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

Glioblastomzellen hemmen die Aktivität des Immunsystems gegenüber dem Tumor durch Produktion von immunsuppressiven Molekülen wie dem PD-1-Liganden. In der letzten Förderperiode konnten wir bereits in Laborversuchen nachweisen, dass dieser für die Therapie sehr problematische Mechanismus durch Infektion von Tumorzellen mit einem von menschlichen Adeno-assoziierten Viren abgeleiteten Virussystem (HER2-AAV) durchbrochen werden kann. Nach Infektion des Tumors mit den HER2-AAVs werden dort Antikörperfragmente (ein sogenannter Checkpoint-Inhibitor) produziert, welcher die Immunantwort entblockiert. Dies wiederum konnte die Wirksamkeit von gegen die Glioblastomzellen gerichteten Natürlichen Killerzellen (CAR-NK-Zellen) deutlich steigern, da so die durch die CAR-NK-Zelltherapie angestoßene endogene Immunantwort gegen die Glioblastomzellen verbessert wurde, die entscheidend für eine dauerhafte Tumorkontrolle ist.

In Laborversuchen ergaben sich dabei Hinweise darauf, dass die Kombinationstherapie aus Checkpoint-Inhibition und CAR-NK-Zellen zu einem Anstieg einer spezifischen Population von Immunzellen, den Natürlichen Killer-T-Zellen (NKT-Zellen), führt. NKT-Zellen sind im Immunsystem für die Abwehr von Lipid-haltigen Tumorbestandteilen zuständig. Auch im Tumorgewebe von Patienten, welche im Rahmen der CAR2BRAIN-Studie mit der Kombinationstherapie aus CAR-NK-Zellen und einem Checkpoint-Inhibitor behandelt wurden, fanden wir eine Zunahme der NKT-Zellen.