www.uniklinik-freiburg.de/cci

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Centrum für Chronische Immundefizienz – CCI

Immundefizienz erkennen – verstehen - behandeln

Jahresbericht 2022

cci-uni@uniklinik-freiburg.de

Centrum für Chronische Immundefizienz

Dieser Jahresbericht entstand in Zusammenarbeit von
Prof. Dr. Stephan Ehl, Med. Direktor und Sprecher CCI
Prof. Dr. Toni Cathomen, Wiss. Direktor CCI
Dr. Heike Ufheil, Wiss. Koordinatorin CCI
Fabian Seiler, Zentrumskoordinator CCI

Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort 4

2 Darstellung des Zentrums 5

2.1 Zusammenfassung 5

2.2 Struktur des CCI (Stand 2022) 5

2.3 Unsere Partner*innen 6

2.4 Beteiligte Einrichtungen stellen sich vor 7

2.4.1 Abteilung „Immunologie“ der Fakultät für Biologie 7

2.4.2 CCI Advanced Diagnostic Unit (ADU) 7

3 Medizinischer Bericht 8

3.1 Leistungsangebot 8

3.2 Leistungskennzahlen der Sektion Immundefizienz in der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie 8

3.3 Leistungskennzahlen der Abteilung Pädiatrische Immunologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin 9

3.4 Leistungskennzahlen der *Advanced Diagnostic Unit* (ADU) des Instituts für Immundefizienz 9

3.5 Tätigkeitsbericht 9

4 Wissenschaftlicher Bericht 11

4.1 Forschungsprojekte 11

4.2 Klinische Studien 11

4.3 Publikationsübersicht 12

4.4 Highlights aus der Lehre 13

4.5 Neue Verbundforschungsprojekte 14

4.6 CCI-Graduiertenprogramm 14

5 Pressemitteilungen 2022 16

6 Anhang 17

1 Vorwort

Liebe Leserin, lieber Leser,

im Jahr 2022 konnte das CCI seine erfolgreiche **interdisziplinäre Arbeit für Patienten mit Immundefizienz** fortsetzen. Trotz der Coronavirus-Pandemie konnten Diagnostik und Behandlung einschließlich der hämatopoetischen Stammzelltransplantation auf hohem Niveau gehalten werden. Das CCI ist weiterhin eine (inter-)national sichtbare Anlaufstelle für Patienten mit angeborenen Störungen des Immunsystems.

Auf dieser Basis hat sich auch die wissenschaftliche Arbeit hervorragend entwickelt. In 2022 ist es CCI-Professoren gelungen, weitere umfangreiche Gruppenförderungen zu erhalten. Prof. Dr. Philipp **Henneke** ist Sprecher der neuen **SFB/TRR Initiative PILOT**, die im November 2022 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft für zunächst vier Jahre bewilligt wurde und zunächst mit insgesamt 12 Millionen Euro gefördert wird. In diesem Konsortium wird erforscht, wie sich das Immunsystem vor der Geburt entwickelt, welche Auswirkungen die Geburt hat und wie im Anschluss Krankheitserreger und Mikroorganismen das Immunsystem prägen. Prof. Dr. Bodo **Grimbacher** ist Sprecher des **BMBF-Netzwerks „GAIN“**. In diesem Konsortium werden in zehn Teilprojekten Ursachen und Therapien von Autoimmunkrankheiten erforscht, die mehrere Organe betreffen. Die Forschungsförderung umfasst auch die deutschlandweite GAIN-Biomaterialienbank sowie eine begleitende klinische Studie. Ab Januar 2023 werden für diesen Forschungsverbund zusätzliche 2,5 Millionen Euro für drei Jahre zur Verfügung gestellt.

Diese Förderungen sind Auszeichnung und Ansporn, unsere klinisch-wissenschaftlichen Arbeiten zum Wohle unserer Patienten fortzuführen und zur weiteren Entwicklung der Immunologie in Freiburg beizutragen.

Viel Spaß beim Lesen unseres Jahresberichts.

Prof. Dr. Stephan Ehl
Medizinischer Direktor des CCI

Im Juni 2023

2 Darstellung des Zentrums

2.1 Zusammenfassung

Das Centrum für Chronische Immundefizienz (*Center for Chronic Immunodeficiency*, CCI) führt die wissenschaftlichen und klinischen Aktivitäten im Bereich Immundefizienz am Universitätsklinikum Freiburg zusammen und vertritt diese nach außen. Mitglieder des CCI sind klinische und wissenschaftliche Einrichtungen mit inhaltlichem Bezug zu Immundefizienz-Erkrankungen, die unter diesem Schirm interdisziplinär und kooperativ zusammenarbeiten.

Ziel des CCI ist es, die auf internationalem Niveau etablierte Immundefizienz-Forschung und die Versorgung von Patient*innen mit Immundefizienz-Erkrankungen in Freiburg sicherzustellen. Um dieses Ziel zu erreichen, dient das CCI als altersübergreifendes Portal für Kinder und Erwachsene. Es koordiniert die CCI-Konferenz, ein interdisziplinäres Forum mit dem Auftrag, Entscheidungen zu Diagnostik, Therapie und wissenschaftlicher Untersuchung von Patient*innen mit chronischer Immundefizienz zu treffen sowie Leitlinien zu Diagnostik und Therapie zu erstellen. Es koordiniert des Weiteren die CCI-Forschungskonferenz, ein wissenschaftliches Forum der CCI-affiliierten Forschungsgruppen, sowie die Lehre in diesem Bereich, einschließlich eines gemeinsamen Ph.D.-Programms. Darüber hinaus stärkt das CCI die (inter-)nationale Sichtbarkeit der genannten Strukturen durch Mitgliedschaft in mehreren Forschungs- und Versorgungsnetzwerken. Damit trägt es zu einer stetig steigenden Qualität der Versorgung von Patient*innen mit Immundefizienz-Erkrankungen bei.

2.2 Struktur des CCI (Stand 2022)

2.3 Unsere Partner*innen

Die erfolgreiche Überführung in die Nachhaltigkeit nach Ende der BMBF-Förderung verdankt das CCI der exzellenten Interaktion mit seinen klinischen und wissenschaftlichen Partner*innen. Die nahtlose Zusammenarbeit ist die Voraussetzung für hervorragende Klinik und Forschung zum Wohle unserer Patient*innen.

