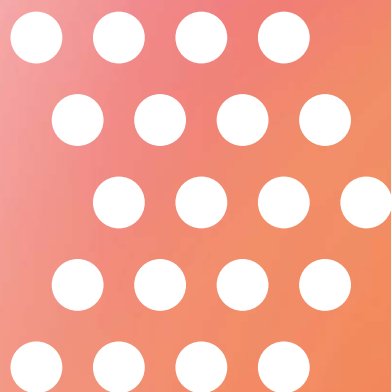


Consilium

IMMUN-ONKOLOGISCHE FORSCHUNG – IOZK STIFTUNG

JAHRESBERICHT

24



25



Die IOZK
Stiftung:
Menschen
und ihre
Expertise.

KÖLN, IM OKTOBER 2025



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die Behandlung von Krebserkrankungen bleibt trotz großer Fortschritte weiterhin eine Herausforderung. Hinter jeder Forschungsidee, jeder klinischen Entscheidung und jedem therapeutischen Fortschritt stehen engagierte Menschen, die ihr Wissen, ihre Erfahrung und Überzeugung einbringen, um neue Ansätze zu ermöglichen. Dieser Jahresbericht ist jenen gewidmet, die im Rahmen der Stiftungsarbeit die medizinische Entwicklung immun-onkologischer Therapien mitgestalten.

Unsere translationale Forschung stärkt die Brücke zwischen Labor und Klinik – sichtbar in der Optimierung der bestehenden Therapien, der Erweiterung diagnostischer Möglichkeiten und dem wachsenden Verständnis immunologischer Kommunikation. Auch Verfahren wie die Hyperthermie werden im Hinblick auf ihre Wirkmechanismen weiter erforscht. Solche Erkenntnisse fließen direkt in neue Behandlungsansätze ein.

Als Stiftung möchten wir über Innovationen informieren und zur besseren Aufklärung über immun-onkologische Therapien beitragen. Mein herzlicher Dank gilt allen, die diesen Weg mit uns gehen – in der Arbeit für Patientinnen und Patienten, im wissenschaftlichen Austausch oder durch ihre Unterstützung unserer Stiftung.

Mit herzlichen Grüßen

Ihr Dr. Wilfried Stücker

Tumorimmunologe und Mitglied der Geschäftsführung der IOZK Stiftung



Da jeder Tumor anders ist, werden die besten Ergebnisse erzielt, wenn man mit patienteneigenen dendritischen Zellen gegen den einzigartigen Satz von Tumorzellen vorgeht.

Stefaan Van Gool, MD, PhD

Stefaan Van Gool, MD, PhD, ist auf die pädiatrische Hämato-Onkologie spezialisiert, mit einem besonderen Fokus auf Hirntumore. Am IOZK ist er medizinischer Leiter und verantwortlich für die Planung und Durchführung der IOZK-Immuntherapie sowie in der Arzneimittelherstellung als Sachkundige Person (GMP) tätig. Des Weiteren ist er Mitgeschäftsführer der IOZK-Stiftung.

INDIVIDUALISIERTE MULTIMODALE IMMUNTHERAPIE (IMI)

Als Experte für Hirntumore und medizinischer Leiter war Dr. Van Gool maßgeblich für die Implementierung der Methoden verantwortlich, die 2024 unter dem Protokoll SIOPE-HGG-01 standardisiert wurden. Dabei handelt es sich um die zusätzliche Behandlung des Tumormikromilieus und ihre Anwendung auf die pädiatrischen Hirntumore.

Besonders auch beim Glioblastom (GBM) sind neue Entwicklungen von großer Bedeutung, da sich die Standardtherapie in den letzten 20 Jahren kaum verändert hat und die Prognosen nach wie vor sehr ungünstig sind. Herkömmliche Therapieansätze konzentrieren sich in der Regel auf eine einzige Ursache und behandeln alle Patienten gleich, was angesichts der Dynamik und Plastizität von GBM nur begrenzte Erfolge erzielt.

Vor diesem Hintergrund berücksichtigen neue Behandlungsansätze auch andere Faktoren des Tumorwachstums und behandeln nicht nur die Tumorzellen selbst, sondern auch das Tumormikromilieu. Es umfasst eine Vielzahl unterschiedlicher Zellarten, die das Tumorwachstum begünstigen.

Daher hebt das neue Protokoll sechs zentrale Merkmale als „Hallmarks of Cancer“ hervor: Gliom-Stammzellen, Hypoxie, metabolische Reprogrammierung, Immundysregulation mit Entzündungen sowie die Neuron-Gliom-Interaktion und die Darm-Hirn-Achse.

WISSENSCHAFTLICHE INFORMATION

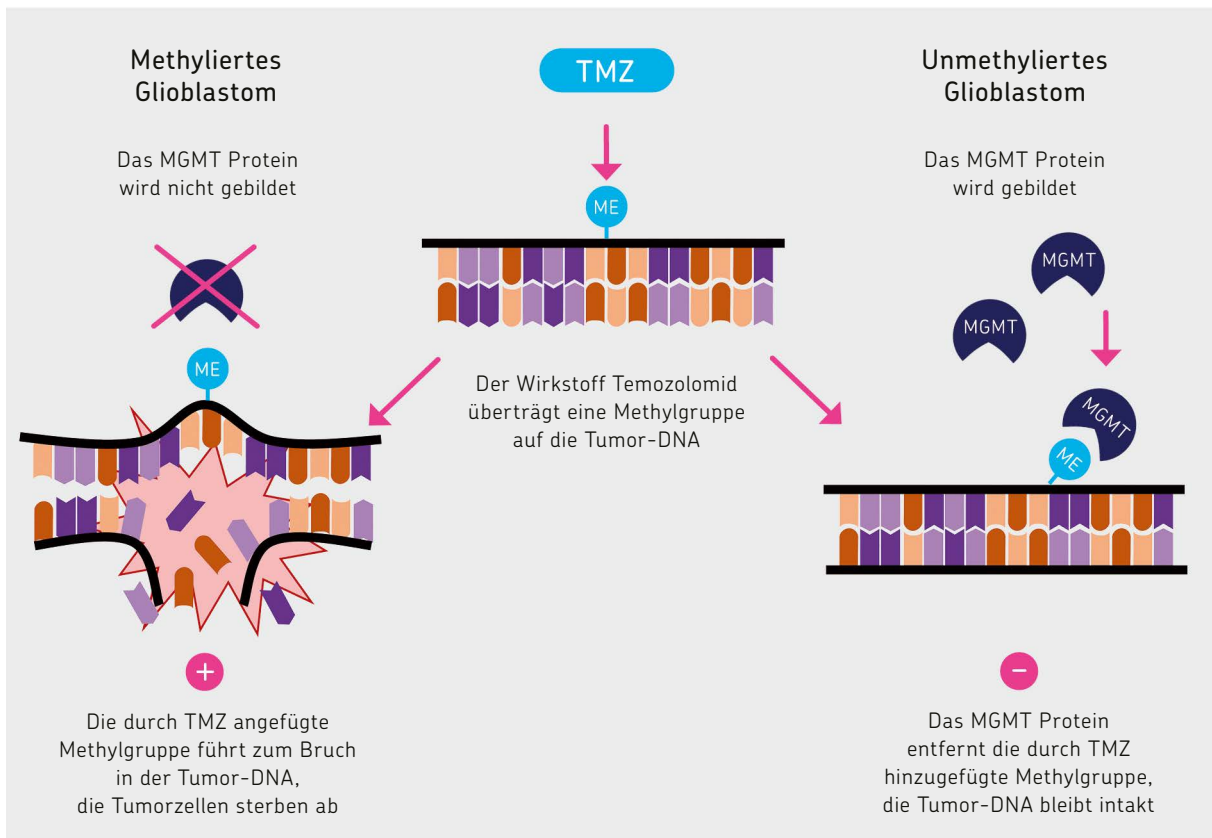
Der Methylierungsstatus und seine Bedeutung bei der Behandlung von Glioblastomen

