60 Jahre
Paul-Martini-Stiftung

Abstracts Jubiläums-Symposium

Neue Horizonte in der Immunonkologie

30.-31. Oktober 2026, Berlin

Freitag, 30. Oktober 2026

I ZELLULÄRE IMMUNTHERAPIE BEI HÄMATOLOGISCHEN KREBSERKRANKUNGEN 1

Dr. Dr. Mirco Friedrich | *DKFZ Heidelberg*

Von Immune Surveillance zur Immuntherapie – T-Zellen gegen hämatologische Malignome mobilisieren

Die Wirksamkeit und Toxizität von Immuntherapien hängen wesentlich von der funktionellen Integrität des patienteneigenen T-Zell-Kompartiments ab. Alterung, maligne Erkrankungen und vorausgegangene Therapien können diese erheblich einschränken. Unsere Arbeiten untersuchen, wie sich die T-Zell-vermittelte Immunüberwachung stärken und für die Behandlung hämatologischer Neoplasien nutzbar machen lässt.

Ein erster Ansatz adressiert den altersbedingten Verlust immunologischer Regenerationsfähigkeit. Durch die mRNA-vermittelte Expression altersbedingt verminderter Wachstums- und Differenzierungssignale konnten wir die Leber vorübergehend als Quelle immunregenerativer Faktoren nutzen. In gealterten Mäusen förderte dies die Neubildung von T-Zellen, erweiterte die Repertoirediversität und verbesserte sowohl Impfantworten als auch die antitumorale Immunität. Die Effekte waren nach Beendigung der Behandlung reversibel; in den untersuchten Modellen ergaben sich keine Hinweise auf einen Verlust der immunologischen Selbsttoleranz.

Für die Immuntherapie hämatologischer Neoplasien ist zugleich entscheidend, welches antitumorale Potenzial im vorhandenen T-Zell-Kompartiment erhalten bleibt. Im Knochenmark von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und akuter myeloischer Leukämie identifizierten wir tumorreaktive T-Zellen mit einem charakteristischen Effektorprogramm, das sich von den häufig erschöpften T-Zell-Zuständen solider Tumoren unterscheidet. Diese Zellen bilden ein latentes, therapeutisch aktivierbares Reservoir der Tumorabwehr. Eine daraus abgeleitete molekulare Signatur war in unabhängigen Patientenkohorten mit dem Ansprechen auf Immuntherapien assoziiert und eröffnet Perspektiven für eine immunologisch rationalisierte Therapiestratifizierung.

Mit unseren in vivo delivery Ansätzen übertragen wir diese Überlegungen auf die direkte Programmierung patienteneigener Immunzellen. Austauschbare bispezifische Adapter vermitteln die zielgerichtete Aufnahme mRNA-beladener Lipidnanopartikel und ermöglichen es, Zelladressierung, Aktivierung und therapeutisches Programm gezielt aufeinander abzustimmen. Die transiente Expression tumorspezifischer Rezeptoren erlaubt dabei die wiederholte Generierung von TCR- oder CAR-T-Zellen unmittelbar im Körper. Erste klinische Anwendungen unterstützen die Machbarkeit des Ansatzes und begründen dessen weitere klinische Prüfung.

Dr. Tobias Wertheimer | *Universitätsklinikum Freiburg*

Meninhemmung bei AML-Rückfall nach allogener Stammzelltransplantation

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation stammen die Immunzellen aus dem Blut eines Spenders. Sie können verbliebene Zellen einer akuten myeloischen Leukämie (AML) erkennen und bekämpfen. Trotzdem erleidet ein Teil der Patientinnen und Patienten einen Rückfall. Leukämiezellen können sich dem Angriff des Spenderimmunsystems entziehen, indem sie Oberflächenmerkmale reduzieren, über die T-Zellen kranke Zellen erkennen. Diese Merkmale heißen MHC-Moleküle.

Wir untersuchen, ob die Hemmung des Proteins Menin diesen Prozess umkehren kann. Meninhemmer wie Revumenib wurden für bestimmte genetische Formen der AML entwickelt, darunter AML mit KMT2A-Veränderungen oder NPM1-Mutationen. Unsere veröffentlichte experimentelle Arbeit zeigt, dass die Meninhemmung zwei sich ergänzende Immunmechanismen auslöst. Erstens werden Leukämiezellen wieder besser für das Immunsystem sichtbar: Sie bilden mehr MHC-Moleküle und aktivieren Abschnitte ihres Erbguts, die von sehr alten Virusinfektionen stammen, sogenannte endogene Retroviren. Dies löst in den Zellen eine antivirale Alarmreaktion aus. Zweitens verstärkt die Behandlung direkt die Aktivität der Spender-T-Zellen. Diese bilden mehr Botenstoffe und zellschädigende Eiweiße und können Leukämiezellen wirksamer abtöten. In Zellkultur und Tiermodellen verstärkte Revumenib dadurch den Angriff des Spenderimmunsystems auf die AML.

Besonders ermutigend ist die klinische Übersetzung dieser Beobachtungen. Wir behandelten drei Patientinnen mit NPM1-mutierter AML, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation einen Rückfall erlitten hatten, mit Revumenib. Alle drei erreichten rasch eine tiefe hämatologische und molekulare Remission. Zwei Patientinnen befanden sich zum letzten Beobachtungszeitpunkt weiterhin in vollständiger Remission und zeigten keine Zeichen einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion. Bei einer Patientin war die Wirkung vorübergehend und die Leukämie schritt nach sechs Wochen wieder fort.

Entscheidend ist, dass sich in den Patientinnen ähnliche immunologische Veränderungen zeigten wie zuvor im experimentellen Modell. Während der Behandlung nahmen in Leukämiezellen die Aktivität endogener Retroviren und die MHC-II-Expression zu. Gleichzeitig fanden wir in allen drei Fällen aktivere Spender-T-Zellen mit mehr zellschädigenden Eigenschaften. T-Zellen, die nach Beginn der Revumenib-Behandlung aus dem Blut der Patientinnen gewonnen wurden, kontrollierten AML-Zellen in Mausmodellen besser als T-Zellen, die vor der Behandlung entnommen worden waren.

