

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

Charakterisierung von Defekten der Signaltransduktion bei angeborenen Erkrankungen des Immunsystems



Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefugnis im Fach

Experimentelle Pädiatrie

vorgelegt von

Dr. rer. nat. Thomas Magg

München, 2024

Fachmentorat

Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

PD. Dr. med. Dr. sci. nat. Fabian Hauck

Prof. Dr. med. Sebastian Kobold

*für Milena, Johannes
und Simone*

Inhalt

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 5 |
| 2 | Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor | 8 |
| 2.1 | OAS1 GOF | 8 |
| 2.2 | CARMIL2-Defizienz | 10 |
| 2.3 | DOCK8-Defizienz | 12 |
| 2.4 | IPEX..... | 14 |
| 3 | Originalarbeiten als Koautor | 17 |
| 3.1 | VEO-IBD | 17 |
| 3.2 | STAT1 LOF..... | 18 |
| 3.3 | NEMO Defizienz | 19 |
| 3.4 | CD137 Defizienz..... | 20 |
| 4 | Referenzen | 22 |
| 5 | Eigene Publikationen | 25 |
| 5.1 | Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor | 25 |
| 5.2 | Originalarbeiten als Koautor | 26 |
| 5.3 | Übersichtsartikel/Reviews..... | 29 |
| 6 | Danksagung | 30 |

1 Einleitung

Zu den primären Immundefekten (PID) werden traditionell seltene, angeborene Störungen des Immunsystems zusammengefasst, die durch den Funktionsverlust einer Komponente des Immunsystems hervorgerufen werden. Die Krankheitssymptome präsentieren meist schon früh nach der Geburt oder im frühen Kindesalter mit einer erhöhten Suszeptibilität für Infektionen. Nachfolgend auf die Erstbeschreibung der X-chromosomalen Agammaglobulinämie (XLA) bei einem Jungen mit vielen Episoden von Pneumokokken Infektionen vor rund 70 Jahren aufgrund eines defektiven Genprodukts der *BTK* (Bruton-Tyrosin Kinase) wurde in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl an weiteren PID beschrieben¹. Der breite Einsatz von neueren diagnostischen Möglichkeiten wie *Next-Generation Sequencing*² (NGS) haben zu einer sprunghaften Identifizierung von neuen PID geführt, die Stand 2020 mehr als 430 Erkrankungen umfasst^{3,4}. Die intensive Erforschung dieses Gebiets zeichnet ein zunehmend komplexeres Bild von PID mit sehr variablen Phänotypen, die eine Begriffskorrektur hin zur Verwendung der Terminologie „angeborene Defekte des Immunsystems (IEI)“ erforderlich gemacht hat, um weitere Phänotypen wie Immundysregulationen, Autoinflammationen, Allergien und die Prädisposition für Malignitäten mit einzubeziehen^{5,6}.

In der aktuellen Klassifikation durch die „International Union of Immunological Societies (IUIS)“ werden IEI in 10 verschiedene Gruppen eingestuft^{3,4}:

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1. Kombinierte Immundefekte (CID) | 5. Angeborene Defekte der Phagozyten |
| 2. Kombinierte Immundefekte (CID) mit syndromalen Merkmalen | 6. Defekte der angeborenen Immunität |
| 3. Antikörperdefizienzen | 7. Autoinflammatorische Defekte |
| 4. Erkrankungen mit Immundysregulation | 8. Defekte des Komplementsystems |
| | 9. Defekte des Knochenmarksystems |
| | 10. Phänokopien primärer Immundefekte |

Eine frühzeitige Diagnose von IEI wird häufig durch das mannigfaltige Erscheinungsbild und unspezifischen Krankheitszeichen erschwert. Auch bestehen zwischen Genotypen und Phänotypen häufig keine strikten Korrelationen, so dass Mutationen in unterschiedlichen Genen ähnliche Phänotypen hervorrufen können und

gain-of-function, loss-of-function oder hypermorphe und hypomorphe Varianten im selben Gen hingegen zu unterschiedlichen Phänotypen führen können. Auch Reversionen in einzelnen Subpopulationen, die zu einer Rückmutation zum Wildtyp führen, können die Diagnosestellung und den Krankheitsverlauf beeinflussen. Basierend auf den ELVIS (E_rreger, L_okalisation, V_erlauf, I_ntensität, S_umme) und GARFIELD (G_ranulome, A_utoimmunität, R_ezidivierende F_ieber, ungewöhnliche E_kzeme, L_ymphoproliferation, chronische D_armentzündung) Kriterien erfolgt bei Verdachtsfällen auf einen IEI, zur Bestätigung und Zuordnung in die IUIS Gruppen, eine durchflusszytometrische Immunphänotypisierung und funktionelle Untersuchung in spezialisierten Fachzentren, sowie eine molekulargenetische Validierung mittels *whole exome sequencing* (WES) und Sangersequenzierung⁷.

Das Habilitationsprojekt von Dr. rer. nat. Thomas Magg hat das Ziel durch die Erstbeschreibung von primären Immundefekten und durch die Charakterisierung von bereits beschriebenen Immundefekten die Grundlagen für eine bessere immunologische und molekularbiologische Diagnostik zu schaffen und Therapieoptionen zu optimieren. Zentraler Bestandteil der vorliegenden Arbeit sind die Neubeschreibung eines kombinierten Immundefekts der CARMIL2-Defizienz mit gestörter T-Zell-Rezeptor-Ko-Signaltransduktion und die Neubeschreibung einer Typ-I Interferonopathie mit pulmonaler Alveolarproteinose und Hypogammaglobulinämie aufgrund einer Störung des OAS1/RNase L-vermittelten Signalwegs bei Patienten mit monoallelischen OAS1-gain-of-function Varianten. Mit der Untersuchung von FOXP3-abhängigen Signalwegen und der Identifizierung einer bislang unbekanntem Spleißvariante von FOXP3 wird die Pathophysiologie des X-chromosomal vererbten Immun-Dysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-Syndroms (IPEX) weiter aufgeklärt. Untersuchungen zur DOCK8-Defizienz belegen die Bedeutung der durchflusszytometrischen Einzelzellanalyse bei der Diagnosestellung insbesondere bei sporadisch auftretenden Reversionen und beim Monitoring des hämatopoietischen Chimärismus nach HSCT. Des Weiteren werden mit RIPK1, TGF- β 1 und Caspase-8 Defizienzen die monogenetischen Ursachen für sehr früh einsetzende entzündliche Darmerkrankungen (VEO-IBD) beschrieben. Aufgrund der Seltenheit von IEIs und der Vielzahl von heterogenen

Phänotypen bis hin zu unerwarteten Ausprägungen, wird die Diagnostik vor große Herausforderungen gestellt. Häufig können IEI erst spät diagnostiziert werden oder bleiben unerkannt. Die translationale Erforschung der zugrundeliegenden molekularen Pathomechanismen von IEI ist für die Entwicklung von diagnostischen Verfahren und für die Optimierung von Therapieoptionen entscheidend. Im Rahmen der durchgeführten Forschungsarbeiten wurden durchflusszytometrische Methoden etabliert, die einen Beitrag zu verbesserter Beschreibung, Diagnostik und Therapie von IEI leisten.