Um die beste Behandlungsmethode zu finden, ist es wichtig, den Tumor genau zu verstehen. Es geht um zwei Arten von Glioblastomen, die unterschiedlich auf die Therapie mit Temozolomid reagieren.

Temozolomid (TMZ) ist ein Chemotherapeutikum mit dem Handelsnamen Temodal, das in der Standardbehandlung von Hirntumoren eingesetzt wird. Es wirkt, indem es die DNA der Tumorzellen beschädigt, was deren Zerstörung zur Folge hat. TMZ fügt an bestimmten Stellen der Tumor-DNA eine Methylgruppe hinzu, was zu einem Bruch der DNA führt. Diese Beschädigung kann von den Zellen nicht repariert werden und die Tumorzellen sterben ab. Der DNA-Bruch tritt jedoch nur dann auf, wenn die hinzugefügte Methylgruppe nicht wieder von den Zellen entfernt wird, da gesunde Zellen einen Schutzmechanismus haben: die sogenannte Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT). Dieser Mechanismus entfernt gezielt Methylgruppen und „rettet“ so die Krebszellen vor der Zerstörung durch Temozolomid.

Der MGMT-Promotor ist ein DNA-Bereich, der die Produktion des MGMT-Proteins steuert. Wenn dieser Promotor methyliert ist, wird die Produktion des MGMT-Proteins verhindert. Eine Methylierung des Promotors führt also dazu, dass das Schutzsystem der Tumorzellen versagt, wodurch die Wirksamkeit von TMZ steigt. Fehlt diese Methylierung, ist das MGMT-Protein aktiv und die Tumorzellen können sich vor dem Chemotherapeutikum schützen. Der entscheidende Unterschied zwischen den beiden Glioblastom-Typen besteht also darin, wie gut das Schutzsystem funktioniert.

Bei Patienten mit Glioblastom führt eine Methylierung der MGMT-Promotorregion zu einer stärkeren Wirksamkeit der Therapie mit Temozolomid und ermöglicht damit eine verbesserte Prognose.



Bei MGMT-Promotor methylierten Glioblastomen (links in der Abbildung) kann das MGMT nicht richtig gebildet werden, die Tumorzellen sterben ab. Im MGMT-Promotor unmethylierten Glioblastom (rechts in der Abbildung) ist das MGMT-Protein ausreichend vorhanden, die Krebszellen können eine Abwehr gegen Temozolomid aufbauen, die Wirksamkeit des Chemotherapeutikum ist verringert.



Der Schlüssel zum Sieg über den Krebs liegt in einer individualisierten Therapie, die sich mit der Zeit an den sich ständig verändernden Tumor anpasst.

Dr. Linde Kampers

Dr. Linde Kampers wurde in den Niederlanden geboren und studierte medizinische Biotechnologie an der Universität Wageningen. Ihre MSc-Arbeit zur Impfstoffentwicklung schloss sie bei Merial (heute Boehringer Ingelheim) ab. Sie promovierte summa cum laude in System- und Synthetischer Biologie und leitet heute die Abteilung Translationale Medizin am IOZK.

TRANSLATIONALE MEDIZIN

Die Abteilung für Translationale Medizin widmet sich der kontinuierlichen Optimierung bestehender Herstellungsverfahren sowie der Übertragung neuer Therapieansätze in die klinische Praxis. Grundlage dieser Entwicklungen bilden etablierte Verfahren aus der wissenschaftlichen Literatur. Die Abteilung fungiert als wissenschaftliche Schnittstelle und unterstützt sowohl die Herstellungsabteilung als auch die immunonkologische Praxis bei wissenschaftlichen Fragestellungen.

In einer kürzlich in Cancers veröffentlichten Arbeit mit dem Titel „The Complexity of Malignant Glioma Treatment“ analysiert Dr. Kampers die komplexen Wechselwirkungen zwischen malignen Hirntumoren – insbesondere dem Glioblastom – und ihrer Mikroumgebung. In der Publikation werden fünf zentrale Tumoreigenschaften beschrieben:

1. Krebs- und Gliomstammzellen (Zellen, die sich leicht verändern und dadurch der Behandlung entgehen können)
2. Hypoxie oder Sauerstoffmangel
3. metabolische Reprogrammierung, oder Veränderungen des zellulären Energiestoffwechsels
4. Immunsuppression und Entzündung, wobei das Immunsystem unterdrückt wird
5. Neuron-Gliom-Interaktion, oder Interaktion zwischen Krebs und Gehirnzellen
6. Darm-Hirn-Achse

Diese Eigenschaften verändern sich im Laufe der Zeit mit der Entwicklung des Tumors. Individuelle Unterschiede zwischen Patienten, Tumorumgebung und Tumorstruktur haben weitreichende Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Therapie.

Für eine wirksame Behandlung ist also ein tiefes Verständnis der Tumorbiologie entscheidend. Ebenso wichtig ist eine regelmäßige Überprüfung und Anpassung des Therapieplans, um eine individuell optimale Versorgung zu gewährleisten.

WISSENSCHAFTLICHE INFORMATION

Der Tumor und seine Mikroumgebung

Bei der Vorstellung eines Tumors denkt man oft an eine dichte, feste Gewebemasse. Er erscheint vom restlichen Körper abgegrenzt und ist vermeintlich leicht zu erkennen. In Wirklichkeit jedoch sind Tumoren äußerst komplex. Sie bestehen aus verschiedenen Zelltypen mit unterschiedlichen Funktionen und werden von einem Netzwerk aus Blutgefäßen durchzogen.

Mit Hilfe einer Biopsie können wir die Zellzusammensetzung eines Tumors analysieren. Doch oft werden nicht alle Zelltypen erfasst, da nur eine bestimmte Menge von Zellen zum Nachweis notwendig ist. Infolgedessen richtet sich die Behandlung nur gegen die am häufigsten vorkommenden Zellen. Sobald diese eliminiert sind, haben die ursprünglich weniger präsenten Zelltypen die Möglichkeit, zu wachsen. Der Tumor ist demnach nicht nur komplex, sondern auch stark reguliert. Deshalb muss die Therapie im Laufe der Zeit kontinuierlich angepasst werden.