Damit verbindet die Fallserie klinische Aktivität mit einem plausiblen Wirkmechanismus: Meninhemmung könnte die Leukämie für das Spenderimmunsystem wieder sichtbar machen und zugleich die Abwehrkraft der Spender-T-Zellen stärken. Die Ergebnisse schaffen eine starke Grundlage für prospektive klinische Studien bei AML-Rückfall nach Stammzelltransplantation.

Prof. Dr. Christoph Stein-Thöringer | *Universitätsklinikum Tübingen*

Rolle des Mikrobioms für das Ansprechen auf zelluläre Immuntherapie

In den letzten Jahren wurde zunehmende Evidenz gesammelt, dass das intestinale Mikrobiom den Verlauf von zellulären Krebstherapien beeinflussen kann. Das Mikrobiom von Patient*Innen ist aufgrund von Antibiotikatherapien häufig dysbiotisch, was sich in der Expansion von Pathobionten wie Enterokokken oder dem Verlust von Kommensalen mit funktionell metabolischer Aktivität äußert. Die Bedeutung dieser Veränderungen für das Ansprechen auf CAR-T-Zell-Therapien und die zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang wenig geklärt und sollen erläutert werden. Wir diskutieren die Rolle von Antibiotika und Ernährung bei der intestinalen Enterokokken-Expansion, und wie stammspezifische bakterielle Faktoren das Therapieansprechen und die Funktion von CAR-T-Zellen beeinflussen.

In unseren Studien konnten wir in einer Kohorte von 190 Patient*Innen mit CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie zeigen, dass Breitbandantibiotika mit Veränderungen der Mikrobiomzusammensetzung und einer Expansion von Enterokokken assoziiert waren. Ergänzende Ernährungsanalysen zeigten Wechselwirkungen zwischen Antibiotikaexposition, Celluloseaufnahme und Mikrobiomstruktur. In einem In-vitro-Mikrobiommodell förderte Cellulose in Kombination mit Breitbandantibiotika die Enterokokken-Expansion. Eine Enterokokken-Dominanz vor CAR-T-Zell-Infusion war mit fehlendem Therapieansprechen assoziiert. Immunphänotypisierungen von Patienten-CAR-Ts zeigten zudem einen Zusammenhang zwischen Enterokokken und einer erhöhten Expression von Erschöpfungsmarkern auf zirkulierenden CAR-T-Zellen. Im Mausmodell verschlechterte eine experimentelle Dysbiose mit *Enterococcus faecalis*-Expansion das Überleben nach CAR-T-Zell-Therapie. Funktionelle Untersuchungen von Patientenisolaten zeigten stammspezifische Effekte, wobei Proteinfraktionen über 100 kDa ausgewählter Isolate die T-Zell-Aktivierung und -Proliferation sowie die anhaltende CAR-T-Zell-Zytotoxizität bei wiederholtem Tumorzellkontakt hemmten. Diese Effekte gingen mit veränderten transkriptionellen Proliferationszuständen der CAR-T-Zellen einher.

Eine intestinale Enterokokken-Dominanz ist mit einem ungünstigen Ansprechen auf CAR-T-Zell-Therapien assoziiert. Die experimentellen Ergebnisse unterstützen eine funktionelle Beteiligung stammspezifischer bakterieller Faktoren an der Hemmung der CAR-T-Zell-Antwort. Enterokokken und ihre immunmodulatorischen Faktoren stellen damit potenzielle Ansatzpunkte für mikrobiomgerichtete Begleitstrategien dar.

II IMMUNTHERAPIE BEI TUMOREN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

Prof. Dr. Lukas Bunse | *Universitätsmedizin Mannheim*

T-Zellrezeptoren gegen primäre und sekundäre Tumoren des Zentralnervensystems

Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) sind weiterhin schwer zu behandeln. Dies gilt sowohl für primäre Hirntumoren wie das Glioblastom als auch für Metastasen anderer Tumoren, die das Gehirn oder die Hirnhäute befallen. Besonders das Glioblastom wächst aggressiv und spricht häufig nur begrenzt auf bestehende Therapien an. Auch bei leptomeningealen Metastasen, bei denen sich Tumorzellen im Nervenwasser und an den Hirnhäuten ausbreiten, sind die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt. Neue Zelltherapien könnten hier zusätzliche therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

Eine wichtige Rolle spielen dabei T-Zellen. Sie erkennen Zielstrukturen über ihren T-Zellrezeptor (TZR). Dieser bindet kurze Proteinfragmente (Peptide), die auf der Oberfläche von Zellen durch HLA-Moleküle präsentiert werden. Dadurch können T-Zellen auch Proteine erkennen, die innerhalb einer Tumorzelle lokalisiert sind. Diese Eigenschaft unterscheidet TZR-basierte Therapien beispielsweise von CAR-T-Zellen, die hauptsächlich Oberflächenproteine erkennen.

Für das Glioblastom konnten wir einen TZR gegen das Protein PTPRZ1 identifizieren. PTPRZ1 wird besonders stark von Glioblastomzellen und insbesondere von tumorbildenden Stammzellpopulationen exprimiert. Der TZR wurde aus einem gegen PTPRZ1 geimpften Glioblastompatienten isoliert und erkennt ein PTPRZ1-Peptid, das über HLA-A*02 präsentiert wird. T-Zellen, die mit diesem TZR ausgestattet wurden, konnten verschiedene primäre Glioblastomzellen erkennen und abtöten. Auch in experimentellen Modellen im Gehirn zeigten diese TZR-T-Zellen eine therapeutische Wirkung.

Eine wichtige Herausforderung ist jedoch, dass übertragene T-Zellen im Körper ausreichend aktiviert werden und langfristig funktionsfähig bleiben müssen. Wir untersuchen daher, ob eine zusätzliche mRNA-Impfung die TZR-T-Zelltherapie verbessern kann. Die Impfung präsentiert den T-Zellen ihr Zielantigen außerhalb des Tumors erneut und führt dadurch zu einer starken Vermehrung und Aktivierung der therapeutischen T-Zellen. In experimentellen Glioblastommodellen verbesserte diese Kombination die T-Zell-Aktivität und die Kontrolle der Tumoren deutlich.

