

Consilium

Immun-Onkologische Forschung-IOZK Stiftung

Jahresbericht 21-22





KÖLN, IM JUNI 2023



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

es freut uns, Ihnen den aktuellen Jahresbericht vorlegen zu können, in dem wir Sie über neue Entwicklungen im Bereich der Immunonkologie informieren möchten.

Ein Schwerpunkt der Ausgabe sind Berichte über Studienprojekte von Nachwuchsforschern im Rahmen von Bachelor- und Diplomarbeiten. Diese wurden am IOZK von Dr. Bitar und Dr. Van Gool wissenschaftlich betreut. Wir sind zufrieden, durch diese Projekte angehende Kollegen in diesem jungen Feld der Wissenschaft fördern zu können. Darüber hinaus intensivieren diese Aktivitäten eine Vernetzung des IOZK mit Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen. Das entspricht unserem Anspruch, aktiv die öffentliche Wahrnehmung, den wissenschaftlichen Austausch und die Forschung anzuregen.

Im Weiteren finden Sie Darstellungen verschiedener Labormethoden zur Analyse immunologischer Funktionen sowie Informationen zum Thema „Immunogener Zelltod“ – einem Konzept, das für die Wirksamkeit einer Immuntherapie ausschlaggebend ist.

Der Beitrag zum wissenschaftlichen Diskurs von Dr. Van Gool beschäftigt sich ausführlich mit dem Thema randomisierter, kontrollierter Studien unter besonderer Berücksichtigung der Erforschung bösartiger Hirntumoren. In jüngster Zeit öffnen Erkenntnisse zu „extrazellulären Vesikeln“ ganz neue Perspektiven. Es sind winzige Partikel, die alle Zellen unseres Körpers, insbesondere auch Krebszellen, in beachtlichen Mengen ausschütten, deren molekulare Signaturen diagnostischen und therapeutischen Nutzen versprechen. Auch in diesem Feld sind wir tätig und hoffen, in der nächsten Ausgabe des Consilium spannende Neuigkeiten berichten zu können.

Wir freuen uns über Ihr Interesse an diesen Inhalten und wünschen Ihnen angenehme Lektüre.

Mit herzlichen Grüßen

Ihr Dr. Wilfried Stücker

Geschäftsführung der IOZK Stiftung

Immunonkologie im Blickpunkt

Die Aufgabe: Mehr Aufklärung und gezielte Forschung zum Wohl der Patienten

Immuntherapien sind in der Onkologie inzwischen anerkannte Behandlungsoptionen. Sie zielen auf die Selbstheilungskräfte des Körpers, um das Immunsystem gegen das Wachstum von Tumorzellen zu mobilisieren. In den letzten Jahren wurden beachtliche Fortschritte erzielt und es gibt noch viel zu erforschen. Stetig kommen neue Erkenntnisse hinzu, die in die Therapie integriert werden können.

Aktuell wissen jedoch die meisten Menschen viel zu wenig über diese innovativen Behandlungsformen, sie haben die Vorstellung, dass Krebs nur mit den klassischen Methoden wie Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie behandelt werden kann – diese Sichtweise vertreten auch viele Ärzte. Hier ist also intensive und weitreichende Informationsarbeit gefragt.

Um die Forschung zur Immuntherapie voranzutreiben und das Wissen über die Methoden zu verbreiten, wurde die Stiftung für immunonkologische Forschung – IOZK Stiftung gGmbH ins Leben gerufen. Ihre wissenschaftliche und kommunikative Arbeit wird ausschließlich durch Spenden finanziert. Sie ist als gemeinnützig anerkannt.

Die Therapie: Eine Krebsbehandlung, die dem Körper hilft, sich selbst zu helfen

Das Immun-Onkologische Zentrum Köln ist eine Translationseinrichtung auf dem Gebiet der immunologischen Onkologie, in dem erfolgreich versprechende Ergebnisse der Grundlagenforschung zeitnah in medizinische Therapien überführt werden.

Das 1985 gegründete Zentrum erhielt 2015, als europaweit erstes Institut, die Genehmigung für die Herstellung des individuellen IO-VAC[®]-Impfstoffs zur Behandlung von Tumoren.

Die Impfung erfolgt mit patienteneigenen Zellen und Tumorantigenen in Kombination mit onkolytischen Viren und dient in Verbindung mit entsprechenden Hyperthermieverfahren der tumorspezifischen Aktivierung des Immunsystems. Die Hyperthermie versetzt das Tumorgewebe in „Stress“, die Immunzellen werden dadurch verstärkt aktiviert.

Was an dieser Therapie besonders ist: ein Teil der informierten Immunzellen wandert ins Knochenmark und bildet dort ein immunologisches Gedächtnis. Es kann die Entwicklung von Metastasen verhindern und sorgt damit für eine nachhaltige Wirkung der Immuntherapie.



Gezielte Forschung und Förderung

Diese beispielhaften Projekte dienen nicht nur der wissenschaftlichen Weiterentwicklung der aktiven Immuntherapie, sondern auch der Praxiserfahrung und Profilierung des akademischen Nachwuchses in modernen Studiengängen wie Bioanalytik oder Technomathematik.

Die Studierenden wurden bei der Durchführung ihrer wissenschaftlichen Arbeit betreut von Dr. rer. med. Michael Bitar, dem fachlichen Leiter des Diagnostiklabors und Stefaan Van Gool, MD, PhD, dem medizinischen Leiter des IOZK.

Projekt 4006

A novel method to monitor T cell responses upon DC vaccination.



Andreas Markowitz
Bachelorarbeit Bsc Biologie,
Mathematisch-Naturwissen-
schaftliche Fakultät,
Rheinische Friedrich-Wilhelms-
Universität, Bonn

Das Ziel der Arbeit war, die Fähigkeit zur Messung der T-Zell-Aktivierung im Rahmen einer Impfung zu untersuchen. Dies erforderte die Entwicklung analytischer Techniken zur Messung (des Anstiegs) von pSTAT5-Proteinen in tumorspezifischen T-Zellen.

Die Methode wird inzwischen in diagnostischen Routineanalysen im IOZK Labor eingesetzt, um die Aktivierungseigenschaften von T-Zellen der Patienten zu messen.

Mehr über dieses Projekt ab Seite 6

Projekt 4010

In-vitro CMV-expandede T-Zellen als adaptive T-Zell-Therapie



Golnaz Rajabpour
Bachelorarbeit Bsc Medizintechnik,
Fachbereich Medizintechnik
und Technomathematik,
Fachhochschule Aachen

Dieses Projekt befasste sich mit der Weiterentwicklung von immuntherapeutischen Strategien für Patienten mit Glioblastoma Multiforme (GBM), eine aggressive, bösartige Erkrankung des Gehirns. Studien haben gezeigt, dass das humane Cytomegalovirus (CMV) zur Progression des Glioms beiträgt.

Untersucht wurden verschiedene Kriterien und Eigenschaften von T-Lymphozyten, darunter die Dauer der T-Zell-Expansion, die erforderliche Anzahl mononukleärer Zellen, um die Expansion einzuleiten, und die geeignete Konzentration des CMV-Peptids, um die Zellen zu stimulieren. Das Ergebnis ist ein präzises Protokoll für die Aktivierung von CMV-spezifischen T-Lymphozyten in vitro, das nun in der klinischen Praxis erprobt werden soll.

Mehr über Golnaz Rajabpour auf Seite 23

Projekt 4010

In vitro optimierte T Zellen als NDV adaptiver T-Zellen-Transporter zu Tumoren.



