

11^e Post O.N.S. Meeting



Using viruses in the war
against cancer,
nieuwe inzichten van onderzoek naar
behandeling



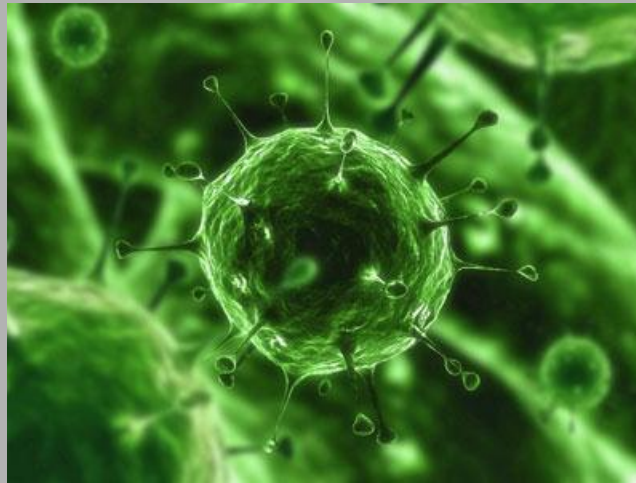
Ann Collins-Hattery, RN, MS, AOCN, ARNP
Jeanne Jones, RN, MSN
Cindi Bedell, RN, MSN, APRN-C

Sophie Bunskoek,
Verpleegkundig specialist,
Medische oncologie, UMCG

Vraag



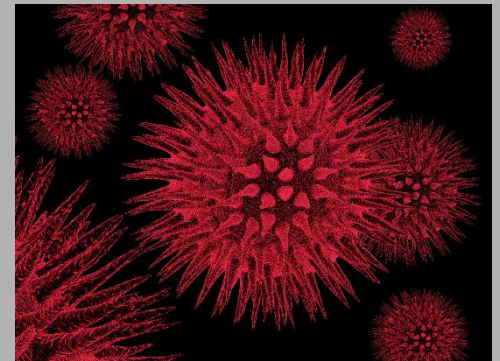
Wie heeft ervaring met de toediening van oncolytische virussen?