TZR-basierte Ansätze könnten jedoch nicht nur bei primären Hirntumoren eingesetzt werden. Bei leptomeningealen Metastasen konnten wir im Nervenwasser von Patienten zahlreiche aktivierte T-Zellen nachweisen. Besonders CD8-T-Zellen zeigten typische Merkmale einer gegen Tumorzellen gerichteten Immunantwort. Einzelzellanalysen in Kombination mit TZR-Sequenzierungen zeigten außerdem, dass sich bestimmte T-Zellklone stark vermehrten. Dies spricht dafür, dass auch bei metastasierten Tumoren im ZNS natürliche T-Zellantworten vorhanden sind, deren TZRs für zukünftige Therapien genutzt werden könnten.

Zusammen zeigen diese Arbeiten, dass T-Zellrezeptoren einen vielversprechenden Ansatz für die Immuntherapie von ZNS-Tumoren darstellen. TZRs können gezielt gegen Antigene primärer Hirntumoren entwickelt werden, gleichzeitig können tumorreaktive TZRs aus natürlichen Immunantworten gegen Metastasen identifiziert werden. Die Kombination mit unterstützenden Verfahren wie mRNA-Impfstoffen könnte zusätzlich helfen, TZR-T-Zellen im Körper zu aktivieren und ihre Wirkung aufrechtzuerhalten. Damit könnten TZR-basierte Therapien langfristig sowohl für primäre als auch für sekundäre Tumoren des Zentralnervensystems genutzt werden.

Prof. Dr. Michael Platten | *Universitätsmedizin Mannheim und DKFZ Heidelberg*

Kontrolle der Tumor-Immunantwort im zentralen Nervensystem

Die Immuntherapie von Hirntumoren hat sich in den letzten Jahren erheblich diversifiziert mit interessanten neuen Ansätzen von Immuncheckpoint-Inhibitoren über CAR-T-Zell-Therapien bis hin zu Vakzinen und Immunstimulatoren. Auch wenn einige Phase 1-Studien ermutigende klinische Hinweise für eine Wirksamkeit gezeigt haben, fehlen Wirksamkeitsnachweise aus randomisierten klinischen Studien. Allen diesen Therapieansätzen gemein ist das Erkennen und Abräumen von Tumorzellen durch tumorreaktive T-Zellen als zentraler Effektormechanismus. Wesentliche Erkenntnisse über die Überwindung von Hirn-Barrieren durch antigenspezifische T-Zellen lassen sich aus Forschungen zur Multiplen Sklerose ableiten. Auch bei der Erkennung und dem Abräumen von Hirntumoren migrieren tumor-reaktiven T-Zellen in den Liquorraum und akkumulieren in perivaskulären Nischen der Hirnhäute und im Gewebe. In diesen perivaskulären Nischen findet eine Restimulation tumorreaktiver T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen statt. Diese Restimulation ist notwendig ist, damit tumorreaktive T-Zellen in die Tumormikroumgebung eindringen können. Die Entschlüsselung dieser Mechanismen für die Entwicklung und Verbesserung von Hirntumor-Immuntherapien erfordert neben präklinischen Modellen wissenschaftlich getriebene frühe klinische Studien mit dem Ziel einer reversen Translation. Am Beispiel einer chirurgischen "window-of-opportunity"-Studie wird gezeigt, wie zentrale Informationen zu Wirkspiegeln (T-Zellen, Antikörper) sowie immunologischen Prädiktoren des Therapieansprechens anhand eines detaillierten Biomarker-Programms erhoben werden. So können Kombinationspartner zur Verstärkung der T-Zell-Infiltration und Immunaktivierung im Tumormikromilieu identifiziert werden. Immuntherapien sollten innerhalb von kontrollierten klinischen Studien getestet werden – nur diese können Grundlage für eine Bewertung sein.

Prof. Dr. Leila Akkari | *The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam*

Macrophage-Mediated Myelin Recycling Fuels Brain Cancer Malignancy

Transcription factors of the MYC family are among the most frequently amplified oncogenes in human tumors, and established cancers remain dependent on their elevated expression. However, MYC proteins lack intrinsic enzymatic activity and are largely intrinsically disordered, which has hindered their direct pharmacological targeting.

III NEBENWIRKUNGEN IMMUNOLOGISCHER THERAPIEANSÄTZE

Prof. Dr. Petya Apostolova | *Universitätsklinikum Basel*

Therapie von autoimmuner Kolitis nach Immuncheckpoint-Therapie

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) wie Anti-PD-1- und Anti-CTLA-4-Antikörper haben die Behandlung vieler Krebserkrankungen revolutioniert. Ihr Wirkprinzip – die Aufhebung negativer Regulatoren der Immunantwort – führt jedoch häufig zu schweren immunvermittelten Nebenwirkungen (irAEs), wobei die autoimmune Kolitis zu den häufigsten und klinisch bedeutsamsten zählt. Die Standardtherapie für ICI-induzierte Kolitis besteht in der Gabe von Glukokortikoiden. In manchen Patienten und Patientinnen ist diese Behandlung unzureichend, oder wird dauerhaft benötigt, um die Symptome zu unterdrücken, was das Risiko einer unerwünschten Schwächung der Anti-Tumor-Immunität oder anderer negativer Langzeitfolgen birgt.

Die extrakorporale Photopherese (ECP) ist ein seit Jahrzehnten etabliertes immunmodulatorisches Verfahren, bei dem Leukozyten außerhalb des Körpers mit 8-Methoxypsoralen und UV-A-Licht behandelt und anschließend reinfundiert werden. Sie wird erfolgreich bei kutanem T-Zell-Lymphom, akuter und chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung sowie Transplantatabstoßung eingesetzt und zeichnet sich – anders als klassische Immunsuppressiva – durch ein günstiges Sicherheitsprofil ohne erhöhtes Infektions- oder Malignomrisiko aus.