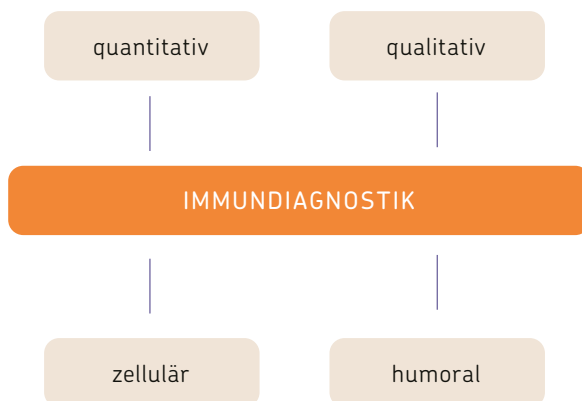
Enrico Kolb
Bachelorarbeit – Studiengang Bioanalytik
Hochschule Coburg

In diesem Projekt wird der Ansatz beschrieben, aktivierte Periphere Blutlymphozyten von gesunden Spendern in vitro mit dem Newcastle Disease Virus (NDV) zu beladen, um diese als Transportmittel zu den Tumorzellen zu nutzen. Hierfür wurden z. B. diverse Konzentrationen von NDV für die Beladung getestet. Periphere Blutlymphozyten (PBL) sind reife Lymphozyten, die im Blut zirkulieren und sich nicht in Organen ansiedeln.

Die Resultate zeigen, dass eine NDV-Beladung der PBL möglich ist, die Überlebensfähigkeit der Tumorzellen wurde deutlich gesenkt. Es konnte nachgewiesen werden, dass die onkolytischen Viren zu den Zielzellen des Tumors gelangen. Diese Ergebnisse stellen einen neuen Ansatz für die Tumorbehandlung dar.

Messen bringt Wissen

Die Immundiagnostik ist ein Bereich der Labormedizin. Beispielsweise können Zahl und Zusammensetzung spezieller Untergruppen von Immunzellen geprüft werden („quantitativer zellulärer Immunstatus“) oder die Funktionsfähigkeit relevanter Immunzellen („qualitativer zellulärer Immunstatus“). Darüber hinaus erlaubt die Immundiagnostik den gezielten Blick z. B. auf die Antikörper im Blut, der sogenannte humorale Immunstatus.



Die immunologische Diagnose als Säule der Therapie

Wir nutzen und trainieren das Immunsystem, damit der Patient selbst gegen das Tumorstadium aktiv werden kann. Die Grundlage ist das Wissen, wie das Immunsystem des Patienten arbeitet: Was kann es, was kann es noch nicht? Wie kommuniziert es mit den Tumorzellen? Wo hat das System ein Problem? Die Daten aus der Immundiagnostik liefern Antworten auf diese Fragen.

Die Therapieplanung beginnt mit einer Standortbestimmung zur Funktion des Immunsystems und was unternommen werden kann, damit eine Immunreaktion erfolgt. Die Behandlung soll den Patientinnen und Patienten den größtmöglichen Nutzen bringen, deshalb müssen wir entsprechende Maßnahmen ergreifen, um den optimalen Zeitpunkt zu bestimmen. Manche Patienten nehmen zudem andere Behandlungen wahr, dementsprechend ist die IOZK Therapie passgenau zu integrieren. Die diagnostischen Daten stellen eine wissenschaftliche Grundlage dar für die Bewertung des weiteren Vorgehens.

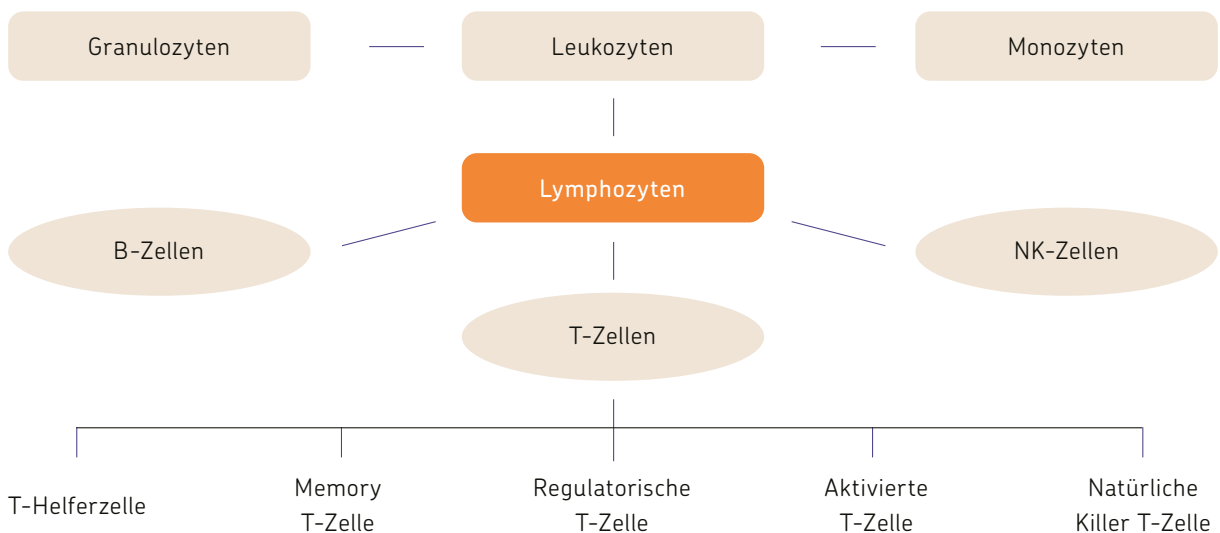
Die Immunphänotypisierung

Im Rahmen des quantitativen zellulären Immunstatus werden die unterschiedlichen Zellpopulationen untersucht. Jede Immunzelle hat eine ganz bestimmte, hoch spezifische Aufgabe und ist einer Gruppe zugehörig. Je nach Eigenschaften können sie selbst aktiv werden, oder sie informieren andere Immunzellen, damit z. B. eine koordinierte Aktion starten kann. Man kann sich die Immunabwehr wie in einem Staat vorstellen: es gibt Informanten, die an eine Staatsanwaltschaft berichten, die wiederum anzeigt, eine Polizei, die ausführt oder ein Geheimdienst, der Informationen liefert, um die Gesellschaft zu schützen.

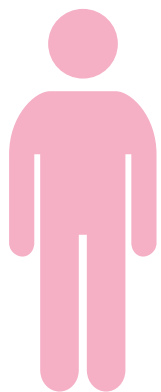
Ob T-Helferzelle, regulatorische T-Zelle, T-Killerzelle oder T-Gedächtniszelle – alle T-Zellen gehören zu den Lymphozyten, eine Untergruppe von weißen Blutkörperchen. Diese T-Zellen stellen rund 70 % der

Lymphozyten im Blut dar. Ihre Besonderheit ist, dass sie ein Antigen auf ihrer Oberfläche tragen und dass sie ganz unterschiedliche Aufgaben ausführen.

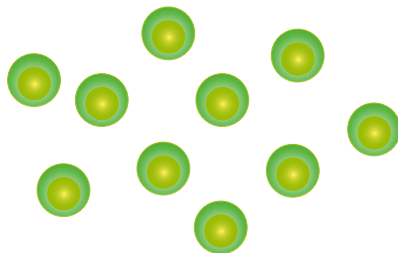
Es folgen einige Beispiele von Zellsubtypen. Regulatorische T-Zellen sorgen dafür, dass das Gewebe nicht von anderen Immunzellen angegriffen wird, damit keine Autoimmunreaktion entsteht. Dieses Phänomen nutzen die Tumorzellen, sie werden durch die regulatorischen Zellen vor dem Angriff anderer Immunzellen geschützt. Gamma delta T-Zellen, die nur bis zu 2 % der Blut-Lymphozyten ausmachen, erfüllen potente Aufgaben bei der Weitergabe von Informationen. Sie aktivieren andere Zellen oder töten jene ab, die nicht in Ordnung sind – sie sind „Führungszellen“ im System. Sie erkennen Gewebeverletzungen und können durch Lyse (Auflösung) betroffener Zellen die Ausbreitung einer Infektion verhindern.