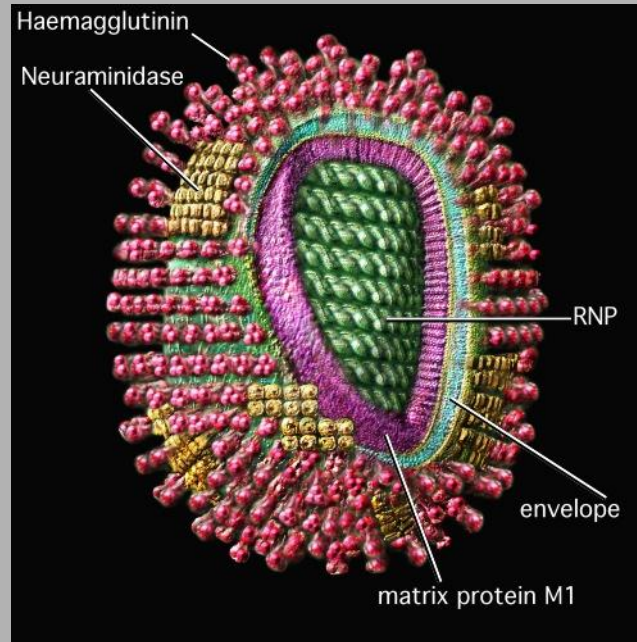
Inhoud



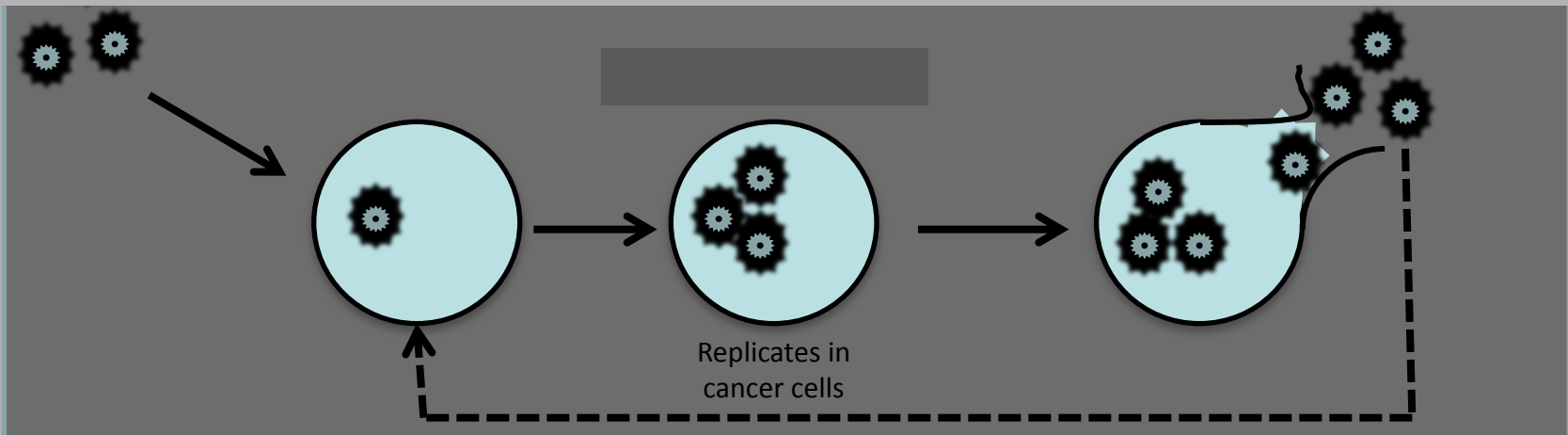
- Virus
- Werkingsmechanismen
- Geschiedenis
- Wild type/ genetisch gemanipuleerd
- Vergroten activiteit en selectiviteit
- Voorbeelden klinische studies



Wat is een virus?



Werkingsmechanisme van een virus



Virussen als anti-kankertherapie

Waarom ?

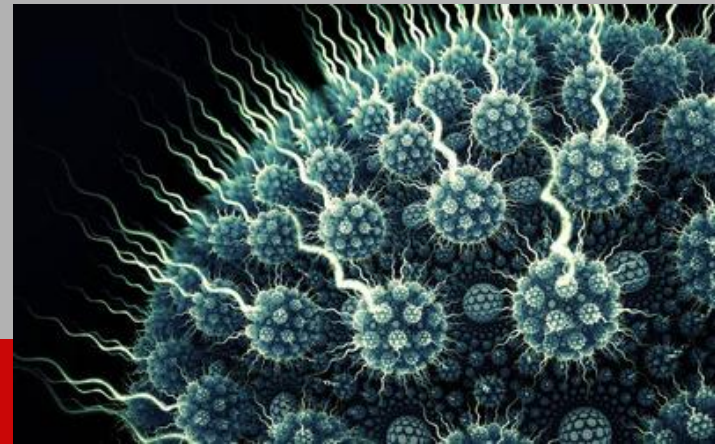


- infecteren individuele cellen
- gebruiken DNA v/d cel om te delen
- vernietigen de cellen en verspreiden zich
- stimuleren de immuunrespons

