

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach Kinder- und Jugendmedizin

**Neue Erkenntnisse zu Mechanismen der Immundysregulation
bei Kindern mit monogenetischen Erkrankungen**

vorgelegt von Dr. med. Florian Gothe
aus München
im Jahr 2023

Fachmentorat:

Professor Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Professor Dr. med. Matthias Giese

Professor Dr. med. Simon Rothenfuß

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Einleitung	4
1.1 Angeborene Erkrankungen des Immunsystems.....	4
1.1.1 Entstehung des Forschungsfelds	4
1.1.2 Ausdrucksformen eines gestörten Immunsystems	5
1.1.3 Systematik angeborener Störungen der Immunität	6
1.2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	7
2. Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet.....	8
2.1 Immundysregulation bei monogenetischen Erkrankungen mit reduzierten regulatorischen T-Zellen	8
2.1.1 Human interleukin-2 receptor β mutations associated with defects in immunity and peripheral tolerance	8
2.1.2 Early-onset, fatal interstitial lung disease in STAT3 gain-of-function patients.....	9
2.1.3 Human inherited CARMIL2 deficiency underlies a broader immuno-logical and clinical phenotype than inherited CD28 deficiency	10
2.2 Fehlgeleitete antivirale Immunantworten als Ursache von Immundysregulation	11
2.2.1 A Novel Case of Homozygous Interferon Alpha/Beta Receptor Alpha Chain (IFNAR1) Deficiency With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.....	11
2.2.2 Aberrant inflammatory responses to type I interferon in STAT2 or IRF9 deficiency	12
2.2.3 Monogenic susceptibility to live viral vaccines	13
2.3 Dysregulierte Immunantwort auf <i>Aspergillus fumigatus</i> im Kontext der Mukoviszidose	14
2.3.1 Increasing Total Serum IgE, Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, and Lung Function in Cystic Fibrosis	14
2.3.2 Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Short-Term Prednisone and Itraconazole in Cystic Fibrosis	15
3. Resümee und Ausblick	17
4. Literaturverzeichnis	18
5. Abkürzungsverzeichnis.....	22
6. Vollständiges Schriftenverzeichnis	23
6.1 Originalarbeiten als Erstautor	23
6.2 Originalarbeiten als Koautor	24
6.3 Übersichtsartikel	26
6.4 Buchkapitel.....	26
7. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift.....	27
7.1 Immundysregulation bei monogenetischen Erkrankungen mit reduzierten regulatorischen T-Zellen	27
7.2 Fehlgeleitete antivirale Immunantworten als Ursache von Immundysregulation	27
7.3 Dysregulierte Immunantwort auf <i>Aspergillus fumigatus</i> im Kontext der Mukoviszidose	27

Einleitung

1.1 Angeborene Erkrankungen des Immunsystems

1.1.1 Entstehung des Forschungsfelds

Für die längste Zeit der menschlichen Evolution betrug die durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt 20-25 Jahre (Casanova, 2015). Fieberhafte Infektionen im Kindesalter hatten hierbei den größten Einfluss auf die hohe Mortalität. So starben beispielsweise von den 20 Kindern Johann Sebastian Bachs zehn innerhalb der ersten fünf Lebensjahre. Ende des 19. Jahrhunderts begründete Robert Koch mit seiner Entdeckung von *Mycobacterium tuberculosis* und den aus seiner Forschungsarbeit resultierenden Postulaten eine Erreger-basierte Theorie der Infektionskrankheiten (Koch, 1882). Nur wenige Jahre später wurde jedoch klar, dass nur ein Teil der mit einem bestimmten Erreger infizierten Menschen erkrankt und viele Infektionen klinisch inapparent verlaufen (Garnham, 1977). Diese Variabilität konnte teilweise durch eine möglicherweise schon vorher erworbene spezifische Immunität erklärt werden, zumal Edward Jenners erfolgreiche Vakzinierung gegen humanpathogene Pocken durch Kuhpocken-Inokulation bereits mehr als 100 Jahre zurücklag. Ungeklärt blieb jedoch die Frage, weshalb es im Rahmen von Primärinfektionen, die meist im Kindesalter stattfanden, neben asymptomatischen und milden Verlaufsformen auch tödliche Erkrankungen durch ein- und denselben Erreger gab. Dieses Phänomen könnte prinzipiell mit einer unterschiedlichen Virulenz verschiedener Subtypen erklärt werden. Während so beispielsweise die unterschiedliche Mortalität durch Influenza-Erkrankungen in aufeinanderfolgenden Jahren sehr gut begründet werden kann, gilt dies weniger, um die variable Erkrankungsschwere infolge einer Krankheitsausbruchs innerhalb eines Haushalts, eines Dorfes oder einer Schule zu erklären.

Wie die genetische Verfasstheit eines Organismus die Anfälligkeit für bestimmte Krankheitserreger beeinflussen kann, wurde zunächst in Pflanzen gezeigt: So konnte 1905 eine den Mendel'schen Gesetzen folgende Resistenz von Weizen gegenüber Gelbrost, ausgelöst durch den Pilz *Puccinia striiformis*, bewiesen werden (Biffen, 1906). Nur drei Jahre früher hatte Archibald Garrod die erste angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Menschen, die Alkaptonurie, beschrieben und den Begriff des „inborn error of metabolism“ geprägt (Garrod, 1931). In sprachlicher Analogie wurde der erste „inborn error of immunity“ erst 40 Jahre später durch den schwedischen Kinderarzt Rolf Kostmann publiziert. Kostmann hatte im ländlichen Schweden 14 Kinder identifiziert, die meist im ersten Lebensjahr an septischen Hautinfektionen verstorben waren (Kostmann, 1950). Durch aufwendige Nachforschungen in örtlichen Kirchenarchiven gelang es ihm, einen autosomal-rezessiven Erbgang zu belegen. Als Ursache der Erkrankung identifizierte er das Fehlen neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut betroffener Kinder und so gab er der neuen Erkrankung den Namen „Infantile genetische Agranulozytose“.

Nur wenige Jahre später beschrieb der amerikanische Kinderarzt Odgen Bruton einen Patienten, der 14 invasive Pneumokokken-Infektionen überlebt hatte und keinerlei Immunglobuline im Blut aufwies (Bruton, 1952). Diese Erkrankung kennen wir heute als „X-linked agammaglobulinemia“ oder M. Bruton. Hier zeigte sich zum ersten Mal ein x-chromosomal-rezessiver Erbgang. Nun mag man sich fragen, was zu der zeitlichen Latenz von vier Jahrzehnten zwischen Beschreibung genetischer Erkrankungen des Menschen und ersten Beispielen mit gestörten Immunabwehr bei-

getragen haben könnte. Sicher bedeutsam ist jedoch der erst später erfolgte routinemäßige Einsatz von Antibiotika, der Odgen Brutons Patienten 14 Pneumokokken-Infektionen überhaupt überleben ließ.

1.1.2 Ausdrucksformen eines gestörten Immunsystems

Basierend auf diesen frühen Beispielen meist tödlich verlaufender Infektionskrankheiten im frühen Kindesalter ging man zunächst davon aus, dass monogenetische Erkrankungen des Immunsystems sich als mehr oder weniger selektive Anfälligkeit für bestimmte Krankheitserreger manifestieren. Diese Vorstellung prägt auch den bis heute gebräuchlichen Terminus des „primären Immundefekts“. Parallel zu dem sich entwickelnden Verständnis der unterschiedlichen Arme und Aufgaben des Immunsystems wurde auch klar, dass Infektionen bei weitem nicht immer im Vordergrund stehen oder gar Teil des Symptomkomplexes angeborener Störungen der Immunität sind. Ein monogenetisch-vermittelter Defekt der Immuntoleranz zeichnet beispielsweise die Gruppe der autoimmun-lymphoproliferativen Syndrome aus. Hier kommt es durch einen Apoptose-Defekt der Lymphozyten zu einer Akkumulation auto-reaktiver T-Zellen mit Lymphoproliferation und Autoimmun-Zytopenien (Rieux-Lauca, Magérus-Chatinet and Neven, 2018). Auch Funktionseinschränkungen der regulatorischen T-Zellen manifestieren sich vor allem durch Multiorgan-Autoimmunität (Cepika *et al.*, 2018). Und schließlich kann Autoimmunität durch Autoantikörper wie beispielweise beim autoimmunen Polyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermale Dystrophie-Syndrom durch Varianten im Transkriptionsfaktor AIRE verursacht werden (Anderson *et al.*, 2002).

Daneben gibt es angeborene Störungen der Immunität, die mit einer erhöhten Malignom-Inzidenz vergesellschaftet sind. Das erhöhte Risiko kann hierbei durch ganz unterschiedliche, immun-intrinsische wie extrinsische Faktoren determiniert werden. So können genomische Instabilität oder Apoptose-Defekte zu einem vermehrten Auftreten von Leukämien oder Lymphomen prädisponieren (Hauck *et al.*, 2018). Andererseits können extrinsische Faktoren wie chronisch-unkontrollierte Virusinfektionen, z. B. durch das Epstein-Barr-Virus (EBV), bei gestörter antiviraler Immunität eine maligne Transformation begünstigen (Fournier and Latour, 2021).

Neben Defekten, die vor allem zu Infektions-Suszeptibilität, Autoimmunität oder erhöhtem Krebs-Risiko führen, kristallisierte sich, vor allem in den letzten Jahren, die Gruppe der monogenetischen Autoinflammations-Syndrome heraus. Während Autoimmunität als Folge dysregulierter adaptiver Immunität mit autoreaktiven T-Zellen oder von B-Zellen produzierten Autoantikörpern verstanden wird, ist Autoinflammation auf die Fehlfunktion von Mechanismen der angeborenen Immunität zurückzuführen. Klinisch zeichnen sich diese Defekte häufig durch Fieber und Exantheme bei gleichzeitigem Fehlen von Autoimmunität oder schweren Infektionen aus (Manthiram *et al.*, 2017). Hier sind mittlerweile zwei große Gruppen abgrenzbar, die entweder über Inflamasom-Überaktivität und vermehrte Interleukin (IL)-1-Wirkung zur Krankheit führen oder über vermehrte Typ I-Interferon (IFN)-Aktivität im Falle der Typ I-Interferonopathien. Ferner können auch Allergien führendes Symptom einer Fehlfunktion des Immunsystems sein, beispielsweise in der Gruppe der Hyper-IgE-Syndrome (Lyons and Milner, 2018).

Die bisher aufgeführten Erkrankungsmechanismen sind allesamt dadurch zu erklären, dass der jeweilige genetische Defekt in den Zellen des Immunsystems, also in hämatopoietischen Zellen, zum Tragen kommt. Der Vollständigkeit halber soll auch darauf hingewiesen werden, dass bestimmte Defekte mit selektiver Anfälligkeit gegen einzelne Viren durch einen Abwehrdefekt nicht-hämatopoietischer Zellen erklärt werden können. In diesen Spezialfällen sind die Leukozyten der Patienten also völlig unbeeinträchtigt. Ein Beispiel ist die *Epidermolyplasia verruciformis*, bei der

es durch unterschiedliche genetische Genveränderungen zu einer Anfälligkeit der Keratinozyten gegenüber humanen Papilloma-Viren der Gruppe β kommt (Béziat, Casanova and Jouanguy, 2021). Diese niedrig-virulenten Viren haben einen selektiven Tropismus für Keratinozyten und werden von normalerweise von diesen selbst in Schach gehalten.

