

### Oncolytic Adenovirus Coding for Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Induces Anti-tumoral Immunity in Cancer Patients

Vincenzo Cerullo<sup>1,2</sup>, Sari Pesonen<sup>1,2</sup>, Iulia Diaconu<sup>1,2</sup>, Sophie Escutenaire<sup>1,2</sup>, Petteri T. Arstila<sup>3</sup>, Matteo Ugolini<sup>1,2</sup>, Petri Nokisalmi<sup>1,2</sup>, Mari Raki<sup>1,2</sup>, Leena Laasonen<sup>4</sup>, Merja Särkioja<sup>1,2</sup>, Maria Rajeki<sup>1,2</sup>, Lotta Kangasniemi<sup>1,2</sup>, Kilian Guse<sup>1,2</sup>, Andreas Helminen<sup>1,2,5</sup>, Laura Ahtiainen<sup>1,2</sup>, Ari Ristimäki<sup>2,6,7</sup>, Anne Räisänen-Sokolowski<sup>2</sup>, Elina Haavisto<sup>1,2</sup>, Minna Oksanen<sup>1,2</sup>, Eerika Karli<sup>1,2</sup>, Aila Karioja-Kallio<sup>1,2</sup>, Sirkka-Liisa Holm<sup>1,2</sup>, Mauri Kouri<sup>5</sup>, Timo Joensuu<sup>5</sup>, Anna Kanerva<sup>1,9</sup>, Akseli Hemminki<sup>1,2</sup>

Cancer Res, julkaistu verkossa 18.5.

## Onkolyttisellä adenoviruksella voidaan herättää syöpäpotilaiden kasvainimmuteetti

**Syöpäpotilaiden elimistön** oma puolustusjärjestelmä voidaan valjastaa tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF) koodaavan onkolyttisen adenoviruksen avulla.

Syövän tavanomaiset hoidot parantavat sisäelimiin levinneitä kiinteitä kasvaimia vain harvoin, minkä vuoksi uusia hoitomuotoja tarvitaan. Yksi uusista välineistä ovat onkolyttiset adenovirukset, jotka jakaantuessaan tuhoavat syöpäsoluja vahingoittamatta terveitä soluja. Lisäksi on saatu viitteitä siitä, että onkolyttiset adenovirukset voivat herättää elimistön oman immuunivasteen syöpäsoluja vastaan. Kasvainimmuteetin herättäminen olisi merkittävää, sillä normaalisti syöpäpotilaan immuunijärjestelmä ei ole tehokas kasvaimien tunnistamisessa ja tuhoamisessa.

Tässä tutkimuksessa kartoitettiin, voidaan-ko kasvainimmuteetti saada aikaan onkolyttisellä adenoviruksella, johon on lisätty immuunivastetta tehostava kasvutekijä. Tutkimuksessa kehitettiin puolustusjärjestelmään monin tavoin vaikuttavaa GM-CSF:ää koo-

daava onkolyttinen adenovirus Ad5-D24-GMCSF. Muunnellun adenoviruksen avulla kyettiin herättämään kasvainimmuteetti eläinkokeissa, minkä jälkeen viruksen tehoa kartoitettiin syöpäpotilailla. Virushoitoa annettiin yhteensä 19 potilaalle, jotka kärsivät pitkälle edenneistä levinneistä syöivistä, joihin normaalit hoidot eivät olleet tehonneet. Tutkittaville annettiin yksilöllisesti suunniteltu virushoito kasvaimen-, kasvaintontelon- tai laskimonsisäisillä ruiskeilla.

Kasvainten kokoa kartoitettiin tietokonetomografialla keskimäärin kuuden viikon päästä hoidosta, minkä lisäksi vastetta arvioitiin tuumorimarkkereita mittaamalla. Tulokset viittasivat mahdolliseen hyötyyn 63 %:lla potilaista. Hoidon todettiin vaikuttaneen myös niihin kasvaimiin, joihin ei ollut annettu ruisketta, mikä viittaa kasvainimmuteetin onnistuneeseen herättämiseen. Lisäksi immunologisissa analyyseissä osoitettiin kasvain- ja virusspesifisen immuteetin kehittyminen. Kaiken kaikkiaan hoitoa siedettiin hyvin, ja haittavaikutukset olivat vähäisempiä kuin useimpien solunsalpaajahoitojen aiheuttamat.

Tutkimuksen tulokset ovat merkittävät, sillä kyseessä on ensimmäinen kerta, kun onkolyttisen adenoviruksen avulla on onnistuttu herättämään kasvainimmuteetti. Kliinisiä hoitokokeita tarvitaan selvittämään optimaalinen hoitoaikataulu ja kartoittamaan hoidon tehoa suuremmalla potilasjoukolla. ■

<sup>1</sup>CGTG-tutkimusryhmä, Haartman-instituutti, transplantaatiolaboratorio ja Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto; <sup>2</sup>HUSLAB, Helsinki; <sup>3</sup>Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti; <sup>4</sup>Helsingin yliopisto, Helsinki Medical Imaging Center; <sup>5</sup>Docrates-klinikka, Helsinki; <sup>6</sup>HUS:n patologian osasto; <sup>7</sup>Genomibiologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; <sup>8</sup>HUS:n naistensairaala