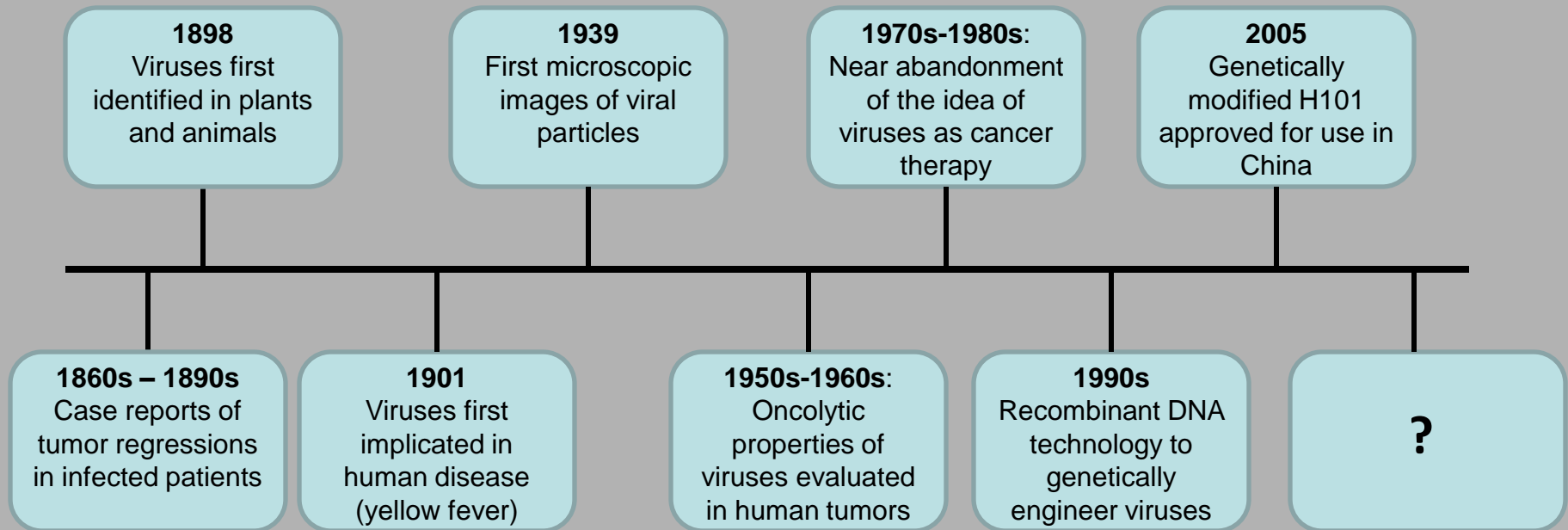


Geschiedenis van virussen als anti-kanker therapie

Al eind 1800 beschrijven case reports regressie van kanker tijdens natuurlijk verkregen virale infecties

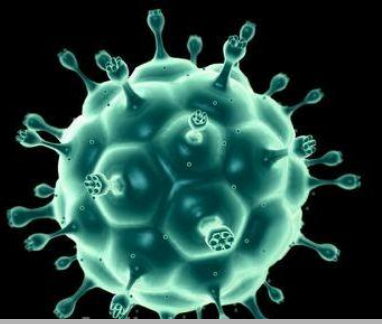


Geschiedenis van virussen als anti-kanker therapie





Wild type
versus
Genetisch gemanipuleerde
virussen

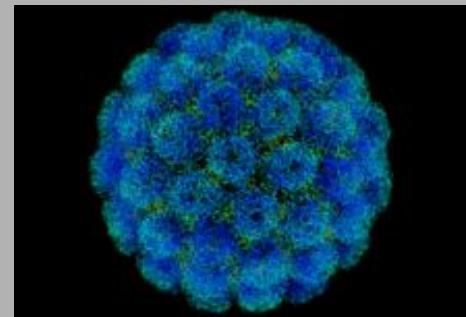


Wild Type

- Een stam die in de vrije natuur voorkomt
- Soms een lage pathogeniciteit (vermogen om ziekte te veroorzaken)
- Activeert immuunrespons
 - beschermt cellen tegen infectie
 - voorkomt verspreiding
- Kankercellen hebben beperkingen in hun afweer
 - zijn niet in staat interferonen te gebruiken
 - erg gevoelig voor infecties
 - afsterving van de kankercellen
 - vermenigvuldiging van het virus (1000 keer) binnen 24 uur.

Genetisch gemanipuleerde virussen

- Aanpassing van het virus door iets weg te halen bijv:
 - Virale genen
 - Genen regio's
 - Uitschakelen van virale functies's die onmisbaar zijn voor tumor cellen, maar niet voor normale cellen
- Veiliger en meer tumorspecifiek





Voorbeeld



- Enzymen die noodzakelijk zijn voor DNA synthese komen alleen tot expressie bij actief delende cellen
- Deze enzymen bestaan ook in het genoom van bepaalde virussen
 - waardoor virussen ook kunnen dellen in niet-delende weefsels
 - inactivatie van deze enzymen → virus kan alleen delen in actief delende weefsels
- Afname pathogeniciteit + toename selectiviteit

Wild type vs. genetisch gemanipuleerd



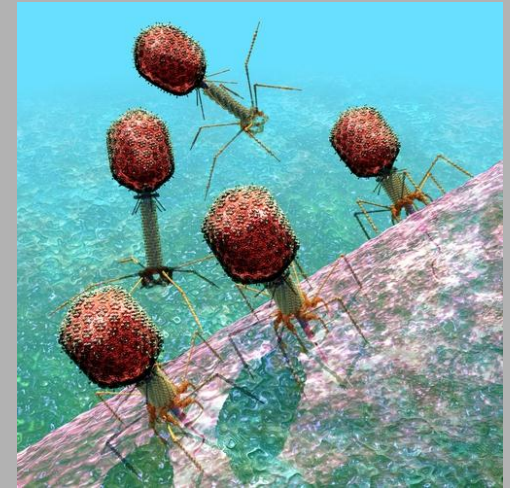
- Herpes simplex virus wild type
 - Veel over bekend
 - Redelijk onschuldig → koortslip
- Herpes simplex virus type-1 mutant 1716
 - Mist ICP34.5 gen → niet delen in niet-delende weefsels
 - Infecteert en vernietigd kankercellen
 - Kan extra genen afleveren bij de kankercellen



