

Aus dem Institut für Klinische Neuroimmunologie und dem Biomedizinischen Zentrum,
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Kerschensteiner

Humorale Immunität bei neuroimmunologischen Erkrankungen

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi im Fach

Experimentelle Neuroimmunologie

vorgelegt von

Dr. med. Franziska Thaler

2022

Inhaltsverzeichnis

A: HUMORALE IMMUNITÄT BEI NEUROIMMUNOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

A1: ZIELSETZUNG DER HABILITATIONSRELEVANTEN ARBEITEN

A2: ROLLE DES BAFF/APRIL-SYSTEMS BEI AUTOIMMUNERKRANKUNGEN UND PRIMÄREM ZNS-LYMPHOM

A2.1 HINTERGRUND

A2.1.1 Grundlegende Konzepte des menschlichen Immunsystems

A2.1.2 Rolle von B Zellen und Antikörpern

A2.1.3 Rolle des BAFF/APRIL-Systems bei der Entstehung von Autoimmunität

A2.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER HABILITATIONSRELEVANTEN ARBEITEN

A2.2.1 Mechanismen der Generierung löslicher BAFF/APRIL-Rezeptoren

A2.2.2 Lösliche BAFF/APRIL-Rezeptoren bei Autoimmunerkrankungen und primärem ZNS-Lymphom

A2.2.3 Ausblick: lösliche TACI Isoformen

A3: HUMORALE IMMUNITÄT BEI AUTOIMMUNENZEPHALITIS

A3.1 HINTERGRUND

A3.1.1 Allgemeines zur Autoimmunenzephalitis

A3.1.2 GAD-Antikörper-assoziierte neurologische Erkrankungen

A3.1.3 Therapeutische Strategien bei Autoimmunenzephalitis

A3.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER HABILITATIONSRELEVANTEN ARBEITEN

A3.2.1 Periphere Immunantwort bei GAD-Antikörper-assoziierten neurologischen Erkrankungen

A3.2.2 Genetik bei GAD-Antikörper-assoziierten neurologischen Erkrankungen

A3.2.3 Rituximab als therapeutische Option bei Autoimmunenzephalitis

A3.2.4 Ausblick: GAD-Antikörper-assoziierte neurologische Erkrankungen

A4 ZUSAMMENFASSUNG

A5 LITERATUR

B LEBENSLAUF

C PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

D DANKSAGUNGEN

E ANHANG DER HABILITATIONSRELEVANTEN ORIGINALARBEITEN

A: HUMORALE IMMUNITÄT BEI NEUROIMMUNOLOGISCHE ERKRANKUNGEN**A1: ZIELSETZUNG DER HABILITATIONSRELEVANTEN ARBEITEN**

Das übergeordnete Ziel der habilitationsrelevanten Arbeiten war es die Rolle von B-Zellen und Auto-Antikörpern (Ak) bei verschiedenen neuroimmunologischen Erkrankungen zu untersuchen. Dabei sollten zum einen grundlegende neue mechanistische Konzepte des BAFF-APRIL-Systems, das wesentlich für das Überleben und die Differenzierung von B-Zellen ist, beleuchtet werden und die damit gewonnenen Erkenntnisse für die Entwicklung neuer Biomarker bei Multipler Sklerose, anderen Autoimmunerkrankungen und primärem ZNS-Lymphom genutzt werden (A2: Rolle des BAFF/APRIL-Systems bei Autoimmunerkrankungen und primärem ZNS-Lymphom). Zudem wurde die Rolle von B-Zellen und Auto-Ak bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis (AE) untersucht, um hier grundlegende Erkenntnisse der Immunpathogenese dieser Erkrankungen zu gewinnen sowie Therapiekonzepte zu beleuchten (Thema A3: Humorale Immunität bei Autoimmunenzephalitis).

A2: ROLLE DES BAFF/APRIL-SYSTEMS BEI AUTOIMMUNERKRANKUNGEN UND PRIMÄREM ZNS-LYMPHOM**A2.1 HINTERGRUND****A2.1.1 Grundlegende Konzepte des menschlichen Immunsystems**

Hauptaufgabe des Immunsystems ist die Unterscheidung zwischen Selbst und Nicht-Selbst, was eine möglichst effektive Abwehr von Krankheitserregern ermöglichen soll, ohne dass körpereigene Strukturen angegriffen werden, wodurch Autoimmunerkrankungen entstehen können. Das Immunsystem von Säugetieren lässt sich in zwei Komponenten einteilen: das angeborene und das adaptive Immunsystem. Hierbei erfolgt die Erkennung körperfremder Strukturen im Rahmen der angeborenen Immunität über sogenannte Mustererkennungsrezeptoren. Diese erkennen hochkonservierte Strukturen, die in Pathogenen, jedoch nicht im Wirt vorhanden sind (Janeway and Medzhitov 2002). Die Mustererkennungsrezeptoren sind an der Zelloberfläche (z.B. *Toll-like*-Rezeptoren (Takeda and Akira 2005) oder im Intrazellularraum (z.B. *RIG-I-like*-Helikasen) (Yoneyama and Fujita 2007) lokalisiert und spielen hier u.a. bei der Erkennung von

Viren eine wichtige Rolle (**Hoffmann**, Schmidt et al. 2015). Das adaptive Immunsystem wiederum erkennt Nicht-Selbst auf Basis von einer großen Vielfalt spezifischer Antigenrezeptoren auf B Zellen (B-Zell Rezeptor, BCR) und T Zellen (T-Zell-Rezeptor, TCR). Die Diversität dieser Rezeptoren ist dabei nicht schon in der Keimbahn festgelegt, sondern entsteht im Laufe der Lymphozytenreifung durch Rekombination der die Rezeptor-kodierenden Gensegmente. Hierbei entstehen durch Ungenauigkeiten im Bereich der Rekombinationsstellen weitere Mutationen, die die Diversität zusätzlich erhöhen. Im Zuge der weiteren Reifung von B Zellen in sekundären lymphatischen Organen erfolgen weitere zufällige Punktmutationen, die sogenannte somatischen Hypermutationen, die eine weitere Erhöhung der Affinität des BCRs für spezifische Antigene ermöglichen (LeBien and Tedder 2008). Die Antigen-spezifischen BCRs werden schließlich in Form von Ak sezerniert und erreichen so die Pathogene (humorale Immunität), wohingegen die verschiedenen T-Zell-Rezeptoren auf der Zelloberfläche lokalisiert bleiben (zelluläre Immunität).

A2.1.2 Rolle von B Zellen und Antikörpern

B Zellen sezernieren nicht nur Antigen-spezifische Ak, sondern übernehmen auch eine Vielzahl weiterer sowohl proinflammatorischer Funktionen wie Antigen-Präsentation, Antigentransport, Sekretion proinflammatorischer Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α , Interleukin-6, Lymphotoxin) oder Induktion von Gewebszerstörung durch Ak, aber auch regulatorischer Funktionen wie Sekretion regulatorischer Zytokine (Interleukin 10, Interleukin 35, *Transforming growth* Faktor- β), Sekretion regulatorischer Ak oder Sekretion neurotropher Faktoren (**Hoffmann** and Meinel 2014) (siehe Abbildung 1).

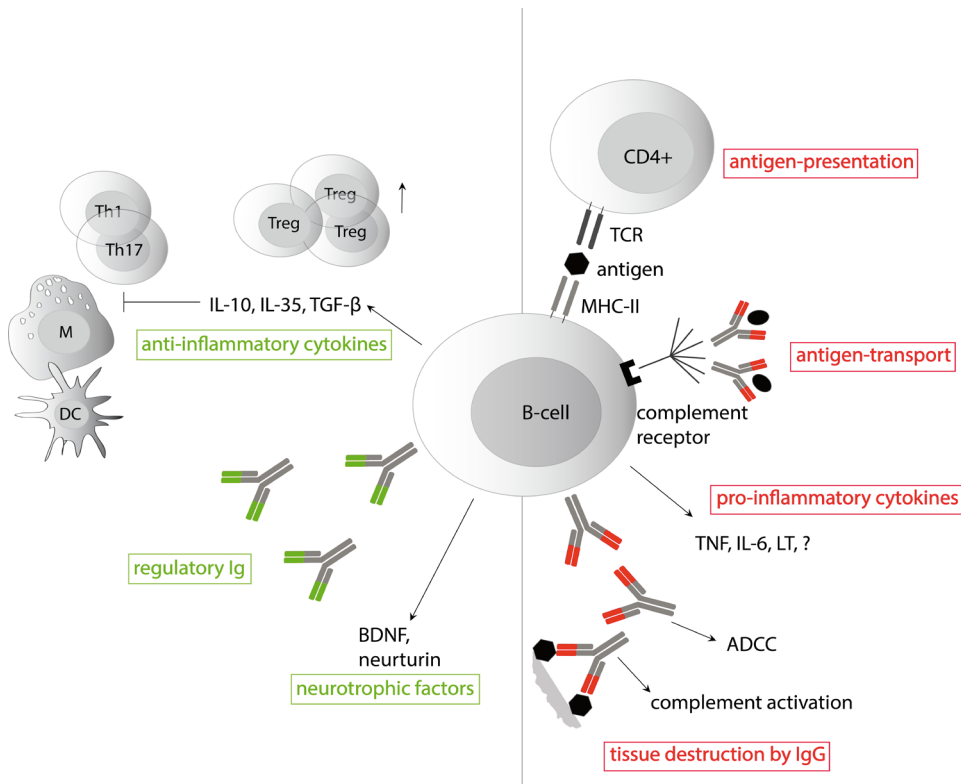


Abbildung 1: Regulatorische und inflammatorische Funktionen von B Zellen. B Zellen können auf der einen Seite regulatorisch auf die Immunantwort einwirken (linke Seite), auf der anderen Seite jedoch entzündungsfördernde Funktionen übernehmen (rechte Seite) (aus (Hoffmann and Meinel 2014)).

A2.1.3 Rolle des BAFF/APRIL-Systems bei der Entstehung von Autoimmunität

In der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wird B Zellen und Auto-Ak eine bedeutende Rolle beigemessen. Für die Rekrutierung und das Überleben von B Zellen und Plasmazellen sind die verwandten Zytokine BAFF (*B-cell-activating factor of the TNF family*) und APRIL (*A proliferation-inducing ligand*) von Bedeutung (Krumbholz, Derfuss et al. 2012). BAFF und APRIL interagieren mit drei zur Familie der TNF-Rezeptoren gehörenden Rezeptoren: TACI (*Transmembrane activator and CAML interactor*) (von Bulow and Bram 1997), BAFF-R (BAFF-receptor) (Thompson, Bixler et al. 2001, Yan, Brady et al. 2001) und BCMA (*B cell maturation antigen*) (Laabi, Gras et al. 1992). Eine vermehrte BAFF-Produktion in BAFF-transgenen Mäusen führt zu Autoimmunerkrankungen, die dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder Sjögren Syndrom ähneln (Mackay and Schneider 2009). Speziell scheint ein erhöhtes BAFF-Angebot ein besseres Überleben niedrig-affiner selbstreaktiver B-Zellen zu begünstigen (Mackay

and Schneider 2009). Es wurde daher eine Modulation des BAFF/APRIL-Systems bei Autoimmunerkrankungen evaluiert. Wider Erwarten führte die Behandlung mit TACI-Fc (Atacicept), einem löslichen Fusionsprotein, das die Ektodomäne des BAFF/APRIL Rezeptors TACI enthält und somit BAFF und APRIL abfangen kann, in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit Multipler Sklerose zu verstärkter Krankheitsaktivität (Kappos, Hartung et al. 2014, Sergott, Bennett et al. 2015), wobei die Ursache dieser Ergebnisse noch nicht abschließend geklärt ist (**Hoffmann** and Meinel 2014).