2 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

2.1 OAS1 GOF

2.1.1 Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency.

T. Magg*, T. Okano*, L. M. Koenig*, D. F. R. Boehmer, S. L. Schwartz, K. Inoue, J. Heimall, F. Licciardi, J. Ley-Zaporozhan, R. M. Ferdman, A. Caballero-Oteyza, E. N. Park, B. M. Calderon, D. Dey, H. Kanegane, K. Cho, D. Montin, K. Reiter, M. Griese, M. H. Albert, M. Rohlfs, P. Gray, C. Walz, G. L. Conn, K. E. Sullivan, C. Klein, T. Morio, F. Hauck. *Sci Immunol* 6, (2021). (IF 30.663). (* equal contribution)

IEI basieren auf monogenetischen Veränderungen im Erbgut. Missense oder Nonsense Punktmutationen, Insertionen und Deletionen können zu loss-of function (LOF) oder gain-of function (GOF) der Proteinaktivität führen. In hämatopoietischen Zellen können diese Mutationen die natürliche Funktion von Immunzellen, wie Zellüberleben, Apoptose, Differenzierung, Antikörperproduktion und Zytokinsekretion, beeinträchtigen und damit zu einem Verlust ihrer Fähigkeit zum Schutz vor Infektionen und Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz führen. Mit der Identifizierung von vier verschiedenen monoallelischen de novo OAS1 GOF Varianten wird in der vorliegenden Publikation (2.1.1) die Ursache eines polymorphen autoinflammatorischen Immundefekts bei sechs Patienten beschrieben, der sich mit wiederkehrenden Fieberepisoden, Dermatitis, chronischer Darmentzündung (IBD), pulmonale Alveolarproteinose (PAP) und Hypogammaglobulinämie präsentiert. Die Typ-I Interferon induzierbare Oligoadenylatsynthetase 1 gehört zu der Proteinfamilie der Oligoadenylatsynthasen (OAS), die sich aus den vier Proteinen (OAS1, OAS2, OAS3 und OASL) und der OAS homologen zyklischen GMP-AMP (cGMP) Synthase (cGAS) zusammensetzt. Diese Mustererkennungsrezeptoren sind template-unabhängige Nukleotidyltransferasen, die im Zuge einer angeborenen antiviralen Immunabwehr intrazelluläre doppelsträngige virale RNA (dsRNA) detektieren⁸. Die Aktivierung von OAS1 durch virale dsRNA führt zur Produktion des sekundären Botenstoffs 2'-5'-

Oligoadenylat (2-5A) und leitet damit zur Bekämpfung viraler Infektionen die Degradation viraler und zelleigener RNA durch die Aktivierung der Ribonuklease L (RNase L) ein. Die pathophysiologischen Folgen der verschiedenen OAS1 GOF Varianten zeigen sich nach IFN-induzierter Expression durch die dsRNA-unabhängige Produktion von 2'-5'-Oligoadenylat und in einer konstitutiven RNaseL-abhängigen Degradation von zellulärer RNA, die zu einer Veränderung des Transkriptoms, einem Translationsarrest, sowie zur Dysfunktion und zur Apoptose von Monozyten und B-Zellen führen. Auf der Basis von mechanistischen und strukturellen Untersuchungen wird eine monogenetische autoinflammatorische Erkrankung mit Dysregulation der angeborenen Immunantwort beschrieben, die auf GOF Mutationen in OAS1 beruht und sich mit PAP, Hypogammaglobulinämie und Autoinflammation manifestiert. Zusätzlich wird in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass die hämatopoietische Ursache der PAP in der hier beschriebenen OAS1-assoziierten polymorphen autoinflammatorischen Immundefizienz (OPAID) durch allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSZT) geheilt werden kann.

2.2 CARMIL2-Defizienz

2.2.1 A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2.

T. Schober*, **T. Magg***, M. Laschinger, M. Rohlfs, N. D. Linhares, J. Puchalka, T. Weisser, K. Fehlner, J. Mautner, C. Walz, K. Hussein, G. Jaeger, B. Kammer, I. Schmid, M. Bahia, S. D. Pena, U. Behrends, B. H. Belohradsky, C. Klein, F. Hauck. *Nature communications* 8, 14209 (2017). (IF 12.353). (* equal contribution)

2.2.2 CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease.

T. Magg, A. Shcherbina, D. Arslan, M. M. Desai, S. Wall, V. Mitsialis, R. Conca, E. Unal, N. Karacabey, A. Mukhina, Y. Rodina, P. D. Taur, D. Illig, B. Marquardt, S. Hollizeck, T. Jeske, F. Gothe, T. Schober, M. Rohlfs, S. Koletzko, E. Lurz, A. M. Muise, S. B. Snapper, F. Hauck, C. Klein, D. Kotlarz. *Inflamm Bowel Dis* 25, 1788-1795 (2019). (IF 4.261).

Mit CARMIL2-Defizienz wird in der vorliegenden Arbeit (2.2.1) ein neuer kombinierter Immundefekt (CID) mit gestörter CD28-Kosignalgebung beschrieben. CARMIL2, in der Literatur zuvor auch als RGD, leucine-rich repeat, tropomodulin and proline-rich-containing protein (RLTPR) beschrieben, gehört zu den actin-uncapping Proteinen. In einem Mausmodell wurde gezeigt, dass CARMIL2 downstream vom T-Zell-Korezeptor CD28 die Signalgebung über PKC θ und den CBM (CARD11-BCL10-MALT1)-Komplex zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B triggert⁹. Bei zwei konsanguinen Familien mit jeweils zwei Patienten, die sich mit einer milden Immunschwäche und EBV-assoziierten Weichteilsarkomen (EBV⁺ SMT) präsentierten, wurden im WES homozygote loss-of-function (LOF) Mutationen in *CARMIL2* (Capping protein, Arp2/3 and myosin-I linker protein 2) gefunden, die zu einem Expressionsverlust von CARMIL2 führen. Charakteristisch für die CARMIL2-Defizienz ist eine Störung der CD28-abhängigen T-Zell-Kostimulation über den kanonischen NF- κ B Signalweg, während eine normale proximale Phosphorylierungskaskade über LCK, ZAP70, LAT, SLP76 und PKC θ und distal über ERK1/2 erfolgt. Die aberrante T-Zell Stimulation führt zu einer gestörten