1.1.3 Systematik angeborener Störungen der Immunität

Mittlerweile sind über 500 monogenetische Erkrankungen des Immunsystems bekannt. Alle zwei Jahre begutachtet ein Komitee der *International Union of Immunological Societies* (IUIS), zusammengesetzt aus weltweit führenden Immunologen und Naturwissenschaftlern, die neuen Veröffentlichungen zu monogenetischen Erkrankungen der Immunität und überarbeitet deren Klassifikation. Bei jeder neu beschriebenen Entität wird geprüft, dass die genetische Variante selten ist und nicht in gesunden Individuen auftritt. Ferner muss experimentell gezeigt werden, dass die Variante die Funktion des Genprodukts verändert. Und schließlich muss in Modellsystemen bewiesen werden, dass die genetische Sequenzveränderung und der beschriebene klinische Phänotyp kausal zusammenhängen, idealerweise auch durch ein Komplementierungs-Experiment (Tangye *et al.*, 2022).

Die Vielzahl distinkter, genetisch determinierter Erkrankungen mit variablem und häufig überlappendem Phänotyp hat dazu geführt, dass die genetische Diagnostik mittels *whole exome sequencing* oder *whole genome sequencing* mittlerweile häufig als erster diagnostischer Schritt bei unklar oder schwer erkrankten Kindern eingesetzt wird. Die IUIS-Klassifikation hingegen ist ursprünglich als Hilfestellung für klinisch tätige Immunologen entworfen worden und orientiert sich noch stark am klinischen und zellulären Phänotyp der publizierten Fälle. Sie beinhaltet aktuell zehn Erkrankungsgruppen: Die erste Gruppe listet kombinierte Immundefekte, die sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunität beeinträchtigen, die zweite Gruppe solche mit assoziierten syndromalen Charakteristika. In der dritten Gruppe werden Erkrankungen mit dominantem Antikörper-Mangel geführt. Die vierte Gruppe widmet sich Defekten mit prominenter Immundysregulation. Hier sind viele der in dieser Arbeit behandelten Defekte zu verorten. Die Mukoviszidose hingegen wird zur fünften Gruppe gezählt, dort werden quantitative und qualitative Defekte der mononukleären Phagozyten summiert. Defekte der intrinsischen und angeborenen Abwehr bilden eine sechste Gruppe, wohingegen autoinflammatorische Erkrankungen separat als siebte Gruppe geführt werden. Störungen des Komplement-Systems konstituieren die achte Gruppe und Erkrankungen mit Knochenmarksversagen werden als neunte Erkrankungsgruppe gezählt. Eine letzte Gruppe entsteht durch sogenannte Phänokopien angeborener Störungen der Immunität, bei denen keine Keimbahnmutation vorliegt. Diese Erkrankungen werden durch somatische Mutationen oder Autoantikörper ausgelöst.

Nachdem die primär genetische Diagnostik seltener Erkrankungen weltweit immer mehr Verbreitung findet und ständig neue Patienten identifiziert werden, zeigt sich, dass die meisten monogenetischen Krankheiten eher ein Erkrankungs-Spektrum als einen klar definierten Phänotyp verursachen. Dies ist beispielsweise für die Varianten in den *recombination activation genes* (RAG) 1 und 2 gezeigt, die nicht nur schwere kombinierte Immundefekte, sondern abhängig von der Restfunktion des jeweiligen Enzyms auch einen milden, isolierten *cluster of differentiation* (CD) 4 $^{+}$ T-Zell-Mangel verursachen können (Notarangelo *et al.*, 2016). Darüber hinaus gibt es mittlerweile viele Beispiele dafür, dass ein und dieselbe Sequenzveränderung in verschiedenen Mitgliedern einer Familie ganz unterschiedliche Krankheitsausprägungen und -schweregrade hervorbringen kann. Auch zeigt sich, dass nur die allerwenigsten *inborn errors of immunity* eine vollständige Penetranz aufweisen. Inwieweit diese interindividuelle Variabilität auf extrinsische Faktoren wie

Infektionen oder auf intrinsische Einflussfaktoren wie genetisch-determinierte Kompensationsmechanismen zurückzuführen ist, bleibt heute noch vielfach ungeklärt.

1.2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Wie eingangs beschrieben ebnete der Fortschritt der antiinfektiven Pharmakotherapie der Entdeckung angeborener Störungen der Immunität den Weg. Durch das längere Überleben der Patienten ergab sich vielfach die Möglichkeit, häufig erst im Verlauf der Erkrankung auftretende Phänomene wie Organ-spezifische Autoimmunität oder Autoinflammation zu beobachten. Diese Entwicklung führte zur Einführung des Begriffs der Immundysregulation. Hiermit werden im weitesten Sinne fehlgeleitete Immunreaktionen bezeichnet, die entweder unabhängig von nachweisbaren infektiösen Stimuli ablaufen oder als unerwünschte Nebenwirkungen einer gegen Pathogene gerichteten Immunantwort entstehen.

Ziel meines Habilitationsprojektes war es nun, neue Erkenntnisse zur Immundysregulation bei verschiedenen angeborenen Defekten der Immunität zu gewinnen. Im ersten Teil meiner Habilitationsschrift sind experimentelle Forschungsarbeiten zusammengefasst, bei denen Immundysregulation mit einer Erniedrigung der regulatorischen T-Zellen ($T_{reg}s$) assoziiert ist. Besondere Bedeutung kommt hier dem Zytokin IL-2 zu, dessen Wirkung essenziell für das Überleben und die Funktionalität von $T_{reg}s$ ist.

Der zweite Abschnitt ist monogenetischen Erkrankungen gewidmet, bei denen Immundysregulation als Konsequenz einer gestörter Immunantwort gegen Viren auftritt. Hier ist die aberrante zelluläre Antwort auf Typ I-IFN verbindendes Element der Forschungsarbeiten. In diesem Teil wird auch versucht, die Brücke zu schlagen zwischen experimenteller Wissenschaft an extrem seltenen, monogenetischen Erkrankungen mit defekter antiviraler Immunität und der kinderärztlichen Praxis, in der die routinemäßige Immunisierung von Kindern mit lebend-attenuierten Impfstoffen ein zentraler Bestandteil ist.

Der dritte und letzte Abschnitt meiner Habilitationsschrift hat die fehlgeleitete Immunantwort auf den ubiquitär vorkommenden Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* (Af) bei Patienten mit Mukoviszidose, einer der häufigsten monogenetischen Erkrankungen, zum Thema. In einem klinisch-translationalen Ansatz wurde versucht, die Diagnosestellung der allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) im klinischen Alltag zu verbessern und ihre Therapie zu optimieren.

2. Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet

2.1 Immundysregulation bei monogenetischen Erkrankungen mit reduzierten regulatorischen T-Zellen

T_{regS} wurden erstmals 1995 von Simon Sakaguchi beschrieben (Sakaguchi *et al.*, 1995). Er hatte entdeckt, dass eine bestimmte T-Zell-Population, die sich durch die konstante Expression von CD25 auf CD4⁺ T-Zellen auszeichnet, Autoimmunität in thymektomierten Mäusen verhindern kann. Erst später wurde klar, dass die besonderen Fähigkeiten dieser Zellen durch die stabile Expression des Transkriptionsfaktor Foxp3 ermöglicht werden (Fontenot, Gavin and Rudensky, 2003). So ist FOXP3 auch im Menschen für die Entstehung von T_{regS} im Thymus und ihre Toleranz-induzierende Wirkung außerhalb der primären lymphatischen Organe verantwortlich (Hori, Nomura and Sakaguchi, 2003). CD25 stellt die α -Untereinheit des IL-2 Rezeptors dar, welcher für die Bildung eines hetero-trimeren IL-2-Rezeptors mit hoher Affinität essenziell ist. Dieser konstitutionell exprimierte, hochaffine IL-2-Rezeptor ermöglicht es T_{regS} , von konventionellen T-Zellen produziertes IL-2 zu konsumieren und so dessen Verfügbarkeit für andere T-Zellen zu kontrollieren.

2.1.1 Human interleukin-2 receptor β mutations associated with defects in immunity and peripheral tolerance

Zhang Z*, Gothe F* and Pennamen P* *et al.*, "Human interleukin-2 receptor β mutations associated with defects in immunity and peripheral tolerance," *J. Exp. Med.*, 2019 Jun 3;216(6):1311-1327. (*Z. Zhang, F. Gothe, and P. Pennamen contributed equally to this paper).

Monogenetische Erkrankungen der T_{regS} traten 2001 in den Fokus, als gezeigt wurde, dass Varianten im FOXP3-Gen Ursache des *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked* (IPEX)-Syndroms sind (Bennett *et al.*, 2001). Betroffene Patienten haben keine funktionsfähigen T_{regS} und leiden unter multiplen Autoimmun-Phänomenen. Erkrankungen mit schwerer, früh beginnender Autoimmunität, in denen man keine Varianten im FOXP3-Gen fand, wurden als *IPEX-like* Syndrome bezeichnet (Gambineri *et al.*, 2018). Startpunkt dieses Projekts war ein Mädchen aus konsanguiner pakistanischer Familie, das bereits durch nach Geburt durch eine schwere Autoimmun-Enteropathie und Dermatitis auffiel. Unter dem Verdacht auf ein *IPEX-like* Syndrom wurde ein *whole exome sequencing* durchgeführt, welches eine private, homozygote missense-Variante im IL2RB-Gen (c.230A>G, p.L77P) zeigte. IL2RB kodiert für die β -Untereinheit des IL-2-Rezeptors (IL-2R β) und ist nicht nur in T_{regS} , sondern in allen T- und NK-Zellen exprimiert, da es zusammen mit der γ -Untereinheit den IL-2 Rezeptor mittlerer Affinität bildet und auch IL-15 Signale transmittieren kann (Waldmann, 2006). Es konnte gezeigt werden, dass die p.L77P Variante auf dem Weg an die Zelloberfläche im endoplasmatischen Retikulum retiniert wird und nur eine Rest-Expression von weniger als fünf Prozent auf T- und NK-Zellen ermöglicht. In CD4⁺ T-Zellen, welche ohnehin schon die geringste natürliche IL-2R β -Expression aufweisen, führt dies dazu, dass kein IL-2-Signal mehr den Zellkern erreicht. Nachdem T_{regS} CD4⁺ Zellen sind und IL-2 zum Überleben benötigen (Maloy and Powrie, 2005), konnten folglich bei dieser Patientin keine T_{regS} im peripheren Blut nachgewiesen werden. In Analogie zum klassischen IPEX-Syndrom kann auch bei der IL-2R β -Defizienz das Fehlen funktioneller T_{regS} die schwere

Autoimmunität erklären. Ein weiterer Mechanismus, der bei unserer Patientin das Auftreten von Hypergammaglobulinämie und verschiedenen Autoantikörpern begünstigt haben könnte, hat mit der Rolle des *signal transducer and activator of transcription* (STAT) 5 zu tun, der das IL-2-Rezeptor-Signal intrazellulär weiterträgt. So konnte an STAT5-defizienten Individuen gezeigt werden, dass es bei Fehlen dieses Signals zu übersteigerter B-Zell Differenzierung und Bildung von Autoantikörpern kommt (Pelham *et al.*, 2022).