1. HSCT Pädiatrische Immundefekte; Schnittstelle Hämatologie

Prof. Dr. C. Niemeyer

PD Dr. B. Strahm

2. HSCT Immundefekte Erwachsene; Schnittstelle Hämatologie

Prof. Dr. J. Duyster

PD Dr. R. Marx

3. Schnittstelle Pädiatrie/ Intensivmedizin

Prof. Dr. U. Spiekerkötter

4. Schnittstelle Infektiologie/ IBD

Prof. Dr. R. Thimme

Prof. Dr. S. R. Rieg

5. Schnittstelle Pathologie

Prof. Dr. M. Werner

PD Dr. Dr. C. Schell

6. Schnittstelle Mikrobiologie/ Virologie

Prof. Dr. H. Hengel

Prof. Dr. G. Häcker

7. Schnittstelle Statistik/ Klinische Studien

Prof. Dr. H. Binder

Dr. B. Lang

8. MPI

Dr. T. Boehm

Dr. A. Rambold

9. IKT Ulm

Dr. K. Schwarz

2.4 Beteiligte Einrichtungen stellen sich vor

2.4.1 Abteilung „Immunologie“ der Fakultät für Biologie

Das Konzept des CCI, immunologische Grundlagenforschung mit der Diagnostik, der klinischen Forschung und der Behandlung von Patienten zu verbinden, hat sich als sehr erfolgreich erwiesen. Von Anfang an war die Fakultät für Biologie die Institution des CCI, die die Grundlagenforschung unterstützt und vorantreibt. Die Abteilung „Immunologie“ des Instituts für Biologie III von Prof. Wolfgang Schamel spielt hierbei eine doppelte Rolle.

1. Die Abteilung erforscht die Mechanismen, mit denen die T Zellen des Immunsystems von Krankheitserregern aktiviert werden. Diese Aktivierung ist sehr wichtig, weil T Zellen Virus-infizierte Zellen und Tumorzellen abtöten können, den B Zellen helfen gute Antikörper gegen den Erreger herzustellen und die Entwicklung von Entzündungsreaktionen steuern. Mit ihrer Expertise und etablierten Methoden hat die Abteilung mutierte Proteine und T Zellen von etlichen immundefizienten Patienten untersucht. Das hat dazu beigetragen zu verstehen, wie die Mutationen der Patienten den Phänotyp einer Immundefizienz bewirken.

2. Mit Hilfe von modernen synthetischer Biologie Techniken und der Einbindung in die Exzellenzcluster BIOSS und CIBSS der Universität Freiburg ist die Abteilung in der Lage die Aktivierung und Differenzierung von humanen T Zellen experimentell zu steuern. Einerseits tragen die daraus gewonnenen Erkenntnisse zu einem besseren Verständnis des humanen Immunsystems bei. Andererseits testet die Abteilung, ob man so T Zellen umprogrammieren kann, so dass sie in Zukunft nach Infusion in den Patienten z.B. Tumore besser bekämpfen können. Für diese Tests sind Tierexperimente unverzichtbar, denn erst wenn es in der Maus Erfolge zeigt, kann es am Menschen erprobt werden.

Zu guter Letzt möchten wir an dieser Stelle der Privatdozentin Dr. Susana Minguet, die viele Jahre Juniorgruppenleiterin bei Prof. Wolfgang Schamel war, zu ihrer Heisenberg Professur an der Fakultät für Biologie in Freiburg gratulieren! Hierüber werden wir im Jahresbericht 2023 ausführlicher berichten *(Prof. Dr. W. Schamel)*

2.4.2 CCI Advanced Diagnostic Unit (ADU)

Neben der Patientenversorgung ist die Übertragung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Anwendung beim Patienten ein wesentliches Fundament des CCI. Die immunologische Diagnostik, die sich durch die Erkenntnisse der Forschungsgruppen des CCI ständig weiterentwickelt, dient dem Ziel, für jeden Patienten mit Immundefekt eine Diagnose stellen zu können.

Mit der Advanced Diagnostic Unit (ADU) unter der Leitung der Biologin Miriam Groß und Ihrem Team aus fünf technischen Assistentinnen, möchte das CCI die Brücke von der experimentellen Wissenschaft zur validierten Diagnostik schlagen. Das Grundkonzept der ADU ist der ständige Transfer und die Validierung von neuen Methoden aus den Forschungsgruppen in die immunologische Diagnostik. Durch die enge Zusammenarbeit mit den experimentellen Gruppen ist die Zahl der Testverfahren für die Diagnose von Immunstörungen in den letzten Jahren ständig erweitert worden. Einige dieser Tests werden in Deutschland und darüber hinaus nur

am CCI angeboten. Im Jahr 2022 wurden über 1300 Proben analysiert. Neben der Durchflusszytometrie und Zellkulturverfahren kommen eine Reihe von Aktivierungs-Assays zum Einsatz, bei denen zum Beispiel Protein-Phosphorylierung oder die Viruskontrolle Interferon-aktivierter Zellen gemessen wird.

Regulatorische Vorgaben sind für so ein hochspezialisiertes Labor mit individualisierten Testverfahren für seltene Erkrankungen eine Herausforderung. Es wird derzeit intensiv an der Akkreditierung gearbeitet. Auch die Vergütungsstrukturen sind unzureichend: Die erbrachten hochspezialisierten Leistungen sind nicht im konventionellen Vergütungssystem vorgesehen und dennoch für die betroffenen Patienten von entscheidender Bedeutung. Die vielen Zuweisungen aus ganz Deutschland und auch international geben uns Recht, die Entwicklung der ADU weiterzuverfolgen.

3 Medizinischer Bericht

3.1 Leistungsangebot

Das CCI behandelt Patient*innen mit angeborenen Immundefekten, Patient*innen mit Infektanfälligkeit, Patient*innen mit ungewöhnlichen Infektionen, Patient*innen mit unklaren entzündlichen Erkrankungen sowie Patient*innen mit Autoimmunität.