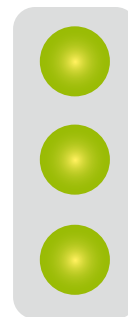
STAT5 Analyse zur Überprüfung der Proliferationsfähigkeit von T-Zellen



Blutentnahme



Isolierte PBMC's



unstimuliert

CD3/CD28

PHA

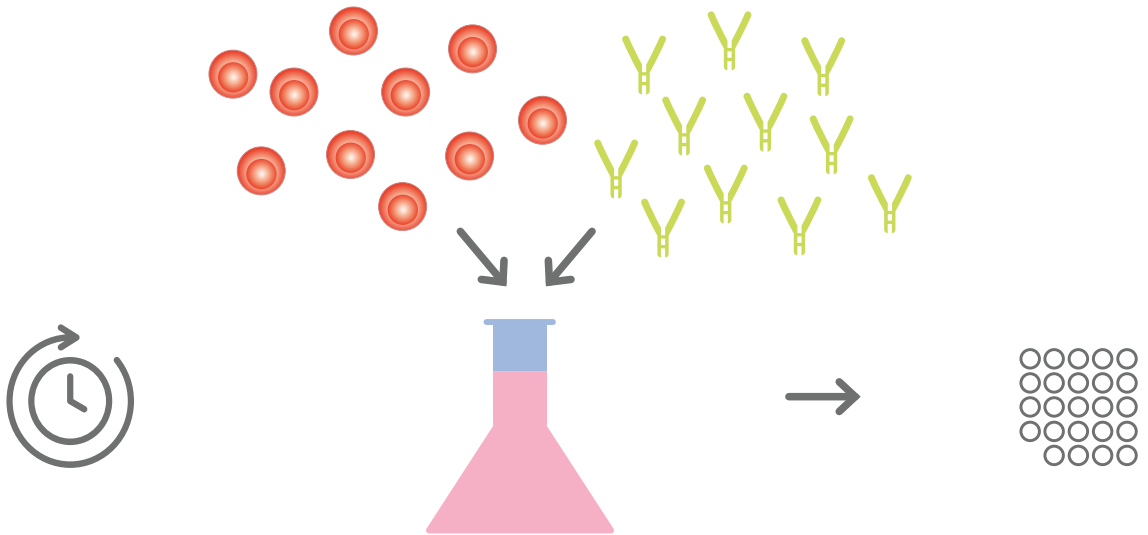
Stimulation der T-Zellen innerhalb der PBMCs durch CD3- und CD28-Antikörper

Durch die STAT5 Analyse im Labor können wir erkennen, wie aktiv oder wie empfindlich die T-Zellen reagieren, wenn sie mit bestimmten Reizstoffen konfrontiert werden. Nur wenn die T-Zellen stimulierbar sind, kann ein Abwehrprozess durch die Impfung in Gang gesetzt werden.

Wir sehen z. B., ob die Zellen schon erschöpft sind und das Ende ihrer Lebensdauer erreicht haben oder ob sie sehr aktiv sind und effektiv arbeiten, es lässt sich vieles über die Qualität des Immunsystems ablesen. Bei einigen wenigen Patienten reagieren diese Zellen nicht oder zu schwach – oft nach einer starken Chemotherapie.



Eine wesentliche Voraussetzung ist, dass das Immunsystem Informationen richtig verarbeiten kann, deshalb geht es vor Beginn der Behandlung vor allem darum, diesbezüglich die optimalen Voraussetzungen zu schaffen.



nach 20–24 h

Färbung der Zellen
mit Fluoreszenz
markierten Antikörpern

Messen des
STAT5 Signals

ICD-THERAPIE

Die neue Kombination von Chemo- und Immuntherapie

Im Verlauf von 3 bis zu 12 Monaten,
3 bis 12 Zyklen

CHEMOTHERAPIE

Zeitverlauf



Tag
1-2

Die Tumorzellen und alle sich schnell vermehrenden Zellen werden durch die Chemotherapie im Wachstum blockiert. Da schnelles Wachstum eine Eigenschaft von Tumorzellen ist, sollen diese durch die Chemotherapie am meisten geschädigt werden. Da die blutbildenden Zellen ebenfalls zu den sich schnell teilenden Zellen gehören, werden sie vorübergehend ebenfalls geschädigt bzw. blockiert

So wird am Tag der Chemotherapie-Verabreichung die Blutbildungsproduktion im Knochenmark eingestellt.

Am Folgetag findet eine vermehrte Blutbildung statt – quasi, um die Produktionslücke am Vortag nachzuholen.

NEU: ICD-THERAPIE

ADJUVANTE IMMUNTHERAPIE

Die Zeit zwischen den Chemotherapien wird genutzt, um das Immunsystem in der Selbsthilfe zu unterstützen

Beginn des nächsten
Chemotherapie-Zyklus

Tag
8

ZYKLUS: 5 TAGE

START: TAG 8–12

Tag
13

Tag
15

oder

Tag
21

INDUKTION DES IMMUNOGENEN ZELLTODS DER TUMORZELLEN (ICD)

+ MODULIERTE LOKO- REGIONALE HYPERTHERMIE

Die Tumorzellen werden zusätzlich gestresst, dann infiziert.

+ NDV VIRUS

Tumorzellen sterben den Immunogenen Zelltod.

Tag 10: Niedrigste Zellzahl im Blut, da an Tag 1 zur Chemotherapie-Gabe die Produktion im Knochenmark gestoppt wurde.

IMMUNANTWORT

Ab Tag 11 schnellen im Blutkreislauf neue Immunzellen wieder empor. (Rebound-Effekt). Diese neu nachgebildeten Immunzellen nehmen die Informationen über die jetzt immunogenen Tumorzellbestandteile auf und bilden zytotoxische T-Zellen aus.

Die zytotoxischen T-Zellen greifen die Tumorzellen an. So wird neben der Chemotherapie auch von Seiten des Immunsystems eine Tumorstillung geschaffen.

STEFAAN VAN GOOL – WISSENSCHAFTLICHER DISKURS

Über die Problematik von Studien in der individuellen Immuntherapie



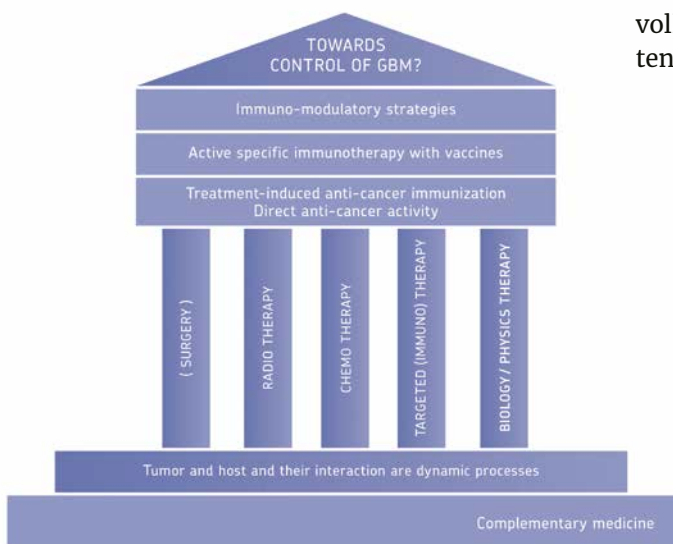
Stefaan Van Gool, Medizinischer Direktor des Immun-Onkologischen Zentrums in Köln, beschäftigt sich intensiv mit der Frage, welche wissenschaftlichen Methoden am besten geeignet sind, um die Wirksamkeit einer komplexen, multi-modalen Immuntherapie zu belegen.