Der Tumor als komplexe und kommunikative Struktur

Ein Tumor besteht allerdings nicht nur aus verschiedenen Zelltypen, er kommuniziert auch mit dem umliegenden, gesunden Gewebe, das als Mikro-Umgebung bezeichnet wird. Krebszellen besitzen grundlegende Fähigkeiten, die auch gesunde Zellen aufweisen: Sie können Verbindungen eingehen und mit anderen Zellen interagieren, unabhängig davon, ob diese Teil des Tumors sind oder nicht. Der Tumor nutzt diese Verbindungen effektiv, um seine gesunde Mikroumgebung so zu beeinflussen, dass sie ihn vor dem Immunsystem schützt. Aus diesem Grund ist es dem Körper nicht möglich, den Tumor wie jede andere Bedrohung zu eliminieren, denn der Tumor manipuliert seine Mikroumgebung so, dass er der körpereigenen Abwehr entgeht.

Viele therapeutische Ansätze richten sich daher nicht nur gegen den Tumor selbst, sondern auch gegen dessen Mikroumgebung.

Gezielte Aktivierung von Immunzellen

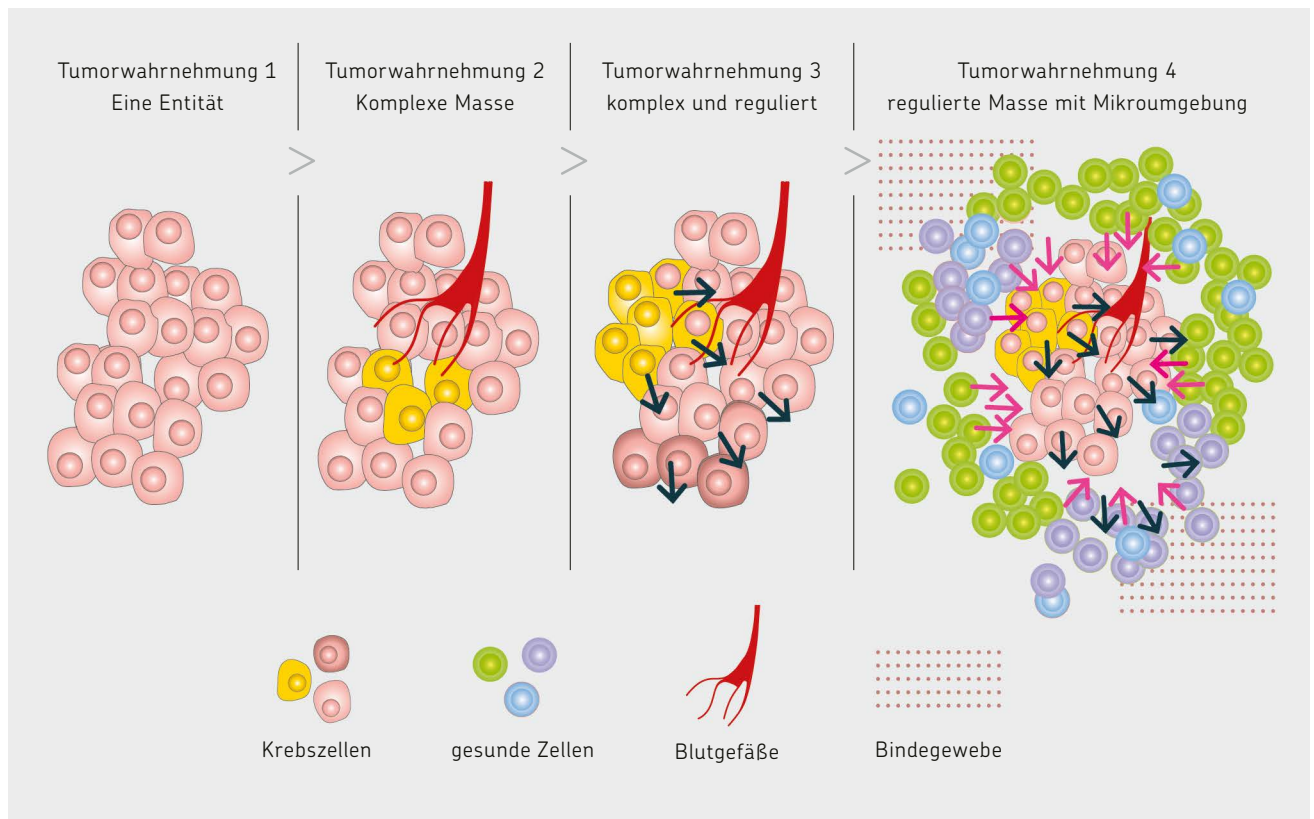
Ein gutes Beispiel dafür ist die dendritische Zelltherapie, die am IOZK eingesetzt wird: Wenn Immunzellen nicht in die unmittelbare Nähe des Tumors gelangen, können sie nicht lernen, ihn zu erkennen.

Wir nehmen die Immunzellen und konfrontieren sie direkt mit den Tumorsubstanzen. Jetzt können die dendritischen Zellen den anderen Immunzellen direkt beibringen, was sie bekämpfen sollen, ohne dass die Mikroumgebung des Tumors sie davon ablenkt.