Die Versorgung erwachsener Patient*innen findet in der *Sektion Immundefizienz der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie* statt, die Versorgung von Kindern in der *Abteilung Pädiatrische Immunologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin* am Universitätsklinikum Freiburg. Um den Übergang zwischen der pädiatrischen und Erwachsenen Ambulanz zu begleiten, bietet das CCI eine Transitionssprechstunde an.

Ergänzt wird das medizinische Leistungsangebot durch ein immunologisches Routinelabor sowie ein spezialdiagnostisches Labor, die *Advanced Diagnostic Unit*. Dieses bietet funktionelle Untersuchungen zur vertiefenden Diagnostik von Immundefizienz-Erkrankungen an.

3.2 Leistungskennzahlen der Sektion Immundefizienz in der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie

Medizinische Leistungskennzahlen	2019	2020	2021	**2022**
Patient*innen Erwachsene	*1.477*	*1.426*	1.429	**1.440**
Patient*innenkontakte	*3.411*	*3.891*	3.751	**4.070**
Anzahl Patient*innen PID Erwachsene[1]	*935*	*683*	893	**869**
Neudiagnosen Patient*innen PID Erwachsene[1]	*154*	*104*	118	**188**
Stammzelltransplantationen Erwachsene	*1*	*3*	0	**2**

[1]nur Patient*innen mit einem primären Immundefekt

3.3 Leistungskennzahlen der Abteilung Pädiatrische Immunologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin

Medizinische Leistungs-kennzahlen	2019	2020	2021	**2022**
Patient*innen Pädiatrie	*339*	*377*	375	**348**
Patient*innenkontakte	*667*	*694*	743	**719**
Anzahl Patient*innen PID Pädiatrie[1]	*160*	*145*	162	**226**
Neudiagnosen Patient*innen Pädiatrie[1]	*63*	*60*	44	**88**
Stammzelltransplantationen Pädiatrie	*10*	*4*	14	**9**

[1]nur Patient*innen mit einem primären Immundefekt

3.4 Leistungskennzahlen der *Advanced Diagnostic Unit* (ADU) des Instituts für Immundefizienz

Diagnostische Leistungskenn-zahlen	2018	2019	2020	2021	**2022**
Diagnostik regional FR/Südbaden Patient*innen aus dem regionalen Einzugsgebiet	*93*	*103*	*118*	*106*	**97**
Diagnostik Deutschland Patient*innen aus dem überregionalen Einzugs-gebiet, ganz Deutschland	*1197*	*1.011*	*980*	*1.095*	**1.170**
Diagnostik international Patient*innen aus dem Ausland	*109*	*162*	*119*	*113*	**75**
Diagnostik gesamt	*1.399*	*1.276*	*1.217*	*1.314*	**1.342**

3.5 Tätigkeitsbericht

Die COVID-19-Pandemie prägte auch die klinische Arbeit im Jahr 2022. Regelmäßige Aktualisierungen der öffentlich zugänglichen Informationen für unsere gefährdete Patientengruppe waren unerlässlich, um sie durch diese schwierigen Zeiten zu begleiten. Im Rahmen eines von Jean-Laurent Casanova geleiteten Projekts leistete das CCI einen Beitrag zu den humangenetischen Bemühungen in Bezug auf COVID-19:

Seltene Varianten von TLR3- und TLR7-abhängigen Typ-I-IFN-Immunitätsgenen können bei Patienten unter 60 Jahren zu lebensbedrohlichem COVID-19 führen, insbesondere bei rezessivem Erbgang. Darüber hinaus wurden auch Autoantikörper gegen Typ-I-IFN mit schwerer COVID-19 in Verbindung gebracht. Man schätzt, dass diese Autoantikörper für 10% der schweren COVID-19-Fälle und 20% der COVID-19-bedingten Todesfälle verantwortlich sind.

Unter den zahlreichen klinischen Studien, die im Jahr 2022 durchgeführt wurden, möchten wir einige Studien hervorheben, die für die Behandlung von CVID relevant sind. Die STIL-PAD-Studie befasste sich mit der granulomatösen und lymphozytären interstitiellen Lungenerkrankung (gl-ILD), die eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit dieser Erkrankung ist. Die Studie zeigte, dass eine Induktionstherapie mit hochdosierten Kortikosteroiden die bildmorphologischen Veränderungen und Lungenfunktionsstörungen von Patienten mit gl-ILD verbesserte und bei 42% der Patienten eine langfristige Remission ohne größere

Nebenwirkungen erreichte. Im Gegensatz dazu brachte eine niedrig dosierte Erhaltungstherapie keinen Nutzen und die Wirksamkeit war bei rezidivierender Erkrankung gering. Darüber hinaus wurde ein klinisches Protokoll zur rechtzeitigen Erkennung einer portalen Hypertension als Manifestation bei Patienten mit *Common Variable Immunodeficiency* (CVID) entwickelt. Schließlich schafft die Entdeckung einer gemischten IFN-Typ I/III- und II-Signatur bei CVID-Enteropathie die Voraussetzungen für gezieltere Behandlungsstrategien bei CVID-Enteropathie.

4 Wissenschaftlicher Bericht

4.1 Forschungsprojekte

In der folgenden Aufstellung werden Projekte aufgeführt, an denen CCI-affiliierte Arbeitsgruppen federführend beteiligt waren.

Förderinstitution	*2019*	*2020*	*2021*	**2022**
BMBF + DZIF	*14*	*10*	*8*	***14***
DFG	*23*	*25*	*30*	***22***
ESID	*2*	*1*	*2*	***1***
EU	*5*	*6*	*5*	***13***
Industrie	*7*	*16*	*16*	***12***
Spenden	*0*	*1*	*0*	***0***
Stiftungen	*4*	*8*	*13*	***8***
DAAD/Stipendien	*0*	*4*	*8*	***6***
Anzahl gesamt	55	71	82	**76**
	Verausgabte Drittmittel	Verausgabte Drittmittel	Verausgabte Drittmittel	**Drittmitteleinnahmen**
Summe gesamt	*5.300.000€**	*5.970.000€**	*5.310.000€**	**7.036.000€***

*Beim Vergleich der Kennzahlen ist zu beachten, dass seit 2022 die Drittmitteleinnahmen und nicht die verausgabten Drittmittel dargestellt werden.