Die erfolgreiche Anwendung der ECP bei der Graft-versus-Host-Erkrankung führte zur Hypothese, dass ECP auch in der Behandlung von ICI-induzierter Kolitis wirksam sein kann. In präklinischen Mausmodellen zeigte sich, dass – im Gegensatz zu anderen Behandlungen wie Glukokortikoiden, TNFα-Blockade oder α4β7-Integrin-Hemmung – ECP die Anti-Tumor-Immunität nicht beeinträchtigt. Gleichzeitig reduzierte sie wirksam die ICI-induzierte Kolitis. Mechanistisch konnten wir zeigen, dass ECP-behandelte Leukozyten in den programmierten Zelltod (Apoptose) gehen und in das entzündete Gewebe einwandern. Dort werden sie von spezialisierten Immunzellen, Makrophagen, aufgenommen, welches zu lokalen anti-inflammatorischen Signalen führt. Dabei identifizierten wir das Molekül Adiponektin als einen wichtigen Botenstoff, welcher die Effekte der ECP vermittelte. Diese

anti-inflammatorischen Prozesse waren nur im entzündeten Darmgewebe aktiv, nicht aber im Tumorgewebe, wodurch die Anti-Tumor-Immunantwort aufrechterhalten werden konnte.

Diese präklinischen Erkenntnisse wurden in einer prospektiven, multizentrischen Phase-1b/2-Studie (EudraCT-Nr. 2021-002073-26) an 14 Patient:innen mit steroidrefraktären irAEs klinisch bestätigt. Die Gesamtansprechrate lag bei 92% nach 12 Wochen, die kolitisspezifische komplette Remissionsrate erreichte 100%. Bei allen Patienten und Patientinnen konnte die Kortikosteroiddosis reduziert werden, ohne dass sich Hinweise auf eine erhöhte Tumorprogressionsrate ergaben. Diese Ergebnisse wurden durch eine unabhängige retrospektive Kohorte von 11 Patienten und Patientinnen (Ansprechrate 90,9%) untermauert. Begleitende immunologische Analysen von Kolonbiopsien zeigten eine Reduktion aktivierter, gewebeständiger $CD8^+$-Gedächtnis-T-Zellen sowie neutrophiler Granulozyten nach ECP-Therapie, konsistent mit den präklinischen Befunden.

Zusammenfassend identifizieren unsere Arbeiten ECP als eine vielversprechende, immunmodulatorische Behandlungsoption für ICI-induzierte Kolitis, die – anders als bisherige Therapieansätze – eine gezielte, gewebespezifische Entzündungshemmung ermöglicht, ohne die Anti-Tumor-Wirkung der Immuntherapie zu kompromittieren.

Prof. Dr. Jörg Dietrich | *Harvard Medical School*

Neurological Complications of CAR-T Cell Therapy

Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapies have transformed the treatment of hematological malignancies, offering durable responses for patients with otherwise difficult-to-treat cancers. As these therapies expand into solid tumors and non-malignant diseases, recognizing and managing their neurological complications is increasingly important for patient safety and quality of life.

This presentation will explore the diverse spectrum of CAR-T cell-associated neurotoxicity, with a focus on three clinically distinct patterns. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) is the most widely recognized acute complication, typically developing within the first 10 days after treatment. Symptoms range from impaired attention, confusion, language difficulties, and tremors to seizures, reduced consciousness, and potentially life-threatening brain swelling. Although most patients recover with appropriate management, severe cases can be fatal.

Tumor inflammation-associated neurotoxicity (TIAN) represents a distinct complication of CAR-T cell therapy targeting tumors of the nervous system. Local inflammation around the tumor can worsen pre-existing neurological symptoms, cause new focal deficits, and, in severe cases, lead to increased pressure within the skull, obstructive hydrocephalus, or brain herniation. Recognizing TIAN is essential as cellular therapies increasingly enter clinical trials for primary and secondary central nervous system malignancies.

Beyond ICANS and TIAN, non-ICANS neurotoxicities encompass a broad range of less common, and often delayed complications. These may emerge weeks to months after treatment and include movement disorders such as parkinsonism, cranial nerve palsies, and peripheral neuropathies. Some complications may persist or prove difficult to reverse, highlighting the need for continued neurological surveillance beyond the acute treatment period.

Finally, the presentation will address emerging evidence regarding subacute and long-term cognitive outcomes after CAR-T cell therapy. Although many patients recover from acute neurological symptoms, the longer-term effects on memory, attention, executive function, and quality of life remain incompletely understood. Distinguishing these different toxicity syndromes, recognizing their characteristic timing and clinical features, and tailoring evaluation and management accordingly will be essential to improving outcomes as cellular immunotherapies continue to evolve.

Prof. Dr. Robert Zeiser | *Universitätsklinikum Freiburg*

Mikroglia als therapeutische Zielstruktur bei CAR-T-Zell-vermittelter Neurotoxizität

Die Krebsimmuntherapie mit chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen kann ein „Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome" (ICANS) auslösen. Die molekularen Mechanismen, die zu ICANS führen, sind jedoch noch nicht hinreichend verstanden. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Rolle von Mikroglia anhand von Mausmodellen sowie Kohorten von Patienten und Patientinnen, bei denen ein ICANS aufgetreten war. Die Übertragung von CD19-gerichteten CAR (CAR19)-T-Zellen auf Mäuse mit B-Zell-Lymphomen führte zu einer Aktivierung der Mikroglia und zu neurokognitiven Defiziten. Nach der Übertragung der CAR19-T-Zellen wurde in den Mikroglia der „TGFβ-activated kinase-1 (TAK1)-NF-κB-p38 MAPK"-Signalweg aktiviert. Eine pharmakologische Hemmung von TAK1 oder die genetische Deletion von *Tak1* in Mikroglia – untersucht mittels *Cx3cr1*CreER:*Tak1*fl/fl-Mäusen – führte zu einer verringerten Mikroglia-Aktivierung und einer Verbesserung der neurokognitiven Funktionen. Die TAK1-Hemmung beeinträchtigte dabei nicht die starke, durch CAR19-T-Zellen vermittelte Anti-Lymphom-Wirkung. Bei Patienten mit ICANS konnte *in vivo* eine Mikroglia-Aktivierung mittels Translokator-Protein-Positronen-Emissions-Tomographie (TSPO-PET) nachgewiesen werden; zudem zeigte die bildgebende Massenzytometrie einen Übergang von ruhenden zu aktivierten Mikroglia.