A2.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER HABILITATIONSRELEVANTEN ARBEITEN

A2.2.1 Mechanismen der Generierung löslicher BAFF/APRIL-Rezeptoren

Wie dargelegt spielt das BAFF/APRIL-System eine wichtige Rolle bei der Regulation der B-Zell-Homöostase. Dabei sind viele Aspekte dieses komplexen Systems noch unzureichend verstanden. Detaillierte Kenntnisse des Systems sind jedoch wichtig, da das BAFF/APRIL-System derzeit Zielstruktur zahlreicher therapeutischer Interventionen bei Autoimmunerkrankungen sowie hämato-onkologischen Erkrankungen ist: Belimumab (anti-BAFF) wird bei der Behandlung von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes eingesetzt (Stohl, Scholz et al. 2011). Monoklonale Ak gegen BCMA und chimeric antigen receptor (CAR)-T Zellen, die gegen BCMA oder TACI gerichtet sind, gelten als Hoffnungsträger bei der Behandlung von Multiplem Myelom (Lee, Draper et al. 2018, Cohen, Garfall et al. 2019, Pont, Hill et al. 2019, Raje, Berdeja et al. 2019, Shah, Chari et al. 2020).

Wir konnten zeigen, dass die auf Lymphozyten exprimierten BAFF/APRIL-Rezeptoren TACI und BCMA nicht nur in membrangebundener Form vorliegen, sondern auch als lösliche Proteine existieren. Wir fanden, dass lösliches TACI von der Protease ADAM10 konstitutiv freigesetzt wird (**Hoffmann**, Kuhn et al. 2015), während der verwandte Rezeptor BCMA direkt von der γ -Sekretase geschnitten wird (Laurent, **Hoffmann** et al. 2015). Die abgespaltenen Ektodomänen von TACI und BCMA können BAFF und APRIL binden und hierbei als *Decoy*-Rezeptor fungieren (siehe Abbildung 2A, B) (**Hoffmann**, Kuhn et al. 2015, Laurent, **Hoffmann** et al. 2015). Smulski et al. (Smulski, Kury et al. 2017) zeigten zudem dass auch die Protease ADAM17 TACI nach Ligandenbindung schneiden kann und fanden weiter, dass BAFFR bei Ko-Expression von TACI und nach Ligandenbindung ebenfalls auf der Zelloberfläche geschnitten wird (siehe Abbildung 2C).

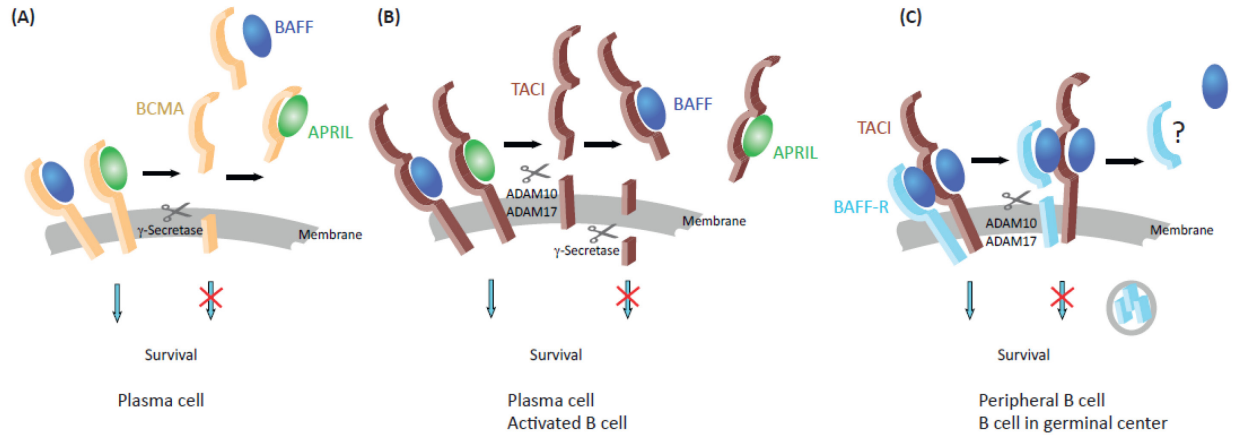


Abbildung 2: Biochemische Mechanismen der Generierung löslicher BAFF/APRIL Rezeptoren

(A) BCMA wird direkt durch die Gamma-Sekretase geschnitten und kann als löslicher Rezeptor APRIL und je nach Oligomerisationszustand auch BAFF binden. (B) Membrangebundenes TACI wird durch die Protease ADAM10 und nach Ligandenbindung auch durch ADAM17 an der Zelloberfläche abgeschnitten, wodurch lösliches TACI in den Extrazellulärraum freigesetzt wird. Dieses kann die Liganden BAFF und APRIL binden. Der verbliebene Membranstumpf wird durch einen weiteren intramembranösen Schnitt durch die Gamma-Sekretase geschnitten und so TACI von der Zellmembran entfernt. (C) BAFF-R wird bei Ko-Expression von TACI auf der Zellmembran und nach Binden von BAFF durch ADAM10 und ADAM17 geschnitten und so lösliches BAFF-R freigesetzt (aus (Meinl, Thaler et al. 2018)).

A2.2.2 Lösliche BAFF/APRIL-Rezeptoren bei Autoimmunerkrankungen und primärem ZNS-Lymphom

Lösliches TACI kommt in Blut und Nervenwasser in niedriger Konzentration konstitutiv vor. Bei Patienten mit Multipler Sklerose und Neuroborreliose zeigen sich im Nervenwasser erhöhte Werte von löslichem TACI (siehe Abbildung 3A), wobei die Werte von löslichem TACI mit dem IgG-Index korrelieren (siehe Abbildung 3B). Unter Therapie mit dem monoklonalen α 4-Integrin-Ak Natalizumab, der den Eintritt von Leukozyten in das zentrale Nervensystem verhindert, zeigte sich eine Reduktion von löslichem TACI im Liquor (siehe Abbildung 3C). Auch bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes zeigten sich im Serum erhöhte Werte (siehe Abbildung 3D). Diese korrelierten mit der Krankheitsaktivität (siehe Abbildung 3E) (Hoffmann, Kuhn et al. 2015).

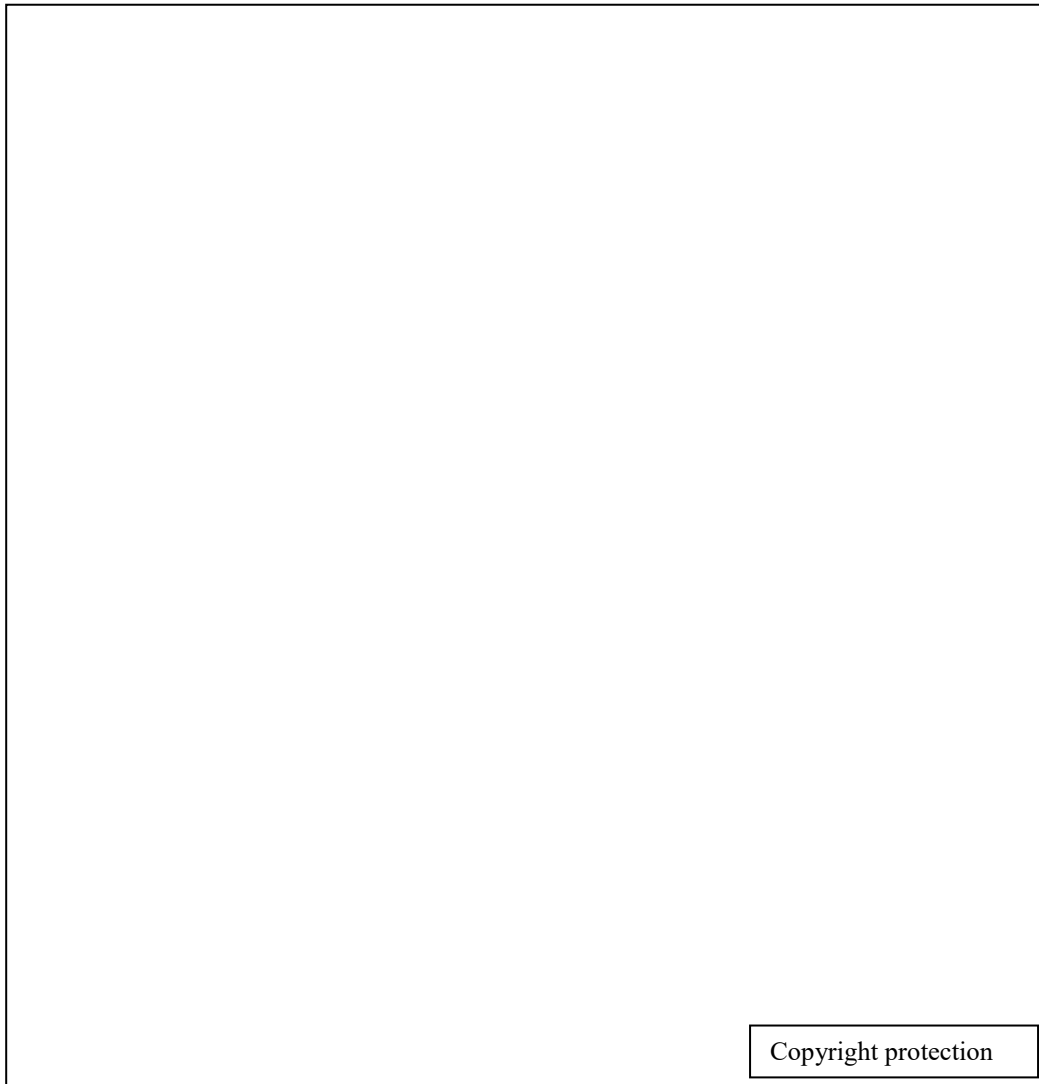


Abbildung 3: Lösliches TACI als Marker von B-Zell-Akkumulation und B-Zell-Aktivierung

(A) Bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) und klinische isolierten Syndrom (CIS) sowie bei Patienten mit Neuroborreliose (NB) zeigen sich im Nervenwasser (CSF) im Vergleich zu Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen (OND) erhöhte Werte von löslichem TACI. (B) Die Werte von löslichem TACI im Liquor korrelieren mit dem Ig-Index. (C) Unter Therapie mit Natalizumab zeigt sich bei Patienten mit MS bei Vergleich der Werte vor Therapie und 12 Monate nach Beginn der Therapie eine Abnahme der löslichen TACI-Spiegel im Liquor. (D) Im Serum von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) zeigen sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen (HC) erhöhte Werte von löslichem TACI, die unter Therapie leicht abnehmen. (E) Die Spiegel von löslichem TACI korrelieren mit der Krankheitsaktivität, die mittels SLE Disease Activity Index (SLEDAI) quantifiziert wurde (aus **(Hoffmann, Kuhn et al. 2015)**).