Aktivierung und Proliferation von naiven T-Zellen, Effektor-T-Zellfunktion, Differenzierung hin zu Gedächtnis-T-Zellen und einer gestörten zytoskeletalen Organisation. Aufgrund der aberranten CD28-abhängigen T-Zellkostimulation geht mit der fehlenden Induktion von CD25 und dem Transkriptionsfaktor FOXP3 ein Verlust von regulatorischen T-Zellen einher, der aber nicht zu einer organspezifischen Autoimmunität wie bei IPEX, LRBA- oder CTLA4-Defizienz führt. IEI präsentieren sich häufig mit variablen Phänotypen. Eine phänotypische und funktionelle Untersuchung von Immunzellen, die die Analyse von in-vitro Proliferation, Aktivierung, Differenzierung, Zytokinproduktion, Zytotoxizität und Phosphorylierung von Signalproteinen umfasst, ist daher unabdingbar für die Diagnosestellung von IEI. Zusätzlich zu einer erhöhten Infektionssuszeptibilität manifestieren IEI auch mit Allergien, Autoimmunitäten, Lymphoproliferationen und malignen Erkrankungen. Klinisch imponieren alle vier beschriebenen Patienten mit EBV⁺ SMTs, die sich typischerweise bei sekundären Immundefekten (SID), ausgelöst durch humanes Immundefizienz Virus oder aufgrund einer immunsuppressiven Behandlung nach Organtransplantationen, entwickeln. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten mit EBV⁺ SMTs sollte im Hinblick auf eine mögliche Therapieoption der HSCT ein vorliegender IEI, wie CARMIL2-Defizienz, abgeklärt werden.

In einer weiteren Studie (2.2.2) wurde bei fünf Patienten mit VEO-IBD (Very Early Onset IBD, sehr früh einsetzende entzündliche Darmerkrankung) im WES drei neue *CARMIL2* LOF Mutationen gefunden. Phänotypisch wurde die *CARMIL2*-Defizienz durch fehlende Proteinexpression, reduziertem Vorkommen von Treg und Gedächtnis-T-Zellen und funktionell durch eine gestörte CD28-abhängige Aktivierung und Proliferation bestätigt. Damit wird gezeigt, dass die *CARMIL2*-Defizienz sich auch mit IBD-ähnlichen Symptomen manifestieren kann und die frühzeitige Diagnose einer vorliegenden IEI kritisch für die weitere Behandlung von Kindern mit VEO-IBD ist.

2.3 DOCK8-Defizienz

2.3.1 Lineage-Specific Chimerism and Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation for DOCK8 Deficiency.

J. Raedler*, **T. Magg***, M. Rohlfs, C. Klein, T. Vallee, F. Hauck, M. H. Albert.
J Clin Immunol, (2021). (IF 8.542). (* equal contribution)

Bi-allelische Varianten kodiert durch das *DOCK8* (dedicator of cytokinesis 8) Gen verursachen einen weiteren kombinierten Immundefekt mit T- und B-Zell Immundefizienz¹⁰. *DOCK8* ist ein Guanin Nukelotid Austauschfaktor aus der *DOCK180* Proteinfamilie, der mit Rho GTPasen interagiert und das Zytoskelett organisiert. Dies erklärt teilweise den ähnlichen Phänotyp zu anderen IEI mit Zytoskelett Dysregulationen, wie die eingangs beschriebene *CARMIL2*-Defizienz oder das Wiskott-Aldrich-Syndrom. Charakteristisch für die *DOCK8*-Defizienz sind häufige respiratorische und Hautinfektionen, Nahrungsmittelallergien, Ekzeme, Eosinophilie und erhöhtes IgE Level. Aufgrund der damit assoziierten Schädigungen von Organen und einer erhöhten Suszeptibilität für Malignitäten ist eine frühzeitige Diagnosestellung besonders wichtig, um eine kurative allogene Stammzelltransplantation (HSCT) einzuleiten. Aufgrund von mildereren Verläufen, variierenden Phänotypen oder somatischen Reversionen erfolgt die Diagnosestellung häufig verzögert^{11,12}. HSCT ist aktuell die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit bei *DOCK8*-Defizienz. Bislang gibt es aber nur wenige Daten bei einem gemischten Chimärismus nach HSCT mit toxizitätsreduzierter Konditionierung und die langfristigen Ergebnisse sind bisher unklar. In der vorliegenden Arbeit (2.3.1) wurde bei neun Patienten mit *DOCK8*-Defizienz der Donorchimärismus mittels XY-Fluoreszenz in situ Hybridisierung, short tandem repeat PCR und die intrazelluläre *DOCK8* Expression durchflusszytometrisch, im median über 78 Monate post-HSCT, bestimmt. Immunologisch zeichnet sich bei Patienten mit gemischtem Chimärismus ein Selektionsvorteil von Donor T-Zellen und einem verminderten B-Zell Chimärismus mit einhergehender Hypogammaglobulinämie ab. Bei keinem der Patienten mit gemischtem

Chimärismus traten allergische, respiratorische oder infektiöse Komplikationen auf. Zusammenfassend konnte kein negativer Effekt bei einem gemischten Chimärismus auf das klinische Ergebnis erkannt werden.

2.4 IPEX

- 2.4.1 IPEX due to an exon 7 skipping FOXP3 mutation with autoimmune diabetes mellitus cured by selective TReg cell engraftment.

T. Magg*, V. Wiebking*, R. Conca, S. Krebs, S. Arens, I. Schmid, C. Klein, M. H. Albert, F. Hauck, IPEX due to an exon 7 skipping FOXP3 mutation with autoimmune diabetes mellitus cured by selective TReg cell engraftment. *Clinical immunology*, (2018). (IF 3.548). (* equal contribution)

- 2.4.2 Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells.

T. Magg, J. Mannert, J. W. Ellwart, I. Schmid, M. H. Albert. *European journal of immunology* 42, 1627-1638 (2012). (IF 4.970).

- 2.4.3 MiRNome and transcriptome aided pathway analysis in human regulatory T cells.

M. H. Albert, J. Mannert, K. K. Fleischmann, M. Schiemann, P. Pagel, I. Schmid, **T. Magg#**, MiRNome and transcriptome aided pathway analysis in human regulatory T cells. *Genes and immunity* 2014 15 (5): 303-312. (IF 2.913). (# corresponding author)

- 2.4.4 Stable nonviral gene transfer into primary human T cells.

T. Magg, S. Hartrampf, M. H. Albert. *Human gene therapy* 20, 989-998 (2009). (IF 4.019).

- 2.4.5 Ethylenecarbodiimide-coupled allogeneic antigen presenting cells induce human CD4+ regulatory T cells.

M. H. Albert, X. Z. Yu, **T. Magg**. *Clinical immunology* 129, 381-393 (2008). (IF 3.606).

- 2.4.6 Tracking cell proliferation using the far red fluorescent dye SNARF-1.