Das Glioblastoma multiforme (GBM) ist eine bösartige Form des Hirntumors mit sehr begrenzten Behandlungsmöglichkeiten. In umfangreichen klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Impfstoffe mit dendritischen Zellen das Leben der Patienten verlängern können. Eine erfolgreiche randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT) wurde jedoch noch nicht durchgeführt. Stefaan Van Gool will herausfinden, warum. Seine umfangreiche Literaturanalyse zeigt die Gründe auf, warum die Durchführung einer erfolgreichen Studie für GBM-Patientinnen und -Patienten so schwierig ist. Aufbauend auf dieser Arbeit entwickelt das IOZK-Team vielversprechende neue Kombinationsstrategien für die Krebsimmuntherapie, die in die Erstlinienbehandlung integriert werden können, um die Prognose der Patienten zu verbessern.

Das IOZK entwickelt aktive und spezifische Immuntherapien, die in Kombination mit anderen Krebstherapien ein vielversprechendes therapeutisches Potenzial bieten.

Krebs ist weltweit die zweithäufigste Todesursache beim Menschen, jeder sechste Todesfall ist darauf zurückzuführen. Krebs ist Gegenstand intensiver klinischer Forschung zur Behandlung und möglichen Heilung. Es gibt viele Formen von schweren Krebserkrankungen, aber eine der am schwierigsten zu behandelnden ist das Glioblastoma Multiforme (GBM).

Es besteht ein Bedarf an verbesserten Behandlungen für GBM-Patienten, wie z. B. die Einbeziehung der Erstlinien-Immuntherapie zur Bekämpfung ihrer Krebserkrankungen. Meta-Analysen (d. h. die Untersuchung von Daten aus vielen unabhängigen Studien, um allgemeine Trends zu ermitteln) haben die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie für GBM untersucht. Diese Studien zeigen, dass eine Immuntherapie die Überlebenszeit deutlich verlängern kann.



Was macht GBM so bedrohlich?

Hirntumore sind die häufigste Ursache für Krebstodesfälle bei Männern im Alter von 20 bis 39 Jahren und die vierthäufigste Ursache bei Frauen desselben Alters. Das GBM ist jedoch eine besonders gefährliche Form von Krebs und der häufigste bösartige Hirntumor bei Erwachsenen. Es handelt sich um einen schnell wachsenden Tumor des Gehirns und des Rückenmarks, der ein rasches Fortschreiten der Symptome verursacht. Die Zahl der durch GBM verursachten Todesfälle ist die höchste aller Krebsarten, was zum Teil auf das Auftreten in jungen Jahren und die schlechte Prognose zurückzuführen ist. Trotzdem wird GBM als seltene Krankheit bezeichnet, für die es bisher kein großes Interesse seitens der Arzneimittelhersteller an der Entwicklung einer Behandlung gab. Die derzeitige Standardbehandlung nach der Diagnose eines GBM umfasst neurochirurgische Eingriffe, Radiochemotherapie und Erhaltungstherapie. Leider lässt sich die Krankheit mit diesen Behandlungen nicht vollständig kontrollieren, was zu ihrer schlechten Prognose beiträgt.

- ! INTELLIGENTE KOMBINATIONEN!
- DYNAMISCHE ANPASSUNG!
- INDIVIDUALISIERUNG!

1. Molekularbiologie
2. Tumorantigene
3. Interaktion zwischen Tumor und Wirt
4. Immunsystem/Entzündung
5. Kombination von Behandlungen
6. Reaktion auf die Behandlung

Ein analytischer Blick auf das Forschungsdesign einer randomisierten Studie

Mit der Immuntherapie gegen das Glioblastom (GBM)

Leider haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit GBM in den letzten Jahren nicht verändert. Es wurden jedoch innovative Behandlungsmöglichkeiten erforscht, darunter tumorbehandelnde Bereiche, anti-angiogene Behandlungen (sie sollen die Gefäßbildung bei Tumorerkrankungen eindämmen), zielgerichtete Therapien, die Therapie mit onkolytischen Viren oder Immuntherapien.

Ein Beispiel für eine gezielte Immuntherapie sind Impfstoffe mit dendritischen Zellen (DC). Sie helfen dem Immunsystem, fremde Zellen, wie z. B. Krebszellen, zu erkennen und anzugreifen. Zur Herstellung des Impfstoffs züchten die Forscher dendritische Zellen zusammen mit krebsspezifischen Antigenen im Labor. Der Impfstoff regt dann das eigene Immunsystem des Patienten an, den Krebs zu bekämpfen.

Systematische Reviews von Phase-I- und Phase-II-Studien haben gezeigt, dass die Verabreichung von DC-Impfstoffen an Menschen mit GBM zu einer signifikanten Verbesserung des langfristigen Gesamtüberlebens (zwei bis fünf Jahre) führt. Die Wirksamkeit von DC-Vakzinen bei GBM erreichte die Evidenzstufen 2a und 1c (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Warum ist es den neuroonkologischen Experten nicht gelungen, eine RCT durchzuführen? Stefaan Van Gool nennt in seiner umfassenden Literaturrecherche mehrere Gründe dafür.

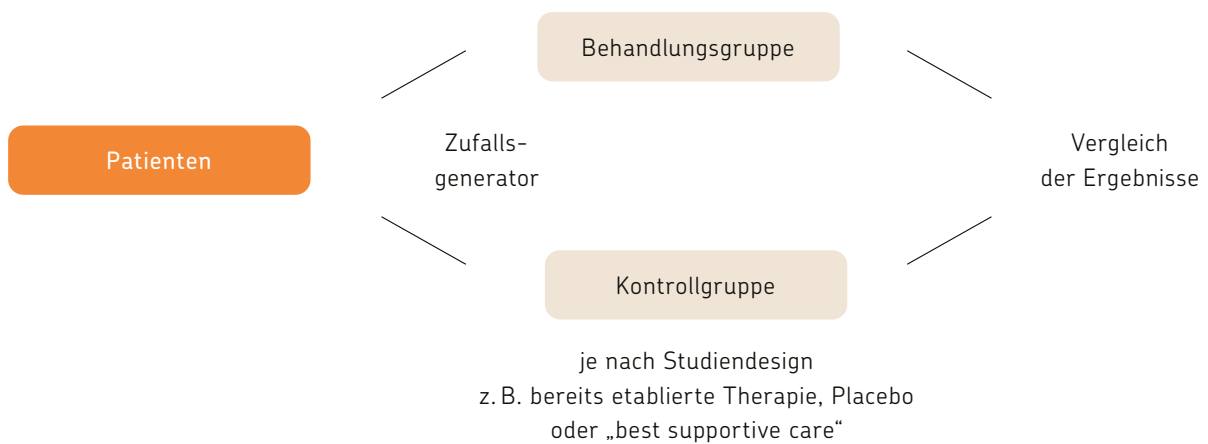
Wie funktioniert eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT)?

Mittels gut konzipierter und ordnungsgemäß durchgeführter Studien kann man die Wirksamkeit verschiedener Behandlungen vergleichen. Dazu werden ausgewählte Patienten in Gruppen eingeteilt und jeweils mit verschiedenen Verfahren behandelt.

Um möglichst alle anderen Einflussfaktoren auf den Behandlungserfolg (individuelle Eigenschaften wie z. B. Alter, seelische Verfassung, soziale Faktoren oder Begleiterkrankungen) statistisch auszugleichen, werden möglichst große Gruppen gebildet, denen die Patienten zufällig („randomisiert“) zugeordnet werden.

RCTs gelten in der Hierarchie der Forschungsmethoden als die zuverlässigste Form des Wirksamkeitsnachweises, da sie am ehesten geeignet sind, Irrtum und Verfälschungen zu reduzieren. In einigen Bereichen sind durch randomisierte kontrollierte Studien große Fortschritte erzielt worden. Bei diesen Studien wird in der Regel eine neue experimentelle Behandlung mit der besten derzeitig verfügbaren Behandlung verglichen.

Die Durchführung ist allerdings mit hohen Kosten (zweistellige Millionenbeträge) verbunden und dauert oft viele Jahre. Es ist schwierig, die sehr großen Stichprobengrößen zu erreichen, die für aussagekräftige Resultate erforderlich sind. Aufgrund der hohen Kosten können zudem nicht immer alle Variablen getestet und ein vollständiges Bild von komplizierten medizinischen Situationen vermittelt werden.