Auch für lösliches BCMA zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit erhöhten Werten im Liquor von Patienten mit Multipler Sklerose und klinische isoliertem Syndrom sowie im Serum von Patienten

mit systemischem Lupus erythematoses (Laurent, **Hoffmann** et al. 2015). Zusammenfassend sind die abgeschnittenen löslichen Rezeptoren Marker für B-Zell-Aktivierung und B-Zell-Akkumulation sowie insbesondere bei löslichem BCMA auch für das Vorhandensein von Plasmazellen sowie Therapieansprechen. Sie stellen damit potentielle Biomarker bei Autoimmunerkrankungen dar. In einem Kooperationsprojekt mit Frau PD Dr. Louisa von Baumgarten untersuchten wir lösliches TACI und lösliches BCMA auch als Biomarker bei primären ZNS-Lymphomen. Die Diagnosestellung bei ZNS-Lymphomen ist oftmals differentialdiagnostisch schwierig und meist ist letztlich eine Hirnbiopsie nötig. Biomarker stellen daher eine wichtige Hilfestellung zur Diagnosestellung dar. Wir fanden im Liquor von Patienten mit primärem ZNS-Lymphom deutlich erhöhte Werte von löslichem TACI (siehe Abbildung 4) und löslichem BCMA. Durch Bestimmung der löslichen Rezeptoren lassen sich primäre ZNS-Lymphome mit hoher Sensitivität und Spezifität von einer Vielzahl relevanter Differenzialdiagnosen abgrenzen (**Thaler**, Laurent et al. 2017), was nach uns von einer anderen Arbeitsgruppe bestätigt werden konnte (Mizutani, Nakane et al. 2018). Zudem zeigte sich eine Korrelation der Werte von löslichem TACI und löslichem BCMA mit Krankheitsverlauf und Therapieansprechen (**Thaler**, Laurent et al. 2017).

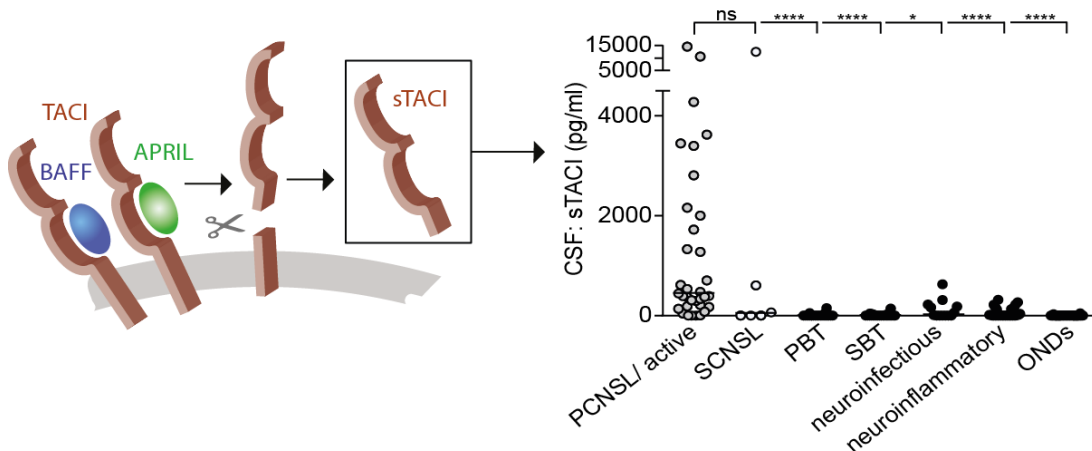


Abbildung 4: Lösliches TACI als Biomarker beim primären ZNS-Lymphom

Bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphom (PCNSL) und sekundärem ZNS-Lymphom (SCNSL) finden sich im Vergleich zu Patienten mit anderen primären (PBT) oder sekundären Hirntumoren (SBT), Patienten mit neuroinfektiösen, neuroimmunologischen und anderen neurologischen Erkrankungen (ONDs) deutlich erhöhte Werte von löslichem TACI im Liquor (modifiziert nach (**Thaler**, Laurent et al. 2017))

A2.2.3 Ausblick: lösliche TACI Isoformen

Basierend auf den dargestellten Ergebnissen, wollen wir weitere grundlegende Regulationsmechanismen des BAFF/APRIL-Systems untersuchen. Hierbei wollen wir die Rolle von TACI Isoformen untersuchen. Von TACI existieren beim Menschen durch alternatives *Splicing* zwei unterschiedlich lange Isoformen (Hymowitz, Patel et al. 2005), die sich in ihrer Fähigkeit die Plasmazelldifferenzierung zu induzieren unterscheiden (Garcia-Carmona, Cols et al. 2015)). Ziel ist es die Rolle der TACI Isoformen als mögliche therapeutische Zielstrukturen bei Multipler Sklerose, anderen Autoimmunerkrankungen und Lymphomen zu evaluieren.

A3: HUMORALE IMMUNITÄT BEI AUTOIMMUNENZEPHALITIS

A3.1 HINTERGRUND

A3.1.1 Allgemeines zur Autoimmunenzephalitis

In den letzten Jahren wurden das Erkrankungsbild der Autoimmunenzephalitis (AE) definiert und zahlreiche bahnbrechende Erkenntnisse zu dieser Gruppe von Erkrankungen gesammelt. Dabei beschreibt der Begriff AE ein Spektrum immunvermittelter neuropsychiatrischer Erkrankungen, bei denen sich häufig Auto-Ak gegen Oberflächenproteine, synaptische Proteine oder intrazelluläre Proteine nachweisen lassen (Leypoldt, Armangue et al. 2015, Graus, Titulaer et al. 2016). Die häufigste Form von AE stellt die Anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR) Enzephalitis dar (Dalmau, Tuzun et al. 2007). Diese betrifft häufig junge Frauen, ist mit ovariellen Teratomen assoziiert und geht mit psychiatrischen Auffälligkeiten, Bewegungsstörungen, Bewusstseinsstörungen, vegetativer Dysregulation und epileptischen Anfällen einher (Dalmau, Gleichman et al. 2008, Titulaer, McCracken et al. 2013). Weitere relativ häufige Formen von AE sind die mit Ak gegen Leucin-rich-glioma-inactivated-1 (LGI1) sowie gegen Contactin-associated-protein-like-2 (CASPR2). Hierbei betrifft die LGI1-AE vor allem ältere Menschen oder Menschen mittleren Alters und verursacht Kurzzeitgedächtnisstörungen, Verwirrtheit und epileptische Anfälle (Irani, Alexander et al. 2010, Lai, Huijbers et al. 2010). Teilweise gehen dem „Vollbild“ der Erkrankung charakteristische fazio-brachiale dystone oder tonische Anfälle voran (Irani, Michell et al. 2011). Von der CASPR2-AE sind vor allem ältere Männer betroffen. Die Erkrankung zeigt sich als Enzephalitis mit Neuromyotonie, neuropathischem Schmerz, Ataxie,

Myoklonus, autonomer Dysfunktion oder eine Kombination dieser Symptome (Lancaster, Martinez-Hernandez et al. 2011, Irani, Pettingill et al. 2012). Neben diesen häufigeren Entitäten wurden in den letzten Jahren über 25 weitere Auto-Ak beschrieben, die mit neurologischen Erkrankungen assoziiert sind. Hierbei konnte für einige Ak ein direkt pathogener Effekt nachgewiesen werden (zusammengefasst bei (Pruss 2021)), wohingegen die Pathogenität anderer Ak noch nicht abschließend geklärt ist. Zu letzterer Gruppe gehören Ak gegen das intrazelluläre Protein Glutamatdecarboxylase (GAD), die bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen nachweisbar sind.

A3.1.2 GAD-Antikörper-assoziierte neurologische Erkrankungen

Das Enzym Glutamatdecarboxylase (GAD) katalysiert den geschwindigkeitslimitierenden Schritt bei der Herstellung des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) (Erlander and Tobin 1991). GAD wird im Zytoplasma von Neuronen (Solimena, Folli et al. 1990) und β -Zellen des endokrinen Pankreas (Vincent, Hokfelt et al. 1983) exprimiert. Bei verschiedenen neurologischen Symptombildern wie dem *Stiff Person* Syndrom, der cerebellären Ataxie oder der limbischen Enzephalitis werden Ak gegen GAD detektiert (Solimena, Folli et al. 1990, Giometto, Miotto et al. 1996, Honnorat, Saiz et al. 2001, Malter, Helmstaedter et al. 2010). Zudem werden diese Ak auch, in niedrigeren Spiegeln, beim Typ 1 Diabetes gefunden (Baekkeskov, Landin et al. 1987).

A3.1.3 Therapeutische Strategien bei Autoimmunenzephalitis

Die frühzeitige Diagnose und der rasche Behandlungsbeginn trägt wesentlich zu einer Prognoseverbesserung bei Patienten mit AE bei, insbesondere um anhaltende Gedächtnisstörungen zu verhindern (Finke, JAMA Neurol 2017). Zur Behandlung von Patienten mit AE wird typischerweise eine schrittweise Eskalationstherapie beginnend mit einer Erstlinientherapie, die Glukokortikosteroide, Plasmaaustauschverfahren oder intravenöse Immunglobuline umfasst, angewandt (Titulaer, McCracken et al. 2013). Daran anschließend werden Zweitlinientherapien, die Cyclophosphamid, steroideinsparende Medikamente wie Azathioprin, Myophenolat-Mofetil oder Methotrexat oder den monoklonalen, gegen CD20-

gerichteten Ak Rituximab umfassen, eingesetzt (Titulaer, McCracken et al. 2013, Lee, Lee et al. 2016). Daneben existieren neue und innovative Ansätze zur Behandlung von Patienten mit AE, die unter anderem auch gegen Plasmazellen gerichtet sind (zusammengefasst bei (Pruss 2021).