T. Magg, M. H. Albert. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry* 72, 458-464 (2007). (IF 2.307).

Bei Erkrankungen mit Immundysregulation dominieren fehlregulierte Immunantworten und nicht eine gesteigerte Infektionssuszeptibilität das Krankheitsbild. Am Beispiel des x-chromosomal vererbten Immun-Dysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-Syndroms (IPEX) entwickeln betroffene Jungen schwere Autoimmunantworten des Darms, der Haut und endokrine Organe, wie Pankreas und Schilddrüse. Als Zeichen der Autoimmun-Enteropathie und Autoimmun-Endokrinopathie manifestieren die Patienten Diarrhoe, einen Insulin-abhängigen Typ 1 Diabetes mellitus, Thyreoiditis und pruriginöses Exanthem. Ursachen des IPEX-Syndroms beruhen auf hemizygoten Mutationen im *FOXP3* Gen, das für den Transkriptionsfaktor FOXP3 kodiert, der für die Entwicklung und die Funktion von regulatorischen T Zellen (Treg) essentiell ist. Es ist bekannt, dass ein Verlust des Proteins zu einem Verlust von Treg und infolgedessen zu IPEX führt¹³. Über die Funktion der vier verschiedenen natürlich vorkommenden FOXP3 Spleißvarianten (FOXP3fl, FOXP3 Δ 2, FOXP3 Δ 7 und FOXP3 Δ 2 Δ 7) ist in Bezug auf die Entwicklung von Treg hingegen wenig bekannt. Bei einem vier Jahre alten Jungen wurde die bislang unbekannte Spleißmutation c.816+2T>A identifiziert, die zu einem Verlust von Exon 7 führt und damit nur die Expression der Spleißvarianten FOXP3 Δ 7 und FOXP3 Δ 2 Δ 7 zulässt (2.4.1). Diese auch natürlich vorkommenden Spleißvarianten kodieren für funktionelle Inhibitoren der CD4 T Zell Aktivierung, deren selektive Expression zu schweren Autoimmunitäten führt¹⁴. Untersuchungen über die unterschiedliche subzelluläre Lokalisation von FOXP3 in Treg und Effektor-CD4-T-Zellen (2.4.2) ergaben, dass dieser Phänotyp mit den Spleißvarianten FOXP3 Δ 7 und FOXP3 Δ 2 Δ 7 assoziiert und auf einer nukleären Exportsequenz, kodiert durch Exon 7, beruht. Exon 7 kodiert zudem für die Leuzin-Zipper Domäne von FOXP3, die für Homo- und Heterodimerisierungen mit FOXP1 und dem Histon H1.5 verantwortlich ist und dadurch die für die Entwicklung und Funktion von Treg erforderlichen Zielgenen wie IL-2 und CTLA4 moduliert. Insbesondere sind die Expressionen von FOXP3-abhängigen Genen in den T-Zell Rezeptor-, Zytokin-, FoxO-, CD40L- HIF1- und NF κ B-Signalwegen verändert, die bei Entwicklung von CD4 Effektor T Zellen und Treg eine Rolle spielen (2.4.3). Die methodischen

Grundlagen für die Untersuchung von FOXP3-abhängigen Signalwegen wurden in vorrausgehenden Arbeiten etabliert (2.4.4, 2.4.5 und 2.4.6).

IEI mit primärer autoinflammatorischer Manifestation, wie IPEX, können mit einer allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation (HSZT) geheilt werden. So führte die allogene HSZT bei dem Patienten in der vorliegenden Arbeit (2.4.1) zu einer Rückbildung der IPEX-Symptome mit inbegriffen die Insulinabhängigkeit trotz persistierender Autoantikörper. Die Behandlung ist aber speziell bei älteren Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwerer Komplikationen verbunden, so dass eine frühzeitige Diagnose besonders wichtig ist. Die Tatsache, dass ähnliche Mutationen in FOXP3 zu unterschiedlichen Phänotypen führen können und es keine strikte Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp gibt, erschwert zudem häufig eine frühzeitige Diagnosestellung.

3 Originalarbeiten als Koautor

3.1 VEO-IBD

- 3.1.1 Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases.

Y. Li, M. Fuhrer, E. Bahrami, P. Socha, M. Klaudel-Dreszler, A. Bouzidi, Y. Liu, A. S. Lehle, **T. Magg**, S. Hollizeck, M. Rohlfs, R. Conca, M. Field, N. Warner, S. Mordechai, E. Shteyer, D. Turner, R. Boukari, R. Belbouab, C. Walz, M. M. Gaidt, V. Hornung, B. Baumann, U. Pannicke, E. Al Idrissi, H. Ali Alghamdi, F. E. Sepulveda, M. Gil, G. de Saint Basile, M. Honig, S. Koletzko, A. M. Muise, S. B. Snapper, K. Schwarz, C. Klein, D. Kotlarz. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116, 970-975 (2019). (IF 9.412).

- 3.1.2 Intestinal Inflammation and Dysregulated Immunity in Patients With Inherited Caspase-8 Deficiency.

A. S. Lehle, H. F. Farin, B. Marquardt, B. E. Michels, **T. Magg**, Y. Li, Y. Liu, M. Ghalandary, K. Lammens, S. Hollizeck, M. Rohlfs, F. Hauck, R. Conca, C. Walz, B. Weiss, A. Lev, A. J. Simon, O. Gross, M. M. Gaidt, V. Hornung, H. Clevers, N. Yazbeck, R. Hanna-Wakim, D. S. Shouval, N. Warner, R. Somech, A. M. Muise, S. B. Snapper, P. Bufler, S. Koletzko, C. Klein, D. Kotlarz. *Gastroenterology* 156, 275-278 (2019). (IF 17.373).

- 3.1.3 Human TGF-beta1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy.

D. Kotlarz, B. Marquardt, T. Baroy, W. S. Lee, L. Konnikova, S. Hollizeck, **T. Magg**, A. S. Lehle, C. Walz, I. Borggraefe, F. Hauck, P. Bufler, R. Conca, S. M. Wall, E. M. Schumacher, D. Misceo, E. Frengen, B. S. Bentsen, H. H. Uhlig, K. P. Hopfner, A. M. Muise, S. B. Snapper, P. Stromme, C. Klein. *Nat Genet*, (2018). (IF 25.455).

In den letzten Jahren hat die Inzidenz pädiatrischer IBD (Inflammatory Bowel Disease) und insbesondere der VEO-IBD (Very Early Onset IBD, sehr früh einsetzende entzündliche Darmerkrankung) kontinuierlich zugenommen. Es wird davon ausgegangen, dass davon 15-20% genetische Grundlagen haben¹⁵. Die Erforschung der molekularen Pathomechanismen von VEO-IBD ist kritisch für die

medizinische Versorgung dieser Patienten. Beispiele für monogenetische Ursachen von VEO-IBD werden durch IL-10R, XIAP und NADPH Oxidase Defizienzen geführt¹⁶. Mit den hier beschriebenen CARMIL2, RIPK1, TGF- β 1 und Caspase-8 Defizienzen werden weitere IEI beschrieben, die mit sehr früh einsetzenden entzündlichen Darmerkrankungen präsentieren können. Bei Symptomen von VEO-IBD ist die Abklärung einer zugrundeliegenden IEI indiziert, um frühzeitig therapeutische Interventionen, wie HSCT, zu ermöglichen.