Die randomisierte kontrollierte Studie (RCT, englisch: randomized controlled trial) gilt als das beste Studiendesign.

Randomisierung bedeutet zufällige Zuordnung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe – dies soll eine mögliche Einflussnahme ausschließen. Dadurch werden willkürliche Manipulation oder zufällige Verzerrungen auf das Ergebnis minimiert.

Randomisierte Studien und die Immuntherapie

Stefaan Van Gool untersuchte die Literatur über die Eignung von randomisierten klinischen Studien (RTC) zur Bewertung der Wirksamkeit von Immuntherapien. Er kam zu dem Schluss, dass es viele Gründe gibt, warum ihre Durchführung problematisch sein kann.

RCTs sind gut geeignet, um in großen, homogenen Patientenkollektiven zwei Methoden zu vergleichen. Doch bei einer großen Zahl prognostischer Einflussfaktoren (klinischer Zustand, Tumorbiologie, Chemosensitivität der Tumorzellen, Tumor-Wirt-Interaktion, systemische Immunität) sind RCTs nahezu undurchführbar: zum statistischen Ausgleich dieser Variablen müssten sehr viele Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die bei seltenen Krankheiten (wie dem GBM) gar nicht zu rekrutieren wären.

Darüber hinaus reagieren die Patienten sehr unterschiedlich auf die Radiochemotherapie. Manche benötigen größere Mengen an Cortison, die das Immunsystem beeinflussen, so dass u. U. das vorher festgelegte Studienprotokoll nicht eingehalten werden kann.

Das dynamische Verhalten des Tumors und des Immunsystems ist in der Realität nicht gut mit einem festen Behandlungsprotokoll vereinbar, das eine randomisierte Studie erfordert.

Da das Glioblastom multiforme innerhalb weniger Monate zum Tod führen kann, ist es ethisch nicht zu verantworten, den Patienten in der Kontrollgruppe eine wirksame Therapie vorzuenthalten. Deshalb wird z. B. ein „cross-over“ eingeführt, das auch Patienten der Kontrollgruppe im Verlauf die Inanspruchnahme der Immuntherapie ermöglicht. Doch das erschwert den statistischen Beweis ihrer Wirksamkeit.

Zusammenfassend ist für das GBM eine RCT nicht die beste wissenschaftliche Methode zum Wirksamkeitsnachweis einer individualisierten Immuntherapie. Das liegt an der Seltenheit der Erkrankung, der Vielzahl der Einflussfaktoren und der Komplexität der immunologischen Methoden.

Wirksamkeitsnachweis für die individuelle, multimodale Immuntherapie (IMI) beim Glioblastoma multiforme

Da RCTs am IOZK nicht durchführbar sind, wurde von uns eine andere Methode zu wissenschaftlichen Evaluation gewählt: die retrospektive Analyse. Sie gilt zwar als weniger genau als die RCT, ermöglicht jedoch ebenfalls eine systematische Bewertung der Immuntherapie.

Wir haben den Verlauf von 50 konsekutiv behandelten Erwachsenen mit IDH1-Wildtyp-GBM in der Erstdiagnose ausgewertet. Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Standardbehandlung (Resektion, Radiochemotherapie, Erhaltungskemotherapie) eine IMI. Diese umfasst eine Vakzination mit autologen dendritischen Zellen (DC), die mit Tumorantigenen beladen wurden, onkolytische Virotherapie mit Newcastle Disease Virus und modulierte Elektrohyperthermie (mEHT).

Bekanntermaßen sind die Prognose des Glioblastoms bestimmte Marker relevant, z. B. der Methylierungsstatus des MGMT-Promotors. MGMT ist beteiligt an der Reparatur alkylierter DNA und schwächt deshalb die Wirkung alkylierender Chemotherapeutika wie Temodal ab. Ein unmethylierter Promotor ist assoziiert mit einem schlechteren Verlauf. Deshalb wurden die Patienten entsprechend dieses Merkmals in verschiedene Gruppen unterteilt.

MGMT-Promotor-unmethylierte („unmeth“, 10 Frauen, 18 Männer) und MGMT-Promotor-methylierte („meth“, 12 Frauen, 10 Männer) Patienten wurden zwischen dem 27.05.2015 und dem 01.01.2022 behandelt und retrospektiv analysiert, wobei der 01.07.2022 als Stichtag für die Nachuntersuchung festgelegt wurde. Das mittlere Alter lag bei 48 Jahren (Range 18–72), der mittlere Karnofsky-Index bei 80 (Range 50–100). Bei mehr als der Hälfte der Patienten war keine vollständige Resektion möglich. Dynamische Veränderungen in der Tumorbiologie und der Immunantwort wurden während der Behandlung dokumentiert. Bei unmeth Patienten wurde ein medianes Überleben von 22 Monaten dokumentiert und eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 42 %. Beide Parameter waren bei meth Patienten deutlich besser mit 38 Monaten und 81 %. Alle Behandlungen wurden ambulant durchgeführt. Es traten keine schwerwiegenden behandlungsbedingten Nebenwirkungen auf.

Da diese Daten nicht im Rahmen einer klinischen Studie, sondern auf der Basis individueller Heilversuche erhoben wurden, gab es keine direkte Vergleichsgruppe. Um dennoch den Einfluss der IMI einschätzen zu können, wurden die Überlebensdaten verglichen mit klinischen Studien, deren Patienten sehr gut vergleichbar waren mit den im IOZK behandelten. In diesen Studien wurde die Standardtherapie mit anderen Interventionen verglichen.

Randomisierte Studien und die Immuntherapie

Die folgende Tabelle zeigt jeweils das mittlere Gesamtüberleben in Monaten (median overall survival, mOS) und die Zwei-Jahres-Überlebensrate in Prozent (2y OS) bei meth und unmeth Patienten für den aktuellen Behandlungsstandard. Die unterste Zeile zeigt die Daten für die Standardbehandlung mit zusätzlicher IMI.

Orange unterlegt sind die jeweils besten Überlebenszeiten bzw. -raten, die unter Standardtherapie dokumentiert werden konnten. Die Differenz bildet demnach den zusätzlichen Nutzen der IMI ab, die in der untersten Zeile dargestellt ist (jeweils mit der Angabe, um wieviel Prozent der Ausgangswert verbessert werden konnte).

Erstautor	Interventionen	Unmethyliert		Methyliert	
		mOS (m)	2y OS (%)	mOS (m)	2y OS (%)
Stupp 2009	S + RCT + CT	12,6	14,8	23,4	48,9
Stupp 2017	S + RCT + CT	14,7	22,1	21,2	37,7
Liau 2023	S + RCT + CT	14,6	21	21,3	42
Van Gool 2023	S + RCT + CT + IMI	22,1	39	37,7	80,5
Zusatznutzen IMI		7,4 (50,3 %)	16,9 (76,5 %)	14,3 (61,1 %)	31,6 (64,6 %)

S: Operation (Surgery)

RCT: Radiochemotherapie (Radiochemotherapy)

CT: Chemotherapie

IMI: Individuelle, multimodale Immuntherapie (DC, NDV, mEHT)

In der Zusammenschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung sämtlicher Parameter um mindestens 50 %, selbst wenn aus den verschiedenen Studien die jeweils besten Daten für die Wirksamkeit der Standardtherapie zugrunde gelegt werden. Das ist seit Etablierung der Standardtherapie 2005 der höchste Zusatznutzen, der veröffentlicht wurde. Die IMI ist eine besonders nebenwirkungsarme Therapie, für die nun ein erheblicher Zusatznutzen belegt werden konnte.

Literatur

Liau LM, Ashkan K, Brem S, et al. Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3 Prospective Externally Controlled Cohort Trial. JAMA Oncol 2023;9:112-21.

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 2009;10:459-66.

Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318:2306-16.

Van Gool SW, Makalowski J, Van de Vliet P, et al. Individualized multimodal immunotherapy for adults with IDH1 wild-type GBM: a single institute experience. Cancers (Basel) 2023;15.

Die Zukunft der Behandlung beim Glioblastom

Diese Kombinationsstrategien führten zu einer bemerkenswerten Verbesserung des Gesamtüberlebens. Stefaan Van Gool erläutert dieses innovative Konzept: „Neurochirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie, zielgerichtete (Immun-)Therapien und immunogene Zelltodtherapien sind allesamt Krebsbekämpfungsstrategien, die teilweise eine Krebsimmunität induzieren und das Überleben der Patienten verlängern können. In den meisten Fällen reicht dies jedoch nicht aus, und es ist eine aktive, spezifische Immuntherapie erforderlich, um eine Antikrebsimmunität aufzubauen. Schließlich könnte eine modulierende Immuntherapie (wie Checkpoint-Inhibitoren) erforderlich sein, um die aktiv induzierte Immunantwort gegen Krebs zu erleichtern.“

Die Philosophie ist, dass die Immuntherapie das körpereigene Abwehrsystem des Patienten spezifisch stärkt und aktiviert, um ihm bei der Bekämpfung seines Krebses zu helfen. Diese schützende immuntherapeutische Krebsbehandlung ist sehr vielversprechend für die Behandlung von Patienten mit GBM.

Wie nahe ist das Ziel, die multimodale Immuntherapie für GBM-Patienten in die Routinepraxis zu bringen?

„Klinisch und technisch würde ich sagen: sehr nahe“, so Stefaan van Gool. „Die Behandlung findet ambulant statt und bringt keine größeren Nebenwirkungen mit sich. Die Patienten können an einige wenige spezialisierte Zentren in jedem Land überwiesen werden, in denen dieser Teil der Behandlung in enger Zusammenarbeit mit dem örtlichen Onkologiezentrum durchgeführt werden kann.“

Die HGG-Immuno-Group hat Neuroonkologen aus vielen Ländern zusammen ebracht, um in Europa ein Netz für die Durchführung der DC-Impfung aufzubauen. HGG steht übrigens für High Grade Glioma.

„Auf der Ebene der Rechtsvorschriften und der Krankenversicherungen muss ich jedoch sagen,“ so Van Gool, „dass wir noch sehr weit davon entfernt sind. Alle müssen zusammenarbeiten, um diese Hürden zu überwinden, mit dem Ziel, für Patienten mit GBM die Lebensqualität zu erhöhen und das Leben zu verlängern.“

DIE ORGANISATION

Die Menschen hinter der Stiftung

Geschäftsführung



Dr. Wilfried Stücker



Stefaan Van Gool, MD, PhD



Prof. Dr. Dieter Müller

Management



Dr. Felix Li



Arnd Slegers



Jacob Hösl

Wissenschaftlicher Beirat



Prof. Dr. rer. nat.
Volker Schirmmacher



Elisabeth Arrojo, MD, PhD



Abhishek D. Garg, MSc, PhD

Dr. Wilfried Stücker

hat bereits im Jahr 1985 das IOZK initiiert. Im Rahmen der immunologischen Therapie sollen die Abwehrkräfte der Patientinnen und Patienten aktiviert werden, damit der Körper selbst gegen das Tumorgewebe vorgehen kann.

Stefaan Van Gool, MD, PhD

ist medizinischer Direktor der translationalen Onkologie. Er baut auf über 25 Jahre Erfahrung in der klinischen Onkologie, der Tumorimmunologie sowie der entsprechenden Grundlagenforschung.

Prof. Dr. Dieter Müller

widmet sich als Unternehmer und Wissenschaftler der Präventivmedizin im Sinne der Salutogenese. Seine wissenschaftliche Basis ist das Proviita Institut. Dieter Müller ist der Vorsitzende des Stiftungsrats der IOZK Stiftung.

Dr. Felix Li

promovierte in Köln in Volkswirtschaftslehre und war in führender Position im Einzelhandel und in Private Equity in Asien und Deutschland erfolgreich. Er ist verheiratet und Vater dreier erwachsener Kinder.

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.

Jacob Hösl

ist Jurist mit 30-jähriger Erfahrung im Stiftungs- und Vereinsrecht und befasst sich seit jeher mit rechtlichen Fragestellungen im Bereich Gesundheit und Patientenversorgung – inklusive diverser Veröffentlichungen.

Prof. Dr. rer. nat.**Volker Schirmmacher**

ist ein international anerkannter Pionier der zellulären Immunologie und Immuntherapie mit dem wissenschaftlichen Schwerpunkt onkolytische Viren.

Elisabeth Arrojo, MD, PhD

ist Medizinische Leiterin des Instituts für Onkologie in Madrid und Professorin für onkologische Hyperthermie an der Universität von Murcia. Sie wurde 2020 und 2021 als beste Onkologin des Jahres in Spanien ausgezeichnet.

Abhishek D. Garg, MSc, PhD

ist Assistenzprofessor an der KU Leuven, Belgien, und Leiter des Cell Stress & Immunity Lab. Er ist Experte in der zellulären und molekularen Immunologie, vor allem im Bereich des immunogenen Zelltods bei Krebs.

Glückwunsch an Dr. rer. med. Bitar

Es freut uns sehr, dass Herr Dr. rer. med. Michael Bitar durch die medizinische Fakultät der Universität Leipzig im November 2021 ausgezeichnet wurde: Seine Promotion zählt zu den besten Arbeiten im Jahrgang 2020/21.

Dr. Michael Bitar ist als Klinischer Immunologe und Pharmazeut der fachliche Leiter unseres Diagnostiklabors, gleichzeitig untersteht ihm die Abteilung für Methodenentwicklung. Unsere Patientinnen und Patienten profitieren von seiner Expertise. Das Thema der Doktorarbeit ist die STAT5 Analyse, mit deren Hilfe sich erkennen lässt, wie empfindlich T-Zellen reagieren, wenn sie mit Reizstoffen konfrontiert werden, d. h. ob sie stimulierbar sind. Dies ist ein wichtiger Aspekt vor Beginn der Immuntherapie – die Analyse dient dazu, optimale Voraussetzungen für die Impfung gegen Krebs zu schaffen.



Nachwuchs im Labor: Golnaz Rajabpour



Schon als kleines Mädchen wollte Golnaz den Menschen helfen, heute setzt sie diesen Wunsch in ihrer wissenschaftlichen Arbeit um. Mit Unterstützung der IOZK Stiftung konnte sie an einem Forschungsprojekt teilnehmen, das neuen Perspektiven in der Krebstherapie dient.

Dass sie in Jülich eine Hochschulausbildung genießen kann, hat sie ihrer Mutter in Teheran zu verdanken, deren größter Wunsch es war, der Tochter ein Studium im Ausland zu ermöglichen. Nach dem Abitur im Iran zog Golnaz Rajabpour mit 16 Jahren ganz allein nach Deutschland. Inzwischen studiert sie Biomedizintechnik an der FH Aachen. Das Fach führt Mathematik, Physik, Ingenieurwesen und Informatik zusammen, um medizinische Problemstellungen in der Diagnostik und Therapie zu lösen.

Für den Bachelor-Abschluss war ein Praxisprojekt verpflichtend. Golnaz entschied sich gegen die Option, dieses an der Hochschule durchzuführen, denn sie wollte unbedingt „echte Laborarbeit“ kennenlernen. Das IOZK fand sie durch die Recherche im Internet. „Alles war neu für mich, wir hatten zwar Praktika, doch im ersten Monat musste ich viel üben und lernen, ob Pippettieren oder Zentrifugieren“, sagt die 22-jährige, „aber die Menschen am IOZK waren sehr nett und hilfsbereit.“

Im Fokus des Projekts stand das CMV-Virus, das oft im Körper von Krebspatienten zu finden ist. Im in-vitro Experiment wurden T-Zellen spezifisch auf dieses Virus hin stimuliert, so dass sie es später im Körper der Patienten gezielt bekämpfen können. Als Basis sollte ein Standardprotokoll entwickelt werden, das war das eigentliche Bachelor-Projekt.