Neben der prominenten Autoimmunität erlitt unsere Patientin eine höchstwahrscheinlich durch das *Cytomegalie*-Virus (CMV) ausgelöste Hepatitis und verstarb im Alter von elf Monaten an einer CMV-Pneumonitis nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Die für die Kontrolle von CMV bedeutsamen Lymphozyten-Populationen sind CD8⁺ T- und NK-Zellen (Guma *et al.*, 2004; Klenerman and Oxenius, 2016). Bei der Patientin fand sich ein gemeinsamer Gedächtnisbildungs-Defekt der zytotoxischen Lymphozyten-Populationen, der sich in einer fehlenden Hochregulation von CD57 manifestierte. So konnten trotz intensiven CMV-Kontakts keine CMV-spezifischen NK- oder CD8⁺ T-Zellen detektiert werden. Klinisch bedeutsame CMV-Infektionen konnten auch bei drei der vier übrigen, in der Publikation beschriebenen IL-2R β -defizienten Patienten, festgestellt werden. Nachdem auch CD25-defiziente Patienten selektiv unter schweren CMV-Infektionen leiden (Bezrodnik *et al.*, 2014), liegt der Verdacht nahe, dass ein funktionierender IL-2-Rezeptor bedeutsam für die Immunantwort gegen CMV ist.

2.1.2 Early-onset, fatal interstitial lung disease in STAT3 gain-of-function patients

Gothe F*, Gehrig J*, Rapp CK *et al.*, “Early-onset, fatal interstitial lung disease in STAT3 gain-of-function patients.” *Pediatr Pulmonol.*, 2021 Dec;56(12):3934-3941. (*both authors contributed equally to this paper).

Eine weitere, sogenannte *T_{reg}opathy* konstituieren Patienten mit heterozygoten, aktivierenden Mutationen im STAT3-Gen (Flanagan *et al.*, 2014; Milner *et al.*, 2015). Auch diese Patienten zeigen einen IPEX-ähnlichen Phänotyp mit teilweise schon neonataler Autoimmunität und häufig reduzierten T_{regs} im peripheren Blut (Haapaniemi *et al.*, 2015). Als Ursache wird ein Ungleichgewicht innerhalb der Gruppe der STAT-Moleküle postuliert, welche sich gegenseitig kontrollieren und inhibieren. Bei gesteigerter STAT3-Wirkung kommt es so zu einer verminderten Aktivierung von STAT1 und STAT5 (Milner *et al.*, 2015). Die Wichtigkeit von STAT5 als Übermittler des IL-2-Signals in T_{regs} wurde bereits im vorherigen Abschnitt diskutiert.

Die hier aufgeführte Arbeit beschäftigt sich nun mit drei betroffenen Patienten, bei denen sich vor allem eine schwere und lebenslimitierende pulmonale Beteiligung zeigte. Zwei der drei beschriebenen Varianten waren bisher nicht bekannt und wurden funktionell als aktivierend charakterisiert. Durch eine große internationale Kohortenstudie ist mittlerweile klar, dass etwas weniger als die Hälfte der betroffenen Patienten eine Lungenbeteiligung zeigt, ihre Entstehung ist jedoch nur unzureichend verstanden (Leiding *et al.*, 2022). Auch tritt sie meist erst in der Adoleszenz auf (Fabre *et al.*, 2019). Insofern konnte die vorgestellte Arbeit eine Erweiterung des phänotypischen Spektrums darstellen. Leider konnte keiner der Patienten von der nun gut untersuchten und auch pulmonal wirksamen Behandlung mit Inhibitoren der Janus-Tyrosinkinasen profitieren (Silva-Carmona *et al.*, 2020), da sie alle bereits vor deren Verfügbarkeit verstorben.

2.1.3 Human inherited CARMIL2 deficiency underlies a broader immunological and clinical phenotype than inherited CD28 deficiency

Lévy R*, Gothe F*, Momenilandi M et al., "Human inherited CARMIL2 deficiency underlies a broader immunological and clinical phenotype than inherited CD28 deficiency." *J. Exp. Med.*, 2023 Feb 6;220(2):e20220275. (*both authors contributed equally to this paper).

Die autosomal-rezessiv vererbte CARMIL2-Defizienz wurde zunächst als kombinierter Immundefekt mit allergischer Prädisposition und einer Anfälligkeit für eine Vielzahl von Infektionserregern an sechs Patienten beschrieben (Wang et al., 2016). Nahezu zeitgleich wurden vier weitere Patienten mit pathogenen *CARMIL2*-Varianten veröffentlicht, die extrem seltene, EBV-assoziierte Tumoren der glatten Muskelzellen zeigten (Schober et al., 2017). In T-Zellen besteht die bekannte Funktion von CARMIL2 darin, nach Stimulation des T-Zell-Rezeptors und des ko-stimulatorischen Moleküls CD28 einen zytoplasmatischen Proteinkomplex zu stabilisieren, der zur Aktivierung intrazellulärer Signalwege wie dem *nuclear factor κB* (NF-κB) führt (Roncagalli et al., 2016). Wie bereits zuvor in *Carmil2*-defizienten Mäusen beschrieben (Liang et al., 2013), so wiesen auch die Patienten der beiden initialen Veröffentlichungen einen Mangel an T_{regs} auf, interessanterweise jedoch ohne unter schwerer Autoimmunität zu leiden.

Die hier angeführte Veröffentlichung nutzt eine internationale Kohorte mit 89 Patienten, um die genetische, immunologische wie klinische Charakterisierung der CARMIL2-Defizienz zu erweitern und von der 2021 an drei Patienten beschriebenen CD28-Defizienz abzugrenzen (Bézat et al., 2021). So gelang es, eine neue kanonische CARMIL2-Isoform als einzige in Leukozyten exprimierte Isoform zu etablieren. Dies machte eine korrigierte Annotation der bisher als pathogen beschriebenen *CARMIL2*-Varianten notwendig. Ferner konnte gezeigt werden, dass der T-Zell Aktivierungs- und Proliferationsdefekt durch eine verminderte endogene IL-2 Produktion nach CD3/CD28-Stimulation entsteht und durch exogene IL-2-Zufuhr korrigiert werden kann. Auch nach Stimulation naiver T-Zellen mit Phorbol-Myristat-Acetat, das unter Umgehung des T-Zell-Rezeptors zur Zellaktivierung führt, zeigte sich der größte Unterschied auf Transkript-Ebene im *IL-2*-Gen, welches bei CARMIL2-defizienten Zellen nicht adäquat hochreguliert wird.

CARMIL2 ist auch in B-Zellen exprimiert, obgleich seine funktionelle Rolle unterhalb des B-Zell-Rezeptors im Wesentlichen unklar ist. Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass CARMIL2-defizierte Individuen eine deutlich reduzierte Anzahl vom B-Gedächtniszellen aufweisen und trotz weitgehend normaler Immunglobulin-Spiegel im peripheren Blut unfähig sind, spezifische Antikörper gegen eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitserreger zu bilden. Ungeklärt bleibt auch die CARMIL2-Funktion in NK-Zellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen.

Klinisch präsentiert sich die CARMIL2-Defizienz in der Mehrzahl der Patienten initial nicht mit Infektions-bedingten Beschwerden. Vielmehr nehmen inflammatorische Hauterkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie eosinophile Ösophagitiden wichtige Rollen ein. Rezidivierende virale Infektionen der Haut und der Schleimhäute des Respirationstraktes stellen die häufigsten infektiösen Manifestationen dar. In diesem relativ großen Patienten-Kollektiv wurden EBV⁺-Tumore der glatten Muskelzellen bei knapp unter 20% der Patienten gefunden. Nahezu alle Patienten waren bis zum zehnten Lebensjahr symptomatisch und 80% erreichten das Erwachsenenalter. Als mit einem milden Krankheitsverlauf und hohem Lebensalter assoziiert stellten sich bei fünf Patienten somatische Reversionen im CD4⁺-T-Zell-Kompartiment heraus. Bei diesen Individuen konnten auch T_{regs} nachgewiesen werden. Trotz ihres nahezu kompletten Fehlens in der überwiegenden Mehrzahl der CARMIL2-defizienten Patienten gab es interessanterweise kaum Fälle von Organ-spezifischer Autoimmunität. Die Ursache hierfür liegt in der Natur

des CARMIL2-Defekts begründet: Der globale T-Zell-Aktivierungs- und Proliferationsdefekt erschwert die Entstehung autoreaktiver T-Zellen und die Unfähigkeit spezifische Antikörper zu produzieren wirkt sich auch negativ auf die Fähigkeit zur Autoantikörper-Bildung aus.

2.2 Fehlgeleitete antivirale Immunantworten als Ursache von Immundysregulation

Mit der Gruppe der *pattern recognition receptors* besitzen humane Zellen spezielle Werkzeuge, um mikrobielle Nukleinsäuren zu detektieren (Tan *et al.*, 2015). Ein wesentlicher Bestandteil des bei einer Infektion initiierten Schutzprogramms besteht darin, durch Produktion von Zytokinen benachbarte Zellen sowie Immunzellen zu alarmieren und so die Erregerausbreitung einzudämmen. Im Falle einer viralen Infektion wird in erster Linie Typ I-IFN produziert (McNab *et al.*, 2015). Der Name Interferon bezieht sich auf die frühe Beobachtung, dass Zellen nach Kontakt mit einem lebenden oder inaktivierten Virus eine Anpassungsreaktion zeigen, die mit der Ausbreitung eines zweiten Virus, dem die Zellen später ausgesetzt werden, interferiert (Isaacs and Burke, 1959).

2.2.1 A Novel Case of Homozygous Interferon Alpha/Beta Receptor Alpha Chain (IFNAR1) Deficiency With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Gothe F*, Hatton CF*, Truong L* et al., “A novel case of homozygous IFNAR1 deficiency with haemophagocytic lymphohistiocytosis,” *Clin. Infect. Dis.*, 2022 Jan 7;74(1):136-139. (*these authors contributed equally).