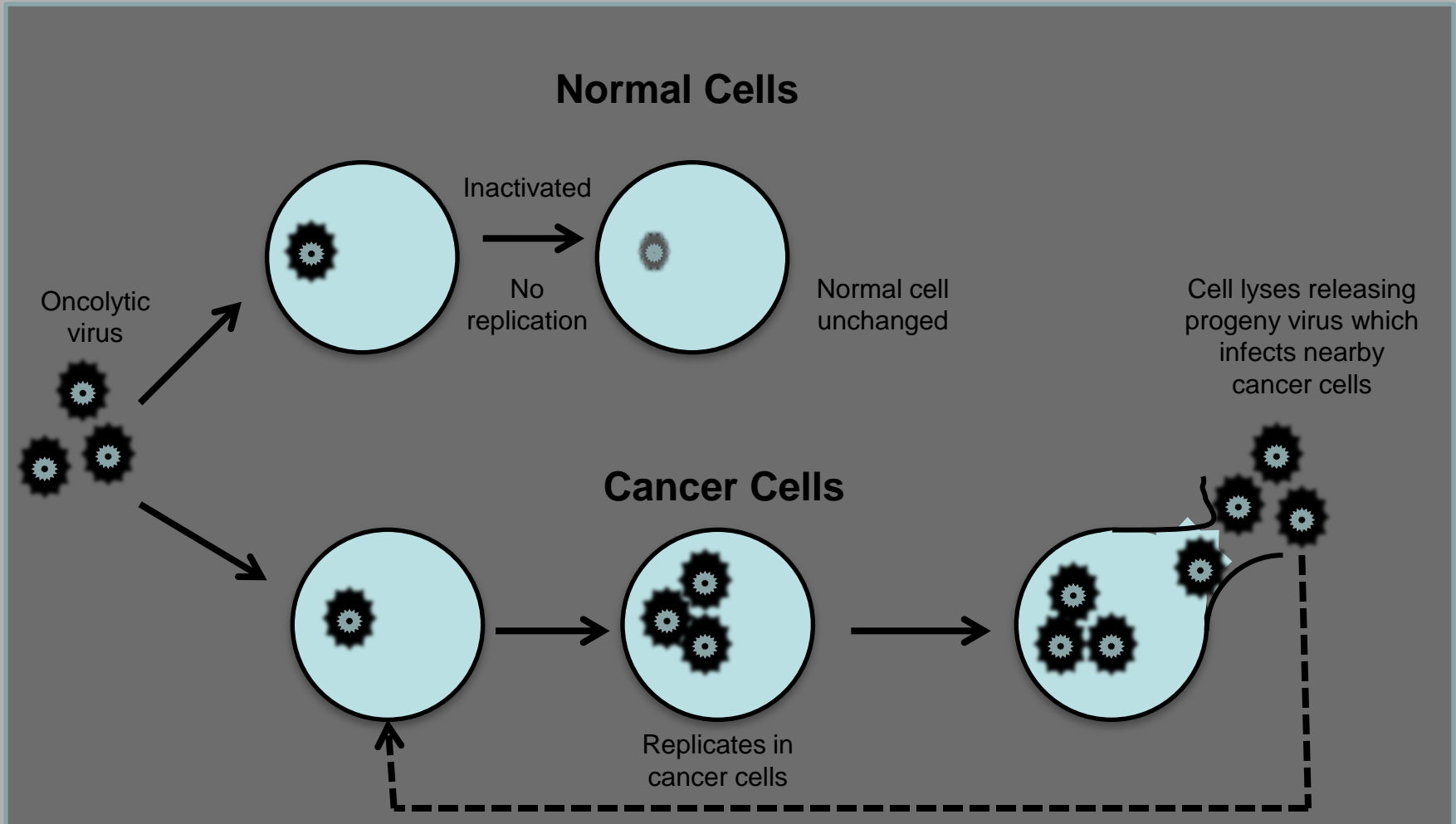
Vergroten oncologische werking



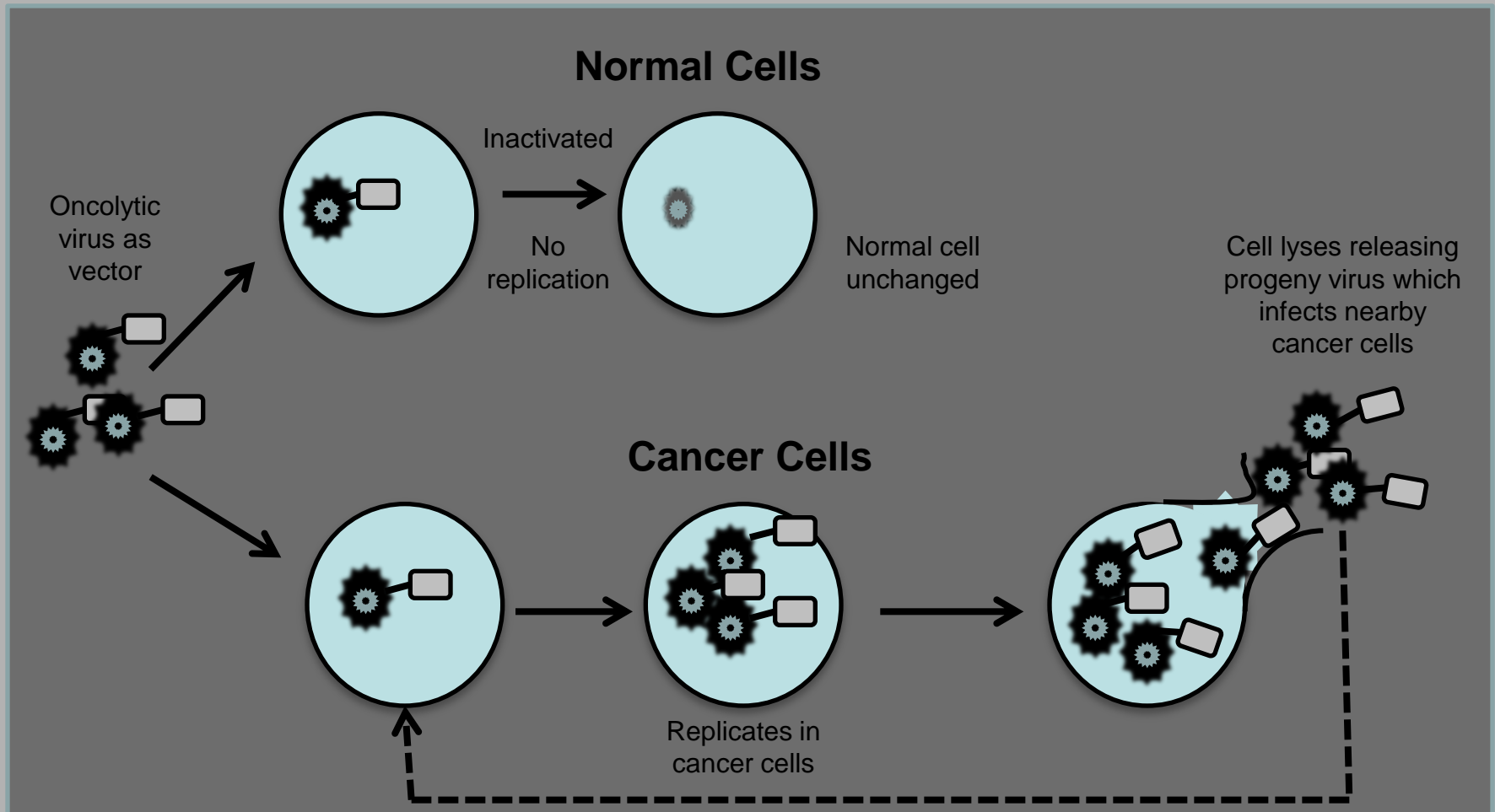
- Viruses gebruikt als bezorgers van:
 - Suicide genen
 - Prodrug/ Cytostatica
 - Anti-angionese genen
 - Endostatine, angiostatine
 - Radioactieve iodine
 - Zeer lokale bestraling