Was ist ihr Fazit aus der Zeit im Labor? „Es braucht viel Disziplin und hohe Konzentrationsfähigkeit, und vor allem darf man sich nicht scheuen, Fragen zu stellen“, sagt Golnaz Rajabpour. Ihr Traum wäre es, nach dem Studium am IOZK zu arbeiten. Ihr Professor an der Hochschule ist übrigens sehr zufrieden mit den Ergebnissen der Forschungsreihe, für die Hochschule ist das neue Standardprotokoll so interessant, dass es dort in die wissenschaftliche Arbeit integriert werden soll.

Die finanzielle Seite der Stiftung

Die Gründung der IOZK Stiftung geht auf die Zuwendung einer kanadischen Familie im Jahr 2016 zurück, deren Kind am IOZK behandelt wurde, da es an einem Hirntumor erkrankt war. Mit ihrer großzügigen Spende wollte die Familie einen Beitrag leisten, um die Erforschung von Krebserkrankungen zu fördern, um zukünftigen Familien das Leid durch den Verlust von Angehörigen zu ersparen.

Seitdem hat die IOZK Stiftung Zuwendungen in Höhe von rund 210.000 Euro gesammelt, mit denen in den vergangenen sechs Jahren diverse Forschungsprojekte unterstützt wurden. Die für diese Projektarbeit tätigen Forscherinnen und Forscher wurden außerdem dabei unterstützt, sich am wissenschaftlichen Diskurs zu beteiligen. Von den Zuwendungen waren Ende des Jahres 2021 rund 55.000 Euro für mehrjährige Forschungsprojekte eingeplant.



Die IOZK Stiftung führt diese Forschungsprojekte in den Laboratorien am IOZK in Köln durch.

Forschungsprojekte bis Ende 2021/Anfang 2022

Diese Projekte wurden seit Beginn der Stiftungsaktivitäten erfolgreich durchgeführt. Auch in Zukunft wird sich die Arbeit auf die Themenfelder der Immuntherapie fokussieren.

Dr. Matthias Domogolla

Austestung und Validieren der Antigenherstellung sowie der Antigenpräsentation

Dr. Michael Bitar

Untersuchung zu den natürlichen Killerzellen in vitro und in vivo

Stefaan Van Gool, Michael Sobotta

Antikörperbildung in der onkolytischen Virotherapie

Dr. Michael Bitar, Golnaz Rajapour, Enrico Kalb

In vitro CMV-explanderte T-Zellen als adaptive T-Zell-Therapie

Andreas Markowitz

Entwicklung eines FACS-Protokolls für Messung von STATs Phosphorylierung und T-Zell Proliferation nach Stimulation mit CD3/CD28 Antikörpern

Maria Schuldt

Evaluierung spezifischer Aktivierungsmarker humaner Dendritischer Zellen für die Tumorimmuntherapie

Lisa Hannapel

Krebsstammzell-ähnliche Antigene aus fetalem xenogenem Gewebe

SPENDEN

Zustiften und Spenden willkommen

Die Unterstützung der zellulären immun-onkologischen Forschung und die kommunikativen Aktivitäten brauchen entsprechende Mittel, Ressourcen und Möglichkeiten. Allein aus der eigenen Organisation heraus, also dem IOZK Behandlungszentrum, ist eine erfolgreiche Umsetzung dieser Anforderungen und Zielsetzungen nicht zu schaffen.

Deshalb setzen wir auf die Unterstützung durch Privatpersonen oder Unternehmen, die sich für die immunologische Forschung gegen Krebserkrankungen stark machen wollen und dafür finanzielle Mittel in die Stiftung einbringen.

Mit einer Spende unterstützen Sie z. B. innovative Projekte der Immuntherapie und tragen dazu bei, die Krebsforschung voranzubringen.

Ob kleiner Betrag oder größere Summe – alles hilft unserer Vision, die Krebserkrankung mit Hilfe des Immunsystems so zu bekämpfen, dass der Mensch dadurch mehr Lebensqualität und Lebensdauer gewinnt.

Zur Online-Spende



Spendenkonto

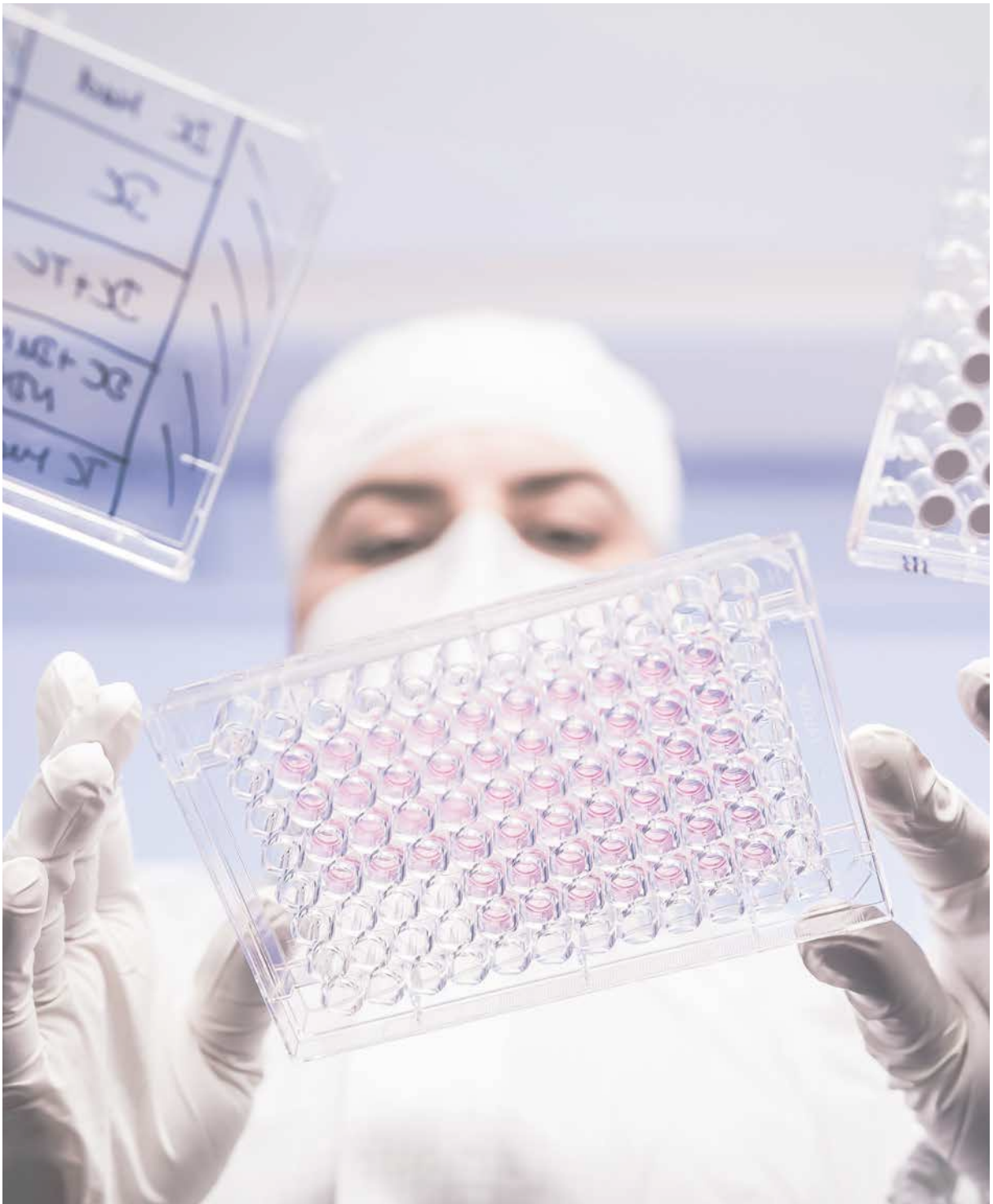
IOZK Stiftung gGmbH

Volksbank Köln Bonn

IBAN: DE29 3806 0186 8304 2140 16

BIC: GENODED1BRS

Paypal: donation@iozk-stiftung.org



WIE ES WEITERGEHT

Translation in die Zukunft

Translationsmedizin, was heißt das überhaupt? Im Englischen steht dieser Begriff für „Übersetzung“ und genau darum geht es: die Erkenntnisse der Wissenschaft werden in die praktische Anwendung umgesetzt. Die Translationsmedizin überführt die Ergebnisse aus der Grundlagenforschung möglichst zeitnah in die Versorgung der Patientinnen und Patienten. „Vom Labortisch zum Krankenbett“, das ist das Motto, ein neues Paradigma in der medizinischen Forschung, das in der internationalen Fachwelt unter dem Slogan „Bench to Bed – and back“ diskutiert wird.