Nahezu alle Zellen des menschlichen Körpers besitzen sowohl die Fähigkeit zur Produktion von Typ I-IFN als auch den Rezeptor, um selbst darauf zu reagieren (Duncan, Randall and Hambleton, 2021). Der Typ I-IFN-Rezeptor besteht aus zwei Untereinheiten, die durch die *IFNAR1*- bzw. *IFNAR2*-Gene kodiert werden. Die autosomal-rezessive IFNAR2-Defizienz wurde erstmals bei einem Mädchen beschrieben, das infolge der Impfung mit dem Masern/Mumps/Röteln (MMR)-Impfstoff an einer schließlich tödlichen Enzephalitis erkrankte (Duncan *et al.*, 2015). Ein korrespondierender Defekt der IFNAR1-Rezepter-Untereinheit wurde 2019 an zwei Patienten erstbeschrieben, die unter schweren Infektionen mit dem Impf-Masern-Stamm bzw. dem Gelbfieber-Impfvirus litten (Hernandez *et al.*, 2019).

Die hier erwähnte Arbeit behandelt einen 15 Monate-alten Jungen, der nach der ersten Dosis des MMR-Impfstoffs mit Fieber und schwerer systemischer Hyperinflammation auffiel, welche die diagnostischen Kriterien einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) erfüllte. Nachdem sich unter starker Immunsuppression zunächst eine klinische Stabilisierung erreichen ließ, verstarb der Junge wenige Monate später an einer progressiven Enzephalopathie. In funktionellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die homozygote *IFNAR1*-Variante des Patienten nicht exprimiert ist und einen kompletten Verlust der Typ I-IFN-Antwort zur Folge hat. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Patienten Typ I-IFN-Rezeptor-Defekten konnte in diesem Fall bei wiederholten Gelegenheiten kein Impfvirus in Blut oder Nervenwasser nachgewiesen werden, sodass hier nicht von einer ungebremsten Infektion ausgegangen werden kann.

Solch eine pathologische, sterile Hyperinflammation war auch bei anderen genetischen Defekten des Typ I-IFN-Signalwegs beobachtet worden (Alosaimi *et al.*, 2019; Bravo García-Morato *et al.*,

2019), ihr Pathomechanismus ist jedoch unverstanden. Bekannt ist, dass Typ I-IFN die Produktion inflammatorischer Zytokine wie IL-1 β (Reboldi *et al.*, 2014) oder IL-17 (Liu *et al.*, 2011) bremsen kann. Nachdem auch ein gesteigertes, unkontrolliertes Typ I-IFN-Signal schwere HLH-ähnliche Hyperinflammation auslösen kann (Duncan *et al.*, 2019), scheint der korrekten Regulation dieses Signalwegs große Bedeutung zuzukommen.

2.2.2 Aberrant inflammatory responses to type I interferon in STAT2 or IRF9 deficiency

Gothe F, Stremnova Spegarova J, Hatton CF et al., “Aberrant inflammatory responses to type I interferon in STAT2 and IRF9 deficiency.” *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 2022 Feb 17:S0091-6749(22)00185-3.

Wie im vorherigen Abschnitt bereits angedeutet, stellt Hyperinflammation bei gleichzeitiger Anfälligkeit gegenüber Viren eine paradoxe Situation bei monogenetischen Erkrankungen des Typ I-IFN-Signalwegs dar. Dies ist am besten dokumentiert in Patienten mit Varianten im *STAT2*-Gen, bei denen häufig unklare, prolongierte Fieberepisoden bis hin zur HLH auftreten (Moens *et al.*, 2017). *STAT2* ist Teil des hetero-trimeren intrazellulären Signalkomplexes, der Typ I-IFN-Signale in transkriptionelle Aktivität umwandelt. Zu diesem Komplex, der den Namen *interferon-stimulated gene factor 3* (ISGF3) trägt, gehören neben phosphoryliertem *STAT2* noch ebenso phosphoryliertes *STAT1* und der *interferon regulatory factor 9* (IRF9). Auch im Falle eines IRF9-Mangels ist sterile Hyperinflammation beschrieben worden (Bravo García-Morato *et al.*, 2019). Nun ist es wichtig zu verstehen, dass es infolge der IFNAR-Aktivierung nicht nur zur Formation von ISGF3 kommt, sondern dass ein kleiner Teil des phosphorylierten *STAT1* homo-dimerisiert und so den γ -activating factor (GAF) bildet, der vornehmlich als Intermediat des Typ II-IFN-Signalwegs bekannt ist (Duncan, Randall and Hambleton, 2021).

Die vorgestellte Publikation nahm ihren Anfang in der Beobachtung, dass sich in Patientenzellen, bei denen ein Teil des ISGF3-Komplexes fehlt, infolge von Typ I-IFN-Stimulation eine prolongierte Phosphorylierung des noch vorhandenen *STAT*-Moleküls zeigt, im Falle der IRF9-Defizienz sogar von *STAT1* und *STAT2*. Dies konnte durch eine fehlende Induktion des entscheidenden negativen Regulators *ubiquitin-specific protease 18* begründet werden. Bei der *STAT2*- oder IRF9-Defizienz können allerdings noch phosphorylierte *STAT1*-Homodimere gebildet werden und transkriptionell wirken. Um mit Paul Klee zu sprechen, entstand auf diese Weise aus einem Nebenweg der Hauptweg.



Paul Klee, *Hauptweg und Nebenwege*, 1929, Öl auf Leinwand, Museum Ludwig, Köln.

Tatsächlich konnte eine vermehrte Transkription von Genen unter Kontrolle des GAF in primären Zellen betroffener Patienten gezeigt werden.

Auch aus induzierten, pluripotenten Stammzellen differenzierte Makrophagen-ähnliche Zellen mit Deletionen des *STAT1*-, *STAT2*- oder *IRF9*-Gens zeigten bei Typ I-IFN-Stimulation ein transkriptionelles Muster, das dem nach Typ II-IFN-Stimulation ähnelte. Nun ist IFN γ als hochpotentes inflammatorisches Zytokin und Treiber der HLH-Pathologie gut erforscht und so scheint es plausibel, dass eine insuffiziente antivirale Immunantwort in Fällen von *STAT2*- und *IRF9*-Defizienz zu Immundysregulation und pathologischer Hyperinflammation führt, die klinisch als HLH impnieren kann. Unklar bleibt, auf welchen alternativen Wegen eine HLH im Rahmen der kompletten *STAT1*-Defizienz entstehen kann (Burns *et al.*, 2016), denn hier muss ihr Entstehen komplett unabhängig vom IFN-System ablaufen.

2.2.3 Monogenic susceptibility to live viral vaccines

Gothe F, Howarth S, Duncan CJA *et al.*, "Monogenic susceptibility to live viral vaccines", *Curr. Opin. Immunol.*, 2021 Oct;72:167-175.

Die Einführung von Lebendimpfstoffen gilt als großer Erfolg der öffentlichen Gesundheitsfürsorge und schützt wirksam und zum Teil lebenslänglich vor Erkrankungen wie Pocken, Masern oder Polio. Durch Attenuierung zeigen die Impfstämme gegenüber dem Wildtyp-Virus eine reduzierte Replikation und Pathogenität in gesunden Individuen. Allerdings aktivieren die attenuierten Lebendimpfstoffe inflammatorische Signalwege, welche als natürliche Adjuvanzien wirken und die Immunantwort verstärken. In den letzten Jahrzehnten wurde jedoch klar, dass Lebendimpfstoffe bei Individuen mit monogenetischen Erkrankungen des Immunsystems disseminieren und schwere Krankheitsbilder hervorrufen können. So bieten uns diese sehr seltenen Patienten die Chance, die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen ihrer Anfälligkeit für Viren zu studieren und so die essenziellen Elemente der menschlichen Immunantwort auf Viren zu verstehen.

Die vorgelegte Arbeit behandelt nun alle von der ständigen Impfkommission des Robert-Koch-Instituts empfohlenen Lebendimpfungen einschließlich der Gelbfieber- und der oralen Polio-Vakzine. Es wird herausgearbeitet, dass die Auseinandersetzung mit verschiedenen Impfviren unterschiedliche Komponenten der humanen antiviralen Immunität fordert: So sind Kinder mit schwer gestörter T-Zell-Funktion nicht nur durch praktisch alle Lebendimpfstoffe gefährdet, sondern auch durch eine Vielzahl konventioneller und opportunistischer Viren. Die humorale Immunität spielt hingegen nur für die Kontrolle weniger Viren wie Enteroviren, zu denen auch das Polio-Virus gehört, eine wichtige Rolle (Shaghaghi *et al.*, 2018).

Einen Sonderfall stellen Patienten mit Defekten im Typ I-IFN-Signalweg dar: Diese Defekte manifestieren sich häufig erst nach der ersten MMR-Impfung, wenn die ersten Virusinfekte des Säuglingsalters schon überstanden sind (Duncan, Randall and Hambleton, 2021). Aber hier spielt möglicherweise die parenterale Verabreichung des Impfstoffs eine entscheidende Rolle, denn durch die intramuskuläre Injektion wird die Schleimhautbarriere mitsamt der Kompensationsmöglichkeit durch Typ III-IFN umgangen und so die Dissemination erleichtert.

Die aktuell zur Verfügung stehenden Impfviren sind nahezu alle schon vor Jahrzehnten durch serielle Passage in Zellkulturen entwickelt worden. Die molekularen Grundlagen dieser Attenuierung sind unzureichend untersucht. So kann ein besseres Verständnis von der Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch Lebendimpfstoffe dazu beitragen, deren Immunogenität zu verbessern, beispielsweise durch Ausschaltung viraler IFN-Antagonisten. Auf der anderen Seite

können zelluläre Modelle monogenetischer Erkrankungen des Immunsystems helfen, die Sicherheit von Lebendimpfstoffen zu erhöhen, da bestimmte Virulenzfaktoren erst im Kontext einer gestörten Immunantwort offensichtlich werden.

2.3 Dysregulierte Immunantwort auf *Aspergillus fumigatus* im Kontext der Mukoviszidose

Die Mukoviszidose wird durch autosomal-rezessiv vererbte Varianten im *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-Gen verursacht und gehört zu den häufigsten monogenetischen Erkrankungen Zentraleuropas (Stoltz, Meyerholz and Welsh, 2015). Obgleich ihre Behandlung durch die Entwicklung spezifischer CFTR-Modulatoren revolutioniert wurde (Bacalhau *et al.*, 2023), bestimmt bisher die pulmonale Beteiligung Morbidität und Mortalität der Erkrankung (Rowe, Miller and Sorscher, 2005). Aus immunologischer Sicht liegt primär ein Defekt der angeborenen epithelialen Immunität vor, der eine ebenso ineffektive wie überschießende Immunantwort auf die Keime des Respirationstrakts unterhält. Zugleich zeigen mononukleäre Phagozyten in den Atemwegen von Mukoviszidose-Patienten eine deutliche inflammatorische Signatur und eine eingeschränkte Chemotaxis (Cohen and Prince, 2012). Interessanterweise ist die Funktion phagozytierender Immunzellen außerhalb der Atemwege bei Mukoviszidose-Patienten nicht relevant beeinträchtigt. Und doch konnte gezeigt werden, dass eine dreimonatige CFTR-Modulator-Therapie die CFTR-Expression in Monozyten aus dem peripheren Blut normalisiert. Dieser Effekt war mit verminderter Inflammasom-Aktivierung und reduzierter IL-1 β -Produktion vergesellschaftet (Gabillard-Lefort *et al.*, 2022).