Oncolytische Virussen: Werkingsmechanisme



Oncolytische virussen: Toegenomen selectiviteit





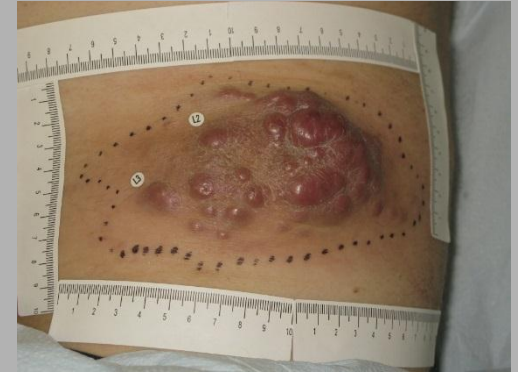
Een Virus is een Virus

Hoe kunnen we het immuunsysteem
passeren?

Passeren van de immuunrespons



- Groter probleem bij i.v. toediening
- In de tumor afleveren
- Gebruik van zeldzamere of niet humane virussen
- Virus bedekken met een polymeer buitenlaag
- Virus verstoppert in macrophages





Immuunrespons als vriend

Virus kan de aandacht van immuunsysteem trekken richting de tumor

- Waardoor mogelijk een langdurige antitumor immuniteit
- Produceert *personalized cancer vaccine*
- Virussen kunnen cytokines en andere immuun stimulerende factoren afleveren



Klinische studies ONYX-015



- Adenovirus zonder E1B gen
 - E1B remt p 53 activiteit
- Fase II trial 24 evalueerbare patienten
 - 2 CR
 - 3 PR
 - 3 Minor
- Goed verdragen
 - Koorts
 - pijn t.p.v. injectie
- Bevestigd dat virus vermeenigvuldigd in tumorweefsel en niet in normale weefsels

ONYX-015



- Totaal 16 trials
 - Hoofd/hals, pancreas, sarcomen, gliomen, colorectaal, ovarium en lever
 - 12/16 objectieve responses of stabiele ziekte
 - Koorts meest voorkomende bijwerking
 - 3 trials hepatotoxiciteit
 - Geen systemische respons

ONYX-015 IN COMBINATION WITH CISPLATIN, 5-FU PT. 3003 Recurrent Head And Neck Cancer, Failed Prior Surgery, XRT



Cycle 1, Baseline



Cycle 2, Day 22

ONYX-015



- Zwakke punten:
 - Immuun respons ruimt het virus snel op
 - Adenovirussen groeien langzaam
 - Financiering kwijt geraakt

Klinische studies: Oncocrine (H101)



- 1e geregistreerde oncolytische virus, China in 2005
 - Hoofd/hals/tumoren
 - RR 79% H101 + chemo vs 40% chemo
- Verwijdering van E1B gen
- Koortsreactie vergroot mogelijk de virale replicatie en tumor respons

Klinische studies: T-VEC



- Talimogene laherporepvec – T-VEC
- Genetisch gemanipuleerd HSV
 - Aangepast om snelle groei in kankercellen te ondersteunen
- Goed verdragen
 - Griepachtige bijwerkingen

T-VEC



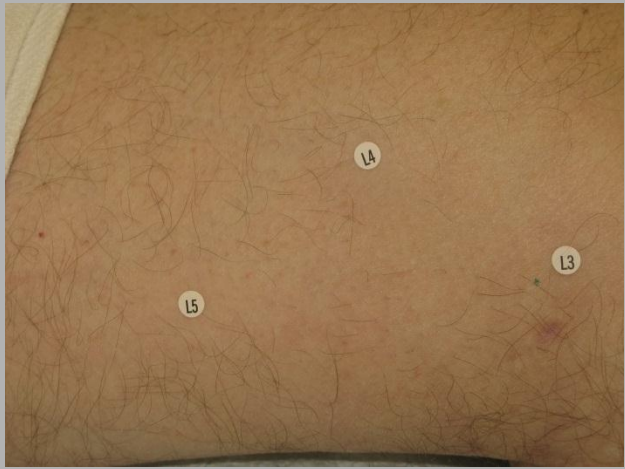
OPTIM Phase III randomized trial of Talimogene Laherparepvec (T-VEC) vs subcutaneous granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of unresected stage IIIB/C and IV melanoma

- N= 436 randomized 2:1
- Up to 4 ml T-VEC 10^6 first intratumoral injection then up to 4 ml 10^8 every 2 weeks
- Up to 10 tumors injected continued up to 24 injections