Orientierung am Nutzen

Von Beginn an fungierte das IOZK als eine Translationseinrichtung, diese Thematik ist für das Team nicht neu. Das Therapiesystem rund um die Krebsimpfung wird bereits seit vielen Jahren in der Praxis angewandt und es konnte im Zeitverlauf zeigen, dass es wirksam ist. Das Ansinnen der Forschungsaktivitäten im Rahmen der Stiftung ist, die immunogenen Mikropartikel(*) in ihrer Wirkweise noch besser zu verstehen und noch gezielter einzusetzen. „Je genauer wir die Schritte detektieren, desto höher ist die Effizienz des Impfstoffs und die Qualität der Behandlung,“ sagt Stefaan Van Gool, „in der translationalen Forschung zählt der Nutzen für jeden einzelnen Patienten“.

Orientierung am Networking

Neben den aktuell laufenden und geplanten Forschungsprojekten gibt es zudem bereits vielversprechende Perspektiven, was die Zukunft angeht. So läuft gerade eine Kooperation mit einem weltweit agierenden Institut an, das u.a. die Referenzdiagnostik bei großen Forschungsprojekten bereitstellt. Das Unternehmen ist an das IOZK herangetreten, weil das therapeutische Konzept, das in Köln umgesetzt wird, durch seine Innovationskraft überzeugen konnte. Im Rahmen des wissenschaftlichen Networking ist zudem eine längerfristige Kooperation mit einer Universitätsklinik geplant. Demnächst mehr an dieser Stelle.

(*) Immunogene Mikropartikel, apoptotische Körperchen oder Exosome sind kleinste Bestandteile von Zellen, die in jüngster Zeit entdeckt wurden und deren Bedeutung ein neuer Forschungsfokus ist. Mehrere universitäre Arbeitsgruppen forschen auf diesem Gebiet.

REFERENCES 2022

Conferences

Poster presentation

3RD GLIOBLASTOMA DRUG DEVELOPMENT, 01/2022, BOSTON.
Synergy between TMZ and individualized multimodal immunotherapy to improve Overall Survival of IDH1 wild-type MGMT promoter-unmethylated GBM patients
Stefaan Van Gool, Jennifer Makalowski, Michael Bitar, Peter Van de Vliet, Volker Schirrmacher, Wilfried Stuecker

Oral presentation

16 ROSTOCK SYMPOSIUM FOR TUMOR IMMUNOLOGY AND BRAIN TUMOR RESEARCH in paediatrics Synergy between TMZ and individualized multimodal immunotherapy to improve Overall Survival of IDH1 wild-type MGMT promoter-unmethylated GBM patients
Stefaan Van Gool, Jennifer Makalowski, Michael Bitar, Peter Van de Vliet, Volker Schirrmacher, Wilfried Stuecker

ORAL PRESENTATION

SIOPE HGG WORKING GROUP MEETING, 04/2022, MILAN
Individualized multimodal immunotherapy for glioblastoma multiforme
Stefaan Van Gool

Poster presentation

CIMT (CANCER IMMUNOTHERAPY), 05/2022, MAINZ
Integration of individualized multimodal immunotherapy for adults with IDH1 wild-type GBM
Stefaan Van Gool, Jennifer Makalowski, Michael Bitar, Peter Van de Vliet, Volker Schirrmacher, Wilfried Stuecker

Poster- and oral presentation

ISPNO (INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC NEURO-ONCOLOGY); 06/2022, HAMBURG
Synergy between TMZ and individualized multimodal immunotherapy to improve Overall Survival of IDH1 wild-type MGMT promoter-unmethylated GBM patients
Stefaan Van Gool, Jennifer Makalowski, Michael Bitar, Peter Van de Vliet, Volker Schirrmacher, Wilfried Stuecker

Oral presentation

34TH ANNUAL MEETING EUROPEAN SOCIETY FOR HYPER-THERMIC ONCOLOGY, 09/2022, GÖTEBORG
Contralateral transient contrast enhancement in a patient with IDH1wt MGMT promoter-methylated GBM responding to TMZ and individualized multimodal immunotherapy
Andrii Matiashchuk, Jennifer Makalowski, Michael Bitar, Peter Van de Vliet, Wilfried Stuecker, Stefaan Van Gool

Oral presentation

DEUTSCHER FUNDRAISING KONGRESS, 09/2022, BERLIN
Transnational giving Europe – Praxisbeispiel
Stefaan Van Gool

Oral presentation

HYPERTHERMIE-KONGRESS, 10/2022, BERLIN
Loko-regionale Hyperthermie zur Induktion des immunogenen Zelltods als adjuvante Therapie zur Chemotherapie
Wilfried Stuecker

Oral presentation

BRNO ONCOLOGY DAYS, 10/2022, BRNO
Anticancer vaccines in pediatric oncology
Stefaan Van Gool

Oral presentation

MEDIZINISCHE WOCHE 2022, 10/2022, BADEN BADEN
In vitro CMV-expanded T cells as adoptive T cell therapy
Golnaz Rajabpour, Stefaan Van Gool, Jennifer Makalowski, Peter Van de Vliet, Wilfried Stuecker, Michael Bitar

Publications

SCHIRRMACHER V.

Molecular mechanisms of anti-neoplastic and immune stimulatory properties of oncolytic Newcastle Disease Virus. *Biomedicines* 2022;10:562

VAN GOOL SW, MAKALOWSKI J, BITAR M, VAN DE VLIET P, SCHIRRMACHER V, STUECKER W.

Synergy between TMZ and individualized multimodal immunotherapy to improve overall survival of IDH1 wild-type MGMT promoter-unmethylated GBM patients. *Genes & Immunity* 2022; <https://doi.org/10.1038/s41435-022-00162-y>

WOLFF JE, VAN GOOL SW, KUTLUK T, DIEZ B, KEBUDI R, TIMMERMANN B, GARAMI M, STERB J, FULLER GN, BISON B, KORDES UR.

Final results of the choroid plexus tumor study CPT-SIOP-2000. *J Neuro-oncol* 2022;156:599-613

SCHIRRMACHER V, VAN GOOL SW, STUECKER W.

Counteracting immunosuppression in the tumor microenvironment by oncolytic Newcastle Disease Virus and cellular immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2022;23:13050



Immun- Onkologische Forschung

IOZK Stiftung

www.iozk-stiftung.org

Herausgeber:
Stiftung für immunologisch-
onkologische Forschung
IOZK gemeinnützige GmbH

Hohenstaufenring 30–32
50674 Köln

Spendenkonto:
IOZK Stiftung gGmbH
Volksbank Köln Bonn
IBAN: DE29 3806 0186 8304 2140 16
BIC: GENODED1BRS

Paypal:
donation@iozk-stiftung.org

Köln, Juni 2023