2.3.1 Increasing Total Serum IgE, Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, and Lung Function in Cystic Fibrosis

Gothe F, Kappler M, Gries M. "Increasing Total Serum IgE, Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, and Lung Function in Cystic Fibrosis." *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2017 Nov-Dec;5(6):1591-1598.e6. 2017.

Die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose wird vor allem durch chronische Infektionen mit Bakterien wie *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* (Pae) negativ beeinflusst (Stoltz, Meyerholz and Welsh, 2015). Der Einfluss von Sprosspilzen wie *Af* ist dagegen weniger gut untersucht. Allerdings wurde vielfach ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis *Af*-spezifischer Immunglobulin E (IgE)-Antikörper als Ausdruck einer allergischen Sensibilisierung und einer eingeschränkten Lungenfunktion berichtet (Nicolai T *et al.*, 1990; Wojnarowski C *et al.*, 1997; Baxter, Moore, *et al.*, 2013). Die ABPA ist definiert als Überempfindlichkeitsreaktion des Atemwegstrakts auf *Af*, welche bei ca. zehn Prozent der Patienten mit Mukoviszidose auftritt (Maturu and Agarwal, 2015). Klinisch äußert sie sich als akute pulmonale Obstruktion mit thorakalem Engegefühl und Husten. Im Röntgen-Bild können fläue Infiltrate erkennbar sein. Die ABPA nimmt häufig einen chronisch-rezidivierenden Verlauf und kann zur Ausbildung von Bronchiektasen und Lungenfibrose führen (Patterson *et al.*, 1986).

Die hier besprochene Arbeit widmet sich dem Problem der ABPA-Diagnosestellung: Da die Symptome denen der weit häufigeren Exazerbationen infolge viraler oder bakterieller Infektionen ähneln, welche ebenfalls durch eine akute Lungenfunktionsverschlechterung auffallen, ist eine rein klinische Diagnosestellung nicht möglich. Leider fehlt auch ein diagnostischer Test, der eine ABPA mit hoher Sensitivität und Spezifität anzeigen könnte. Daher wird in vielen Fällen auf eine

Kombination klinischer und laborchemischer Parameter zurückgegriffen, welche Eingang in die *Consensus Guidelines* der *Cystic Fibrosis Foundation* zur Diagnose der ABPA gefunden haben (Stevens *et al.*, 2003). Neben der akuten klinischen Verschlechterung werden hier als minimale Diagnosekriterien ein Gesamt-IgE von mehr als 500 IU/ml, eine allergische Sensibilisierung gegen *Af* und neue radiologische Veränderungen oder *Af*-spezifische IgG gefordert. Zu den neueren Tests mit ebenfalls eingeschränkter diagnostischer Wertigkeit gehören die Messung von Galactomannan im Sputum (Baxter, Dunn, *et al.*, 2013) oder der Basophilien-Aktivierungstest (Gernez *et al.*, 2016). In der hier beschriebenen Arbeit wurde der mögliche Nutzen einer Verlaufsbeobachtung des Gesamt-IgEs zur ABPA-Diagnose an einer Kohorte von knapp 400 Mukoviszidose-Patienten retrospektiv ausgewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung einer ABPA bei Verdoppelung des Gesamt-IgE-Werts innerhalb von drei Monaten bei gleichzeitiger Erhöhung des absoluten Gesamt-IgE-Werts über der 95. Perzentile und paralleler Sensibilisierung gegen *Af* mit einem positiven pulmonalen Langzeitverlauf assoziiert war. Gleichzeitig wurde offensichtlich, dass die klinische Entscheidung zur ABPA-Behandlung häufig nicht in Übereinstimmung mit den *Consensus-Kritierien* getroffen worden war. Ursache hierfür war in allen Fällen das Nichterreichen des minimal nötigen Gesamt-IgE-Grenzwerts von 500 IU/ml. Daher ist davon auszugehen, dass insbesondere bei Kindern die Forderung aller ABPA-Leitlinien nach einem absoluten Gesamt-IgE-Grenzwert zu einer Unterdiagnose von ABPA-Fällen führt. Als alternatives und neues Diagnose-Kriterium wurde daher die Änderung des Gesamt-IgE über einen Zeitraum von drei Monaten, dem regulären ambulanten Vorstellungsintervall, postuliert. Der große Vorteil dieses Kriteriums liegt in seiner schnellen Verfügbarkeit und einfachen Anwendbarkeit im klinischen Alltag.

2.3.2 Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Short-Term Prednisone and Itraconazole in Cystic Fibrosis

Gothe F, Schmautz A, Häusler K, *et al.*, "Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Short-Term Prednisone and Itraconazole in Cystic Fibrosis." *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2020 Sep;8(8):2608-2614.e3.

Neben der schwierigen ABPA-Diagnostik herrscht auch über ihre optimale Therapie keine Einigkeit. Historisch wurde die ABPA als primär allergische Erkrankung über mehrere Monate mit systemischen Kortikosteroiden behandelt (Stevens *et al.*, 2003), was zwar die pulmonale Obstruktion verbesserte, aber gleichzeitig alle gefürchteten Nebenwirkungen der langfristigen Steroidtherapie mit sich brachte. So haben Mukoviszidose-Patienten bereits durch ihre Grunderkrankung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus, einer Osteopenie und einer geringen Körpergröße (Rosenstein and Eigen, 1991).

Unter der Hypothese, dass eine zusätzliche antiinfektive Therapie mit Itrakonazol die *Af*-Last in den Atemwegen und somit auch den allergenen Stimulus reduzieren könnte, wurde eine Kombinationstherapie aus kurzzeitiger, 18-tägiger Prednison-Therapie und oraler Itrakonazol-Therapie für ein Jahr retrospektiv ausgewertet. Hierfür wurden 65 ABPA-Patienten und 127 gematchte Kontrollen über einen medianen Zeitraum von knapp fünf Jahren nachverfolgt. Es zeigte sich, dass dieses Behandlungsschema innerhalb von drei Monaten das Lungenfunktions-Niveau vor ABPA-Diagnose wiederherstellen kann und im langfristigen pulmonalen Verlauf kein Unterschied zu ABPA-freien Mukoviszidose-Patienten besteht. Auch wurden keine relevanten Nebenwirkun-

gen der Steroidtherapie wie Diabetes-Manifestation, *Pae*-Aquisition oder Wachstumsunterschiede beobachtet. Erfreulicherweise erlebte nur ein Drittel der Patienten einen Wiederaufflammen der ABPA, was eine erneute Prednison-Therapie zur Folge hatte. Durch eine routinemäßige Erfassung der Itrakonazol-Talspiegel unter Therapie gelang es nachzuweisen, dass Patienten mit niedrigen Itrakonazol-Spiegeln in den ersten drei Monaten der Therapie ein signifikant höheres Rückfall-Risiko besitzen.

Ein signifikant geringeres ABPA-Rückfall-Risiko wiesen überraschenderweise Patienten auf, die bereits mit *Pae* kolonisiert waren. Nachdem *Pae* -Kolonisation häufig mit einer Prädominanz von Typ 2 T-Helferzellen assoziiert ist, hätte vermutet werden können, dass diese Patienten eher ein erhöhtes Allergie-Risiko aufweisen könnten (Hartl *et al.*, 2006). Interessanterweise fanden sich in der Literatur experimentelle Belege, dass *Pae* durch Sekretion von Pyoverdin, eines Eisen-bindenden Proteins, in der Lage ist, die Eisen-Bioverfügbarkeit für *Af* zu limitieren und so die Bildung von *Af*-Biofilmen behindern kann (Mowat *et al.*, 2010; Ferreira *et al.*, 2015; Sass *et al.*, 2018). Weitere Studien sind notwendig, um die Beobachtung, dass eine Besiedelung mit *Pae* vor einem ABPA-Rückfall schützen könnte, zu verifizieren.

3. Resümee und Ausblick

Die vorliegende Habilitationsschrift setzt sich mit Mechanismen der Immundysregulation vor dem Hintergrund unterschiedlicher monogenetischer Erkrankungen des Immunsystems auseinander.

Der erste Teil behandelt Erkrankungen, in denen eine unzureichende IL-2-Wirkung kein Überleben von regulatorischen T-Zellen zulässt. Im Falle der autosomal-rezessiven IL2RB-Defizienz liegt dies an unzureichender Rezeptor-Expression. Im Falle aktivierender STAT3-Varianten geschieht dies durch unzureichende IL-2-Signaltransduktion bei kompensatorisch erniedrigtem STAT5-Gehalt der Zellen. Dagegen besteht bei der CARMIL2-Defizienz ein IL-2-Produktionsdefekt in aktivierte konventionelle T-Zellen. Auch die Auswirkungen des T_{reg} -Mangels sind unterschiedlich: Während IL2RB-Defizienz und aktivierende STAT3-Varianten zu schwerer, vielgestaltiger Autoimmunität prädisponieren, behindert bei der CARMIL2-Defizienz der globale T-Zell-Defekt auch die Bildung autoreaktiver T-Zellen.

Im zweiten Abschnitt werden Defekte des Typ I-IFN-Signalwegs beleuchtet, bei denen es neben der erwartbaren Anfälligkeit für schwer verlaufende Viruserkrankungen auch zu Immundysregulation und steriler Hyperinflammation bis hin zum Vollbild der HLH kommt. Während die Hyperinflammation bei STAT2- und IRF9-Defizienz mit der erhaltenen Signalroute über STAT1-Homodimere und die daraus resultierende Ähnlichkeit zu proinflammatorischen Typ II-IFN-Antworten erklärt werden kann, kann dieser Mechanismus bei der IFNAR1- oder STAT1-Defizienz nicht wirksam werden, da hier kein Typ I-IFN-Signal weitergegeben wird. Hier muss die Frage nach möglichen regulatorischen Wirkungen der Typ I-IFN offenbleiben. Ob eine möglicherweise kompensatorische Wirkung von Typ III-IFN auf Schleimhäuten den häufigen Manifestationszeitpunkt von Defekten der Typ I-IFN-Antwort nach parenteraler Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen erklären kann, ist ebenfalls noch nicht abschließend geklärt.

Mit Immundysregulation auf Schleimhautebene infolge des Kontakts zu *Af* im Rahmen der Mukoviszidose beschäftigt sich der letzte Teil der vorgelegten Schrift. Obgleich eine ABPA die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose signifikant agravieren kann, gelang es bisher nicht, sie mithilfe verlässlicher Biomarker sicher zu diagnostizieren. Auch ist unklar, in welchem Maße die Immunantwort durch antifungale Therapie unterstützt werden kann oder durch immunsupprimierende Kortikosteroid-Therapie unterdrückt werden muss, um langfristige pulmonale Folgeschäden von den Patienten abzuwenden.