T-VEC Resultaten OPTIM



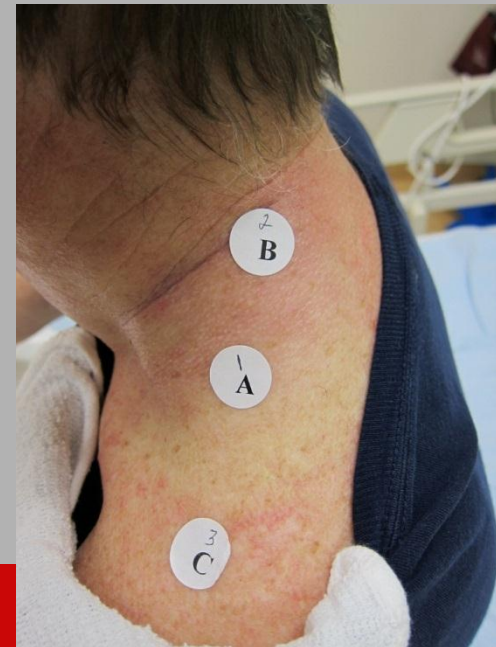
	GM-CSF	T-VEC
DRR	2%	16%
ORR	6%	26%
CR	1%	11%
PR	5%	16%
TTF	2.9 months	8.2 months



Tumorselectie

Tumor moet:

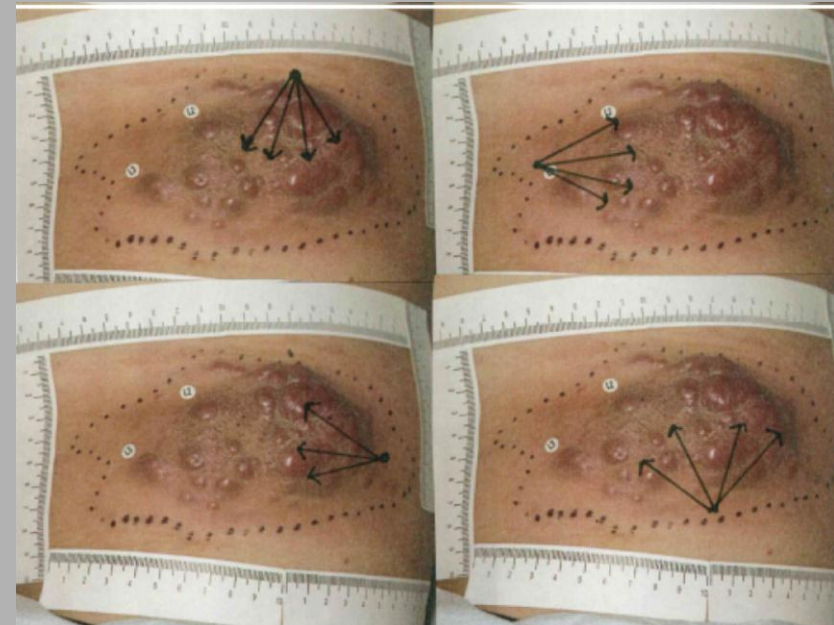
- Groot genoeg zijn om volume van de injectie vast te houden
- Niet te dicht bij grote bloedvaten
- Bereikbaar voor injecties zijn.



Injectie

Vergroot blootstelling aan injectievloeistof door:

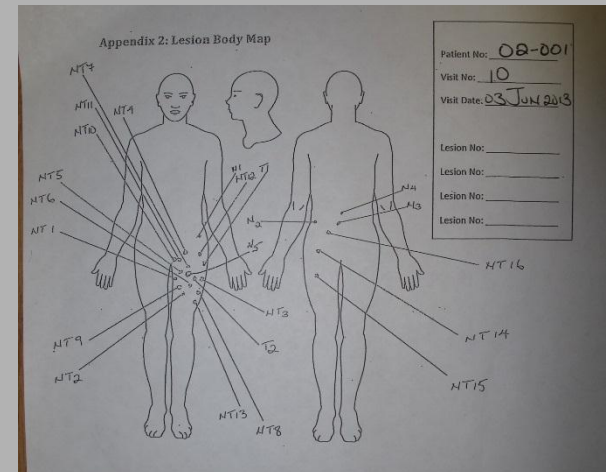
- Fanning
- Rotating entry site of needle



Tumormapping

Visuele manieren om de injectieplaatsen nauwkeurig te vervolgen

- Fotograferen
- Lichaamskaarten (body maps)