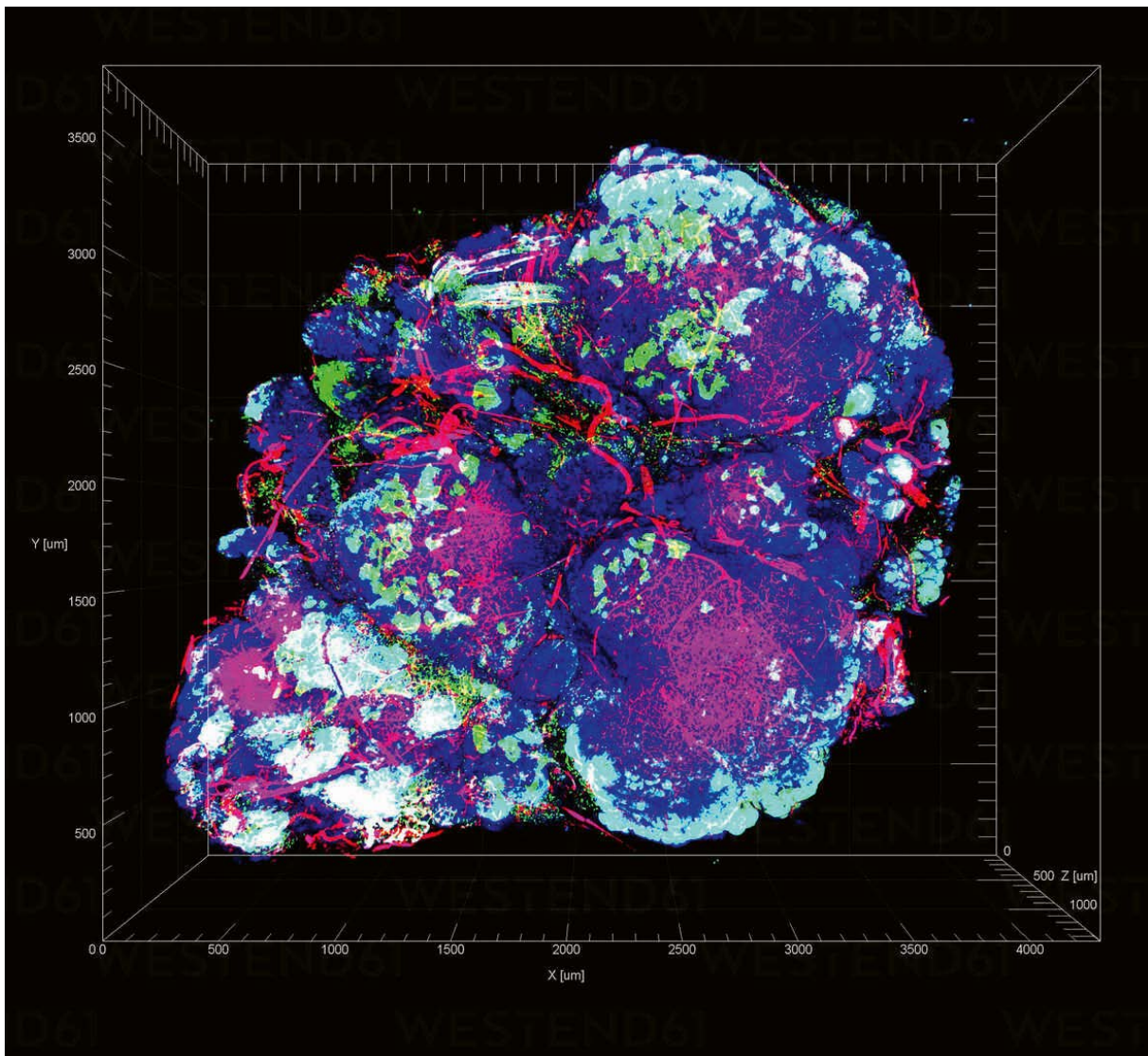
Statt den Tumor als isoliertes Gewebe zu betrachten, sollte er als Teil eines Organs verstanden werden, das sich in gesundem Gewebe „versteckt“
– eine komplexe Kombination aus verschiedenen Elementen, die berücksichtigt und bei Bedarf im Verlauf der Behandlung entsprechend modifiziert werden muss.

WISSENSCHAFTLICHE INFORMATION

Der Tumor und seine Mikro-Umgebung



Statt den Tumor als isoliertes Gewebe zu betrachten, sollte er als Teil eines Organs verstanden werden, das sich in einem gesunden Gewebe „versteckt“ – eine komplexe Kombination aus verschiedenen Elementen, die berücksichtigt und gegebenenfalls im Verlauf der Therapie modifiziert werden muss.



Die transparente Tumortomographie visualisiert die Mikroumgebung eines Tumors – hier am Beispiel eines Mausmodells für HER2-positiven Brustkrebs mit hypoxischen Bereichen von Krebszellen in grün.
Bild: Westend61/Connect Images/Callista Image.



Heilung entsteht dort,
wo wissenschaftlicher Fortschritt
und die natürliche Selbstheilungskraft
des Körpers Hand in Hand gehen.

Dr. rer. med. Michael Bitar

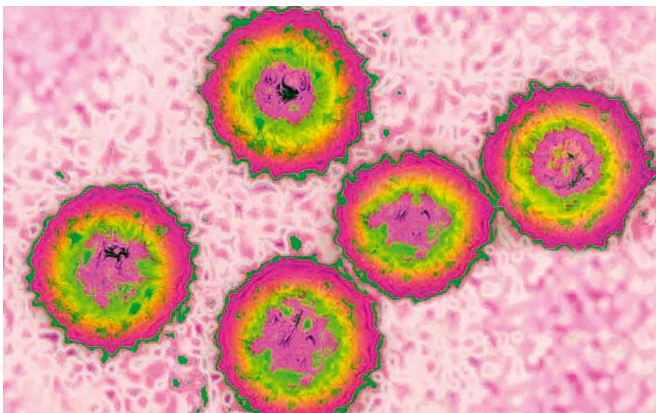
Michael Bitar hat Pharmazie studiert und 2014 seinen Master in Labordiagnostik abgeschlossen. Es folgten eine erfolgreiche Promotion in Klinischer Immunologie im Jahr 2020 durch die medizinische Fakultät der Universität Leipzig. Am IOZK leitet er das immundiagnostische Labor und fungiert zudem als sachkundige Person gemäß GMP-Richtlinien.

OPTIMIERUNG IMMUNONKOLOGISCHER THERAPIEN

Dr. Bitar beschäftigt sich in der aktuellen Forschung mit dem Einsatz humaner Cytomegalovirus-spezifischer T-Zellen zur Optimierung immunonkologischer Therapien. Zahlreiche Studien legen nahe, dass das humane Cytomegalovirus (CMV) das Fortschreiten von Tumoren begünstigen kann, wodurch das Virus zu einem vielversprechenden therapeutischen Ziel wird.

Das Vorhandensein von CMV-Antigenen im Gewebe von Krebspatienten macht das Virus zu einem idealen Ansatzpunkt für die Adoptive Zelltherapie (Schuessler et al., 2014; Smith et al., 2020). In diesem Ansatz sollen CMV-spezifische Gedächtnis-T-Zellen eingesetzt werden, um gezielt eine Immunantwort auszulösen.

Dr. Bitar arbeitet daran, diese vielversprechende Theorie in eine klinisch



anwendbare Therapieform zu überführen, mit dem Ziel, Krebspatienten neue Behandlungsoptionen zu eröffnen. Wird das Immunsystem gezielt auf das Cytomegalovirus aufmerksam gemacht, erkennt es gleichzeitig auch den Tumor und kann diesen bekämpfen.

Durch die spezifische Aktivierung der Immunantwort gegen das Cytomegalovirus soll das Glioblastom für den Körper sichtbar gemacht werden. Sollte dies erfolgreich gelingen, könnte das körpereigene Immunsystem das Tumorwachstum langfristig kontrollieren.

Darstellung eines Cytomegalovirus, erstellt aus einem mit dem Transmissionselektronenmikroskop aufgenommenen Bild. Viraler Durchmesser etwa 200 nm.