3.2 STAT1 LOF

3.2.1 A Novel Complete Autosomal-Recessive STAT1 LOF Variant Causes Immunodeficiency with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Hyperinflammation.

D. F. R. Boehmer, L. M. Koehler, **T. Magg**, P. Metzger, M. Rohlf, J. Ahlfeld, A. Rack-Hoch, K. Reiter, M. H. Albert, S. Endres, S. Rothenfusser, C. Klein, L. M. Koenig, F. Hauck. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 3102-3111 (2020). (IF 8.861).

Unterschiedliche Varianten im selben Gen, die zu LOF, GOF, dominant negativer Aktivität oder Haploinsuffizienz führen, können sehr unterschiedliche Krankheitsbilder hervorrufen. Ein Beispiel hierfür sind die verschiedenen GOF und LOF Mutationen die in STAT1 beschrieben wurden. Während STAT1 GOF typischerweise mit einer chronischen mukokutanen Candidose manifestiert¹⁷, präsentiert sich STAT1 LOF mit einer erhöhten Suszeptibilität für virale und mykobakterielle Infektionen¹⁸. Bei einem Jungen aus einer konsanguinen Familie wird eine neue STAT1 LOF Variante beschrieben, die zu einem Verlust der STAT1 Proteinexpression führt (3.2.1). Die STAT1-Defizienz äußert sich durch eine gestörte IFN-abhängige Gen Expression, die zu lebensbedrohlichen viralen und mykobakteriellen Infektionen mit nachfolgenden hyperinflammatorischen Immunantworten führt. Im Kontext der Hyperinflammation entwickelte der Patient auch ein akutes Leberversagen und einen HLH-ähnlichen Phänotyp. Ein erhöhter

IL-18 Spiegel lässt auf ähnliche Mechanismen für die Entstehung von HLH schließen, wie es bereits auch im Zusammenhang mit X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) und IL-18 binding protein deficiency beschrieben wurde. Vielversprechend sind aktuelle klinische Phase III Studien zur Behandlung von HLH durch rekombinante IL-18 Bindeproteine. HSCT ist bislang die einzige kurative Therapie, deren Erfolg maßgeblich auch von der frühzeitigen Erkennung abhängt. Für die frühe Diagnosestellung ist die genetische Testung durch Exomsequenzierung und die funktionelle Validierung über die verminderte Expression von PD-L1 auf Monozyten und die verminderte CXCL10 Sekretion nach IFN- α 2a und IFN- γ Stimulation relevant.

3.3 NEMO Defizienz

3.3.1 T Cell Impairment Is Predictive for a Severe Clinical Course in NEMO Deficiency.

S. Heller, U. Kolsch, **T. Magg**, R. Kruger, A. Scheuern, H. Schneider, A. Eichinger, V. Wahn, N. Unterwalder, M. Lorenz, K. Schwarz, C. Meisel, A. Schulz, F. Hauck, H. von Bernuth, T Cell Impairment Is Predictive for a Severe Clinical Course in NEMO Deficiency. *J Clin Immunol*, (2020). (IF 8.317).

In dieser Publikation (3.3.1) wird eine bislang unbekannte Spleißvariante (IVS9 + 1G>A) im X-chromosomalen Gen *IKBKG* (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase regulatory subunit gamma) beschrieben, die zu einem Exon 9 skipping mit nachfolgender Verschiebung des Leserasters mit vorzeitigem Stopcodon (p.R352fs373X) führt und damit zu einem Verlust der c-terminalen Zinkfinger Domäne in NEMO (NF- κ B essential modulator, auch bekannt als I κ B kinase γ , IKK γ) zur Folge hat. NEMO ist Bestandteil des trimeren I κ B kinase (IKK) Komplexes dessen Aktivierung zur Degradation von I κ B α und Freisetzung von NF- κ B führt. NF- κ B transloziert in den Zellkern und induziert die Expression proinflammatorischer Gene¹⁹. Über 100 verschiedene Mutationen wurden bisher in NEMO beschrieben, die abhängig davon welche Domäne betroffen ist zu einem

variablen Spektrum an Phänotypen führt²⁰. Der hier beschriebene Verlust der Zinkfinger Domäne beeinträchtigt sowohl die Zytokinantwort von Zellen des angeborenen Immunsystems als auch die Funktion der T- und B-Zellen der adaptiven Immunantwort. Durch den Vergleich mit drei weiteren Patienten, mit Defekten in NEMO, wird hier gezeigt, dass der Verlust der Zinkfinger Domäne zu einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Infektionen führt. Zusätzlich zur Beurteilung der angeborenen Immunantwort in NEMO-defizienten Patienten ist die Erfassung der T-Zellfunktion in den Patienten erforderlich um eine Abwägung zwischen konservativer Therapie und HSZT zu treffen.

3.4 CD137 Defizienz

3.4.1 CD137 deficiency causes immune dysregulation with predisposition to lymphomagenesis.

I. Somekh, M. Thian, D. Medgyesi, N. Gulez, **T. Magg**, A. Gallon Duque, T. Stauber, A. Lev, F. Genel, E. Unal, A. J. Simon, Y. N. Lee, A. Kalinichenko, J. Dmytrus, M. J. Kraakman, G. Schiby, M. Rohlf, J. M. Jacobson, E. Ozer, O. Akcal, R. Conca, T. Patiroglu, M. Karakukcu, A. Ozcan, T. Shahin, E. Appella, M. Tatematsu, C. Martinez-Jaramillo, I. K. Chinn, J. S. Orange, C. M. Trujillo-Vargas, J. L. Franco, F. Hauck, R. Somech, C. Klein, K. Boztug. *Blood* 134, 1510-1516 (2019). (IF 17.794).