Zusammenfassend belegen wir eine Beteiligung von Mikroglia an der Pathophysiologie des ICANS, identifizieren die TAK1-NF-κB-p38 MAPK-Achse als pathogenen Signalweg und liefern eine wissenschaftliche Begründung dafür, die TAK1-Hemmung in einer klinischen Studie zur Prävention von ICANS im Rahmen einer CAR19-T-Zell-basierten Krebsimmuntherapie zu erproben.

Dr. Julie Milojevic | *Basel*

Next-Generation T-Cell bi-specifics: Expanding the Therapeutic Armamentarium

T-cell engager antibodies (TCEs) are clinically validated therapies in hematologic malignancies. Despite this success, significant unmet needs persist, particularly regarding the durability of response and the extension of these approaches to solid tumors. Resistance and limitations to efficacy share a common framework: tumor antigen expression heterogeneity, plasticity, lack of strict tumor specificity, impaired T-cell fitness, and an immunosuppressive tumor microenvironment (TME). To address these gaps, nextgeneration TCE platforms are integrating combinatorial strategies, including co-stimulation (e.g., CD28, 4-1BB), tumor-activated TCEs, and dual-targeting molecules. Mechanistic clinical data supporting the rationale for co-stimulator combinations with TCEs will be presented as an example. In hematology, while observations with Glofitamab demonstrated that response is associated with T-cell fitness; recent mechanistic clinical studies indicate that co-stimulation enhances T-cell activation, proliferation and memory expansion, and is associated with improved progression-free survival.

In the solid tumor setting, the unique challenges of the tumor microenvironment (such as in colorectal cancer (CRC)) necessitate strategies to enhance T-cell recruitment and activity. Preclinical data highlight that tumor-targeted delivery of costimulatory molecules yields additive anti-tumor activity compared to cibisatamab, a CEA-targeted[1] TCE, alone. Furthermore, initial clinical proof-of-mechanism data suggest that combining FAP-41BBL costimulation with cibisatamab leads to a more favorable immune profile within the TME compared to monotherapy, translating into potential improvements in objective response rates.

Collectively, these data underscore the therapeutic potential of rationally designed, next-generation TCEs to overcome resistance barriers and broaden the clinical utility of this therapeutic modality.

IV NEUE IMMUNOLOGISCHE THERAPIEANSÄTZE BEI SOLIDEN TUMOREN

Dr. Katja Silberbach | *München*

Individualisierte Neoantigen-Therapie (INT) - Neue Perspektiven in der Immunonkologie

Maligne Melanome zählen mit weltweit rund 330.000 Neuerkrankungen (2022) zu den häufigsten Tumorentitäten. Über 95 % der Fälle werden früh diagnostiziert, dennoch bleibt ein erheblicher medizinischer Bedarf: Die Rezidivraten nach vollständiger Resektion sind

[1] CEA, the carcinoembryonic antigen, is a tumor marker for colorectal cancer, as it is often produced by the cancer cells.

in den Hochrisikostadien IIB bis IIIC hoch (32–52 %), rund die Hälfte der Erstrezidive manifestiert sich als Fernmetastasierung, und die Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb der ersten zwei Jahre auf. Mit dem Übergang in das metastasierte Stadium verschlechtert sich die Prognose deutlich. Adjuvante Checkpoint-Inhibition hat die Ergebnisse verbessert, heilt jedoch nicht alle Patientinnen und Patienten.

Individualisierte Neoantigen-Therapien setzen als sogenannte „therapeutische Krebsimpfung" an der Einzigartigkeit jedes Tumors an. Aus Tumorgewebe und Blutprobe wird mittels Next-Generation-Sequencing das individuelle Mutationsprofil bestimmt; bis zu 34 tumorspezifische Neoantigene mit hoher prädiktiver Immunogenität werden ausgewählt und in eine patientenindividuelle mRNA-Therapie überführt. Nach intramuskulärer Applikation nehmen antigenpräsentierende Zellen die mRNA auf, exprimieren die Neoantigene und präsentieren sie über MHC-I und MHC-II. Die Aktivierung neoantigenspezifischer CD8+- und CD4+-T-Zellen richtet sich gezielt gegen residuale Tumorzellen.

In der randomisierten Phase-IIb-Studie KEYNOTE-942 wurden Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem Hochrisiko-Melanom der Stadien IIIB–IV auf Intismeran autogene plus Pembrolizumab oder Pembrolizumab-Monotherapie randomisiert. Im Fünf-Jahres-Update zeigte die Kombination eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung sowohl des rezidivfreien als auch des Fernmetastasen-freien Überlebens. Intismeran autogene erhielt FDA Breakthrough- und EMA PRIME-Status. Das INTerpath-Studienprogramm untersucht das Potential der INT im Melanom, NSCLC, Nierenzell- und Urothelkarzinom mit zahlreichen Zentren in Deutschland. Im Rahmen des Vortrages sollen erstmals in Deutschland erste Zwischenergebnisse der laufenden Phase-III-Studie INTerpath-001 im Melanom vorgestellt und diskutiert werden.

Individualisierte Neoantigen-Therapien markieren dabei einen Paradigmenwechsel hin zu einer patientenindividuellen molekulargenetischen Festlegung und Herstellung einer immunonkologischen Therapie. Die vorliegenden Daten stützen das Potenzial, Rezidive und Fernmetastasierung im kurativen Setting nachhaltig zu reduzieren. Individualisierte Therapien erfordern eine abgestimmte Prozesskette aus Probenlogistik, Sequenzierung, Herstellung, Distribution, digitaler Dokumentation und Erstattung. Hierzu sind frühzeitige Vorleistungen des pharmazeutischen Unternehmers erforderlich. Entscheidend für die Translation in die Regelversorgung sind daher tragfähige regulatorische, logistische und erstattungsrechtliche Rahmenbedingungen. Diskutiert werden Modelle einer besonderen Versorgung, um eine bundesweit einheitliche und qualitätsgesicherte Versorgung zu gewährleisten und nach etwaiger Zulassung einen frühzeitigen Zugang der Patientinnen und Patienten zu innovativen individualisierten Arzneimitteltherapien zu ermöglichen.