4.2 Klinische Studien

Folgende klinische Studien wurden im Rahmen von Forschungsprojekten im Jahr 2022 von CCI-affiliierten Arbeitsgruppen geleitet:

Studie	**Ansprechpartner*in**	**Zielgruppe**
ABACHAI	Prof. Dr. Bodo Grimbacher	Therapiestudie bei Patient*innen mit CTL-A 4 Insuffizienz oder LRBA Defizienz
AL-PID-Register	Dr. Anne Rensing-Ehl	Patient*innen mit chronisch benigner Lymphoproliferation und Autoimmunität
APDS-Register	Dr. Maria Elena Maccari	Registerstudie zu Patient*innen mit aktiviertem PI3-Kinase-Delta-Syndrom (APDS)
COVIM Studie	Prof. Dr. Klaus Warnatz	Verbundprojekt „COVIM – Bestimmung und Nutzung von SARS-CoV-2 Immunität
CTLA4 Register	Prof. Dr. Bodo Grimbacher	Patient*innen mit Mutationen im Gen CTLA4.
FHL2/3 Studie	Prof. Dr. Stephan Ehl	Registerstudie zur Vorbereitung von NG-Screening und Gentherapie für Patienten mit FHL2/3
GAIN-Register	Prof. Dr. Bodo Grimbacher Prof. Dr. Stephan Ehl Prof. Dr. Klaus Warnatz	Registerstudie für Patient*innen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen.
HLH-Register	Prof. Dr. Stephan Ehl	Registerstudie zu Patient*innen mit hämophagozytischer Lymphohistiozytose

NFkB1/2 Register	Prof. Dr. Bodo Grimbacher Prof. Dr. Klaus Warnatz	Patient*innen mit Mutationen in den Genen NFKB1 oder NFKB2
OMI-kids	Dr. Roland Elling Prof. Dr. Philipp Henneke	Mukosale Immunität und T-Zell-Immunität nach SARS-CoV-2-Omikron- Infektionen im Kindesalter
PRIMAL	Prof. Dr. Philipp Henneke	Postnatale Immunentwicklung unter Probiotika (randomisierte, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie an Frühgeborenen)
r-hIL-18BP in XIAP deficiency	Prof. Dr. Stephan Ehl	Therapiestudie bei Patienten mit XIAP Defizienz
WoHL-CVID	Prof. Dr. Alexandra Nieters	Arbeitsfähigkeit, Gesundheitskompetenz und Lebensqualität von Patient*innen mit Chronischem Variablem Immundefektsyndrom (CVID)
P-CID	Prof. Dr. Stephan Ehl PD Dr. Carsten Speckmann	Prospektive Beobachtungsstudie zur Transplantationsentscheidung bei Patient*innen mit kombiniertem Immundefekt.
SOCS1 Register	Prof. Dr. Stephan Ehl Anna Wolfers	Registerstudie zu Patient*innen mit SOCS1 Haploinsuffizienz

4.3 Publikationsübersicht

Insgesamt waren CCI-affiliierte Autor*innen 2022 an 122 Publikationen (summierter Impact-Faktor von 1.472,330) beteiligt. Im Anhang werden die **43** Publikationen (summierter Impact-Faktor von **555,972**) aus dem Jahr 2022 vorgestellt, die eine*n mit dem CCI affiliierte*n Erst- oder Letztautor*in aufweisen. Fünf der 43 aufgeführten Publikationen, die den interdisziplinären und abteilungsübergreifenden Ansatz des CCIs besonders verkörpern, stellen wir stellvertretend hier vor:

1. Lodi, L., **L. E. Faletti, M. E. Maccari**, F. Consonni, **M. Groß**, I. Pagnini, S. Ricci, **M. Heeg**, G. Simonini, C. Azzari, and **S. Ehl**. 2022. STAT3-confusion-of-function: Beyond the loss and gain dualism. **J Allergy Clin Immunol** 150: 1237-1241.e1233.

"STAT3 is an important transcription factor downstream of many cytokine receptors. Two clinically separate conditions have been associated with genetic variants in the STAT3 gene: Hyper IgE syndrome with „loss-of-function" mutations and an autoimmune-lymphoproliferative disease with „gain-of-function" mutations. Starting from clinical observations we have now identified, that STAT3 mutations can lead to loss-of-function in some aspects of protein function, but to gain-of-function in other aspects. This results in overlapping phenotypes and offers novel, at first sight paradoxic opportunities for therapeutic intervention." (Prof. Dr. S. Ehl)

2. Renk, H., A. Dulovic, A. Seidel, M. Becker, D. Fabricius, M. Zernickel, D. Junker, R. Groß, J. Müller, A. Hilger, S. F. N. Bode, L. Fritsch, P. Frieh, A. Haddad, T. Görne, J. Remppis, T. Ganzemueller, A. Dietz, D. Huzly, H. Hengel, K. Kaier, S. Weber, E. M. Jacobsen, P. D. Kaiser, B. Traenkle, U. Rothbauer, M. Stich, B. Tönshoff, G. F. Hoffmann, B. Müller, C. Ludwig, B. Jahrsdörfer, H. Schrezenmeier, A. Peter, S. Hörber, T. Iftner, J. Münch, T. Stamminger, H. J. Groß, M. Wolkewitz, C. Engel, W. Liu, **M. Rizzi**, B. H. Hahn, **P. Henneke**, A. R. Franz, K. M. Debatin, N. Schneiderhan-Marra, A. Janda, and **R. Elling**. 2022. Robust and durable serological response following pediatric SARS-CoV-2 infection. Nat Commun 13: 128.