Bild: BSIP/Universal Images Group via Getty Images

WISSENSCHAFTLICHE INFORMATION

Über Viren in der Krebstherapie

In den letzten 40 Jahren hat sich die Behandlung von bösartigen soliden Tumoren stark verändert. Klassische Methoden wie Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung können zwar wirksam sein, verursachen aber oft schwere Nebenwirkungen und zeigen nicht regelhaft einen nachhaltigen Effekt. Deshalb suchen Forscher nach neuen, ergänzenden Therapien. Die Virotherapie mit onkolytischen Viren stellt eine zusätzliche Option dar, bei der Krebszellen gezielt viral infiziert werden. Dies aktiviert das Immunsystem, macht die Tumorzellen immunogen, sodass sie vom Immunsystem erkannt und schließlich bekämpft werden. Auf diese Weise wird die immunologische Toleranz aufgehoben.

Virotherapie mit dem Newcastle Disease Virus (NDV)

Eines der am längsten bekannten Viren ist das Newcastle Disease Virus, das seit den 60er Jahren in der Tumorthherapie am Menschen eingesetzt wird. Ursprünglich aus der Tiermedizin stammend, ist es für Geflügel pathogen, jedoch für den Menschen unschädlich und verursacht keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Ein weiterer Vorteil von NDV ist, dass es keine intensive Immunreaktion wie bei humanpathogenen Viren hervorruft. Daher kann es systemisch in bestimmten Abständen und in einem immunmodulierenden Setting angewendet werden.

Bei humanpathogenen Viren wie Herpes-, Adeno-, Masern-, Pocken-, Reo-, Coxsackie- und Polioviren werden beim ersten Kontakt oder aus vergangenen Infektionen inaktivierende Antikörper gebildet, weshalb eine lokale intratumorale Anwendung bevorzugt wird. Das Ziel der onkolytischen Virotherapie ist die gezielte Schädigung von Tumorzellen und deren Sichtbarmachung für einen immunologischen Angriff.

Das Cytomegalievirus (CMV) in der Tumorthherapie

Viren können auch auf andere Weise genutzt werden, wie das Cytomegalievirus, das zur Familie der Herpesviren gehört. Nach einer meist unauffälligen Erstinfektion, häufig im Kindesalter, bleibt das Virus lebenslang im Körper – jedoch im Ruhezustand. Schätzungen zufolge tragen rund 70 bis 80 Prozent der erwachsenen Weltbevölkerung dieses Virus in sich. In der Regel hält ein gesundes Immunsystem das Virus in Schach, sodass keine Erkrankung auftritt. Wird das Immunsystem jedoch geschwächt, etwa durch Chemotherapie oder Immunsuppression, besteht das Risiko, dass das Virus reaktiviert wird und lebensbedrohliche Probleme verursacht.

CMV wird normalerweise von spezialisierten T-Zellen kontrolliert. Im Tumorgewebe ist die T-Zell-Reaktion jedoch unterdrückt, damit das Wachstum der Tumorzellen nicht gestört wird. Diese fehlende Immunkompetenz fördert die Aktivierung von CMV im immunsupprimierten Tumorgewebe. Gleichzeitig spielt CMV auch eine Rolle bei der Ausbreitung und dem Fortschreiten bösartiger Tumoren, vor allem bei Patienten mit Brust-, Darm-, Prostatakrebs und Glioblastom. Unsere Arbeitsgruppe im IOZK entwickelte eine Methode, um spezifische zytotoxische CMV-T-Zellen außerhalb des Körpers im Labor zu vermehren. Dazu wurden diese Abwehrzellen aus dem Blut isoliert, mit Virusbestandteilen „trainiert“ und mit bestimmten Botenstoffen „gefüttert“, um ihre Vermehrung anzuregen. Das Ergebnis war erfolgreich: Es können hunderte Millionen funktionsfähiger CMV-T-Zellen erzeugt werden, die gezielt gegen das Virus reagieren – sowohl von Gesunden als auch von Krebspatienten.

Das Ziel der Forschung ist, ein sicheres und standardisiertes Verfahren zur Herstellung dieser Zellen zu entwickeln, mit dem langfristigen Plan, die Methode unter GMP-Bedingungen in einer klinischen Umgebung für die Patienten nutzbar zu machen.



Die Liquid Biopsy ist ein zentraler Baustein moderner Diagnostik – Voraussetzung für zielgerichtete Therapien und verbesserte Patientenversorgung.

Dr. rer. nat. Simon von Ameln

Simon von Ameln ist Biologe mit Schwerpunkt Molekulardiagnostik und Humangenetik. Sein Studium der Biologie absolvierte er an den Universitäten Aachen und Köln, gefolgt von einer Promotion im Bereich Humangenetik. Am IOZK entwickelt er Liquid Biopsy-basierte Untersuchungsmethoden, um zielgerichtete Krebstherapien klinisch umzusetzen.

LIQUID BIOPSY - FLÜSSIGBIOPSIE

Am IOZK hat Dr. von Ameln die Liquid Biopsy als essentielle Diagnostikmethode etabliert, die einen bedeutenden Beitrag zur Überwachung und Behandlung von Krebserkrankungen leistet.

Durch die Analyse zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus einer einfachen Blutprobe stellt die Liquid Biopsy oder Flüssigbiopsie eine minimal-invasive Alternative dar zu herkömmlichen Gewebe-Biopsien.

Das am IOZK verwendete patientenspezifische Gen-Panel fokussiert sich auf 19 therapierelevante Gene, die für die Entscheidung über eine personalisierte Therapie von großer Bedeutung sind. Besonders wichtig ist dabei der Nachweis von Mutationen, um Therapien gezielt an die individuellen Bedürfnisse der Patienten anzupassen und die Wirksamkeit der Behandlung im Zeitverlauf zu überwachen.

Ein Vorteil der Liquid Biopsy ist ihre minimal-invasive Natur. Sie ermöglicht regelmäßige Testungen, ohne die Notwendigkeit wiederholter chirurgischer Eingriffe. Das dient der Verfolgung genetischer Veränderungen im Tumor, wie etwa von *ESR1*-Mutationen bei Brustkrebs, die auf eine Resistenz gegenüber Aromatase-Inhibitoren hinweisen. Ein weiteres Beispiel sind aktivierende *EGFR*-Mutationen bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, die den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren ermöglichen. Mit der Liquid Biopsy können Ärzte Behandlungsstrategien individuell anpassen und so die Therapieergebnisse für die Patienten optimieren.

Derzeit wird an der Erweiterung des Liquid Biopsy-Panels auf mehr als 70 Gene gearbeitet. Dadurch steigen die Möglichkeiten mehr Patienten zielgerichtete Therapien anbieten zu können. Durch die Untersuchung der Gene *BRCA1* und *BRCA2* können beispielsweise Zielstrukturen für PARP-Inhibitoren identifiziert werden, die u.a. bei der Behandlung von Brustkrebs und Prostatakrebs eingesetzt werden können.

Q&A MIT DR. SIMON VON AMELN

Was sind die Vorteile der Flüssigbiopsie oder Liquid Biopsy?