A3.2 ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER HABILITATIONSRELEVANTEN ARBEITEN

A3.2.1 Periphere Immunantwort bei GAD-Antikörper-assoziierten neurologischen Erkrankungen

Auch wenn die Immunpathogenese der GAD-Ak-assoziierten Erkrankungen noch nicht umfassend verstanden ist, sprechen die folgenden Befunde dafür, dass der B Zell vermittelten Immunantwort gegen GAD eine Schlüsselrolle zukommt: Bei Patienten mit GAD-Ak-assoziierten Erkrankungen beobachtet man eine ausgeprägte intrathekale GAD-Ak-Produktion, was auf eine klonale B-Zell-Aktivierung im ZNS hinweist (Dalakas, Li et al. 2001). Die Patienten sprechen oftmals sehr gut auf Plasmapheresebehandlungen an. Das Serum von Patienten mit GAD-Ak kann die GAD-Enzym-Aktivität reduzieren (Raju, Foote et al. 2005). Aus Patienten aufgereinigte Immunglobuline können in vivo Krankheitsaktivität auslösen (Manto, Laute et al. 2007, Manto, Hampe et al. 2011, Hampe, Petrosini et al. 2013, Hansen, Grunewald et al. 2013). Durch Immunisierung von Mäusen mit GAD-Protein lassen sich GAD-Ak und ein Untergang GABA-erger Neurone induzieren (Chang, Alexopoulos et al. 2013). Auf der anderen Seite zeigt sich neuropathologisch im Gehirn der Patienten auch eine dominante T-Zell-Infiltration (Bien, Vincent et al. 2012). Die Erkrankung ist demnach sehr wahrscheinlich immunvermittelt, jedoch ist bisher nicht klar, welche Komponenten des Immunsystems maßgeblich beteiligt sind und wie die GAD-Ak genau zur Entstehung der ZNS-Entzündung beitragen. Ziel unserer Untersuchungen war es daher GAD-Ak produzierende Zellen zu identifizieren und die produzierten GAD-Ak genauer zu charakterisieren. Nach Stimulation von B-Gedächtniszellen im peripheren Blut zu Plasmazellen (Pinna, Corti et al. 2009) zeigt sich, dass im Blut von Patienten mit GAD-Ak-assoziierten Erkrankungen B-Gedächtniszellen vorliegen, die zu GAD-Ak produzierenden Plasmazellen differenziert werden können, wohingegen bei gesunden Kontrollen keine solchen Zellen vorhanden sind (**Thaler**, Thaller et al. 2019) (siehe Abbildung 5, oberer Teil).

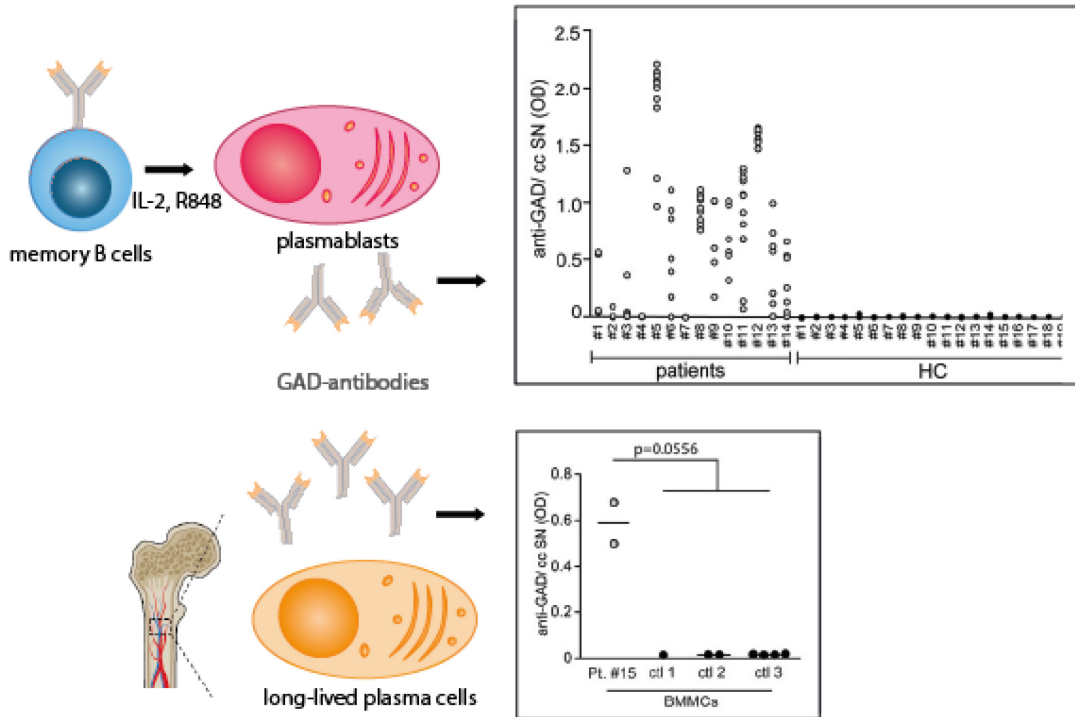


Abbildung 5: GAD-spezifische B Zellen im peripheren Blut und Knochenmark

Oberer Teil: Periphere mononukleäre Blutzellen von Patienten mit GAD-Ak-assozierten neurologischen Erkrankung sowie gesunde Kontrollen (HC) wurden über 11 Tage mit dem TLR7/8 Agonisten Resiquimod und Interleukin-2 stimuliert, dann wurde die GAD-Ak-Produktion der einzelnen *wells* mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt stellt ein stimuliertes *well* dar. cc SN: Zellkulturüberstand, OD: optische Dichte.

Unterer Teil: Mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark (BMMCs) wurden aus einer mit Rituximab-behandelten Patientin mit GAD-Ak-assoziierter limbischer Enzephalitis isoliert. Die Knochenmarkszellen wurden parallel zu Knochenmarkszellen von Kontrollen für 5 Tage kultiviert und dann die Produktion von GAD-Ak bestimmt (modifiziert nach (Thaler, Thaller et al. 2019)).

Mittels Verdünnungsexperimente lässt sich zudem zeigen, dass GAD-spezifische B Zellen in ähnlicher Häufigkeit wie B Zellen, die spezifisch für Tetanus-Toxoid oder Masern-Antigen sind, vorkommen und somit eine sehr große Abundanz zeigen. Zudem finden sich auch im Knochenmark GAD-Ak produzierende Plasmazellen (siehe Abbildung 5, unterer Teil) (Thaler, Thaller et al. 2019). Die Tatsache, dass Plasmazellen im Knochenmark eine weitere Quelle GAD-Ak produzierender Zellen darstellen, hat therapeutische Konsequenzen, da Plasmazellen von den bisher bei GAD-Ak-assozierten Erkrankungen eingesetzten Immuntherapien nicht erfasst werden.

A3.2.2 Genetik bei GAD-Antikörper-assoziierten neurologischen Erkrankungen

Da sich bei Patienten mit GAD-Ak assoziierten neurologischen Erkrankungen sehr häufig weitere Autoimmunerkrankungen wie Typ 1 Diabetes, Hashimoto-Thyreoiditis o.a. zeigen und einige familiäre Fälle beschrieben sind (Burns, Jones et al. 2003, Rizzi, Knoth et al. 2010, Kuchling, Shababi-Klein et al. 2014) sowie das Auftreten eines seltenen Haplotyps (DRB1*15:01.01~DQA1*01:02:01~DQB1*05:02:01) in einer Multiplex-Familie beschrieben wurde (Belbezier, Joubert et al. 2018), vermuteten wir eine genetische Grundlage für die Entstehung dieser Krankheitsbilder. In einer explorativen Studie mit 19 Patienten untersuchten wir 33 Gene, die wichtige immunologische Drehpunkte und Regulatoren darstellen mittels *Next Generation Sequencing*. Hier konnten wir Varianten in interessanten Kandidatengen (u.a. *Caspase 10*, *Protein tyrosin phosphatase, non-receptor type 22*) detektieren, die die Rolle einer genetischen Grundlage weiter stützen (Thaler, Bangol et al. 2020). Eine Bestätigung unserer Ergebnisse sowie weiterführende Analysen im Rahmen einer genomweiten Studie laufen derzeit über das *German Network for Research on Autoimmune Encephalitis* (GENERATE).

A3.2.3 Rituximab als therapeutische Option bei Autoimmunenzephalitis

Rituximab ist ein B-Zell-depletierender monoklonaler Ak, der gegen CD20 gerichtet ist und bei vielen neuroimmunologischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose (Hauser, Waubant et al. 2008) der Neuromyelitis-optica-Spektrum Erkrankungen (Trebst, Jarius et al. 2014) Effektivität zeigt. Die Effektivität von Rituximab wurde bei verschiedenen Unterformen von AE gezeigt (Titulaer, McCracken et al. 2013, Lee, Lee et al. 2016, Nepal, Shing et al. 2020). Hingegen, zeigte eine kleine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit *Stiff person* Syndrom keine Effektivität von Rituximab (Dalakas, Rakocevic et al. 2017). Zudem fehlten bisher Daten, die den Einsatz und die Effektivität von Rituximab in einem *real-world-Setting* darstellen. In einer multizentrischen Studie im Rahmen des GENERATE Netzwerks untersuchten wir daher den Einsatz von Rituximab deutschlandweit bei Patienten mit AE und verglichen den klinischen Verlauf von mit Rituximab-behandelten Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Dabei konzentrierten wir uns auf die häufigsten Unterformen von AE, nämlich Patienten mit NMDAR-

AE, LGI1-AE, CASPR2-AE sowie GAD65-Ak-assoziierten neurologischen Erkrankungen (siehe Abbildung 6).

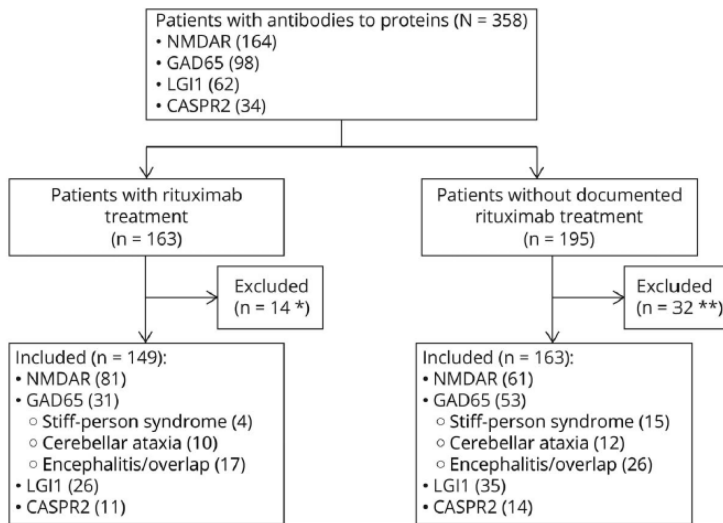


Abbildung 6: Übersicht der Studienkohorte

Dargestellt sind die in die Studie eingeschlossenen Patienten, die in eine Gruppe von Patienten mit Rituximabbehandlung und ohne Rituximabbehandlung eingeteilt und dann weiter entsprechend dem Vorliegen von Auto-Ak in verschiedene AE-Subtypen unterteilt wurden. * Patienten wurden ausgeschlossen aufgrund unzureichenden Daten zur Rituximabtherapie (n=2), bei zusätzlicher Diagnose einer Multiplen Sklerose (n=2), zurückgezogener Einverständniserklärung für die GENERATE Datenbank (n=1) oder bei nicht erfüllten Ak-Einschlusskriterien (n=9). ** Patienten wurden ausgeschlossen aufgrund unzureichender Daten zur immunsuppressiven Therapie (n=1) oder bei nicht erfüllten Ak-Einschlusskriterien (n=31). CASPR2 = Contactin-associated-protein-like-2; GAD65 = Glutamic acid decarboxylase 65; LGI1 = Leucin-rich-glioma-inactivated-1; NMDAR = N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor (aus (Thaler, Zimmermann et al. 2021)).