"During the first years of the COVID-19 pandemic, the quality of the humoral immune response following SARS-CoV-2-infection remained largely unknown. Equal uncertainties existed regarding the clinical manifestation and the likelihood of asymptomatic infection of children. In order to better understand the age dependance of the clinical manifestation and the long-term humoral immune response directed against the virus, we followed 548 children and 717 adults with at least one member with a previous laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection over a period of one year. Despite a fivefold likelihood of children to be completely asymptomatic during SARS-CoV-2-infection compared to adults, we found the humoral immune response of children to be very robust: Children had significantly higher antibody levels against various epitopes of the spike protein and consequently showed a longer duration of seropositivity following SARS-CoV-2-infection. Importantly, the quantity of antibodies against SARS-CoV-2 was

independent of the presence of symptoms. Looking forward, a better understanding of childrens´ benign but highly effective immune response against SARS-CoV-2 might be an exciting entry point the development of therapeutic strategies against life-threatening COVID-19 in adults." (R. Elling)

3. Schuster, E. M.*, M. W. Epple*, K. M. Glaser, M. Mihlan, K. Lucht, J. A. Zimmermann, A. Bremser, A. Polyzou, N. Obier, N. Cabezas-Wallscheid, E. Trompouki, A. Ballabio, J. Vogel, J. M. Buescher, A. J. Westermann, and **A. S. Rambold**. 2022. TFEB induces mitochondrial itaconate synthesis to suppress bacterial growth in macrophages. Nat Metab 4: 856-866.

"Macrophages are professional phagocytes and play a central role in sensing and eliminating pathogens. Despite this specialization, several bacteria have evolved strategies to escape the macrophage's defense system. Here, we identified a communication pathway between the phagolysosome and mitochondria targeting bacterial growth inside macrophages. Controlled by the lysosomal biogenesis factor TFEB, pathogen uptake into the phago-lysosomal system transcriptionally programs mitochondria to produce the anti-bacterial metabolite itaconate. By activating TFEB, this cell intrinsic defense system can be exploited to control virulent bacterial infections that otherwise escape immune control." (A. Rambold)

4. Smits, B., **S. Goldacker**, S. Seneviratne, M. Malphettes, H. Longhurst, O. E. Mohamed, C. Witt-Rautenberg, L. Leeman, E. Schwaneck, I. Raymond, K. Meghit, **A. Uhlmann**, **C. Winterhalter**, J. van Montfrans, **M. Klima**, S. Workman, C. Fieschi, L. Lorenza, S. Boyle, S. Onyango-Odera, S. Price, M. Schmalzing, V. Aurillac, A. Prasse, I. Hartmann, J. J. Meerburg, M. Kemner-van de Corput, H. Tiddens, **B. Grimbacher**, P. Kelleher, S. Y. Patel, A. S. Korganow, J. F. Viallard, H. P. Tony, C. Bethune, H. Schulze-Koops, T. Witte, A. Huissoon, H. Baxendale, S. Grigoriadou, E. Oksenhendler, S. O. Burns, and **K. Warnatz**. 2022. The efficacy and safety of systemic corticosteroids as first line treatment for granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. J Allergy Clin Immunol 29:S0091-6749(22)02580-5.

"Interstitial lung disease (ILD) is one of the disease manifestations which strongly impact morbidity and mortality in patients with common variable immunodeficiency (CVID). Currently, there is no consensus on optimal treatment of this immune mediated pulmonary involvement of a systemic active dysregulation of the immune system. While most treating physicians use corticosteroids as an initial treatment, very few data have been reported in the literature about the efficacy and safety of this therapy. Therefore, we investigated in an international observational multicenter study on interstitial lung disease in primary antibody deficiency (STILPAD) the response and side effects of corticosteroids in CVID-related ILD. High-dose corticosteroids appear to be an effective, safe, affordable and widely available first-line treatment option for CVID-ILD. The effectivity has been documented in improved CT scans, PFT and laboratory biomarkers of the disease. However, prolonged or repetitive treatment in patients who failed remission seems rarely effective and associated with increased risk of side effects. Therefore, patients failing corticosteroid treatment or having side effects require alternative immunosuppressive treatment options without delay. Future research needs to investigate predictive parameters for patients prone to fail corticosteroid treatment, so that alternative treatment strategies can be initiated immediately". (K. Warnatz)

5. **Weißert, K., S. Ammann, T. Kögl, V. Dettmer-Monaco**, C. Schell, **T. Cathomen, S. Ehl, and P. Aichele**. 2022. Adoptive T cell therapy cures mice from active hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). EMBO Mol Med 14: e16085.

"We have established immune reconstitution by adoptive T cell therapy (ATCT) instead of immunosuppression as first line intervention during active primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in Munc-13-deficient Jinx mice. Although counterintuitive to increase immunity in a situation of hyperinflammation, ATCT cured Jinx mice from acute HLH without life-threatening side effects by silencing the disease process. ATCT established long-term donor CD8 T cell chimerism and protected mice from HLH relapses, even when re-exposed to LCMV infection as disease trigger. A threshold frequency of T cells with "functional" differentiation was defined as predictive biomarker for therapeutic success. Our study is the first proof-of-concept for ATCT in active HLH and may pave the way for the adoptive transfer of ex vivo gene-corrected autologous T cells as a future therapeutic option." (P. Aichele)

**equal contribution*

4.4 Highlights aus der Lehre

Im Rahmen der Medizindidaktischen Weiterbildungsmaßnahmen an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg werden jährlich u.a. die angebotenen Praktika evaluiert und durch Studierende bewertet. Die Ergebnisse der Evaluation werden bei der Vergabe des Lehrbonus berücksichtigt. Am 22.03.2023 wurde das B.Sc. Praktikum Molekulare Immunologie, geleitet von **Dr. Peter Aichele**, für den 1. Platz der studentischen Lehrevaluation des Studienjahres 2020/21 mit 4.000€ ausgezeichnet.

Die positive Resonanz bei den Studierenden ist unter anderem auf eine konzeptuelle Besonderheit dieses Praktikums zurückzuführen. Die Studierenden bearbeiten Fragestellungen aus einem aktuellen Forschungsprojekt des Instituts für Immundefizienz. Dies ist mit einem gewissen Mehraufwand in der Durchführung verbunden, muss doch Jahr für Jahr eine neue Fragestellung identifiziert werden, diese in ein geeignetes Versuchsprogramm übersetzt und jeweils ein neues Skript verfasst werden. Für die Studierenden scheint dieser Sachverhalt aber besonders motivierend zu sein, dürfen sie doch „echte Experimente“ durchführen mit all den Problemen, die dabei auftauchen können. Der Kurs profitiert auch vom Engagement der Doktoranden und Mitarbeitenden aus den Arbeitsgruppen des CCI, die sich als Tutoren zur Verfügung stellen. Dabei werden 4-6 Studierende in Kleingruppen von einem Tutor betreut. Dieser gute Betreuungsschlüssel wird von den Studierenden immer als besonders positiv hervorgehoben.