Durch experimentelle und klinisch-translationale Forschungsansätze habe ich versucht, zu einem besseren Verständnis der komplexen Mechanismen beizutragen, die Immundysregulation verursachen können. Patienten mit monogenetischen Erkrankungen des Immunsystems bieten hier die einmalige Chance, die Funktion einzelner Gene in ihren Auswirkungen auf die humane Immunität zu studieren.

4. Literaturverzeichnis

- Alosaimi, M. F. et al. (2019) 'A novel variant in STAT2 presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(2), pp. 611-613.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.008.
- Anderson, M. S. et al. (2002) 'Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein.', *Science (New York, N.Y.)*. United States, 298(5597), pp. 1395–1401. doi: 10.1126/science.1075958.
- Bacalhau, M. et al. (2023) 'Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis.', *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. Switzerland, 16(3). doi: 10.3390/ph16030410.
- Baxter, C. G., Moore, C. B., et al. (2013) 'IgE-mediated immune responses and airway detection of Aspergillus and Candida in adult cystic fibrosis', *Chest*. The American College of Chest Physicians, 143(5), pp. 1351–1357. doi: 10.1378/chest.12-1363.
- Baxter, C. G., Dunn, G., et al. (2013) 'Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Ltd, 132(3), pp. 560-566.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.007.
- Bennett, C. L. et al. (2001) 'The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3', *Nature Genetics*, 27(1), pp. 20–21. doi: 10.1038/83713.
- Béziat, V. et al. (2021) 'Humans with inherited T cell CD28 deficiency are susceptible to skin papillomaviruses but are otherwise healthy', *Cell*, 184(14), pp. 3812-3828.e30. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.004.
- Béziat, V., Casanova, J. L. and Jouanguy, E. (2021) 'Human genetic and immunological dissection of papillomavirus-driven diseases: new insights into their pathogenesis', *Current Opinion in Virology*, 51, pp. 9–15. doi: 10.1016/j.coviro.2021.09.002.
- Bezrodnik, L. et al. (2014) 'Follicular bronchiolitis as phenotype associated with CD25 deficiency', *Clinical and Experimental Immunology*, 175(2), pp. 227–234. doi: 10.1111/cei.12214.
- Biffen, R. (1906) 'Mendel's Laws of Inheritance and Wheat Breeding', *The Journal of Agricultural Science*, 1(4), pp. 475–80.
- Bravo García-Morato, M. et al. (2019) 'Impaired control of multiple viral infections in a family with complete IRF9 deficiency', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(1), pp. 309-312.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.019.
- Bruton, O. (1952) 'Agammaglobulinemia', *Pediatrics*, 9, pp. 722–728.
- Burns, C. et al. (2016) 'A novel presentation of homozygous loss-of-function STAT-1 mutation in an infant with hyperinflammation—A case report and review of the literature', *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(4), pp. 777–779. doi: 10.1016/j.jaip.2016.02.015.
- Casanova, J. L. (2015) 'Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(51), pp. E7118–E7127. doi: 10.1073/pnas.1521644112.
- Cepika, A. M. et al. (2018) 'Tregopathies: Monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, pp. 1679–1695. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.026.
- Cohen, T. S. and Prince, A. (2012) 'Cystic fibrosis: A mucosal immunodeficiency syndrome', *Nature Medicine*. Nature Publishing Group, 18(4), pp. 509–519. doi: 10.1038/nm.2715.
- Duncan, C. J. A. et al. (2015) 'Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity', *Science Translational Medicine*, 7(307). doi: 10.1126/scitranslmed.aac4227.
- Duncan, C. J. A. et al. (2019) 'Severe type I interferonopathy and unrestrained interferon signaling due to a homozygous germline mutation in STAT2', *Science immunology*, 4(42). doi: 10.1126/sciimmunol.aav7501.
- Duncan, C. J. A., Randall, R. E. and Hambleton, S. (2021) 'Genetic Lesions of Type I Interferon Signalling in Human Antiviral Immunity', *Trends Genet. The Authors*, 37(1), pp. 46–58. doi:

- 10.1016/j.tig.2020.08.017.
- Fabre, A. et al. (2019) 'Clinical Aspects of STAT3 Gain-of-Function Germline Mutations: A Systematic Review', *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. Elsevier Inc, 7(6), pp. 1958-1969.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.018.
- Ferreira, J. A. G. et al. (2015) 'Inhibition of Aspergillus fumigatus and its biofilm by Pseudomonas aeruginosa is dependent on the source, phenotype and growth conditions of the bacterium', *PLoS ONE*, 10(8), pp. 1-27. doi: 10.1371/journal.pone.0134692.
- Flanagan, S. E. et al. (2014) 'Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease', *Nature Genetics*, 46(8), pp. 812-814. doi: 10.1038/ng.3040.
- Fontenot, J. D., Gavin, M. A. and Rudensky, A. Y. (2003) 'Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells', *Nature Immunology*, 4(4), pp. 330-336. doi: 10.1038/ni904.
- Fournier, B. and Latour, S. (2021) 'Immunity to EBV as revealed by immunodeficiencies.', *Current opinion in immunology*. England, 72, pp. 107-115. doi: 10.1016/j.cois.2021.04.003.
- Gabillard-Lefort, C. et al. (2022) 'Trikafta Rescues CFTR and Lowers Monocyte P2X7R-Induced Inflammasome Activation in Cystic Fibrosis', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205, pp. 783-794. doi: 10.1164/rccm.202106-1426oc.
- Gambineri, E. et al. (2018) 'Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome', *Frontiers in Immunology*, 9, p. 2411. doi: 10.3389/fimmu.2018.02411.
- Garnham, P. C. C. (1977) 'Charles Nicolle and Inapparent Infections', *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Arlington VA, USA: The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 26(5_Part_2), pp. 1101-1104. doi: 10.4269/ajtmh.1977.26.1101.
- Garrod, A. (1931) *The inborn factors in disease*. Oxford: The Clarendon Press.
- Gernez, Y. et al. (2016) 'Blood basophil activation is a reliable biomarker of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis', *European Respiratory Journal*, 47(1), pp. 177-185. doi: 10.1183/13993003.01068-2015.
- Guma, M. et al. (2004) 'Imprint of human cytomegalovirus infection on the NK cell receptor repertoire', *Blood*, 104(12), pp. 3664-3672. doi: 10.1182/blood-.
- Haapaniemi, E. M. et al. (2015) 'Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3', *Blood*, 125(4), pp. 639-648. doi: 10.1182/blood-2014-04-570101.
- Hartl, D. et al. (2006) 'Pulmonary TH2 response in Pseudomonas aeruginosa-infected patients with cystic fibrosis', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(1), pp. 204-211. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.023.
- Hauck, F. et al. (2018) 'Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Inc., 141(1), pp. 59-68.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.009.
- Hernandez, N. et al. (2019) 'Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines', *Journal of Experimental Medicine*, 216(9), pp. 2057-2070. doi: 10.1084/jem.20182295.
- Hori, S., Nomura, T. and Sakaguchi, S. (2003) 'Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3', *Science*, 299(5609), pp. 1057-1061. doi: 10.1126/science.1079490.
- Isaacs, A. and Burke, D. (1959) 'Viral interference and interferon', *British Medical Bulletin*, 15(3), pp. 185-188. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a069760.
- Klenerman, P. and Oxenius, A. (2016) 'T cell responses to cytomegalovirus', *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group, 16(6), pp. 367-377. doi: 10.1038/nri.2016.38.
- Koch, R. (1882) 'Die Ätiologie der Tuberkulose', *Berliner Klinische Wochenschrift*. Robert Koch-Institut, 19, pp. 221-230.
- Kostmann, R. (1950) 'Hereditär reticules – en ny systemsjukdom.', *Svenska Läkartidningen*, 47(47), pp. 2861-2868.

- Leiding, J. W. et al. (2022) 'Monogenic early-onset lymphoproliferation and autoimmunity: Natural history of STAT3 gain-of-function syndrome', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, pp. 1–15. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.002.
- Liang, Y. et al. (2013) 'The lymphoid lineage-specific actin-uncapping protein Rltpr is essential for costimulation via CD28 and the development of regulatory T cells', *Nature Immunology*, 14(8), pp. 858–866. doi: 10.1038/ni.2634.
- Liu, L. et al. (2011) 'Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis', *The Journal of Experimental Medicine*, 208(8), pp. 1635–1648. doi: 10.1084/jem.20110958.
- Lyons, J. J. and Milner, J. D. (2018) 'Primary atopic disorders.', *The Journal of experimental medicine*, 215(4), pp. 1009–1022. doi: 10.1084/jem.20172306.
- Maloy, K. J. and Powrie, F. (2005) 'Fueling regulation : IL-2 keeps CD4 + T reg cells fit Unraveling B cell receptor mechanics', 6(11), pp. 1071–1072.
- Manthiram, K. et al. (2017) 'The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation.', *Nature immunology*. United States, 18(8), pp. 832–842. doi: 10.1038/ni.3777.
- Maturu, V. N. and Agarwal, R. (2015) 'Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis', *Clinical and Experimental Allergy*, 45(12), pp. 1765–1778. doi: 10.1111/cea.12595.
- McNab, F. et al. (2015) 'Type I interferons in infectious disease', *Nature Reviews Immunology*, 15(2), pp. 87–103. doi: 10.1038/nri3787.
- Milner, J. D. et al. (2015) 'Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations', *Blood*, 125(4), pp. 591–599. doi: 10.1182/blood-2014-09-602763.
- Moens, L. et al. (2017) 'A novel kindred with inherited STAT2 deficiency and severe viral illness', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(6), pp. 1995–1997.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.033.
- Mowat, E. et al. (2010) 'Pseudomonas aeruginosa and their small diffusible extracellular molecules inhibit Aspergillus fumigatus biofilm formation', *FEMS Microbiology Letters*, 313(2), pp. 96–102. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02130.x.
- Nicolai T et al. (1990) 'Correlation of IgE antibody titer to Aspergillus fumigatus with decreased lung function in cystic', *Pediatric Pulmonology*, 8(1), pp. 12–15.
- Notarangelo, L. D. et al. (2016) 'Human RAG mutations: Biochemistry and clinical implications', *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group, 16(4), pp. 234–246. doi: 10.1038/nri.2016.28.
- Patterson, R. et al. (1986) 'Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Natural History and Classification of Early Disease by Serologic and Roentgenographic Studies', *JAMA Internal Medicine*, 146(5), pp. 916–918. doi: 10.1001/archinte.1986.00360170130020.
- Pelham, S. J. et al. (2022) 'STAT5B restrains human B-cell differentiation to maintain humoral immune homeostasis.', *The Journal of allergy and clinical immunology*. United States, 150(4), pp. 931–946. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.011.
- Reboldi, A. et al. (2014) '25-hydroxycholesterol suppresses interleukin-1-driven inflammation downstream of type I interferon', *Science*, 345(6197), pp. 679–684. doi: 10.1126/science.1254790.25-hydroxycholesterol.
- Rieux-Lauzier, F., Magérus-Chatinet, A. and Neven, B. (2018) 'The Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome with Defective FAS or FAS-Ligand Functions.', *Journal of clinical immunology*. Netherlands, 38(5), pp. 558–568. doi: 10.1007/s10875-018-0523-x.
- Roncagalli, R. et al. (2016) 'The scaffolding function of the RLTPR protein explains its essential role for CD28 co-stimulation in mouse and human T cells', *The Journal of Experimental Medicine*, 213(11), pp. 2437–2457. doi: 10.1084/jem.20160579.
- Rosenstein, B. J. and Eigen, H. (1991) 'Risks of alternate-day prednisone in patients with cystic fibrosis.', *Pediatrics*, 87(2), pp. 245–6.