Dabei zeigte sich, dass 46% der Patienten (163/358) mit Rituximab behandelt wurden, wobei der Anteil bei den Patienten mit NMDAR-AE mit 57% am höchsten und denen mit GAD65-Ak assoziierten neurologischen Erkrankungen mit 37% am niedrigsten lag. Eine Behandlung mit Rituximab wurde bei Patienten mit NMDAR-AE und LGI1-AE signifikant früher begonnen als bei Patienten mit CASPR2-AE oder GAD65-Ak assoziierten neurologischen Erkrankungen (siehe Abbildung 7A,B). Die Anzahl der Rituximabinfusionen sowie die Gesamtdosis von Rituximab unterschied sich nicht zwischen den einzelnen Formen von AE (siehe Abbildung 7C,D). Jedoch erhielten Patienten mit GAD65-Ak assoziierten neurologischen Erkrankungen Rituximab am längsten (siehe Abbildung 7E), wohingegen bei Patienten mit NMDAR-AE am häufigsten nur

eine Induktionstherapie von < 6 Monaten durchgeführt wurde (siehe Abbildung 7F) (Thaler, Zimmermann et al. 2021).

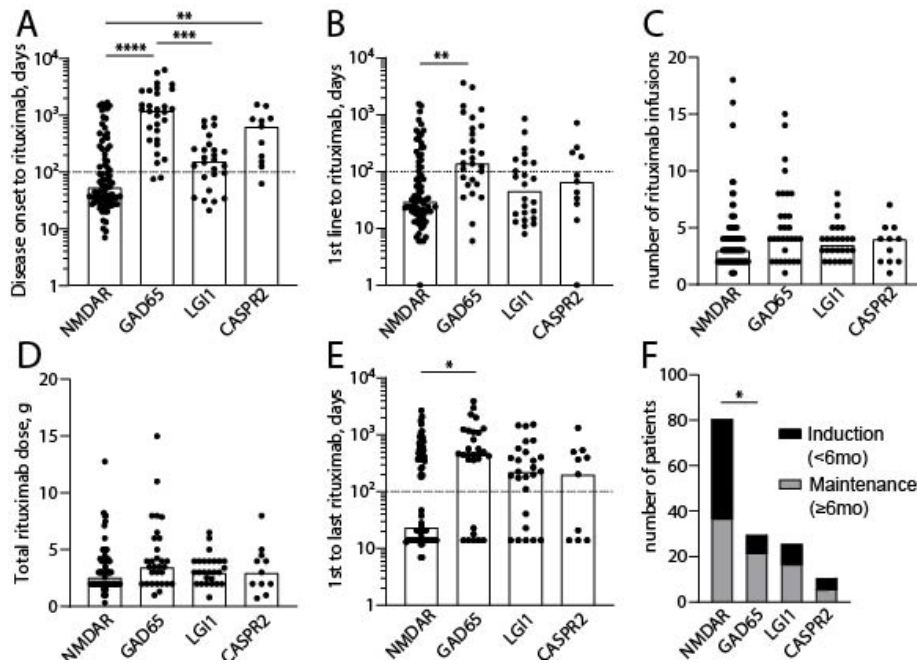


Abbildung 7: Rituximabbehandlung bei Patienten mit Autoimmunenenzephalitis

Dargestellt ist die Dauer bis zum Beginn der Rituximabtherapie nach Krankheitsmanifestation in Tagen (A), die Dauer bis zum Beginn der Rituximabtherapie nach Beginn der Erstlinientherapie in Tagen (B), die Anzahl der verabreichten Rituximabinfusionen (C), die Gesamtdosis von Rituximab in Gramm (g) (D), die Dauer der Rituximabtherapie berechnet als Dauer zwischen erster Infusion und letzter Infusion in Tagen (E) sowie die Anzahl an Patienten bei den eine Induktionstherapie (Dauer der Rituximabtherapie <6 Monate) oder eine Erhaltungstherapie (Dauer der Rituximabtherapie ≥ 6 Monate) durchgeföhrt wurde (F). CASPR2 = Contactin-associated-protein-like-2; GAD65 = Glutamic acid decarboxylase 65; LGI1 = Leucin-rich-glioma-inactivated-1; NMDAR = N-methyl-D-aspartate-Rezeptor (aus (Thaler, Zimmermann et al. 2021)).

Es ergaben sich Hinweise für eine Verbesserung des Langzeitverlaufs unter Rituximabbehandlung: Patienten mit NMDAR-AE erreichten unter Rituximabbehandlung häufiger ein unabhängiges Leben mit einem modified Rankin Scale (mRS) ≤ 2 , obwohl sie initial schwerer betroffen waren; Patienten mit CASPR2-AE zeigten im Langzeitverlauf unter Rituximabbehandlung eine Besserung des mRS, wohingegen sich Patienten ohne Rituximabbehandlung nicht verbesserten; bei Patienten mit NMDAR-AE und LGI-AE zeigte sich unter Rituximabbehandlung eine Reduktion der Rückfälle. Patienten mit GAD65-Ak-assoziierten neurologischen Erkrankungen zeigten jedoch keine signifikante Besserung des Verlaufs unter

Rituximabtherapie. Mit diesen Daten konnten wir zum einen den Einsatz von Rituximab in einem *real-world-setting* in Deutschland darstellen, zum anderen ergaben sich Hinweise, dass eine frühzeitige und kurzfristige Behandlung mit Rituximab bei Patienten mit NMDAR-, LGI1-, und CASPR2-AE eine effektive und sichere Behandlungsoption darstellt (Thaler, Zimmermann et al. 2021).

A.3.2.4 Ausblick: GAD-Antikörper-assoziierte neurologische Erkrankungen

In unseren bisherigen Untersuchungen konnten wir Erkenntnisse über die gegen GAD gerichtete B-Zell-Antwort im peripheren Kompartiment und damit Hinweise auf eine Dysregulation des peripheren B-Zell-Kompartiments bei Patienten mit GAD-Ak-assoziierten neurologischen Erkrankungen gewinnen. Basierend auf diesen Untersuchungen sollen in weiterführenden Analysen GAD-spezifische Zellen im zentralen Nervensystem untersucht werden. Damit wollen wir herausfinden wo und wie autoreaktive B Zellen bei dieser Erkrankung entstehen. Insbesondere sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1) Lassen sich im Nervenwasser GAD-spezifische B-Zellen nachweisen oder stammen die im Nervenwasser nachweisbaren GAD-Ak aus der Peripherie?
- 2) Sind im Nervenwasser nachweisbare GAD-Ak polyreaktiv und zeigen sie somatische Hypermutationen als Ausdruck dafür, dass Keimzentrumsreaktionen wichtig für die Entstehung autoreaktiver B Zellen sind?

Weiterhin soll untersucht werden wie neuroinflammatorische und neurodegenerative Prozesse bei GAD-Ak-assoziierten neurologischen Erkrankungen zusammenspielen. Bei vielen Patienten entwickelt sich im Laufe der Erkrankung eine cerebelläre Atrophie bzw. Hippokampusatrophie als Ausdruck von Neurodegeneration. Wir wollen daher untersuchen, ob sich kernspintomografische oder serologische Surrogatmarker für diese Neurodegeneration finden lassen und wie neurodegenerative Prozesse bei diesen Patienten mechanistisch zu erklären sind, um damit mögliche therapeutische Ansätze zu finden.

A4 ZUSAMMENFASSUNG

B Zellen und Auto-Ak spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Autoimmunerkrankungen.

Wir konnten grundlegende Regulationsmechanismen des BAFF/APRIL-Systems, das entscheidend an der Aufrechterhaltung der B-Zell-Homöostase beteiligt ist, aufdecken. So konnten wir erstmals zeigen, dass die beiden Rezeptoren TACI und BCMA nicht nur in membrangebundener Form, sondern auch als lösliche Proteine vorliegen. Wir konnten weiterhin die Mechanismen der Generierung dieser löslichen Proteine sowie die Funktion der abgeschnittenen Rezeptorfragmente aufdecken. Zudem gelang es uns die Rolle der löslichen Rezeptoren als Biomarker einzuordnen. Unsere Ergebnisse stellen wichtige Bausteine zum Verständnis des BAFF/APRIL-Systems dar, die bei der therapeutischen Beeinflussung dieses Systems Beachtung finden sollten (Teil A2).

Weiterhin konnten wir grundlegende Kenntnisse zur Immunpathogenese von GAD-Ak-assoziierten neurologischen Erkrankungen gewinnen und zeigen, dass sich diese Patienten durch eine Dysregulation der peripheren B-Zell-Antwort auszeichnen. Die Ergebnisse dienen als Grundlage für weiterführende Untersuchungen, im Rahmen derer wir verstehen wollen an welcher Stelle und durch welche Mechanismen bedingt diese Dysregulation zustande kommt. Im Rahmen einer multizentrischen Studie mit Patienten mit AE konnten wir zudem Erkenntnisse über den deutschlandweiten Gebrauch und Therapieeffekte des B-Zell-depletierenden Ak Rituximab gewinnen, die unmittelbaren Einfluss auf die klinische Praxis haben (Teil A3).

A5 LITERATUR

Baekkeskov, S., M. Landin, J. K. Kristensen, S. Srikanta, G. J. Bruining, T. Mandrup-Poulsen, C. de Beaufort, J. S. Soeldner, G. Eisenbarth, F. Lindgren and et al. (1987). "Antibodies to a 64,000 Mr human islet cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes." J Clin Invest **79**(3): 926-934.

Belbezier, A., B. Joubert, G. Montero-Martin, M. Fernandez-Vina, N. Fabien, V. Rogemond, E. Mignot and J. Honnorat (2018). "Multiplex family with GAD65-Abs neurologic syndromes." Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm **5**(1): e416.

Bien, C. G., A. Vincent, M. H. Barnett, A. J. Becker, I. Blumcke, F. Graus, K. A. Jellinger, D. E. Reuss, T. Ribalta, J. Schlegel, I. Sutton, H. Lassmann and J. Bauer (2012). "Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis." Brain **135**(Pt 5): 1622-1638.