Prof. Dr. Dr. Ulrike Köhl | *Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie Leipzig*

Car-T-Zellen – ein lebendes Arzneimittel – Schnittstelle zwischen Akademie und Industrie

Personalisierte, zielgerichtete Therapien mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) T-Zellen haben über die letzten 15 Jahre die Behandlung hämatologischer Krebserkrankungen revolutioniert, gefolgt von Erfolgen bei Autoimmunerkrankungen und ersten vielversprechenden Ergebnissen bei soliden Tumoren. Angesichts hoher Patientenzahlen ist die reproduzierbare Herstellung hochwertiger CAR-T-Zellen in klinischer Qualität bei möglicher Kostensenkung eine große Herausforderung. Dazu laufen einerseits technische Prozessoptimierungen und der Aufbau modularer, automatisierter Herstellungsstraßen. Andererseits adressieren der Wechsel von (i) viralem zu nicht viralem Gentransfer, (ii) von autologen zu allogenen Effektorzellen sowie (iii) direkte in vivo CAR-T-Zell-Therapien das Spektrum biologischer Möglichkeiten.

An der Schnittstelle von Forschung und klinischer Translation trägt das Fraunhofer-IZI maßgeblich dazu bei, bestehende Hürden gezielt zu adressieren. Beispielhaft werden Konzepte zur Nutzung allogener CAR-NK-Effektorzellen sowie mRNA/LNP zum in vivo-Gentransfer vorgestellt. Zudem wird zum Thema des nicht-viralen Gentransfers die laufende LION1-Studie zur Herstellung und Behandlung verschiedener Krebserkrankungen mit Sleeping-Beauty-ROR1-CAR-T-Zellen präsentiert. Die Möglichkeit, auf Basis von High-End-Technologien, KI-basierten Modellen und Digitalen Zwillingen eine präzise Therapiesteuerung zu etablieren (hier gezeigt am Beispiel von BCMA-CAR-T-Zellen), sowie die gezielte Patientenauswahl anhand von Surrogatmarkern eröffnen neue Perspektiven bei personalisierten Therapien. Das sächsische Zukunfts-Cluster „SaxoCell" für Gen- und Zelltherapien (GCT) dient als Beispiel für den Ausbau von Industrie-Akademie-Partnerschaften und als Baustein der Nationalen Strategie GCT.

Zusammengenommen tragen verschiedene Ansätze dazu bei, die Sicherheit für die Patienten zu erhöhen, die Herstellungskosten zu senken und dadurch langfristig eine zuverlässige und nachhaltige Patientenversorgung zu gewährleisten.

Prof. Dr. Ralf Bargou | *Universitätsklinikum Würzburg*

T-Zell rekrutierende bispezifische Antikörper: von der Therapie hämatologischer Neoplasien zur erfolgreichen Behandlung solider Tumore

Bispezifische Antikörper sind ursprünglich entwickelt worden, um T-Zellen zur Behandlung maligner Tumore unabhängig von der T-Zellrezeptor-MHC-Erkennung nutzen zu können. Typische T-Zell-rekrutierende bispezifische Antikörper binden daher an den konstanten Teil des T-Zellrezeptorkomplexes (CD3) und an ein tumor-assoziiertes Antigen an der Zelloberfläche von Tumorzellen. Auf diese Weise werden zytotoxische T-Zellen an Tumorzellen gebunden und aktiviert und lysieren anschließend die Tumorzelle. Der erste

bispezifische Antikörper, der zur Systemtherapie maligner Erkrankungen zugelassen wurde, ist Blinatumomab, der gegen das B-Zell-Differenzierungsantigen CD19 gerichtet ist. Blinatumomab zeigte in ersten Phase I und II Studien klinische Wirksamkeit bei der Therapie von Patienten mit ausbehandelten indolenten und aggressiven B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen sowie gegenüber verschiedenen Formen der B-Linien ALL (akute lymphatische Leukämie) mit zum Teil langanhaltendem Ansprechen. Blinatumomab ist mittlerweile zugelassen zur Behandlung der rezidivierten/refraktären und der MRD-positiven ALL sowie zur Konsolidierung in der Erstlinientherapie der ALL und führt zur dort jeweils zur Verlängerung des Gesamtüberlebens. Hierbei ist der Effekt auf das Gesamtüberleben am ausgeprägtesten im Erstlinien-Setting mit nahezu einer Verdopplung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

In der Folge sind eine Reihe weiterer bispezifischer Antikörper, die gegen zum Teil unterschiedliche B-Zell-Differenzierungsantigene gerichtete sind, zur Behandlung von Neoplasien der B-Zellreihe entwickelt und zugelassen worden (B-Zell Non Hodgkin Lymphome, multiples Myelom). In den letzten Jahren zeigten T-Zell-rekrutierende bispezifische Antikörper klinische Wirksamkeit auch bei fortgeschrittenen und ausbehandelten soliden Tumoren wie zum Beispiel dem Prostatakarzinom und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, mit zum Teil langanhaltendem Ansprechen. Seit Juni 2026 ist der gegen DLL-3 gerichtete bispezifische Antikörper Tarlatamab zur Behandlung des fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen. Mit der Zulassung weiterer bispezifischer Antikörper zur Behandlung solider Tumore ist in den nächsten Jahren zu rechnen.

Laufende und zukünftige Studien überprüfen die Wirksamkeit bispezifischer Antikörper in der Erstlinien-Therapie, da davon auszugehen ist, dass wie bei der ALL der Effekt auf das Gesamtüberleben in der Erstlinien-Therapie am ausgeprägtesten ist. Zahlreiche neue Konstrukte werden aktuell in Phase I-III-Studien getestet bzw. sind in der Entwicklungs-Pipeline und werden in den nächsten Jahren in klinischen Studien getestet. Ein wesentlicher Schwerpunkt in Zukunft wird in Kombinationstherapien liegen, um gezielt Resistenz- und Escape-Mechanismen zu überwinden und um hochwirksame und weitgehend Chemotherapie-freie Behandlungen zu entwickeln.

