen Hüllprotein ermöglicht die Generierung von AAVs mit einer Spezifität für HER2+ Zellen. Die AAVs induzieren die Expression eines gegen PD-1 gerichteten Immunadhäsins (aPD-1). HER2+ Glioblastom-Zellen konnten mittels HER2-AAVaPD-1 effizient und mit hoher Spezifität transduziert werden, was die Produktion und Sezernierung von aPD-1 zur Folge hatte. Die Transduktionseffizienz korrelierte mit dem Expressionsniveau von HER2 auf den Zielzellen. Zudem konnte in vitro gezeigt werden, dass HER2-AAV-kodiertes aPD-1 in der Lage ist, an seinen Zielrezeptor PD-1 zu binden, die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 zu blockieren und T-Zellen so zu reaktivieren. Auch in vivo vermittelten die HER2-AAVs eine spezifische intratumorale aPD-1-Genexpression, was im Tumor zu hohen Wirkstoffspiegeln führte bei dennoch niedrigen Spiegeln in peripheren Organen. In einer Überlebensstudie mit zusätzlicher Gabe von gegen HER2 gerichteten CAR-NK-Zellen (NK-92/5.28.z) im syngenem subkutanen GL261-HER2 Mausmodell konnte bei ungefähr der Hälfte der Versuchstiere eine Abstoßung der Tumoren erreicht werden. Dieser Effekt konnte sowohl bei lokaler als auch bei intravenöser Verabreichung der HER2-AAVs beobachtet werden. Während der Studie wurden bei keinen Versuchstieren Gewichtsverlust, Verhaltensauffälligkeiten oder andere Anzeichen beobachtet, welche auf behandlungsbedingte Toxizitäten hinweisen könnten. Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse dieses Projekts könnte die lokale Therapie mit HER2-AAVs in Kombination mit CAR-NK-Zellen eine vielversprechende innovative Strategie für die Immuntherapie des Glioblastoms mit dem Potenzial einer Steigerung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen darstellen. Aufgrund der hohen Flexibilität bei der Auswahl der AAV- und CAR-NK-Zielzellen sowie der AAV-kodierten Moleküle ermöglicht dieses System die Anpassung einer Immuntherapie an die jeweilige Tumorentität und das patientenspezifische Tumormikromilieu und birgt somit bedeutendes Potential in der Krebstherapie.