- Rowe, S., Miller, S. and Sorscher, E. (2005) 'Cystic fibrosis', *New England Journal of Medicine*, 352(19), pp. 1992–2001. Available at: <https://www.erswhitebook.org/chapters/cystic-fibrosis/%0Awww.informahealthcare.com>.
- Sakaguchi, S. et al. (1995) 'Immunologic Self-Tolerance Maintained by Activated T Cells Expressing IL-2 Receptor α-Chains (CD25). Breakdown of a Single Mechanism of Self-Tolerance Causes Various Autoimmune Diseases.', *The Journal of Immunology*, 155(3), pp. 1151–64.
- Sass, G. et al. (2018) 'Studies of Pseudomonas aeruginosa Mutants Indicate Pyoverdine as the Central Factor in Inhibition of Aspergillus fumigatus Biofilm', *Journal of Bacteriology*, 200(1), pp. 1–24.
- Schober, T. et al. (2017) 'A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2', *Nature Communications*. Nature Publishing Group, 8, pp. 1–13. doi: 10.1038/ncomms14209.
- Shaghaghi, M. et al. (2018) 'New insights into physiopathology of immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus infection; systematic review of over 5 decades of data', *Vaccine*. Elsevier Ltd, pp. 1711–1719. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.059.
- Silva-Carmona, M. et al. (2020) 'Successful Treatment of Interstitial Lung Disease in STAT3 Gain-of-Function Using JAK Inhibitors', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, pp. 1–15. doi: 10.1164/rccm.201906-1204le.
- Stevens, D. A. et al. (2003) 'Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis—State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference', *Clinical Infectious Diseases*, 37(s3), pp. S225–S264. doi: 10.1086/376525.
- Stoltz, D. A., Meyerholz, D. K. and Welsh, M. J. (2015) 'Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease', *New England Journal of Medicine*, 372(4), pp. 351–362. doi: 10.1056/nejmra1300109.
- Tan, X. et al. (2015) 'Detection of Microbial Infections Through Innate Immune Sensing of Nucleic Acids', *Annual Review of Microbiology*. Annual Reviews, 72(1), pp. 447–478. doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095605.
- Tangye, S. G. et al. (2022) *Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee, Journal of Clinical Immunology*. Springer US. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
- Waldmann, T. A. (2006) 'The biology of interleukin-2 and interleukin-15: Implications for cancer therapy and vaccine design', *Nature Reviews Immunology*, 6(8), pp. 595–601. doi: 10.1038/nri1901.
- Wang, Y. et al. (2016) 'Dual T cell– and B cell–intrinsic deficiency in humans with biallelic *RLTPR* mutations', *The Journal of Experimental Medicine*, 213(11), pp. 2413–2435. doi: 10.1084/jem.20160576.
- Wojnarowski C et al. (1997) 'Sensitization to Aspergillus fumigatus and lung function in children with cystic', *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 155(6), pp. 1902–1907.

5. Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergisch-bronchopulmonale Aspergillose
Af	<i>Aspergillus fumigatus</i>
EBV	<i>Epstein-Barr-Virus</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
GAF	γ -activating factor
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-2R β	Interleukin-2 Rezeptor β
IPEX	<i>Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked</i>
IRF9	<i>Interferon regulatory factor 9</i>
ISGF3	<i>Interferon stimulated gene factor 3</i>
IUIS	<i>International Union of Immunological Societies</i>
MMR	Masern/Mumps/Röteln
NF κ B	<i>Nuclear factor κ B</i>
NK	Natürliche Killerzelle
Pae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RAG	<i>Recombination activating gene</i>
STAT	<i>Signal transducer and activator of transcription</i>
T _{reg}	Regulatorische T-Zelle

6. Vollständiges Schriftenverzeichnis

6.1 Originalarbeiten als Erstautor

Lévy R*, **Gothe F***, Momenilandi M, Magg T, Materna M, Peters P, Rädler J, Philippot Q, Rack-Hoch A, Langlais D, Bourgey M, Lanz AL, Ogishi M, Rosain J, Martin E, Latour S, Vladikine N, Distefano M, Khan T, Rapaport F, Schulz M, Holzer U, Fasth A, Sogkas G, Speckmann C, Troilo A, Bigley V, Roppelt A, Dinur-Schejter Y, Toker O, Martinsen KH, Sherkat R, Somekh I, Somech R, Shouval DS, Kühl JS, Ip W, McDermott EM, Cliffe L, Ozen A, Baris S, Rangarajan HG, Jouanguy E, Puel A, Bustamante J, Alyanakian MA, Fusaro M, Wang Y, Kong XF, Cobat A, Boutboul D, Castelle M, Aguilar C, Hermine O, Cheminant M, Suarez F, Yildiran A, Bousfiha A, Al-Mousa H, Alsohime F, Ayvaz DC, Abraham RS, Knutsen AP, Fevang B, Bhattacharjee S, Kiykim A, Erman B, Arikoglu T, Unal E, Kumar A, Geier C, Baumann U, Neven B, CARMIL2 consortium, Rohlfis M, Walz C, Abel L, Malissen B, Marr N, Klein C, Casanova JL, Hauck F, Béziat V. "Human inherited CARMIL2 deficiency underlies a broader immunological and clinical phenotype than inherited CD28 deficiency." *J. Exp. Med.*, 2023 Feb 6;220(2):e20220275. doi: 10.1084/jem.20220275. **IF: 17.6**

Gothe F, Stremenova Spegarova J, Hatton CF, Griffin H, Sargent T, Cowley SA, James W, Ropelt A, Shcherbina A, Hauck F, Reyburn HT, Duncan CJA, Hambleton S. "Aberrant inflammatory responses to type I interferon in STAT2 and IRF9 deficiency." *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 2022 Feb 17:S0091-6749(22)00185-3. **IF: 14.3**

Gothe F*, Hatton CF*, Truong L*, Klimova Z, Kanderova V, Fejtkova M, Grainger A, Bigley V, Perthen J, Mitra D, Janda A, Fronkova E, Moravcikova D, Hambleton S, Duncan CJA., "A novel case of homozygous IFNAR1 deficiency with haemophagocytic lymphohistiocytosis," *Clin. Infect. Dis.*, 2022 Jan 7;74(1):136-139. **IF: 21.0**

Gothe F*, Gehrig J*, Rapp CK, Knoflach K, Reu-Hofer S, Länger F, Schramm D, Ley-Zaporozhan J, Ehl S, Schwerk N, Faletti L, Griese M., "Early-onset, fatal interstitial lung disease in STAT3 gain-of-function patients." *Pediatr Pulmonol.*, 2021 Dec;56(12):3934-3941. **IF: 4.1**

Gothe F, Schmautz A, Häusler K, Tran NB, Kappler M, Griese M. "Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Short-Term Prednisone and Itraconazole in Cystic Fibrosis." *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2020 Sep;8(8):2608-2614.e3. **IF: 8.9**

Zhang Z*, **Gothe F***, Pennamen P*, James JR, McDonald D, Mata CP, Modis Y, Alazami AM, Acres M, Haller W, Bowen C, Döffinger R, Sinclair J, Brothers S, Zhang Y, Matthews HF, Naudion S, Pelluard F, Alajlan H, Yamazaki Y, Notarangelo LD, Thaventhiran JE, Engelhardt KR, Al-Mousa H, Hambleton S, Rooryck C, Smith KGC, Lenardo MJ., "Human interleukin-2 receptor β mutations associated with defects in immunity and peripheral tolerance," *J. Exp. Med.*, 2019 Jun 3;216(6):1311-1327. **IF: 11.7**

Gothe F, Kappler M, Griese M. "Increasing Total Serum IgE, Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, and Lung Function in Cystic Fibrosis." *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2017 Nov-Dec;5(6):1591-1598.e6. 2017. **IF: 6.9**

6.2 Originalarbeiten als Koautor

Bucciol G, Moens L, Ogishi M, Rinchai D, Matuozzo D, Momenilandi M, Kerrouche N, Cale CM, Treffeisen ER, Al Salamah M, Al Saud BK, Lachaux A, Duclaux-Loras R, Meignien M, Bousfiha A, Benhsaien L, Shcherbina A, Roppelt A, COVID Human Genetic Effort, **Gothe F**, Houhou-Fidouh N, Hackett S, Bartnikas LM, Maciag MC, Alosaimi MF, Chou J, Mohammed RW, Freij BJ, Jouanguy E, Zhang SY, Boisson-Dupuis S, Béziat V, Zhang Q, Duncan CJA, Hambleton S, Casanova JL, Meyts I. „Human inherited complete STAT2 deficiency underlies inflammatory viral diseases.“ *J Clin Invest.*, 2023 Mar 28:e168321. doi: 10.1172/JCI168321. **IF: 19.5**

Li Y, Seidl E, Knoflach K, **Gothe F**, Forstner ME, Michel K, Pawlita I, Gesenhues F, Sattler F, Yang X, Kroener C, Reu-Hofer S, Ley-Zaporozhan J, Kammer B, Krüger-Stollfuß I, Dinkel J, Carlens J, Wetzke M, Moreno-Galdó A, Torrent-Vernetta A, Lange J, Krenke K, Rumman N, Mayell S, Sismanlar T, Aslan A, Regamey N, Proesmans M, Stehling F, Naehrlich L, Ayse K, Becker S, Koerner-Rettberg C, Plattner E, Manali ED, Papiris SA, Campo I, Kappler M, Schwerk N, Giese M. “ABCA3-related interstitial lung disease beyond infancy.” *Thorax*, 2023 Feb 20:thorax-2022-219434. **IF: 9.2**

Knoflach K, Rapp CK, Schwerk N, Carlens J, Wetzke M, Emiralioglu N, Kiper N, Ring AM, Buchvald F, Manali E, Papiris S, Reu-Hofer S, Kappler M, Schieber A, Seidl E, **Gothe F**, Robinson PN, Giese M; ChILD EU Collaborators. “Diffuse alveolar hemorrhage in children with interstitial lung disease: Determine etiologies!” *Pediatr Pulmonol.*, 2023 Jan 1. **IF: 4.1**