- Burns, T. M., H. R. Jones, L. H. Phillips, 2nd, T. L. Bugawan, H. A. Erlich and V. A. Lennon (2003). "Clinically disparate stiff-person syndrome with GAD65 autoantibody in a father and daughter." Neurology **61**(9): 1291-1293.
- Chang, T., H. Alexopoulos, P. Pettingill, M. McMenamin, R. Deacon, F. Erdelyi, G. Szabo, C. J. Buckley and A. Vincent (2013). "Immunization against GAD induces antibody binding to GAD-independent antigens and brainstem GABAergic neuronal loss." PLoS One **8**(9): e72921.
- Cohen, A. D., A. L. Garfall, E. A. Stadtmauer, J. J. Melenhorst, S. F. Lacey, E. Lancaster, D. T. Vogl, B. M. Weiss, K. Dengel, A. Nelson, G. Plesa, F. Chen, M. M. Davis, W. T. Hwang, R. M. Young, J. L. Brogdon, R. Isaacs, I. Pruteanu-Malinici, D. L. Siegel, B. L. Levine, C. H. June and M. C. Milone (2019). "B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma." J Clin Invest **129**(6): 2210-2221.
- Dalakas, M. C., M. Li, M. Fujii and D. M. Jacobowitz (2001). "Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies." Neurology **57**(5): 780-784.
- Dalakas, M. C., G. Rakocevic, J. M. Dambrosia, H. Alexopoulos and B. McElroy (2017). "A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome." Ann Neurol **82**(2): 271-277.
- Dalmau, J., A. J. Gleichman, E. G. Hughes, J. E. Rossi, X. Peng, M. Lai, S. K. Dessain, M. R. Rosenfeld, R. Balice-Gordon and D. R. Lynch (2008). "Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies." Lancet Neurol **7**(12): 1091-1098.
- Dalmau, J., E. Tuzun, H. Y. Wu, J. Masjuan, J. E. Rossi, A. Voloschin, J. M. Baehring, H. Shimazaki, R. Koide, D. King, W. Mason, L. H. Sansing, M. A. Dichter, M. R. Rosenfeld and D. R. Lynch (2007). "Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma." Ann Neurol **61**(1): 25-36.
- Erlander, M. G. and A. J. Tobin (1991). "The structural and functional heterogeneity of glutamic acid decarboxylase: a review." Neurochem Res **16**(3): 215-226.
- Garcia-Carmona, Y., M. Cols, A. T. Ting, L. Radigan, F. J. Yuk, L. Zhang, A. Cerutti and C. Cunningham-Rundles (2015). "Differential induction of plasma cells by isoforms of human TACI." Blood **125**(11): 1749-1758.
- Giometto, B., D. Miotto, F. Faresin, V. Argentiero, T. Scaravilli and B. Tavalato (1996). "Anti-gabaergic neuron autoantibodies in a patient with stiff-man syndrome and ataxia." J Neurol Sci **143**(1-2): 57-59.
- Graus, F., M. J. Titulaer, R. Balu, S. Benseler, C. G. Bien, T. Cellucci, I. Cortese, R. C. Dale, J. M. Gelfand, M. Geschwind, C. A. Glaser, J. Honnorat, R. Hoftberger, T. Iizuka, S. R. Irani, E. Lancaster, F. Leypoldt, H. Pruss, A. Rae-Grant, M. Reindl, M. R. Rosenfeld, K. Rostasy, A. Saiz, A. Venkatesan, A. Vincent, K. P. Wandinger, P. Waters and J. Dalmau (2016). "A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis." Lancet Neurol **15**(4): 391-404.
- Hampe, C. S., L. Petrosini, P. De Bartolo, P. Caporali, D. Cutuli, D. Laricchiuta, F. Foti, J. R. Radtke, V. Vidova, J. Honnorat and M. Manto (2013). "Monoclonal antibodies to 65kDa glutamate decarboxylase induce epitope specific effects on motor and cognitive functions in rats." Orphanet J Rare Dis **8**: 82.

Hansen, N., B. Grunewald, A. Weishaupt, M. N. Colaco, K. V. Toyka, C. Sommer and C. Geis (2013). "Human Stiff person syndrome IgG-containing high-titer anti-GAD65 autoantibodies induce motor dysfunction in rats." Exp Neurol **239**: 202-209.

Hauser, S. L., E. Waubant, D. L. Arnold, T. Vollmer, J. Antel, R. J. Fox, A. Bar-Or, M. Panzara, N. Sarkar, S. Agarwal, A. Langer-Gould, C. H. Smith and H. T. Group (2008). "B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis." N Engl J Med **358**(7): 676-688.

Hoffmann, F. and E. Meinl (2014). "B cells in multiple sclerosis: good or bad guys?: An article for 28 May 2014 - World MS Day 2014." Eur J Immunol **44**(5): 1247-1250.

Hoffmann, F. S., P. H. Kuhn, S. A. Laurent, S. M. Hauck, K. Berer, S. A. Wendlinger, M. Krumbholz, M. Khademi, T. Olsson, M. Dreyling, H. W. Pfister, T. Alexander, F. Hiepe, T. Kumpfel, H. C. Crawford, H. Wekerle, R. Hohlfeld, S. F. Lichtenthaler and E. Meinl (2015). "The immunoregulator soluble TACI is released by ADAM10 and reflects B cell activation in autoimmunity." J Immunol **194**(2): 542-552.

Hoffmann, F. S., A. Schmidt, M. Dittmann Chevillotte, C. Wisskirchen, J. Hellmuth, S. Willms, R. H. Gilmore, J. Glas, M. Folwaczny, T. Muller, T. Berg, U. Spengler, K. Fitzmaurice, D. Kelleher, N. Reisch, C. M. Rice, S. Endres and S. Rothenfusser (2015). "Polymorphisms in melanoma differentiation-associated gene 5 link protein function to clearance of hepatitis C virus." Hepatology **61**(2): 460-470.

Honorat, J., A. Saiz, B. Giometto, A. Vincent, L. Brieva, C. de Andres, J. Maestre, N. Fabien, A. Vighetto, R. Casamitjana, C. Thivolet, B. Tavalato, J. Antoine, P. Trouillas and F. Graus (2001). "Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients." Arch Neurol **58**(2): 225-230.

Hymowitz, S. G., D. R. Patel, H. J. Wallweber, S. Runyon, M. Yan, J. Yin, S. K. Shriver, N. C. Gordon, B. Pan, N. J. Skelton, R. F. Kelley and M. A. Starovasnik (2005). "Structures of APRIL-receptor complexes: like BCMA, TACI employs only a single cysteine-rich domain for high affinity ligand binding." J Biol Chem **280**(8): 7218-7227.

Irani, S. R., S. Alexander, P. Waters, K. A. Kleopa, P. Pettingill, L. Zuliani, E. Peles, C. Buckley, B. Lang and A. Vincent (2010). "Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia." Brain **133**(9): 2734-2748.

Irani, S. R., A. W. Michell, B. Lang, P. Pettingill, P. Waters, M. R. Johnson, J. M. Schott, R. J. Armstrong, S. Z. A, A. Bleasel, E. R. Somerville, S. M. Smith and A. Vincent (2011). "Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis." Ann Neurol **69**(5): 892-900.

Irani, S. R., P. Pettingill, K. A. Kleopa, N. Schiza, P. Waters, C. Mazia, L. Zuliani, O. Watanabe, B. Lang, C. Buckley and A. Vincent (2012). "Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases." Ann Neurol **72**(2): 241-255.

Janeway, C. A., Jr. and R. Medzhitov (2002). "Innate immune recognition." Annu Rev Immunol **20**: 197-216.

Kappos, L., H. P. Hartung, M. S. Freedman, A. Boyko, E. W. Radu, D. D. Mikol, M. Lamarine, Y. Hyvert, U. Freudensprung, T. Plitz, J. van Beek and A. S. Group (2014). "Atacept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial." Lancet Neurol **13**(4): 353-363.

- Krumbholz, M., T. Derfuss, R. Hohlfeld and E. Meinl (2012). "B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy." Nat Rev Neurol **8**(11): 613-623.
- Kuchling, J., J. Shababi-Klein, A. Numann, L. M. Gerischer, L. Harms and H. Pruss (2014). "GAD Antibody-Associated Late-Onset Cerebellar Ataxia in Two Female Siblings." Case Rep Neurol **6**(3): 264-270.
- Laabi, Y., M. P. Gras, F. Carbonnel, J. C. Brouet, R. Berger, C. J. Larsen and A. Tsapis (1992). "A new gene, BCM, on chromosome 16 is fused to the interleukin 2 gene by a t(4;16)(q26;p13) translocation in a malignant T cell lymphoma." EMBO J **11**(11): 3897-3904.
- Lai, M., M. G. Huijbers, E. Lancaster, F. Graus, L. Bataller, R. Balice-Gordon, J. K. Cowell and J. Dalmau (2010). "Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series." Lancet Neurol **9**(8): 776-785.
- Lancaster, E., E. Martinez-Hernandez and J. Dalmau (2011). "Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins." Neurology **77**(2): 179-189.
- Laurent, S. A., F. S. Hoffmann, P. H. Kuhn, Q. Cheng, Y. Chu, M. Schmidt-Supprian, S. M. Hauck, E. Schuh, M. Krumbholz, H. Rubsamen, J. Wanggren, M. Khademi, T. Olsson, T. Alexander, F. Hiepe, H. W. Pfister, F. Weber, D. Jenne, H. Wekerle, R. Hohlfeld, S. F. Lichtenthaler and E. Meinl (2015). "gamma-Secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells." Nat Commun **6**: 7333.
- LeBien, T. W. and T. F. Tedder (2008). "B lymphocytes: how they develop and function." Blood **112**(5): 1570-1580.
- Lee, L., B. Draper, N. Chaplin, B. Philip, M. Chin, D. Galas-Filipowicz, S. Onuoha, S. Thomas, V. Baldan, R. Bughda, P. Maciocia, E. Kokalaki, M. P. Neves, D. Patel, M. Rodriguez-Justo, J. Francis, K. Yong and M. Pule (2018). "An APRIL-based chimeric antigen receptor for dual targeting of BCMA and TACI in multiple myeloma." Blood **131**(7): 746-758.
- Lee, W. J., S. T. Lee, J. I. Byun, J. S. Sunwoo, T. J. Kim, J. A. Lim, J. Moon, H. S. Lee, Y. W. Shin, K. J. Lee, S. Kim, K. H. Jung, K. Y. Jung, K. Chu and S. K. Lee (2016). "Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort." Neurology **86**(18): 1683-1691.
- Leypoldt, F., T. Armangue and J. Dalmau (2015). "Autoimmune encephalopathies." Ann N Y Acad Sci **1338**: 94-114.
- Mackay, F. and P. Schneider (2009). "Cracking the BAFF code." Nat Rev Immunol **9**(7): 491-502.
- Malter, M. P., C. Helmstaedter, H. Urbach, A. Vincent and C. G. Bien (2010). "Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis." Ann Neurol **67**(4): 470-478.
- Manto, M. U., C. S. Hampe, V. Rogemond and J. Honnorat (2011). "Respective implications of glutamate decarboxylase antibodies in stiff person syndrome and cerebellar ataxia." Orphanet J Rare Dis **6**: 3.
- Manto, M. U., M. A. Laute, M. Aguera, V. Rogemond, M. Pandolfo and J. Honnorat (2007). "Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases." Ann Neurol **61**(6): 544-551.

Meinl, E., F. S. Thaler and S. F. Lichtenthaler (2018). "Shedding of BAFF/APRIL Receptors Controls B Cells." Trends Immunol **39**(9): 673-676.

Mizutani, H., S. Nakane, T. Ikeda, H. Nakamura, K. Takamatsu, K. Makino, N. Tawara, A. Mukaino, M. Watari, H. Matsui, A. Mukasa and Y. Ando (2018). "CSF TACI and BAFF levels in patients with primary CNS lymphoma as novel diagnostic biomarkers." Ann Clin Transl Neurol **5**(12): 1611-1616.