Prof. Dr. Jan Krönke | *Universitätsklinikum Greifswald*

Neue Targets für Immuntherapie durch Proteomics

T-Zell-basierte Immuntherapien wie CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper haben die Behandlung hämatologischer Neoplasien, insbesondere des Multiplen Myeloms und der B-Zell-Lymphome, revolutioniert und werden derzeit bei weiteren Krebserkrankungen in Studien getestet. Auch bei stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten ermöglichen T-Zelltherapien hohe Ansprechraten und langanhaltende Remissionen bis hin zur Heilung. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit werden jedoch durch Antigenverlust und die begrenzte Tumorselektivität der adressierten Zielstrukturen eingeschränkt. So kann der Verlust des Zielantigens zur Resistenzentwicklung und zum Rezidiv führen. Gleichzeitig werden die therapeutisch genutzten Oberflächenantigene auch auf gesunden B- beziehungsweise Plasmazellen exprimiert, was einen langanhaltenden Immundefekt bei den Behandelten verursacht. Darüber hinaus wurden nach gegen das B-cell maturation antigen (BCMA) gerichteten CAR-T-Zell-Therapien schwerwiegende, teils irreversible neurologische Störungen mit Parkinson-ähnlicher Symptomatik beschrieben. Eine mögliche Erklärung ist die Expression von BCMA auf Zellen des zentralen Nervensystems.

Diese Limitationen unterstreichen den hohen medizinischen Bedarf an neuen, möglichst tumorselektiven Zielstrukturen. Fortschritte in der Massenspektrometrie-basierten Proteomik ermöglichen inzwischen die Quantifizierung von bis zu 10.000 Proteinen in primärem Patientenmaterial. Vergleichende Analysen maligner und gesunder Zellen eröffnen damit neue Möglichkeiten, potenziell therapeutisch adressierbare Oberflächenproteine mit erhöhter Tumorselektivität zu identifizieren. Ergänzend bietet der gezielte Proteinabbau durch sogenannte Protein-Degrader einen Ansatz, um die Empfindlichkeit von Tumorzellen gegenüber T-Zell-vermittelter Zytotoxizität zu erhöhen. Die Verbindung proteomischer Zielstrukturidentifikation mit gezielter Proteinmodulation eröffnet somit neue Perspektiven für wirksamere und sicherere T-Zell-basierte Immuntherapien.

Samstag, 31. Oktober 2026

V DISCOVERY TUMOR-SPEZIFISCHER ANTIGENE UND T-ZELL-REZEPTOREN: STATE OF THE ART UND NEUE STRATEGIEN

Prof. Dr. Gerald Willimsky | *Charité – Universitätsmedizin Berlin und DKFZ*

Identifikation tumorspezifischer T-Zellen aus humanisierten Mäusen

Prof. Dr. Barbara Seliger | *Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*

Charakterisierung von immunmodulatorischen miRNAs und ihre klinische Relevanz
Characterization of immune modulatory miRNAs and their clinical relevance

Yuan Wang[1], Christoforos Vaxevanis[1], Karthikeyan Subbarayan[1,2], Dimitrios Kokoretsis[1], Yiyang Zhao[1], Sneha V Hegde[1], Sandy Tretbar[3], Barbara Seliger[1,2,3] [1]Institute of Pathology, Section Immunopathology, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany

[2]Institute of Translational Immunology and Faculty of Health Sciences, Brandenburg Medical School "Theodor Fontane", Brandenburg an der Havel, Germany

[3]Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology (IZI), Leipzig, Germany

Tumor cells frequently evade immune surveillance by altering the expression of human leukocyte antigen class I (HLA-I) molecules, components of the antigen processing and presentation machinery (APM), immune checkpoints, and ligands for NK and T cells. MicroRNAs (miRNAs) regulate these immunomodulatory molecules posttranscriptionally, while RNA-binding proteins (RBPs) further control mRNA stability, translation, and the activity or availability of miRNA target sites.

Our work builds on the concept that immune modulatory miRNAs and RBPs jointly shape tumor immune escape and may serve as biomarkers or therapeutic targets. Therefore, we aimed to identify and functionally characterize immunomodulatory miRNAs and their interaction with RBPs in tumors, including melanoma, focusing on HLA-I-mediated antigen presentation, immune cell recognition, the tumor microenvironment, and clinical outcome. Candidate miRNAs targeting e.g., TAP1, TAP2, tapasin/TAPBP, B2M, HLA-A/B/C, HLA-G, PD-L1, and CTLA-4 were identified by *in silico* target prediction, miTRAP analyses and RNA sequencing, then validated by luciferase reporter assays, miRNA mimic/inhibitor transfection, and Western blotting/flow cytometry. RBP interactions were assessed by RNA immunoprecipitation, 3'UTR reporter assays, and knockdown; functional effects were analyzed using CD107 degranulation, cytokine release and macrophage polarization

assays. Associations with immune cell infiltration, patient survival, and immunotherapy response were evaluated in public datasets and clinical cohorts.

Using this approach, we identified dysregulated miRNA(s) directly/indirectly regulating APM components, HLA molecules and immune checkpoints. Specifically, miR-21-3p directly targeted TAP1, reduced HLA-I surface expression, whereas overexpression of the proteoglycan biglycan reduced miR-21-3p and increased MHC-I expression, linking extracellular matrix regulation to antigen presentation. Conversely, miR-155 enhanced TAPBP expression through a non-canonical mechanism thereby promoting HLA-I surface presentation and immune cell recognition. Additionally, miR-155 upregulated OAS1 expression, potentially modulating interferon (IFN) signaling pathways. In contrast, miR-155 downregulated PD-L1 and CTLA4 expression in melanoma cells, highlighting its context-dependent regulatory effects on tumor immune responses. In parallel, the RBP hnRNPC repressed TAPBP by binding to its 3'UTR and its knockdown restored TAPBP and HLA-I surface expression revealing opposing regulatory effects of miRNA-RBP. Clinically, high expression of miRNA/RBP targeting HLA class I APM components correlated with low T cell infiltration, advanced stage, poor overall survival, or reduced therapy response. Additional miRNAs (miR-22-3p, miR-221-3p, miR-26a-5p, and miR-27a-3p) modulated CREB1-dependent inflammatory signaling and immune cell recruitment.

In T cells, miR-186 (PD-L1), miR-155 (PD-L1, CTLA4, TAPBP), and miR-128 (CREB) reduced checkpoint expression in activated T cells and substantially increased killing of AML cells without inducing T cell exhaustion.