Hanrath AT, Hatton CF, **Gothe F**, Browne C, Vowles J, Leary P, Cockell SJ, Cowley SA, James WS, Hambleton S, Duncan CJA. “Type I interferon receptor (IFNAR2) deficiency reveals Zika virus cytopathicity in human macrophages and microglia.” *Front Immunol.*, 2022 Nov 11;13:1035532. **IF: 8.8**

Pelham SJ, Caldirola MS, Avery DT, Mackie J, Rao G, **Gothe F**, Peters TJ, Guerin A, Neumann D, Vokurkova D, Hwa V, Zhang W, Lyu SC, Chang I, Manohar M, Nadeau KC, Gaillard MI, Bezrodnik L, Iotova V, Zwirner NW, Gutierrez M, Al-Herz W, Goodnow CC, Hernandez AV, Forbes L, Hambleton S, Deenick EK, Ma CS, Tangye SG. “STAT5B restrains human B-cell differentiation to maintain humoral immune homeostasis.” *J. Allerg. Clin. Immunol.* 2022 Apr 22:S0091-6749(22)00546-2. **IF: 14.3**

Giese M, Panagiotou P, Manali ED, Stahl M, Schwerk N, Costa V, Douros K, Kallieri M, Urbantat RM, von Bernuth H, Kolilekas L, Morais L, Ramos A, Landwehr K, Knoflach K, **Gothe F**, Reiter K, Papaevangelou V, Kaditis AG, Kanaka-Gantenbein C, Papiris SA. “Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in children.” *ERJ Open Res.*, 2022 Mar 21;8(1):00701-2021. **IF: 4.2**

Hatton CF, Botting RA, Dueñas ME, Haq IJ, Verdon B, Thompson BJ, Spegarova JS, **Gothe F**, Stephenson E, Gardner AI, Murphy S, Scott J, Garnett JP, Carrie S, Powell J, Khan CMA, Huang L, Hussain R, Coxhead J, Davey T, Simpson AJ, Haniffa M, Hambleton S, Brodlie M, Ward C, Trost M, Reynolds G, Duncan CJA., “Delayed induction of type I and III interferons mediates nasal epithelial cell permissiveness to SARS-CoV-2.” *Nat Commun.*, 2021 Dec 7;12(1):7092. **IF: 14.9**

Keller B, Strohmeier V, Harder I, Unger S, Payne KJ, Andrieux G, Boerries M, Felixberger PT, Landry JJM, Nieters A, Rensing-Ehl A, Salzer U, Frede N, Usadel S, Elling R, Speckmann C, Hainmann I, Ralph E, Gilmour K, Wentink MWJ, van der Burg M, Kuehn HS, Rosenzweig SD, Kölsch U, von Bernuth H, Kaiser-Labusch P, **Gothe F**, Hambleton S, Vlagea AD, Garcia Garcia A, Alsina L, Markelj G, Avcin T, Vasconcelos J, Guedes M, Ding JY, Ku CL, Shadur B, Avery DT, Venhoff N, Thiel J, Becker H, Erazo-Borrás L, Trujillo-Vargas CM, Franco JL, Fieschi C, Okada

- S, Gray PE, Uzel G, Casanova JL, Fliegauf M, Grimbacher B, Eibel H, Ehl S, Voll RE, Rizzi M, Stepensky P, Benes V, Ma CS, Bossen C, Tangye SG, Warnatz K., "The expansion of human T-bethighCD21low B cells is T cell dependent." *Sci Immunol.*, 2021 Oct 15;6(64):eab0891. **IF: 17.7**
- Stephenson E, Reynolds G, Botting RA, Calero-Nieto FJ, Morgan MD, Tuong ZK, Bach K, Sungnak W, Worlock KB, Yoshida M, Kumasaka N, Kania K, Engelbert J, Olabi B, Spegarova JS, Wilson NK, Mende N, Jardine L, Gardner LCS, Goh I, Horsfall D, McGrath J, Webb S, Mather MW, Lindeboom RGH, Dann E, Huang N, Polanski K, Prigmore E, **Gothe F**, Scott J, Payne RP, Baker KF, Hanrath AT, Schim van der Loeff ICD, Barr AS, Sanchez-Gonzalez A, Bergamaschi L, Mescia F, Barnes JL, Kilich E, de Wilton A, Saigal A, Saleh A, Janes SM, Smith CM, Gopee N, Wilson C, Coupland P, Coxhead JM, Kiselev VY, van Dongen S, Bacardit J, King HW; Cambridge Institute of Therapeutic Immunology and Infectious Disease-National Institute of Health Research (CITIID-NIHR) COVID-19 BioResource Collaboration, Rostron AJ, Simpson AJ, Hambleton S, Laurenti E, Lyons PA, Meyer KB, Nikolić MZ, Duncan CJA, Smith KGC, Teichmann SA, Clatworthy MR, Marioni JC, Göttgens B, Haniffa M. "Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19." *Nat Med.*, 2021 May;27(5):904-916. **IF: 53.4**
- Eisenberg R, Gans MD, Leahy TR, **Gothe F**, Perry C, Raffeld M, Xi L, Blackstone S, Ma C, Hambleton S, Milner JD., "JAK-inhibition in early-onset, nonclonal STAT5B gain-of-function disease," *J. Allerg. Clin. Immunol. Pract.*, 2021 Feb;9(2):1008-1010.e2. **IF: 11.2**
- Duncan CJA, Thompson BJ, Chen R, Rice GI, **Gothe F**, Young DF, Lovell SC, Shuttleworth VG, Brocklebank V, Corner B, Skelton AJ, Bondet V, Coxhead J, Duffy D, Fourrage C, Livingston JH, Pavaine J, Cheesman E, Bitetti S, Grainger A, Acres M, Innes BA, Mikulasova A, Sun R, Hussain R, Wright R, Wynn R, Zarhrate M, Zeef LAH, Wood K, Hughes SM, Harris CL, Engelhardt KR, Crow YJ, Randall RE, Kavanagh D, Hambleton S, Briggs TA., "Severe type I interferonopathy and unrestrained interferon signaling due to a homozygous germline mutation in STAT2," *Sci. Immunol.*, 2019 Dec 13;4(42):eaav7501. **IF: 13.4**
- Al Shehri T, Gilmour K, **Gothe F**, Loughlin S, Bibi S, Rowan AD, Grainger A, Mohanadas T, Cant AJ, Slatter MA, Hambleton S, Lilic D, Leahy TR. "Novel Gain-of-Function Mutation in Stat1 Sumoylation Site Leads to CMC/CID Phenotype Responsive to Ruxolitinib." *J Clin Immunol.*, 2019 Nov;39(8):776-785. **IF: 6.8**
- Magg T, Shcherbina A, Arslan D, Desai MM, Wall S, Mitsialis V, Conca R, Unal E, Karacabey N, Mukhina A, Rodina Y, Taur PD, Illig D, Marquardt B, Hollizeck S, Jeske T, **Gothe F**, Schober T, Rohlfis M, Koletzko S, Lurz E, Muise AM, Snapper SB, Hauck F, Klein C, Kotlarz D. "CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease." *Inflamm Bowel Dis.*, 2019 Oct 18;25(11):1788-1795. **IF: 4.3**
- Acres MJ, **Gothe F**, Grainger A, Skelton AJ, Swan DJ, Willet JDP, Leech S, Galcheva S, Iotova V, Hambleton S, Engelhardt KR., "Signal transducer and activator of transcription 5B deficiency due to a novel missense mutation in the coiled-coil domain," *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 2019 Jan;143(1):413-416.e4. **IF: 10.2**
- Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, **Gothe F**, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytekin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel A. "Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency." *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2016 Dec 20;113(51):E8277-E8285. **IF: 9.7**

Griese M, Irnsteller A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, Feilcke M, Pawlita I, **Gothe F**, Kappler M, Schams A, Wesselak T, Rauch D, Wittmann T, Lohse P, Brasch F, Kröner C. "Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children." *Orphanet J Rare Dis.*, 2015 Sep 25;10:122. **IF: 3.6**

6.3 Übersichtsartikel

Gothe F, Howarth S, Duncan CJA, Hambleton S., "Monogenic susceptibility to live viral vaccines", *Curr. Opin. Immunol.*, 2021 Oct;72:167-175. **IF: 7.3**

6.4 Buchkapitel

Gothe F, Papan C, Hübner J. "14-jähriges Mädchen mit Fieber und Abgeschlagenheit nach Harnwegsinfektion", Infektionskrankheiten in der Pädiatrie – 50 Fallstudien. Springer-Verlag, 2022.

Gothe F, Papan C, Hübner J. "1½-jähriger Junge mit Ausschlag am Arm und im Gesicht", Infektionskrankheiten in der Pädiatrie – 50 Fallstudien. Springer-Verlag, 2022.

7. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift

7.1 Immundysregulation bei monogenetischen Erkrankungen mit reduzierten regulatorischen T-Zellen

Zhang Z*, **Gothe F*** and Pennamen P* *et al.*, "Human interleukin-2 receptor β mutations associated with defects in immunity and peripheral tolerance," *J. Exp. Med.*, 2019 Jun 3;216(6):1311-1327. (*Z. Zhang, F. Gothe, and P. Pennamen contributed equally to this paper).

Gothe F*, Gehrig J*, Rapp CK *et al.*, "Early-onset, fatal interstitial lung disease in STAT3 gain-of-function patients." *Pediatr Pulmonol.*, 2021 Dec;56(12):3934-3941. (*both authors contributed equally to this paper).

Lévy R*, **Gothe F***, Momenilandi M *et al.*, "Human inherited CARMIL2 deficiency underlies a broader immunological and clinical phenotype than inherited CD28 deficiency." *J. Exp. Med.*, 2023 Feb 6;220(2):e20220275. (*both authors contributed equally to this paper).

7.2 Fehlgeleitete antivirale Immunantworten als Ursache von Immundysregulation

Gothe F*, Hatton CF*, Truong L* *et al.*, "A novel case of homozygous IFNAR1 deficiency with haemophagocytic lymphohistiocytosis," *Clin. Infect. Dis.*, 2022 Jan 7;74(1):136-139. (*these authors contributed equally).

Gothe F, Stremenova Spegarova J, Hatton CF *et al.*, "Aberrant inflammatory responses to type I interferon in STAT2 and IRF9 deficiency." *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 2022 Feb 17:S0091-6749(22)00185-3.

Gothe F, Howarth S, Duncan CJA *et al.*, "Monogenic susceptibility to live viral vaccines", *Curr. Opin. Immunol.*, 2021 Oct;72:167-175.

7.3 Dysregulierte Immunantwort auf *Aspergillus fumigatus* im Kontext der Mukoviszidose

Gothe F, Kappler M, Gries M. "Increasing Total Serum IgE, Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, and Lung Function in Cystic Fibrosis." *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2017 Nov-Dec;5(6):1591-1598.e6. 2017.

Gothe F, Schmautz A, Häusler K, *et al.*, "Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Short-Term Prednisone and Itraconazole in Cystic Fibrosis." *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2020 Sep;8(8):2608-2614.e3.