Nepal, G., Y. K. Shing, J. K. Yadav, J. H. Rehrig, R. Ojha, D. Y. Huang and B. P. Gajurel (2020). "Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis." Acta Neurol Scand **142**(5): 449-459.

Pinna, D., D. Corti, D. Jarrossay, F. Sallusto and A. Lanzavecchia (2009). "Clonal dissection of the human memory B-cell repertoire following infection and vaccination." Eur J Immunol **39**(5): 1260-1270.

Pont, M. J., T. Hill, G. O. Cole, J. J. Abbott, J. Kelliher, A. I. Salter, M. Hudecek, M. L. Comstock, A. Rajan, B. K. R. Patel, J. M. Voutsinas, Q. Wu, L. Liu, A. J. Cowan, B. L. Wood, D. J. Green and S. R. Riddell (2019). "gamma-Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma." Blood **134**(19): 1585-1597.

Pruss, H. (2021). "Autoantibodies in neurological disease." Nat Rev Immunol.

Raje, N., J. Berdeja, Y. Lin, D. Siegel, S. Jagannath, D. Madduri, M. Liedtke, J. Rosenblatt, M. V. Maus, A. Turka, L. P. Lam, R. A. Morgan, K. Friedman, M. Massaro, J. Wang, G. Russotti, Z. Yang, T. Campbell, K. Hege, F. Petrocca, M. T. Quigley, N. Munshi and J. N. Kochenderfer (2019). "Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma." N Engl J Med **380**(18): 1726-1737.

Raju, R., J. Foote, J. P. Banga, T. R. Hall, C. J. Padoa, M. C. Dalakas, E. Ortqvist and C. S. Hampe (2005). "Analysis of GAD65 autoantibodies in Stiff-Person syndrome patients." J Immunol **175**(11): 7755-7762.

Rizzi, M., R. Knoth, C. S. Hampe, P. Lorenz, M. L. Gougeon, B. Lemercier, N. Venhoff, F. Ferrera, U. Salzer, H. J. Thiesen, H. H. Peter, U. A. Walker and H. Eibel (2010). "Long-lived plasma cells and memory B cells produce pathogenic anti-GAD65 autoantibodies in Stiff Person Syndrome." PLoS One **5**(5): e10838.

Sergott, R. C., J. L. Bennett, P. Rieckmann, X. Montalban, D. Mikol, U. Freudensprung, T. Plitz, J. van Beek and A. T. Group (2015). "ATON: results from a Phase II randomized trial of the B-cell-targeting agent atacicept in patients with optic neuritis." J Neurol Sci **351**(1-2): 174-178.

Shah, N., A. Chari, E. Scott, K. Mezzi and S. Z. Usmani (2020). "B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches." Leukemia **34**(4): 985-1005.

Smulski, C. R., P. Kury, L. M. Seidel, H. S. Staiger, A. K. Edinger, L. Willen, M. Seidl, H. Hess, U. Salzer, A. G. Rolink, M. Rizzi, P. Schneider and H. Eibel (2017). "BAFF- and TACI-Dependent Processing of BAFFR by ADAM Proteases Regulates the Survival of B Cells." Cell Rep **18**(9): 2189-2202.

Solimena, M., F. Folli, R. Aparisi, G. Pozza and P. De Camilli (1990). "Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome." N Engl J Med **322**(22): 1555-1560.

Stohl, W., J. L. Scholz and M. P. Cancro (2011). "Targeting BLYS in rheumatic disease: the sometimes-bumpy road from bench to bedside." Curr Opin Rheumatol **23**(3): 305-310.

Takeda, K. and S. Akira (2005). "Toll-like receptors in innate immunity." Int Immunol **17**(1): 1-14.

Thaler, F. S., B. Bangol, M. Biljecki, J. Havla, A. M. Schumacher and T. Kumpfel (2020). "Possible link of genetic variants to autoimmunity in GAD-antibody-associated neurological disorders." J Neurol Sci **413**: 116860.

Thaler, F. S., S. A. Laurent, M. Huber, M. Mulazzani, M. Dreyling, U. Kodel, T. Kumpfel, A. Straube, E. Meinel and L. von Baumgarten (2017). "Soluble TACI and soluble BCMA as biomarkers in primary central nervous system lymphoma." Neuro Oncol **19**(12): 1618-1627.

Thaler, F. S., A. L. Thaller, M. Biljecki, E. Schuh, S. Winklmeier, C. F. Mahler, R. Gerhards, S. Volk, F. Schnorfeil, M. Subklewe, R. Hohlfeld, T. Kumpfel and E. Meinel (2019). "Abundant glutamic acid decarboxylase (GAD)-reactive B cells in gad-antibody-associated neurological disorders." Ann Neurol **85**(3): 448-454.

Thaler, F. S., L. Zimmermann, S. Kammermeier, C. Strippel, M. Ringelstein, A. Kraft, K. W. Suhs, J. Wickel, C. Geis, R. Markewitz, C. Urbanek, C. Sommer, K. Doppler, L. Penner, J. Lewerenz, R. Rossling, C. Finke, H. Pruss, N. Melzer, K. P. Wandinger, F. Leypoldt, T. Kumpfel and E. German Network for Research on Autoimmune (2021). "Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry." Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm **8**(6).

Thompson, J. S., S. A. Bixler, F. Qian, K. Vora, M. L. Scott, T. G. Cachero, C. Hession, P. Schneider, I. D. Sizing, C. Mullen, K. Strauch, M. Zafari, C. D. Benjamin, J. Tschopp, J. L. Browning and C. Ambrose (2001). "BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF." Science **293**(5537): 2108-2111.

Titulaer, M. J., L. McCracken, I. Gabilondo, T. Armangue, C. Glaser, T. Iizuka, L. S. Honig, S. M. Benseler, I. Kawachi, E. Martinez-Hernandez, E. Aguilar, N. Gresa-Arribas, N. Ryan-Flourance, A. Torrents, A. Saiz, M. R. Rosenfeld, R. Balice-Gordon, F. Graus and J. Dalmau (2013). "Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study." Lancet Neurol **12**(2): 157-165.

Trebst, C., S. Jarius, A. Berthele, F. Paul, S. Schippling, B. Wildemann, N. Borisow, I. Kleiter, O. Aktas, T. Kumpfel and G. Neuromyelitis Optica Study (2014). "Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)." J Neurol **261**(1): 1-16.

Vincent, S. R., T. Hokfelt, J. Y. Wu, R. P. Elde, L. M. Morgan and J. R. Kimmel (1983). "Immunohistochemical studies of the GABA system in the pancreas." Neuroendocrinology **36**(3): 197-204.

von Bulow, G. U. and R. J. Bram (1997). "NF-AT activation induced by a CAML-interacting member of the tumor necrosis factor receptor superfamily." Science **278**(5335): 138-141.

Yan, M., J. R. Brady, B. Chan, W. P. Lee, B. Hsu, S. Harless, M. Cancro, I. S. Grewal and V. M. Dixit (2001). "Identification of a novel receptor for B lymphocyte stimulator that is mutated in a mouse strain with severe B cell deficiency." Curr Biol **11**(19): 1547-1552.

Yoneyama, M. and T. Fujita (2007). "RIG-I family RNA helicases: cytoplasmic sensor for antiviral innate immunity." Cytokine Growth Factor Rev **18**(5-6): 545-551.

B LEBENSLAUF

Auf den Lebenslauf wurde in der online-Version der Habilitationsschrift verzichtet.

C PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Die im nächsten Abschnitt einzeln abgedruckten Publikationen sind im Publikationsverzeichnis am linken Seitenrand gekennzeichnet.

IF-Gesamt: 189,884

1. **Thaler FS**, Zimmermann L, Kammermeier S, Strippel C, Ringelstein M, Kraft A, Sühs K-W, Wickel J, Geis C, Markewitz R, Urbanek C, Sommer C, Doppler K, Penner L, Lewerenz J, Rößling R, Finke C, Prüss H, Melzer N, Wandinger K-P, Leyboldt F, Kümpfel T.
Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: real-world evidence from the GENERATE registry.
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Oct 1;8(6):e1088. (IF: 8,485) DOI: 10.1212/NXI.0000000000001088
2. Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Lange P, Dürr M, Konen F, Möhn N, Ringelstein M, Menge T, Friese MA, Melzer N, Malter MP, Häusler M, **Thaler FS**, Stangel M, Lewerenz J, Sühs K-W.
Intrathecal antibody production against Epstein-Barr, herpes simplex, and other neurotropic viruses in autoimmune encephalitis.
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Aug 24;8(6):e1062 (IF: 8,485) DOI: 10.1212/NXI.0000000000001062
3. Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, Marti MJ, Titulaer MJ, Crijnen Y, Högl B, Lewerenz J, Erro ME, Garcia-Monco JC, Nigro P, Tambasco N, Patalong-Ogiewa M, Erdler M, Macher S, Berger-Sieczkowski E, Höftberger R, Geis C, Hutterer M, Milán-Tomás A, Martin-Bastida A, Lopez Manzanares L, Quintas S, Höglinger GU, Möhn N, Schoeberl F, **Thaler FS**, Asioli GM, Provini F, Plazzi G, Berganzo K, Blaabjerg M, Brüggemann N, Farias T, Ng CF, Giordana C, Herrero-San Martín A, Huebra L, Kotschet K, Liendl H, Montojo T, Morata C, Perez Perez J, Puertas I, Seifert-Held T, Seitz C, Mistieri Simabukuro M, Tellez N, Villacieros-Álvarez J, Willekens B, Sabater L, Iranzo A, Santamaria Cano J, Dalmau J, Graus F
Frequency and Characterization of Movement Disorders in Anti-IgLON5 Disease.
Neurology. 2021 Aug 11;10.1212. (IF: 9,901) DOI: 10.1212/WNL.00000000000012639

4. Gerhards R, Pfeffer LK, Lorenz J, Starost L, Nowack L, **Thaler FS**, Schlüter M, Rübsamen H, Macrini C, Winklmeier S, Mader S, Bronge M, Grönlund H, Feederle R, Hsia HE, Lichtenthaler SF, Merl-Pham J, Hauck SM, Kuhlmann T, Bauer IJ, Beltran E, Gerdes LA, Mezydło A, Bar-Or A, Banwell B, Khademi M, Olsson T, Hohlfeld R, Lassmann H, Kümpfel T, Kawakami N, Meinl E.
Oligodendrocyte myelin glycoprotein as a novel target for pathogenic autoimmunity in the CNS.
Acta Neuropathol Commun. 2020 Nov 30;8(1):207. (IF: 6,47) DOI: 10.1186/s40478-020-01086-2
5. **Thaler FS**, Bangol B, Biljecki M, Havla J, Schumacher AM, Kümpfel T.
Possible link of genetic variants to autoimmunity in GAD-antibody-associated neurological disorders.
Neurol Sci. 2020 Jun 15;413:116860. (IF: 3,181) DOI: 10.1016/j.jns.2020.116860
6. Winklmeier S, Schlüter M, Spadaro M, **Thaler FS**, Vural A, Gerhards R, Macrini C, Mader S, Kurne A, Inan B, Karabudak R, Özbay FG, Esendagli G, Hohlfeld R, Kümpfel T, Meinl E.
Identification of circulating MOG-specific B cells in patients with MOG antibodies.
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Oct 14;6(6):625. (IF: 8,485) DOI: 10.1212/NXI.0000000000000625
7. **Thaler FS**, Thaller AL, Schuh E, Biljecki M, Winklmeier S, Mahler CF, Gerhards R, Völk S, Schnorfeil F, Subklewe M, Hohlfeld R, Kümpfel T, Meinl E.
Abundant GAD-reactive B cells in GAD-antibody-associated neurological disorders.
Ann Neurol. 2019 Jan 11. Mar;85(3):448-454. (IF: 10,244) DOI: 10.1002/ana.25414
8. **Thaler FS**, Koriath C, Vollmar C, Bardins S, Kremmyda O, Danek A.
Acute frontal eye field infarction: a topodiagnostic challenge.
Neurology, 2018 Dec 28. (IF: 8,320) DOI: 10.1212/WNL.00000000000006813
9. Schubert J, Braemer D, Huttner HB, Gerner ST, Fuhrer H, Melzer N, Dik A, Pruess H, Ly L-T, Fuchs K, Leypoldt F, Nissen G, Schirotzek I, Dohmen C, Bösel J, Lewerenz J, **Thaler F**, Kuempfel T, Kraft A, Juranek A, Ringelstein M, Suehs K-W, Urbanek C, Scherag A, Geis C, Witte OW, Guenther A.
Management and prognostic markers in autoimmune encephalitis patients requiring ICU treatment.