Gesunde Körperzellen wie auch Tumorzellen sterben regelmäßig ab, wobei ihre Bestandteile – darunter auch DNA – in die Blutbahn gelangen. In dieser zellfreien DNA lassen sich Hinweise sowohl auf gesunde als auch auf Krebszellen finden. Die Liquid Biopsy ermöglicht die Analyse von Tumorinformationen allein aus einer Blutprobe, die beliebig oft wiederholt werden kann. So lässt sich der Krankheitsverlauf kontinuierlich beobachten und es ist früh erkennbar, ob eine Therapie anschlägt oder ob sich Hinweise auf ein Rezidiv zeigen. Durch die regelmäßige Kontrolle kann schneller und individueller auf Veränderungen reagiert werden, gerade in der personalisierten Krebsmedizin ist diese Flexibilität ein entscheidender Vorteil.

Wie funktioniert diese innovative Technologie im Labor?

Zunächst wird die zellfreie DNA aus dem Blutplasma isoliert, anschließend erfolgt die sogenannte „Library Prep“, eine spezielle Aufbereitung, um die DNA für die nachfolgende Sequenzierung vorzubereiten. Dabei wird das gesamte Material, sowohl von gesunden als auch von Krebszellen, intensiv sequenziert: bis zu 50.000-fach. Innerhalb von etwa 24 Stunden entstehen sehr große Datenmengen, die mithilfe der Bioinformatik ausgewertet werden. Die eigentliche Herausforderung besteht darin, die wenigen tumorssoziierten Bruchstücke zuverlässig aus der Masse gesunder DNA zu filtern – es gleicht der sprichwörtlichen Suche nach der Nadel im Heuhaufen.

Was ist Ihre Aufgabe?

Mein Aufgabenbereich umfasst die Interpretation der Ergebnisse und natürlich die Recherche, was die erkannten genetischen Veränderungen für die klinische Situation des Patienten bedeuten. Dabei geht es unter anderem darum, festzustellen, ob die Mutation eine Anpassung der Therapie mit sich bringt – beispielsweise durch den Einsatz eines Medikaments, das genau für diese genetische Veränderung entwickelt wurde.

Hier kommen die Inhibitoren ins Spiel ...

Genau, das sind bestimmte Wirkstoffklassen, die allerdings nur dann Sinn machen, wenn die entsprechende genetische Voraussetzung gegeben ist. Das macht die Therapie so zielgerichtet. Gleichzeitig kann die Analyse aber auch Resistenzen aufdecken. Hierbei wollen wir vor allem vermeiden, dass ein Medikament nicht zielführend ist, aber dennoch Nebenwirkungen verursacht. Wenn die molekulare Zielstruktur nicht vorhanden ist, dann wäre die Gabe des Medikaments nicht nur unwirksam, sondern potenziell auch sehr belastend für den Patienten. Positiv zu vermerken ist, dass die Zahl der zielgerichteten Medikamente stetig wächst, quasi monatlich kommen neue Erkenntnisse und neue Wirkstoffe hinzu.

Welche Fortschritte erwarten Sie in diesem Feld?

Aktuell liegt der Schwerpunkt noch auf der Tumor-DNA, da sie am besten erforscht ist und sich bereits in der klinischen Praxis bewährt hat. Doch im Blut zirkulieren auch Proteine, RNA oder sogenannte extrazelluläre Vesikel – winzige Bläschen, die von Tumorzellen freigesetzt werden und wichtige Informationen enthalten. Diese Analyte werden intensiv erforscht und könnten künftig in die Diagnostik und in neue therapeutische Ansätze einfließen. Es ist ein dynamisches Feld, das enormes Potenzial für die Zukunft hat, das macht es so spannend.



••••• Die Forschung zur Ganzkörperhyper-
••••• thermie soll ein tieferes Verständnis für die
Wechselwirkungen zwischen Temperatur
und Immunantwort gewinnen.

Timo Huber

Timo Huber schloss 2021 das Humanmedizinstudium an der Medizinischen Universität Varna ab. Seit 2022 ist er am IOZK tätig und spezialisiert auf die Behandlung onkologischer Patienten mit Schwerpunkt auf immunonkologischen Therapieansätzen, maßgeschneiderten Therapieplänen und bildgebenden Verfahren, sowie die Durchführung therapeutischer Interventionen.

HYPERTHERMIE IN DER IMMUNTHERAPIE

Im Rahmen seiner Doktorarbeit untersucht Timo Huber die immunmodulatorischen Effekte der moderaten Ganzkörperhyperthermie in enger Zusammenarbeit mit der Deutschen Sporthochschule Köln unter der Leitung von Prof. Dr. Bloch.

Zu diesem Zweck führt er eine Pilotstudie durch, die darauf abzielt, die immunologischen Veränderungen durch eine kontrollierte Erhöhung der Körperkerntemperatur zu untersuchen. Dieser Mechanismus, der Fieber ähnelt, jedoch ganz gezielt ohne das Vorhandensein eines Pathogens ausgelöst wird, könnte vielversprechende Auswirkungen auf die Immunantwort haben.

Das Ziel der Studie besteht darin, grundlegende Referenzwerte für zukünftige Forschungsarbeiten zu schaffen, neue Leitlinien für den Einsatz der Ganzkörperhyperthermie vor oder in Kombination mit der dendritischen Zellvakzination zu entwickeln, immunologische Muster zu identifizieren, von denen Patienten besonders von der Wärmebehandlung profitieren könnten, sowie Faktoren zu bestimmen, die den individuellen Therapieerfolg vorhersagen können.



Ambulante Anwendung der moderaten Ganzkörperhyperthermie

WISSENSCHAFTLICHE INFORMATION

Hyperthermie als aktivierende Kraft

Hyperthermieverfahren sind ein wichtiger Beitrag als Baustein im Rahmen einer Immunmodulation. Sie helfen, das Immunsystem zu aktivieren, die Tumorzellen unter Stress zu setzen und sie mit Hilfe des Immunsystems zu zerstören.

Bereits vor über hundert Jahren wurde von Ärzten beobachtet, dass Patienten nach hoch fieberhaften Infektionen ihre Krebserkrankungen überwunden haben. Der Einfluss von „Überwärmung“ auf das Immunsystem und auf Tumorzellen konnte in den letzten Jahren immer besser wissenschaftlich belegt werden.

Die loco-regionale modulierte Elektro-Hyperthermie

Inzwischen gibt es unterschiedliche Formen, die in der modernen Krebstherapie zum Einsatz kommen. Die loco-regionale modulierte Elektro-Hyperthermie wird bei lokaler Tumorbehandlung angewandt. Hier liegt der Patient auf einem Wasserbett, unter dem eine Gegenelektrode platziert ist und der betroffene Bereich wird über eine Sonde von außen mit Radiowellen einer bestimmten Frequenz bestrahlt. Dabei macht man sich die Tatsache zunutze, dass sich die Eigenschaften von Tumorzellen von denen gesunder Zellen unterscheiden. Im Gegensatz zu gesunden Zellen werden die Tumorzellen durch die Radiowellen, die ein elektrisches Feld aufbauen, gezielt gestört und geschädigt. Sie bilden unter anderem Hitzeschockproteine, sodass das Immunsystem sie erkennen und bekämpfen kann.