Bei vier Patienten aus unterschiedlichen Familien, die sich mit Immundefizienz, Autoimmunität und Prädisposition zu EBV-assoziierten Lymphomen präsentieren, werden vier verschiedene homozygote Mutationen in *TNFRSF9* gefunden, die zu einer reduzierten oder zu einem kompletten Verlust der Proteinexpression von CD137 führen. Die CD137-Defizienz beschreibt einen neuen IEI mit Immundysregulation und EBV-assoziiierter Malignität (3.4.1). *TNFRSF9* kodiert für den Tumor Nekrose Faktor Rezeptor TNFRSF9 (CD137/4-1BB). Die CD137-Defizienz reiht sich damit in die Liste bereits beschriebener IEI mit Suszeptibilität zu EBV-assoziierten Erkrankungen ein, die auf Keimbahnmutationen in Genen der T-Zellaktivierung (*RASGRP1*, *MAGT1*, *ITK*), DNA Metabolismus

(*CTPS1*), Zellzytotoxizität (*SH2D1A*) und kostimulatorischen Signalwegen (*CD27* und *CD70*) involviert sind²¹. Die hier beschriebenen Mutationen in *TNFRSF9* führen zu einer reduzierten oder zu einem kompletten Verlust der Proteinexpression. Die *CD137* Defizienz beschreibt einen neuen IEI mit Immundysregulation und früh auftretenden EBV-assoziierten Lymphomen und verdeutlicht die funktionelle Rolle von *CD137* in der Immunhomöostase und Antitumorantwort.

4 Referenzen

1. Bruton, O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 9, 722-728 (1952).
2. Meyts, I., Bosch, B., Bolze, A., Boisson, B., Itan, Y., Belkadi, A., Pedergnana, V., Moens, L., Picard, C., Cobat, A., Bossuyt, X., Abel, L. & Casanova, J.L. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 138, 957-969 (2016).
3. Tangye, S.G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J.L., Holland, S.M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H.D., Oksenhendler, E., Picard, C., Puck, J., Torgerson, T.R., Casanova, J.L. & Sullivan, K.E. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 40, 24-64 (2020).
4. Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., Al-Herz, W., Ailal, F., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J.L., Holland, S.M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H.D., Oksenhendler, E., Puck, J., Torgerson, T.R., Casanova, J.L., Sullivan, K.E. & Tangye, S.G. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 40, 66-81 (2020).
5. Fischer, A., Provot, J., Jais, J.P., Alcais, A., Mahlaoui, N. & members of the, C.F.P.I.D.s.g. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 140, 1388-1393 e1388 (2017).
6. Notarangelo, L.D., Bacchetta, R., Casanova, J.L. & Su, H.C. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Sci Immunol* 5(2020).
7. Farmand, S., Ulrich Baumann, Horst von Bernuth, Michael Borte, Stephan Borte, Kaan Boztug, Elisabeth Förster-Waldl, Karsten Franke, Pirmin Habermehl, Fabian Hauck, Petra Kapaun, Gerd Klock, Johannes Liese, Reinhard Marks, Rainer Müller, Tim Niehues, Ulrich Sack, Ilka Schulze, Volker Schuster, Klaus Schwarz, Harald Renz, Klaus Warnatz, Tobias Welte, Torsten Witte, Stephan Ehl. Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“ *AWMF* (2017).
8. Hornung, V., Hartmann, R., Ablasser, A. & Hopfner, K.P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol* 14, 521-528 (2014).
9. Liang, Y., Cucchetti, M., Roncagalli, R., Yokosuka, T., Malzac, A., Bertosio, E., Imbert, J., Nijman, I.J., Suchanek, M., Saito, T., Wulfig, C., Malissen, B. & Malissen, M. The lymphoid lineage-specific actin-uncapping protein Rltpr is essential for costimulation via CD28 and the development of regulatory T cells. *Nat Immunol* 14, 858-866 (2013).

10. Zhang, Q., Davis, J.C., Lamborn, I.T., Freeman, A.F., Jing, H., Favreau, A.J., Matthews, H.F., Davis, J., Turner, M.L., Uzel, G., Holland, S.M. & Su, H.C. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 361, 2046-2055 (2009).
11. Engelhardt, K.R., Gertz, M.E., Keles, S., Schaffer, A.A., Sigmund, E.C., Glocker, C., Saghafi, S., Pourpak, Z., Ceja, R., Sassi, A., Graham, L.E., Massaad, M.J., Mellouli, F., Ben-Mustapha, I., Khemiri, M., Kilic, S.S., Etzioni, A., Freeman, A.F., Thiel, J., Schulze, I., Al-Herz, W., Metin, A., Sanal, O., Tezcan, I., Yeganeh, M., Niehues, T., Dueckers, G., Weinspach, S., Patisroglu, T., Unal, E., Dasouki, M., Yilmaz, M., Genel, F., Aytakin, C., Kutukculer, N., Somer, A., Kilic, M., Reisli, I., Camcioglu, Y., Gennery, A.R., Cant, A.J., Jones, A., Gaspar, B.H., Arkwright, P.D., Pietrogrande, M.C., Baz, Z., Al-Tamemi, S., Lougaris, V., Lefranc, G., Megarbane, A., Boutros, J., Galal, N., Bejaoui, M., Barbouche, M.R., Geha, R.S., Chatila, T.A. & Grimbacher, B. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 136, 402-412 (2015).
12. Jing, H., Zhang, Q., Zhang, Y., Hill, B.J., Dove, C.G., Gelfand, E.W., Atkinson, T.P., Uzel, G., Matthews, H.F., Mustillo, P.J., Lewis, D.B., Kavadas, F.D., Hanson, I.C., Kumar, A.R., Geha, R.S., Douek, D.C., Holland, S.M., Freeman, A.F. & Su, H.C. Somatic reversion in dedicator of cytokinesis 8 immunodeficiency modulates disease phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 133, 1667-1675 (2014).
13. d'Hennezel, E., Bin Dhuban, K., Torgerson, T. & Piccirillo, C.A. The immunogenetics of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 49, 291-302 (2012).
14. Ramsdell, F. & Ziegler, S.F. FOXP3 and scurfy: how it all began. *Nat Rev Immunol* 14, 343-349 (2014).
15. Uhlig, H.H., Charbit-Henrion, F., Kotlarz, D., Shouval, D.S., Schwerd, T., Strisciuglio, C., de Ridder, L., van Limbergen, J., Macchi, M., Snapper, S.B., Ruemmele, F.M., Wilson, D.C., Travis, S.P.L., Griffiths, A.M., Turner, D., Klein, C., Muise, A.M., Russell, R.K. & Paediatric, I.B.D.P.g.o.E. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 72, 456-473 (2021).
16. Ouahed, J., Spencer, E., Kotlarz, D., Shouval, D.S., Kowalik, M., Peng, K., Field, M., Grushkin-Lerner, L., Pai, S.Y., Bousvaros, A., Cho, J., Argmann, C., Schadt, E., McGovern, D.P.B., Mokry, M., Nieuwenhuis, E., Clevers, H., Powrie, F., Uhlig, H., Klein, C., Muise, A., Dubinsky, M. & Snapper, S.B. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis* 26, 820-842 (2020).

