



VIREN ZUR TUMORTHERAPIE: WIE THERAPEUTISCHE VIREN AM BESTEN WACHSEN

Klinische Studien mit der ersten Generation onkolytischer (krebszerstörender) Viren sind sehr vielversprechend. Um diese neue Methode für alle Patienten verfügbar zu machen, entwickeln wir skalierbare und robuste Verfahren zur Herstellung dieser Viren. Im Rahmen des von der Fraunhofer-Gesellschaft geförderten Projektes TheraVision haben unsere Experten diese Fragestellung mit mathematischen Methoden erforscht.

Wann infizieren und wann ernten?

Der Prozess zur Gewinnung der Viren unterteilt sich in einen Upstream- und einen Downstream-Prozess. Während des Upstream-Prozesses werden zunächst spezielle Wirtszellen gezüchtet. Diese werden zu einem bestimmten Zeitpunkt mit Viren infiziert. Ab diesem Moment vermehren sich die Viren in den Wirtszellen, bis die Zellen zerstört werden und die erzeugten Viren in die umgebende Nährlösung gelangen. Nach einer bestimmten Zeit wird die Nährlösung geerntet und dem Downstream-Prozess zugeführt, in dem die Viren herausgefiltert werden.

Unser Projektziel ist die modellbasierte Optimierung des Upstream-Prozesses auf Basis von experimentellen Daten. Dazu haben wir ein Modell erstellt, welches das Zell- und Virenwachstum in Abhängigkeit steuerbarer Größen abbildet. Auf der Basis dieses Modells wurden diese Größen – zunächst Infektions- und Erntezeitpunkt – anschließend optimiert.

Parameterschätzung und Kompromissfindung

Als Modell dient ein parametrisiertes System gewöhnlicher Differentialgleichungen. Die Parameter (z. B. Wachstums- und Sterberaten) haben wir mithilfe statistischer Verfahren (Parameterschätzung) so identifiziert, dass das Modell den am Fraunhofer ITEM durchgeführten Experimenten möglichst gut entspricht.

Ist das Modell auf diese Weise konstruiert, werden der optimale Infektions- und der Erntezeitpunkt mit einem speziellen Optimierungsverfahren (Multiple Shooting) bestimmt. Im Fokus stehen dabei mehrere Zielaspekte: die maximal erreichbare Anzahl an Viren, die Wirksamkeit und die Reinheit der geernteten Lösung. Diese werden entweder einzeln optimiert, oder es wird ein optimal ausgewogener Kompromiss zwischen den Zielen angestrebt (multikriterielle Optimierung).

1 *Zellenwachstum (schwarz) und Virenwachstum (orange). Auf den Mikroskopaufnahmen erkennt man die sogenannten Microcarrier – kleine Kugeln, auf denen die Wirtszellen siedeln – und die Zellen selbst.*

2 *Schematische Darstellung des Herpes-simplex-Virus*