Durch die Erwärmung kommt es zudem zu einer erhöhten Durchblutung des Tumors, wodurch die Wirksamkeit einer Strahlen- und/oder Chemotherapie, aber auch einer Antikörper-, Impf- oder Virotherapie verstärkt werden kann.

Die passive moderate Ganzkörperhyperthermie

Diese Form der Ganzkörperhyperthermie erhöht durch Infrarotstrahlung die Körperkerntemperatur auf 38,5 bis 40,5° C und initiiert damit eine natürliche Fieberreaktion, die für eine Aktivierung der Immunzellen sorgt. Der Patient liegt in einer Zeltkabine mit wärmedämmender Folie. Die Bestrahlung erzeugt um den Körper eine Warmluftschicht, die eine Verdunstungskühlung ausschließt, dadurch kommt es zur Erhöhung der Körperkerntemperatur. Parameter wie die Körpertemperatur, der Blutdruck, die Herzfrequenz und der Sauerstoffgehalt des Blutes werden dabei ständig überwacht. Danach folgt eine Ruhephase. Die Behandlungseinheit dauert in der Regel bis zu vier Stunden. Ziel der Erwärmung ist, das Immunsystem in eine höhere Alarmbereitschaft zu versetzen.

Die aktivierenden Effekte einer Hyperthermie auf die Immunzellen können mit modernen optischen Verfahren im Körper sichtbar gemacht werden. Neuere Auswertungen zeigen günstige Auswirkungen auf ein verlängertes Überleben von Krebspatienten im individualisierten Therapiesetting.

Die Hyperthermie-Verfahren sind zusätzliche Instrumente, die den Heilerfolg unterstützen können. Sie verbessern zudem die Verträglichkeit und optimieren die Effektivität einer Chemotherapie, neben der Aktivierung des Immunsystems. Im Rahmen der Option, diese Form der Behandlung anzuwenden, sollten jedoch stets die persönlichen Voraussetzungen und immunologischen Gegebenheiten des Patienten berücksichtigt werden.



Erfreue dich an den Wundern der
Natur und ihrer Erforschung.
Bewahre Neugier und Lernbereitschaft
ein Leben lang.

Prof. Dr. Volker Schirmacher

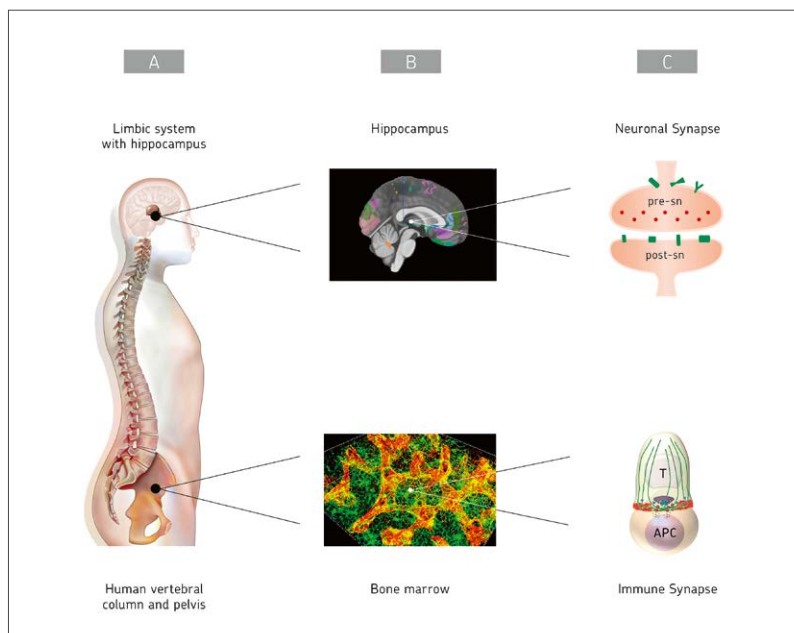
Volker Schirmacher studierte Biochemie in Hamburg und Tübingen und promovierte 1970 in Köln im Fach Immunologie. Nach Forschungsaufenthalten in Stockholm und London war er ab 1976 am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg als wissenschaftlicher Rat tätig. 1986 wurde er Professor an der Uni Heidelberg. Seit 2009 ist er Wissenschaftlicher Leiter des IOZK.

NEUES AUS DER NEURO-ONKOLOGIE

Wissenschaftliche
Publikation
online lesen



Derzeit gilt das wissenschaftliche Interesse von Prof. Schirmacher dem Vergleich der Wirkmechanismen des Immunsystems mit denen des Gehirns. Beide Systeme haben sich im Verlauf der letzten 500 Millionen Jahre bei Wirbeltieren entwickelt und zeichnen sich durch eine Stabilität aus, die auf der Fähigkeit beruht, sich flexibel an wechselnde Umweltbedingungen anzupassen. Trotz ihrer Verschiedenheit verfügen sowohl das Immunsystem als auch das Gehirn über Lernfähigkeit und die Möglichkeit, Erlerntes in einem Gedächtnis zu speichern.



Beide Systeme sind auf die Kommunikation zwischen spezialisierten Zellen angewiesen und verfügen über sogenannte Synapsen, die der Informationsübertragung dienen. Darüber hinaus bestehen spezifische Schnittstellen, die eine direkte Interaktion zwischen dem Immunsystem und

dem Gehirn ermöglichen. Ein Gleichgewicht – eine Homöostase – sowie die wechselseitige Überwachung und Kontrolle beider Systeme sind grundlegende Voraussetzungen für deren Funktion in einem gesunden Körper.

Doch was geschieht, wenn dieses Gleichgewicht gestört wird? In solchen Fällen können Erkrankungen auftreten, bei denen in der Regel beide Systeme betroffen sind, wie beispielsweise Multiple Sklerose oder Hirntumoren. Diese neuroimmunologischen Krankheitsbilder lassen sich durch neuroimmun-modulatorische Ansätze therapeutisch beeinflussen. Ein zentrales Forschungsgebiet in diesem Zusammenhang ist die Neuro-Onkologie, die auch am IOZK intensiv vorangetrieben wird.



Die Immuntherapie ist medizinische Innovation und ganzheitlicher Ansatz zugleich – mit dem Potenzial, die Strukturen im Gesundheitswesen zu erneuern.

Arnd Slegers, lic.rer.pol. CFA

Arnd Slegers kümmert sich um die finanziellen Belange der Stiftung. Er hat über 20 Jahre Erfahrung im Finanz-Management von Unternehmen weltweit. Er ist selbst wissenschaftlich tätig und forscht im Bereich Gesundheitsökonomie.

ONKOLOGIE IM WANDEL

Die Gestaltung einer zukunftsweisenden Gesundheitspolitik

Die IOZK Stiftung engagiert sich für die Erforschung immunologischer Therapieoptionen und deren zeitnahe Umsetzung in die Patientenversorgung – inklusive gesundheitsökonomischer Fragen zur Gestaltung künftiger Maßnahmen.