4.5 Neue Verbundforschungsprojekte

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat die Förderung des neuen Transregio-Sonderforschungsbereichs „PILOT - Perinatale Entwicklung der Immunzelltopologie“ an der Universität Freiburg und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München ab dem 1. Januar 2023 bewilligt. PILOT-Sprecher ist Prof. Philipp Henneke vom Institut für Immundefizienz im CCI und dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin. Co-Sprecher an der LMU ist Prof. Markus Sperandio. Mit einer Förderung von zunächst rund 12 Millionen Euro für vier Jahre soll untersucht werden, wie sich das Immunsystem um die Geburt herum entwickelt, insbesondere wie Einflüsse in der späten Schwangerschaft, die Geburt selbst und im Anschluss Mikroorganismen und andere äußere Einflüsse das Immunsystem prägen. Um die frühe und hochkomplexe Anpassung des Immunsystems zu verstehen und damit translational bedeutsame Erkenntnisse für den optimalen Lebensbeginn zu gewinnen, werden hochdimensionale Methoden von der Einzelzelle bis zur Systemmedizin eingesetzt, um neuartige experimentelle Modelle zur natürlichen Immunität und Gewebeproben Neugeborener zu analysieren. Automatisierte Bildanalysen und maschinelles Lernen sollen dabei helfen, die komplexen Abläufe während der Reifung der Immunzellen zu entschlüsseln, mit einem besonderen Fokus auf „Grenzgewebe“ wie Darm, Lunge, Haut, Hirnhäute und Plazenta. Dazu integriert der TRR-SFB PILOT ausgewählte technologieführende Arbeitsgruppen, u.a. der RWTH Aachen und der Helmholtz-Zentren in München und Braunschweig.

Darüber hinaus werden mit dem integrierten Graduiertenkolleg Co-PILOT Nachwuchswissenschaftler*innen früh und intensiv in das interdisziplinäre Forschungskonsortium unter anderem aus Medizin, Biologie, Pharmazie und Mathematik integriert.

So soll das Ziel von PILOT, die Verbindung von grundlegendem mechanistischem Verständnis mit klinischen Konzepten zur Sicherstellung des besten Starts ins Leben in einem international sichtbaren Forschungsverbund erreicht werden.

4.6 CCI-Graduiertenprogramm

Für alle Doktorand*innen, die nicht Teil der SGBM sind, hat das CCI ein eigenes strukturiertes Graduiertenprogramm eingeführt. Im Jahr 2022 waren 38 Studierende im Programm registriert. Zusammen mit der SGBM sorgt dieses strukturierte Programm dafür, dass alle Studierenden einen Promotionsausschuss (betreuender PI, zwei weitere PIs und der Koordinator) haben, der sich einmal pro Jahr trifft. Die Sitzungen beinhalten einen vertraulichen Teil ohne den PI bzw. ohne den Studierenden, um mögliche Defizite bei der Betreuung, der Forschung oder der Durchführung der Doktorarbeit zu identifizieren und zu analysieren. Die Ergebnisse und Empfehlungen werden in einem schriftlichen Protokoll dokumentiert. Weitere Aktivitäten des CCI-Graduiertenprogramms sind die Organisation von Soft-Skill-Kursen zu den Themen

Zeitmanagement, Führungskompetenz, Konfliktmanagement und Vorträge über Fördermöglichkeiten.

Alle Doktorand*innen nehmen aktiv an der wöchentlichen Seminarreihe "Immunity & Infection" teil, zu der führende internationale Referenten eingeladen werden. Durch die Teilnahme an dieser Seminarreihe haben die CCI-Doktorand*innen die Möglichkeit, Credits an der Fakultät für Biologie zu erwerben. Eingeladene Referenten werden auch gebeten, vor dem Seminar eine wissenschaftliche Masterclass zu halten, um unseren Nachwuchsforschern eine zusätzliche Diskussionsplattform zu bieten. Künftig werden wir einen Termin pro Monat für Referenten reservieren, die von Nachwuchsforschern eingeladen werden. Ziel ist es, die Sichtbarkeit und Vernetzung unserer Forscher in den frühen Stadien ihrer Karriere zu erhöhen und ihnen die Möglichkeit zu geben, zukünftige Karriereschritte (Postdoc-Praktika oder Kollaborationsbesuche) zu diskutieren. Die CCI-Doktorand*innen organisieren einen jährlichen Retreat für alle Doktoranden des CCI-Graduiertenprogramms, zu denen mehrere externe Referenten eingeladen werden, um Einblicke in ihre wissenschaftliche, akademische oder Managementkarriere zu geben.

5 Pressemitteilungen 2022

01.12.2022 - Neuer SFB/TRR: Entwicklung des Immunsystems rund um die Geburt

Mit der Geburt ist das Immunsystem des Neugeborenen plötzlich mit Mikroorganismen, Nahrung und zahlreichen Umwelteinflüssen konfrontiert. Wie bereiten sich die Immunzellen des Babys während Schwangerschaft und Geburt auf diesen Moment vor? Wie prägen äußere Einflüsse direkt nach der Geburt das Immunsystem? Und welchen Einfluss hat ein Ereignis wie eine zu frühe Geburt? Diese und viele weitere Fragen zur Entwicklung des kindlichen Immunsystems rund um die Geburt untersuchen Wissenschaftler*innen der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg gemeinsam mit Forscher*innen der LMU München, der Uniklinik RWTH Aachen und weiterer Einrichtungen im Sonderforschungsbereich/Transregio „Perinatal Development of Immune Cell Topology (PILOT)“. PILOT wurde am 25. November 2022 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft bewilligt und wird ab 1. Januar 2023 für zunächst vier Jahre mit insgesamt 12 Millionen Euro gefördert […].