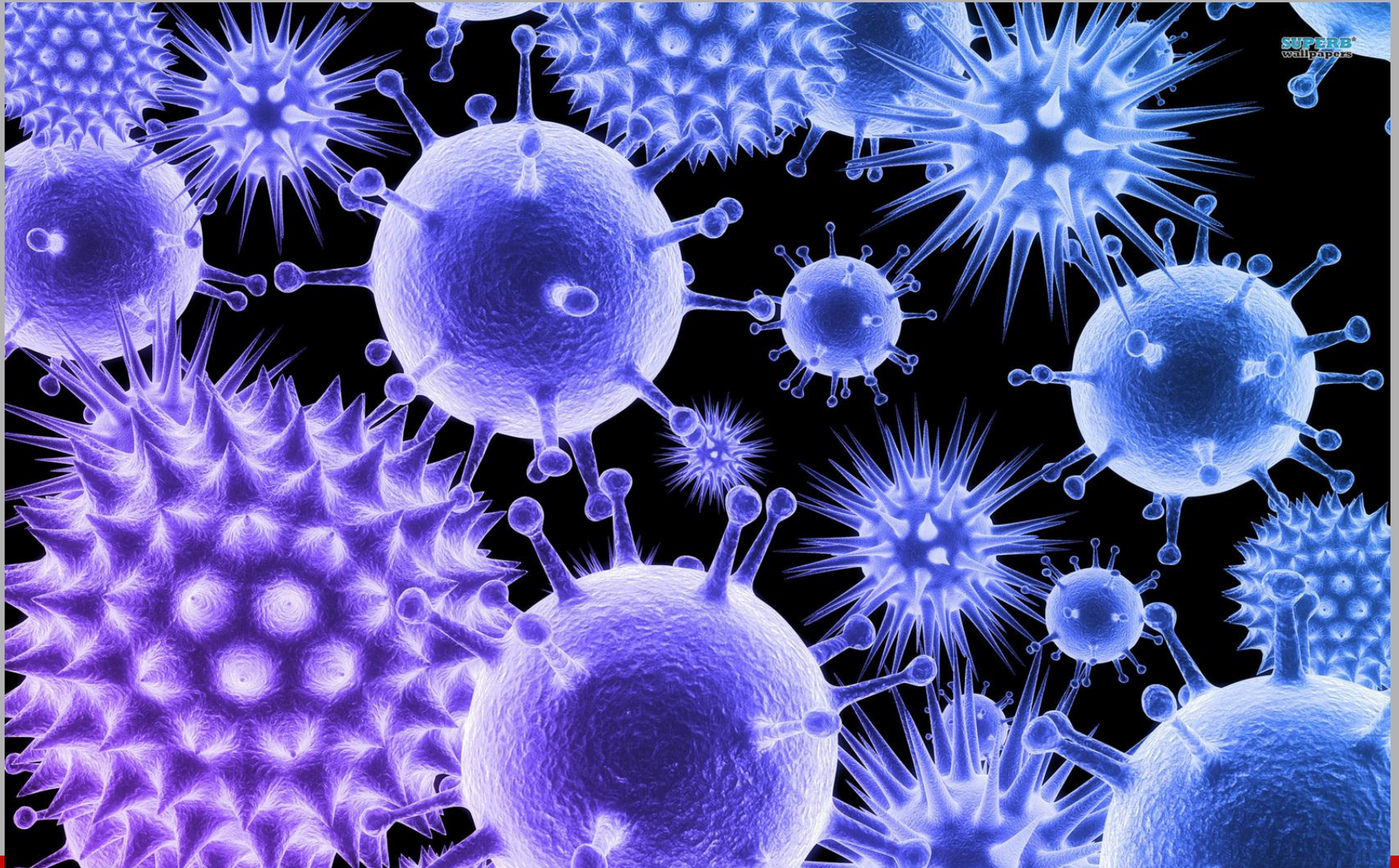


Samenvatting



- Virussen kunnen maligne cellen vernietigen
- Meeste kunnen gemanipuleerd worden om de pathogeniciteit te verkleinen zonder de oncolytische potentie te verminderen
- Gebruikt
 - met chemotherapy
 - met immunotherapy
 - als vaccin om aanmaak van specifieke T cellen tegen de kanker te stimuleren
- Het immuunsysteem is vriend en vijand

VRAGEN??



SUPERB
wallpapers