Ein Problem in der onkologischen Versorgung ist die langsame Übertragung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Praxis. Therapien, deren Wirksamkeit wissenschaftlich belegt ist, gelangen oft erst nach einer 10- bis 15-jährigen Erprobungsphase in die Regelversorgung – selten schneller, oft länger. Die Entwicklung neuer Krebstherapien ist bislang zu stark auf medikamentöse Ansätze fokussiert. Ganzheitliche Strategien wie Kombinationstherapien, digitale Gesundheitslösungen und Lebensstilinterventionen werden in Zulassungsverfahren und Studien zu wenig berücksichtigt. Im Bereich der gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen fehlt zudem eine strukturierte ökonomische Diskussion darüber, wie Anreizsysteme und Finanzierungsmodelle gestaltet werden können, um für die Krebspatienten bessere Therapieergebnisse zu erzielen. Die Health-Technology-Assessment-(HTA)-Prozesse sind derzeit ein entscheidender Engpass für die Einführung innovativer Therapien.

Hier bietet die Immuntherapie Potenzial: Als individualisierte, auf das Immunsystem abgestimmte Behandlung integriert sie molekulare Tumorphile, Lebensstilfaktoren und das Mikrobiom. Sie kann als Modell für neue Geschäftsmodelle im Gesundheitswesen dienen. Zu prüfen ist, ob Immuntherapien mit lang anhaltender Wirkung wirtschaftlich nachhaltiger sind als kurzfristige Standardmedikamente. Ein Schlüssel zur Beschleunigung von Innovationen liegt in einer leistungsfähigen, interoperablen Dateninfrastruktur.

Die IOZK Stiftung sieht in der Immuntherapie daher nicht nur eine medizinische Innovation, sondern auch einen Motor für die strukturelle Transformation des Gesundheitswesens.



Immer wieder montags trifft sich das IOZK-Team unter dem Motto „Montagswissen“, um Forschungsthemen zu besprechen und zu vertiefen, ein wichtiger Termin für die Fortbildung und den fortwährenden fachlichen Austausch. Die Themen auf dieser Seite sind nur ein kleiner Ausschnitt aus den Veranstaltungen, die von Januar 2023 bis Dezember 2024 am IOZK stattfanden.

Are CARs the New Perspective in Cancer Therapy? Targeting Regulated Cell Death

Cytokine Measurement by Flow Cytometry

Bone marrow-derived Adoptive T cell Therapy

PARP Inhibitors: Mechanism and Resistance

Tunable Resistive Pulse Sensing Technology

Genetically Engineered T cells

Natural Killer Cell-mediated Cytotoxicity

Peptide Vaccination Overview

Individualized vs. Population-based Medicine

Temporal Tumor Microenvironment Treatment

Anti-inflammatory Diet against Cancer

Liquid Biopsy: NGS&UMIs

Survivin qPCR&Interlaboratory tests

Gut Microbiome and Therapy

Cannabis in Oncology

Publikationen 2023–2025

„Individualized Multimodal Immunotherapy (IMI): Scientific Rationale and Clinical Experience from a Single Institution.“ *Biomedicines*. 2024 Mar 28;12(4):754. doi:10.3390/biomedicines12040754. PMID: 38672110; PMCID: PMC11048616. Schirmmacher V, Van Gool S, Stuecker W.

„Methods behind oncolytic virus-based DC vaccines in cancer: Toward a multiphase combined treatment strategy for Glioblastoma (GBM) patients.“ *Methods Cell Biol*. 2024;183:51-113. doi: 10.1016/bs.mcb.2023.06.001. Epub 2023 Oct 19. PMID: 38548421. Van Gool SW, Van de Vliet P, Kampers LFC, Kosmal J, Sprenger T, Reich E, Schirmmacher V, Stuecker W.

„Impact of cfDNA Reference Materials on Clinical Performance of Liquid Biopsy NGS Assays.“ *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 17;15(20):5024. doi: 10.3390/cancers15205024. PMID: 37894392; PMCID: PMC10605119. Haltermayr A, Keßler T, Fujera M, Liesfeld B, Bernstein S, von Ameln S, Schanze D, Steinke-Lange V, Pickl JMA, Neuhann TM, Holinski-Feder E.

„Dendritic cell vaccination for glioblastoma multiforme patients: has a new milestone been reached?“ *Transl Cancer Res*. 2023 Aug 31;12(8):2224-2228. doi: 10.21037/tcr-23-603. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37701100; PMCID: PMC10493805. Van Gool SW, Makalowski J, Kampers LFC, Van de Vliet P, Sprenger T, Schirmmacher V, Stücker W.

„The Application of Evidence-Based Medicine in Individualized Medicine.“ *Biomedicines*. 2023 Jun 23; 11(7):1793. doi: 10.3390/biomedicines11071793. PMID: 37509433; PMCID: PMC10376974. Van de Vliet P, Sprenger T, Kampers LFC, Makalowski J, Schirmmacher V, Stücker W, Van Gool SW.

„Individualized Multimodal Immunotherapy for Adults with IDH1 Wild-Type GBM: A Single Institute Experience“ *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 13;15(4):1194. doi: 10.3390/cancers15041194. PMID: 36831536; PMCID: PMC9954396. Van Gool SW, Makalowski J, Van de Vliet P, Van Gool S, Sprenger T, Schirmmacher V, Stuecker W.

„From oncolytic virotherapy to individualized multimodal immunotherapy with focus on glioblastoma.“ Book Chapter in: „Reference Module in Biomedical Sciences“, Elseviers, 2024. Linde F.C. Kampers, Peter Van de Vliet, Volker Schirmmacher, Stefaan Van Gool, Wilfried Stücker.

„Brain and Immune System: Intercellular Communication During Homeostasis and Neuroimmunomodulation upon Dysfunction.“ *Int J Mol Sci*. 2025 Jul 8;26(14):6552. doi: 10.3390/ijms26146552. PMID: 40724800 Free PMC article. Review. Schirmmacher V.

„The Complexity of Malignant Glioma Treatment.“ PMID: 40075726 Journal: *Cancers* (volume: 17, issue: 5, *Cancers (Basel)* 2025 Mar;17(5)) Published: 2025-03-04. Authors: Kampers LFC, Metselaar DS, Vinci M, Scirocchi F, Veldhuijzen van Zanten S, Eyrich M, Biassoni V, Hulleman E, Karremann M, Stücker W, Van Gool SW

Herausgeber:
Stiftung für immunologisch-
onkologische Forschung
IOZK gemeinnützige GmbH

Hohenstaufenring 30–32
50674 Köln

Telefon 0221–420 399 90

E-Mail: info@iozk-stiftung.org

Spendenkonto:
IOZK Stiftung gGmbH
Volksbank Köln Bonn
IBAN: DE29 3806 0186 8304 2140 16
BIC: GENODE33BRS

www.iozk-stiftung.org



Immun-
Onkologische
Forschung

IOZK Stiftung

Mitglied im



Bundesverband
Deutscher
Stiftungen