08.12.2022 - 2,5 Millionen Euro für verbesserte Therapien bei komplexen Autoimmunkrankheiten

Seit Mai 2019 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das „German genetic multi-organ Auto-Immunity Network“ (GAIN) mit 3,8 Millionen Euro. Nun wurde beschlossen, dass das BMBF seine Förderung ab Januar 2023 um zusätzliche 2,5 Millionen Euro für drei Jahre erweitert. Die Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus Freiburg, München, Hannover und neuerdings auch Dresden erforschen in zehn Teilprojekten Ursachen und Therapien von Autoimmunkrankheiten, die mehrere Organe betreffen. Derartige Krankheiten sind extrem selten, weshalb es oft lange dauert, bis Patient*innen die richtige Diagnose erhalten. „Mit GAIN möchten wir die genetischen, epigenetischen und umweltbedingten Faktoren dieser schweren Erbkrankheiten besser verstehen. So können wir die Diagnose und Beratung betroffener Familien erleichtern und die Therapien verbessern“, sagt Prof. Dr. Bodo Grimbacher vom Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) am Universitätsklinikum Freiburg und Projektleiter von GAIN […].

15.12.2022 - COVID-19: Unterschiedliche Immunantwort bei Kindern und Erwachsenen bleibt lange bestehen

Welche Art der Immunantwort Kinder und Erwachsene nach einer milden oder asymptomatischen Infektion mit SARS-CoV-2 ausbilden, haben Forscher*innen der Universitätskliniken Freiburg, Heidelberg, Tübingen und Ulm in einer gemeinsamen Studie untersucht. Es zeigte sich, dass bei Kindern selbst nach zwölf Monaten noch eine Immunantwort nachweisbar war, diese aber über die Zeit deutlich an Stärke verloren hat. Während bei Erwachsenen die Immunantwort vor allem von Gedächtnis-B- und -T-Zellen getragen wird, übernehmen bei Kindern spezifische Serum-Antikörper, die von Plasmazellen produziert werden, eine zentrale Funktion. Die Studie erschien am 28. November 2022 im internationalen Fachmagazin Nature Communications […].

Die ausführlichen Pressemitteilungen des Jahres 2022 finden sich unter: www.uniklinik-freiburg.de/cci/aktuelles/pressemitteilungen.

6 Anhang

Im Folgenden werden die 43 Publikationen aus dem Jahr 2022 dargestellt, welche eine*n mit dem CCI affiliierte*n Erst- oder Letztautor*in aufweisen. CCI-affiliierte Autor*innen sind fett gedruckt.

1. **Aichele, P.,** C. Neumann-Haefelin, **S. Ehl,** R. Thimme, **T. Cathomen**, M. Boerries, and M. Hofmann. 2022. Immunopathology caused by impaired CD8+ T cell responses. *Eur J Immunol* 10.1002/eji.202149528.
2. **Andreani, V., S. Ramamoorthy**, R. Fässler, and R. Grosschedl. 2023. Integrin β1 regulates marginal zone B cell differentiation and PI3K signaling. ***J Exp Med*** 220.
3. Berndt, S. I.*, J. Vijai*, Y. Benavente*, N. J. Camp*, **A. Nieters*,** Z. Wang*, K. E. Smedby, G. Kleinstern, H. Hjalgrim, C. Besson, C. F. Skibola, L. M. Morton, A. R. Brooks-Wilson, L. R. Teras, C. Breeze, J. Arias, H. O. Adami, D. Albanes, K. C. Anderson, S. M. Ansell, B. Bassig, N. Becker, P. Bhatti, B. M. Birmann, P. Boffetta, P. M. Bracci, P. Brennan, E. E. Brown, L. Burdett, L. A. Cannon-Albright, E. T. Chang, B. C. H. Chiu, C. C. Chung, J. Clavel, P. Cocco, G. Colditz, L. Conde, D. V. Conti, D. G. Cox, K. Curtin, D. Casabonne, I. De Vivo, W. R. Diver, A. Dogan, C. K. Edlund, L. Foretova, J. F. Fraumeni, Jr., A. Gabbas, H. Ghesquières, G. G. Giles, S. Glaser, M. Glenn, B. Glimelius, J. Gu, T. M. Habermann, C. A. Haiman, C. Haioun, J. N. Hofmann, T. R. Holford, E. A. Holly, A. Hutchinson, A. Izhar, R. D. Jackson, R. F. Jarrett, R. Kaaks, E. Kane, L. N. Kolonel, Y. Kong, P. Kraft, A. Kricker, A. Lake, Q. Lan, C. Lawrence, D. Li, M. Liebow, B. K. Link, C. Magnani, M. Maynadie, J. McKay, M. Melbye, L. Miligi, R. L. Milne, T. J. Molina, A. Monnereau, R. Montalvan, K. E. North, A. J. Novak, K. Onel, M. P. Purdue, K. A. Rand, E. Riboli, J. Riby, E. Roman, G. Salles, D. W. Sborov, R. K. Severson, T. D. Shanafelt, M. T. Smith, A. Smith, K. W. Song, L. Song, M. C. Southey, J. J. Spinelli, A. Staines, D. Stephens, H. J. Sutherland, K. Tkachuk, C. A. Thompson, H. Tilly, L. F. Tinker, R. C. Travis, J. Turner, C. M. Vachon, C. M. Vajdic, A. Van Den Berg, D. J. Van Den Berg, R. C. H. Vermeulen, P. Vineis, S. S. Wang, E. Weiderpass, G. J. Weiner, S. Weinstein, N. W. Doo, Y. Ye, M. Yeager, K. Yu, A. Zeleniuch-Jacquotte, Y. Zhang, T. Zheng, E. Ziv, J. Sampson, N. Chatterjee, K. Offit, W. Cozen, X. Wu, J. R. Cerhan, S. J. Chanock, S. L. Slager, and N. Rothman. 2022. Distinct germline genetic susceptibility profiles identified for common non-Hodgkin lymphoma subtypes. ***Leukemia*** 36: 2835-2844.
4. Bexte, T., **J. Alzubi**, L.M. Reindl, P. Wendel, R. Schuber, E. Salzmann-Manrique, I. von Metzler, **T. Cathomen*** and E. Ullrich*. 2022. CRISPR-Cas9 based gene editing of the immune checkpoint NKG2A enhances NK cell mediated cytotoxicity against multiple myeloma. ***Oncoimmunology*** 10.1080/2162402X.2022.2081415.
5. **Block, V., E. Sevdali**, M. Recher, H. Abolhassani, L. Hammarstrom, C. R. Smulski, M. Baronio, A. Plebani, **M. Proietti**, M. Speletas, **K. Warnatz, R. E. Voll**, V. Lougaris, P. Schneider, and **H. Eibel**. 2022. CVID-Associated B Cell Activating Factor Receptor Variants Change Receptor Oligomerization, Ligand Binding, and Signaling Responses. ***J Clin Immunol*** 10.1007/s10875-022-01378-3: 1-15.
6. **Ehl, S.,** and R. Thimme. 2022. Immune-mediated pathology as a consequence of impaired immune reactions: the IMPATH paradox. ***Eur J Immunol*** 52: 1386-1389.
7. Epah, J., I. Gülec, S. Winter, J. Dörr, C. Geisen, E. Haecker, D. Link, M. Schwab, E. Seifried, and **R. Schäfer**. 2022. From Unit to Dose: A Machine Learning Approach for Precise Prediction of Hemoglobin and Iron Content in Individual Packed Red Blood Cell Units. ***Adv Sci (Weinh)*** 10.1002/advs.202204077: e2204077.
8. **Fliegauf, M.,** M. Kinnunen, **S. Posadas-Cantera, N. Camacho-Ordonez**, H. Abolhassani, L. Alsina, F. Atschekzei, D. J. Bogaert, S. O. Burns, J. A. Church, G. Dückers, A. F. Freeman, L. Hammarström, L. G. Hanitsch, T. Kerre, R. Kobbe, S. O. Sharapova, K. Siepermann, **C. Speckmann**, S. Steiner, N. Verma, J. E. Walter, E. Westermann-Clark, S**. Goldacker, K. Warnatz**, M. Varjosalo, and **B. Grimbacher**. 2022. Detrimental NFKB1 missense variants affecting the Rel-homology domain of p105/p50. ***Front Immunol*** 13: 965326.
9. **Geier, C. B.,** M. Ellison, R. Cruz, S. Pawar, A. Leiss-Piller, K. Zmajkovicova, S. M. McNulty, M. Yilmaz, M. O. Evans, 2nd, S. Gordon, B. Ujhazi, I. Wiest, H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, S. Barmettler, S. Bhar, A. Bondarenko, A. A. Bolyard, D. Buchbinder, M. Cada, M. Cavieres, J. A. Connelly, D. C. Dale, E. Deordieva, M. J. Dorsey, S. B. Drysdale, **S. Ehl**, R. Elfeky, F. Fioredda, F. Firkin, E. Förster-Waldl, B. Geng, V. Goda, L. Gonzalez-Granado, E. Grunebaum, E. Grzesk, S. E. Henrickson, A. Hilfanova, M. Hiwatari, C. Imai, W. Ip, S. Jyonouchi, H. Kanegane, Y. Kawahara, A. M. Khojah, V. H. Kim, M. Kojić, S. Kołtan, G. Krivan, D. Langguth, Y. L. Lau, D. Leung, M. Miano, I. Mersyanova, T. Mousallem, M. Muskat, F. A. Naoum, S. A. Noronha, M. Ouederni, S. Ozono, G. W. Richmond, I. Sakovich, **U. Salzer**, C. Schuetz, F. O. Seeborg, S. O. Sharapova, K. Sockel, A. Volokha, M. von Bonin, **K. Warnatz, O. Wegehaupt**, G. A. Weinberg, K. J. Wong, A. Worth, H. Yu, Y. Zharankova, X. Zhao, L. Devlin, A. Badarau, K. Csomos, M. Keszei, J. Pereira, A. G. Taveras, S. L. Beaussant-Cohen, M. S. Ong, A. Shcherbina, and J. E. Walter. 2022. Disease Progression of WHIM Syndrome in an International Cohort of 66 Pediatric and Adult Patients. ***J Clin Immunol*** 10.1007/s10875-022-01312-7.