17. van de Veerdonk, F.L., Plantinga, T.S., Hoischen, A., Smeekens, S.P., Joosten, L.A., Gilissen, C., Arts, P., Rosentul, D.C., Carmichael, A.J., Smits-van der Graaf, C.A., Kullberg, B.J., van der Meer, J.W., Lilic, D., Veltman, J.A. & Netea, M.G. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 365, 54-61 (2011).
18. Olbrich, P. & Freeman, A.F. STAT1 and STAT3 mutations: important lessons for clinical immunologists. *Expert Rev Clin Immunol* 14, 1029-1041 (2018).
19. Zhang, Q., Lenardo, M.J. & Baltimore, D. 30 Years of NF-kappaB: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell* 168, 37-57 (2017).
20. Hanson, E.P., Monaco-Shawver, L., Solt, L.A., Madge, L.A., Banerjee, P.P., May, M.J. & Orange, J.S. Hypomorphic nuclear factor-kappaB essential modulator mutation database and reconstitution system identifies phenotypic and immunologic diversity. *J Allergy Clin Immunol* 122, 1169-1177 e1116 (2008).
21. Latour, S. & Fischer, A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev* 291, 174-189 (2019).

5 Eigene Publikationen

5.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **T. Magg**, T. Okano, L. M. Koenig, D. F. R. Boehmer, S. L. Schwartz, K. Inoue, J. Heimall, F. Licciardi, J. Ley-Zaporozhan, R. M. Ferdman, A. Caballero-Oteyza, E. N. Park, B. M. Calderon, D. Dey, H. Kanegane, K. Cho, D. Montin, K. Reiter, M. Griese, M. H. Albert, M. Rohlfs, P. Gray, C. Walz, G. L. Conn, K. E. Sullivan, C. Klein, T. Morio, F. Hauck, Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. *Sci Immunol* 6, (2021). (IF 30.663).
2. J. Raedler, **T. Magg**, M. Rohlfs, C. Klein, T. Vallee, F. Hauck, M. H. Albert, Lineage-Specific Chimerism and Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation for DOCK8 Deficiency. *J Clin Immunol*, (2021). (IF 8.542).
3. **T. Magg**, A. Shcherbina, D. Arslan, M. M. Desai, S. Wall, V. Mitsialis, R. Conca, E. Unal, N. Karacabey, A. Mukhina, Y. Rodina, P. D. Taur, D. Illig, B. Marquardt, S. Hollizeck, T. Jeske, F. Gothe, T. Schober, M. Rohlfs, S. Koletzko, E. Lurz, A. M. Muise, S. B. Snapper, F. Hauck, C. Klein, D. Kotlarz, CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 25, 1788-1795 (2019). (IF 4.261).
4. **T. Magg**, V. Wiebking, R. Conca, S. Krebs, S. Arens, I. Schmid, C. Klein, M. H. Albert, F. Hauck, IPEX due to an exon 7 skipping FOXP3 mutation with autoimmune diabetes mellitus cured by selective TReg cell engraftment. *Clinical immunology*, (2018). (IF 3.548).
5. T. Schober, **T. Magg**, M. Laschinger, M. Rohlfs, N. D. Linhares, J. Puchalka, T. Weisser, K. Fehlner, J. Mautner, C. Walz, K. Hussein, G. Jaeger, B. Kammer, I. Schmid, M. Bahia, S. D. Pena, U. Behrends, B. H. Belohradsky, C. Klein, F. Hauck, A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2. *Nature communications* 8, 14209 (2017). (IF 12.353).
6. M. H. Albert, J. Mannert, K. K. Fleischmann, M. Schiemann, P. Pagel, I. Schmid, **T. Magg**, MiRNome and transcriptome aided pathway analysis in human regulatory T cells. *Genes and immunity* 2014 15 (5): 303-312. (IF 2.913).

7. **T. Magg**, J. Mannert, J. W. Ellwart, I. Schmid, M. H. Albert, Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells. *European journal of immunology* 42, 1627-1638 (2012). (IF 4.970).
8. **T. Magg**, S. Hartrampf, M. H. Albert, Stable nonviral gene transfer into primary human T cells. *Human gene therapy* 20, 989-998 (2009). (IF 4.019).
9. M. H. Albert, X. Z. Yu, **T. Magg**, Ethylenecarbodiimide-coupled allogeneic antigen presenting cells induce human CD4+ regulatory T cells. *Clinical immunology* 129, 381-393 (2008). (IF 3.606).
10. **T. Magg**, M. H. Albert, Tracking cell proliferation using the far red fluorescent dye SNARF-1. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry* 72, 458-464 (2007). (IF 2.307).
11. **T. Magg**, D. Schreiner, G. P. Solis, E. G. Bade, H. W. Hofer, Processing of the human protocadherin Fat1 and translocation of its cytoplasmic domain to the nucleus. *Experimental cell research* 307, 100-108 (2005). (IF 4.148).

5.2 Originalarbeiten als Koautor

1. M. Ghalandary, Y. Li, T. Frohlich, **T. Magg**, Y. Liu, M. Rohlfs, S. Hollizeck, R. Conca, T. Schwerd, H. H. Uhlig, P. Bufler, S. Koletzko, A. M. Muise, S. B. Snapper, F. Hauck, C. Klein, D. Kotlarz, Valosin-containing protein-regulated endoplasmic reticulum stress causes NOD2-dependent inflammatory responses. *Sci Rep* 12, 3906 (2022). (IF 4.996).
2. J. Kolorz, S. Demir, A. Gottschlich, I. Beirith, M. Ilmer, D. Lüthy, C. Walz, M. M. Dorostkar, **T. Magg**, F. Hauck, D. von Schweinitz, S. Kobold, R. Kappler, M. Berger, The Neurokinin-1 Receptor Is a Target in Pediatric Rhabdoid Tumors. *Curr Oncol*, 29, 94-110 (2021). (IF 3.109).
3. M. Bitar, M. Boettcher, A. Boldt, F. Hauck, U. Kohl, U. G. Liebert, **T. Magg**, M. S. Schulz, U. Sack, Flow cytometric measurement of STAT5 phosphorylation in cytomegalovirus-stimulated T cells. *Cytometry A*, (2020). (IF 4.355).