In conclusion, our data identify various miRNA(s) and the hnRNP C as posttranscriptional regulators of immune escape pathways in cancer. These findings underscore the regulatory network formed by miRNAs and RBPs, in modulating HLA-I APM and IFN signaling components, immune checkpoints, and oncogenic signaling pathways. Such mechanisms may collectively shape the tumor immune microenvironment with potential implications for immune evasion and resistance to immunotherapy. Thus, miRNAs and RBPs represent promising biomarkers for patient stratification, prediction of immunotherapy response, and potential targets for combination or immune cell-based therapies.

Prof. Dr. Dirk Busch | *Technische Universität München*

T-Zell-Rezeptor-Affinität: Diversität und therapeutische Implikationen

$CD8^+$ T Zellen erkennen mit ihrem T-Zell-Rezeptor (TZR) mit hoher Spezifität und Sensitivität über MHC Klasse I-präsentierte Epitope. Adoptive Zelltherapien mit primären T-Zellen, z.B. mit tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs) oder Virus-spezifischen T-Zellen, sind bereits länger im Einsatz und haben durch beeindruckende therapeutische Effekte das enorme Potential dieser Therapieform aufgezeigt. Mit der Entwicklung von CAR- und TZR-engineered T Zellen werden zunehmend besser definierte T Zell-Produkte eingesetzt.

Trotz zahlreicher Erfolge ist das Feld der T Zell-Therapie noch in einem frühen Stadium, und ein besseres Verständnis zur Art und Qualität von T-Zell-Rezeptoren und Zellprodukten, die möglichst effektive, nebenwirkungsarme und lang-anhaltenden Therapieeffekte vermitteln, stellt eine große Herausforderung dar.

Bei den meisten natürlich vorkommenden, schützenden T-Zell-Antworten findet man Zellschwärme, die sich aus Klonen mit unterschiedlichen TZR-Eigenschaften (Affinität, Kreuzreaktivität) zusammensetzen. Diese „Polyklonalität" übernimmt wichtige Funktionen zur Effektivität und Langlebigkeit von T Zell-Antworten. In unserer Arbeitsgruppe haben wir über die letzten Jahre Methoden entwickelt, mit denen man polyklonale T Zell-Antworten bis auf die Einzelzellebene (beim Menschen und in präklinischen Modellen) genau untersuchen kann, um hieraus entscheidende Komponenten in die Entwicklung verbesserter gentechnisch hergestellter T Zell-Therapeutika zu integrieren. Mit der zunehmenden Entschlüsselung des „TZR Recognition Code", also der Vorhersage von TZRs und ihren Spezifitäten sowie Kreuzreaktivitäten, bahnt sich der nächste große Entwicklungssprung hin zu noch effektiveren und individualisierten T Zelltherapien an.

References (selection):

Warmuth L, Dötsch S, Trebo M, Bellucci S, Engels S, Valdivia Manrique R, Moukarzel K, Schütz JM, Hammel M, Straub A, Wagner S, Hochholzer A, Salinno C, Seigner J, Zajc CU, Schmidt GP, Michael J, Nerreter T, Hudecek M, Traxlmayr MW, Casucci M, Riddell SR, Poltorak MP, **Busch DH**, D'Ippolito E. Balancing the efficacy and safety of chimeric antigen receptor T cell therapy by affinity combination. Nat Commun. 2026 Apr 10;17(1):3413.

Straub A, Abedi Z, **Busch DH**, Buchholz VR. Nurture over nature in fate decisions of antigen-specific CD8⁺ T cell clones from an endogenous repertoire. Immunity. 2025 Oct 14;58(10):2355-2356.

Drost F, Dorigatti E, Straub A, Hilgendorf P, Wagner KI, Heyer K, López Montes M, Bischl B, **Busch DH**, Schober K, Schubert B. Predicting T cell receptor functionality against mutant epitopes. Cell Genom. 2024 Sep 11;4(9):100634.

Winterhalter PM, Warmuth L, Hilgendorf P, Schütz JM, Dötsch S, Tonn T, Cicin-Sain L, **Busch DH**, Schober K. HLA reduction of human T cells facilitates generation of immunologically multicompatible cellular products. Blood Adv. 2024 Jul 9;8(13):3416-3426.

Straub A, Grassmann S, Jarosch S, Richter L, Hilgendorf P, Hammel M, Wagner KI, Buchholz VR, Schober K, **Busch DH.** Recruitment of epitope-specific T cell clones with a low-avidity threshold supports efficacy against mutational escape upon re-infection. Immunity. 2023 Jun 13;56(6):1269-1284.e6.

Müller TR, Jarosch S, Hammel M, Leube J, Grassmann S, Bernard B, Effenberger M, Andrä I, Chaudhry MZ, Käuferle T, Malo A, Cicin-Sain L, Steinberger P, Feuchtinger T, Protzer U, Schumann K,

Neuenhahn M, Schober K, **Busch DH.** Targeted T cell receptor gene editing provides predictable T cell product function for immunotherapy. Cell Rep Med. 2021 Aug 17;2(8):100374.

Schober K, Voit F, Grassmann S, Müller TR, Eggert J, Jarosch S, Weißbrich B, Hoffmann P, Borkner L, Nio E, Fanchi L, Clouser CR, Radhakrishnan A, Mihatsch L, Lückemeier P, Leube J, Dössinger G, Klein L, Neuenhahn M, Oduro JD, Cicin-Sain L, Buchholz VR, **Busch DH.** Reverse TCR repertoire evolution toward dominant low-affinity clones during chronic CMV infection. Nat Immunol. 2020 Apr;21(4):434-441.

Schober K, Müller TR, Gökmen F, Grassmann S, Effenberger M, Poltorak M, Stemberger C, Schumann K, Roth TL, Marson A, **Busch DH.** Orthotopic replacement of T-cell receptor α- and β-chains with preservation of near-physiological T-cell function. Nat Biomed Eng. 2019 Dec;3(12):974-984.

Prof. Dr. Marion Subklewe | *Ludwig-Maximilians-Universität, München*

CAR-T-Zellen – Erfolge und Therapieresistenz