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018 Oct 30;6(1):e514. (IF: 8,485) DOI: 10.1212/NXI.0000000000000514

10. Meinl E, **Thaler FS**, Lichtenthaler SF
Shedding of BAFF/APRIL receptors controls B cells.
Trends Immunol. 2018 Sep;39(9):673-676. (IF: 10,48) DOI: 10.1016/j.it.2018.07.002
11. Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, Macrini C, Höftberger R, Schuh E, **Thaler FS**, Gerdes L-A, Laurent SA, Gerhards R, Brändle S, Dornmair K, Breithaupt C, Krumbholz M, Moser M, Kirshnamoorthy G, Kamp F, Jenne D, Hohlfeld R, Kümpfel T, Lassmann H, Kawakami N, Meinl E.
Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein.
Ann Neurol. 2018 Aug;84(2):315-328. (IF: 10,244) DOI: 10.1002/ana.25291
12. **Thaler FS**, Catak C, Einhäupl M, Müller S, Seelos K, Wollenweber FA, Kümpfel T.
Cerebral small vessel disease caused by a novel heterozygous mutation in HTRA1.
J Neurol Sci. 2018 May 15;388:19-21. (IF: 2,448) DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.043
13. Mueller SH, Färber A, Prüss H, Melzer N, Golombeck KS, Kümpfel T, **Thaler F**, Elisak M, Lewerenz J, Kaufmann M, Sühs KW, Ringelstein M, Kellinghaus C, Bien CG, Kraft A, Zettl UK, Ehrlich S, Handreka R, Rostásy K, Then Bergh F, Faiss JH, Lieb W, Franke A, Kuhlenbäumer G, Wandinger KP, Leyboldt F; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE).
Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis.
Ann Neurol. 2018 Apr;83(4):863-869. (IF: 10,244) DOI: 10.1002/ana.25216
14. **Thaler FS**, Laurent SA, Huber M, Mulazzani M, Dreyling M, Ködel U, Kümpfel T, Straube A, Meinl E, von Baumgarten L.
Soluble TACI and soluble BCMA as biomarkers in primary central nervous system lymphoma.
Neuro Oncol. 2017 Nov 29;19(12):1618-1627. (IF: 9,384) DOI: 10.1093/neuonc/nox097
15. Schuh E, Musumeci A, **Thaler FS**, Laurent SA, Ellwart JW, Bradl M, Hohlfeld R, Krug A, Meinl E.
Human plasmacytoid dendritic cells display and shed B cell maturation antigen upon TLR-engagement.

J Immunol. 2017 Apr 15;198(8):3081-3088. (IF: 4,539) DOI: 10.4049/jimmunol.1601746

16. Feil K, Forbrig R, **Thaler FS**, Conrad J, Heck S, Dorn F, Pfister HW, Straube A.
Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome associated with intracranial hypotension.
Neurocrit Care. 2017 Feb;26(1):103-108. (IF: 3,163) DOI: 10.1007/s12028-016-0320-4
17. Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, **Thaler FS**, Schuh E, Metz I, Blaschek A, Dick A, Brück W, Hohlfeld R, Meinl E, Kümpfel T.
Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis.
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016 Jun 30;3(5):e257. (IF: 8,485) DOI: 10.1212/NXI.0000000000000257
18. Reinholz M, Heppt MV, **Hoffmann FS**, Lummel N, Ruzicka T, Lehmann P, Berking C.
Transient memory impairment and transient global amnesia induced by photodynamic therapy.
British Journal of Dermatology. 2015 Nov 173(5); 1258-1262. (IF: 4,275) DOI: 10.1111/bjd.13985
19. **Hoffmann FS**, Hofereiter J, Rübsamen H, Melms J, Schwarz S, Faber H, Weber P, Pütz B, Loleit V, Weber F, Hohlfeld R, Meinl E, Krumbholz M.
Fingolimod induces neuroprotective factors in human astrocytes.
J Neuroinflammation. 2015 Sep 30;12:184. (IF: 5,408) DOI: 10.1186/s12974-015-0393-6
20. Laurent SA, **Hoffmann FS**[°], Kuhn PH[°], Cheng Q, Chu Y, Schmidt-Supprian M, Hauck SM, Schuh E, Krumbholz M, Rübsamen H, Wanggren J, Khademi M, Ols-son T, Alexander T, Hiepe F, Pfister HW, Weber F, Jenner D, Wekerle H, Hohlfeld R, Lichtenthaler SF, Meinl E.
[°] FSH and P-HK contributed equally to this work.
 γ -Secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells.
Nat Commun. 2015 Jun 11;6:7333. (IF: 11,47) DOI: 10.1038/ncomms8333
21. **Hoffmann FS**[°], Schmidt A[°], Dittmann Chevillotte M, Wisskirchen C, Hellmuth JC, Willms S, Gilmore RH, Glas J, Folwaczny M, Müller T, Berg T, Spengler U, Fitzmaurice K, Kelleher D, Reisch N, Rice CM, Endres S, Rothenfusser S.
[°] FSH and AS contributed equally to this work.

Polymorphisms in MDA-5 link protein function to clearance of hepatitis C virus.

Hepatology. 2015 Feb;61(2):460-70. (IF: 11,055) DOI: 10.1002/hep.27344

22. **Hoffmann FS**, Kuhn P-H, Laurent SA, Hauck SM, Berer K, Krumbholz M, Khademi M, Olsson T, Dreyling M, Pfister H-W, Alexander T, Hiepe F, Kümpfel T, Wekerle H, Hohlfeld R, Lichtenthaler SF, Meinel E.

The immunoregulator soluble TACI is released by ADAM10 and reflects B cell activation in autoimmunity.

J Immunol. 2015 Jan 15;194(2):542-52. (IF: 4,922) DOI: 10.4049/jimmunol.1402070

23. **Hoffmann FS**, Meinel E.

B cells in multiple sclerosis: good or bad guys?: An article for 28 May 2014 – World MS Day 2014.

Eur J Immunol. 2014 May;44(5):1247-50. (IF: 4,034) DOI: 10.1002/eji.201470045

24. Hohenauer T, Berking C, Schmidt A, Haferkamp S, Senft D, Kammerbauer C, Fraschka S, Graf SA, Irmler M, Beckers J, Flaig M, Aigner A, Höbel S, **Hoffmann FS**, Hermeking H, Rothenfusser S, Endres S, Ruzicka T, Besch R.

The neural crest transcription factor Brn3a is expressed in melanoma and required for cell cycle progression and survival.

EMBO Mol Med. 2013 Jun;5(6):919-34. (IF: 8,245) DOI: 10.1002/emmm.201201862

25. Schmidt A, Schwerd T, Hamm W, Hellmuth JC, Cui S, Wenzel M, **Hoffmann FS**, Michallet MC, Besch R, Hopfner KP, Endres S, Rothenfusser S.

5'-triphosphate RNA requires base-paired structures to activate antiviral signaling via RIG-I.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jul 21;106(29):12067-72. (IF: 9,432) DOI: 10.1073/pnas.0900971106

D DANKSAGUNGEN

Ich bin sehr dankbar für die Möglichkeit am Institut für Klinische Neuroimmunologie der LMU sowohl klinisch als auch wissenschaftlich arbeiten zu können.

Insbesondere danke ich meiner klinischen Mentorin Frau Prof. Dr. Tania Kümpfel, die mir mit ihrem umfangreichen Wissen und ihrem großen Einfühlungsvermögen bei der Patientenversorgung ein Vorbild ist. Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. R Hohlfeld, der mit seiner großen Erfahrung das Institut für Klinische Neuroimmunologie über viele Jahre geprägt hat.

Mein großer Dank gilt auch meinen wissenschaftlichen Mentoren Herrn Prof. Dr. Edgar Meinl und Herrn Prof. Dr. Martin Kerschensteiner, Direktor des Instituts für klinische Neuroimmunologie, die mir ermöglicht haben innovative und translationale Projekte durchzuführen und mir dabei geholfen haben Schritt für Schritt den Weg in die Selbstständigkeit als Arbeitsgruppenleiterin zu gehen. Ich danke den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe, die mit ihrem beständigen Einsatz und ihrer Freude an der Wissenschaft die Realisation unserer wissenschaftlichen Projekte ermöglichen.

Ich danke Frau Prof. Dr. Marianne Dieterich, Direktorin der Neurologischen Klinik, und Herrn Prof. Dr. W. Pfister, Personaloberarzt der Klinik, stellvertretend für alle Oberärztinnen und Oberärzte der Neurologischen Klinik, für die Ausbildung zur Fachärztin für Neurologie.

Ich danke dem gesamten Team der neuroimmunologischen Ambulanz für das schöne Arbeitsklima und das nette Miteinander. Ich danke allen Mitarbeitern des Instituts für klinische Neuroimmunologie am Biomedizinischen Zentrum der LMU insbesondere der AG Meinl und der AG Mader für die gegenseitige Unterstützung und das freundschaftliche Zusammenarbeiten.

Ich danke meinem Ehemann Dr. Raffael Thaler, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben durch ihre beständige Unterstützung Kinder und Karriere zu vereinbaren.

E ANHANG DER HABILITATIONSRELEVANTEN ORIGINALARBEITEN

Im Folgenden sind sieben Originalarbeiten und zwei Übersichtsartikel abgedruckt.

Aus Copyrightgründen erfolgt in der online-Version der Habilitationsschrift kein Abdruck der Arbeiten. Sie sind jedoch über Pubmed und die Journal-Seiten zugänglich.

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)