4. S. Heller, U. Kolsch, **T. Magg**, R. Kruger, A. Scheuern, H. Schneider, A. Eichinger, V. Wahn, N. Unterwalder, M. Lorenz, K. Schwarz, C. Meisel, A. Schulz, F. Hauck, H. von Bernuth, T Cell Impairment Is Predictive for a Severe Clinical Course in NEMO Deficiency. *J Clin Immunol*, (2020). (IF 8.317).
5. D. F. R. Boehmer, L. M. Koehler, **T. Magg**, P. Metzger, M. Rohlfs, J. Ahlfeld, A. Rack-Hoch, K. Reiter, M. H. Albert, S. Endres, S. Rothenfusser, C. Klein, L. M. Koenig, F. Hauck, A Novel Complete Autosomal-Recessive STAT1 LOF Variant Causes Immunodeficiency with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Hyperinflammation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 3102-3111 (2020). (IF 8.861).
6. I. Somekh, M. Thian, D. Medgyesi, N. Gulez, **T. Magg**, A. Gallon Duque, T. Stauber, A. Lev, F. Genel, E. Unal, A. J. Simon, Y. N. Lee, A. Kalinichenko, J. Dmytrus, M. J. Kraakman, G. Schiby, M. Rohlfs, J. M. Jacobson, E. Ozer, O. Akcal, R. Conca, T. Patiroglu, M. Karakukcu, A. Ozcan, T. Shahin, E. Appella, M. Tatematsu, C. Martinez-Jaramillo, I. K. Chinn, J. S. Orange, C. M. Trujillo-Vargas, J. L. Franco, F. Hauck, R. Somech, C. Klein, K. Boztug, CD137 deficiency causes immune dysregulation with predisposition to lymphomagenesis. *Blood* 134, 1510-1516 (2019). (IF 17.794).
7. Y. Li, M. Fuhrer, E. Bahrami, P. Socha, M. Klaudel-Dreszler, A. Bouzidi, Y. Liu, A. S. Lehle, **T. Magg**, S. Hollizeck, M. Rohlfs, R. Conca, M. Field, N. Warner, S. Mordechai, E. Shteyer, D. Turner, R. Boukari, R. Belbouab, C. Walz, M. M. Gaidt, V. Hornung, B. Baumann, U. Pannicke, E. Al Idrissi, H. Ali Alghamdi, F. E. Sepulveda, M. Gil, G. de Saint Basile, M. Honig, S. Koletzko, A. M. Muise, S. B. Snapper, K. Schwarz, C. Klein, D. Kotlarz, Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116, 970-975 (2019). (IF 9.412).
8. A. S. Lehle, H. F. Farin, B. Marquardt, B. E. Michels, **T. Magg**, Y. Li, Y. Liu, M. Ghalandary, K. Lammens, S. Hollizeck, M. Rohlfs, F. Hauck, R. Conca, C. Walz, B. Weiss, A. Lev, A. J. Simon, O. Gross, M. M. Gaidt, V. Hornung, H. Clevers, N. Yazbeck, R. Hanna-Wakim, D. S. Shouval, N. Warner, R. Somech, A. M. Muise, S. B. Snapper, P. Bufler, S. Koletzko, C. Klein, D. Kotlarz, Intestinal

- Inflammation and Dysregulated Immunity in Patients With Inherited Caspase-8 Deficiency. *Gastroenterology* 156, 275-278 (2019). (IF 17.373).
9. J. von Frowein, S. M. Hauck, R. Kappler, P. Pagel, K. K. Fleischmann, **T. Magg**, S. Cairo, A. Roscher, D. von Schweinitz, I. Schmid, MiR-492 regulates metastatic properties of hepatoblastoma via CD44. *Liver Int*, (2018). (IF 5.542).
 10. D. Kotlarz, B. Marquardt, T. Baroy, W. S. Lee, L. Konnikova, S. Hollizeck, **T. Magg**, A. S. Lehle, C. Walz, I. Borggraefe, F. Hauck, P. Bufler, R. Conca, S. M. Wall, E. M. Schumacher, D. Misceo, E. Frengen, B. S. Bentsen, H. H. Uhlig, K. P. Hopfner, A. M. Muise, S. B. Snapper, P. Stromme, C. Klein, Human TGF-beta1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy. *Nat Genet*, (2018). (IF 25.455).
 11. F. Hauck, **T. Magg**, A. Krolo, I. Bilic, T. Hirschmugl, M. Laass, A. Rosen-Wolff, H. Luksch, K. Boztug, J. Roesler, Variant PIK3R1 Hypermorphic Mutation and Clinical Phenotypes in a Family with Short Statures, Mild Immunodeficiency and Lymphoma. *Klinische Padiatrie* 229, 113-117 (2017). (IF 0.698).
 12. B. Hagl, V. Heinz, A. Schlesinger, B. D. Spielberger, J. Sawalle-Belohradsky, M. Senn-Rauh, **T. Magg**, A. C. Boos, M. Honig, K. Schwarz, G. Duckers, H. von Bernuth, C. Pache, C. Karitnig-Weiss, B. H. Belohradsky, J. Frank, T. Niehues, V. Wahn, M. H. Albert, A. Wollenberg, A. F. Jansson, E. D. Renner, Key findings to expedite the diagnosis of hyper-IgE syndromes in infants and young children. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 27, 177-184 (2016). (IF 3.775).
 13. K. K. Fleischmann, P. Pagel, J. von Frowein, **T. Magg**, A. A. Roscher, I. Schmid, The leukemogenic fusion gene MLL-AF9 alters microRNA expression pattern and inhibits monoblastic differentiation via miR-511 repression. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR* 35, 9 (2016). (IF 5.189).
 14. L. Sternfeld, I. Anderie, A. Schmid, H. Al-Shaldi, E. Krause, **T. Magg**, D. Schreiner, H. W. Hofer, I. Schulz, Identification of tyrosines in the putative regulatory site of the Ca²⁺ channel TRPV6. *Cell calcium* 42, 91-102 (2007). (IF 4.338).

5.3 Übersichtsartikel/Reviews

1. S. Barnettler, S.O. Sharapova, T. Milota, P.A. Greif, **T. Magg**, F. Hauck, Genomics Driving Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Immunity With Cancer Predisposition. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2022). **(IF 11.022)**.
2. **T. Magg**, T. Schober, C. Walz, J. Ley-Zaporozhan, F. Facchetti, C. Klein, F. Hauck, Epstein-Barr Virus(+) Smooth Muscle Tumors as Manifestation of Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol* **9**, 368 (2018). **(IF 4.716)**.

6 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank geht an meine Fachmentoren Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein, PD. Dr. med. Dr. sci. nat. Fabian Hauck und Prof. Dr. med. Sebastian Kobold.

Mein aufrichtiger Dank geht an meine wissenschaftliche Lehrer PD. Dr. med. Dr. sci. nat. Fabian Hauck, Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein und Prof. Michael Albert.

Mein aufrichtiger Dank geht an die Mitarbeiter Irmgard Eckerlein, Mayumi Hofmann und Eva Eisl aus dem Immundiagnostischen Labor.

Mein aufrichtiger Dank geht an Dr. med. Tilmann Schober, Dr. med. Johannes Rädler, Dr. med. Anna-Lisa Lanz, Dr. med. Florian Gothe, Dr. rer. nat. Meino Rohlf, Dr. med. Daniel Kotlarz, Susanne Wullinger, Raffaele Conca und an die vielen Mitarbeiter aus dem Kubus Forschungsgebäude.

Mein aufrichtiger Dank geht an die vielen Patienten und den betroffenen Familien.

Mein aufrichtiger Dank geht an meine Ehefrau Simone und meine Kinder Milena und Johannes.