10. Globig, A. M., **V. Strohmeier**, R. Surabattula, D. J. Leeming, M. A. Karsdal, **M. Heeg, G. Kindle, S. Goldacker, C. von Spee-Mayer, M. Proietti**, B. Bausch, D. Bettinger, M. Schultheiß, R. Thimme, D. Schuppan, and **K. Warnatz**. 2022. Evaluation of Laboratory and Sonographic Parameters for Detection of Portal Hypertension in Patients with Common Variable Immunodeficiency. ***J Clin Immunol*** 10.1007/s10875-022-01319-0.
11. **Haddad, A.*,** A. Janda*, H. Renk*, M. Stich*, P. Frieh*, K. Kaier, F. Lohrmann, **A. Nieters**, A. Willems, D. Huzly, A. Dulovic, N. Schneiderhan-Marra, E. M. Jacobsen, D. Fabricius, M. Zernickel, T. Stamminger, S. F. N. Bode, T. Himpel, J. Remppis, C. Engel, A. Peter, T. Ganzenmueller, G. F. Hoffmann, B. Haase, H. G. Kräusslich, B. Müller, A. R. Franz, K. M. Debatin, B. Tönshoff, **P. Henneke, and R. Elling**. 2022. Long COVID symptoms in exposed and infected children, adolescents and their parents one year after SARS-CoV-2 infection: A prospective observational cohort study. ***EBioMedicine*** 84: 104245.
12. **Klocperk, A., D. Friedmann**, A. E. Schlaak, **S. Unger**, Z. Parackova, **S. Goldacker**, A. Sediva, B. Bengsch*, and **K. Warnatz***. 2022. Distinct CD8 T Cell Populations with Differential Exhaustion Profiles Associate with Secondary Complications in Common Variable Immunodeficiency. ***J Clin Immunol*** 10.1007/s10875-022-01291-9.
13. **Kolter, J., P. Henneke**, O. Groß, K. Kierdorf, M. Prinz, L. Graf, and M. Schwemmle. 2022. Paradoxical immunodeficiencies-When failures of innate immunity cause immunopathology. ***Eur J Immunol*** 10.1002/eji.202149531.
14. **König, S., M. Fliegauf, M. Rhiel, B. Grimbacher, T. I. Cornu, T. Cathomen, and C. Mussolino**. 2022. Allele-Specific Disruption of a Common STAT3 Autosomal Dominant Allele Is Not Sufficient to Restore Downstream Signaling in Patient-Derived T Cells. ***Genes (Basel)*** 13.
15. **Krausz, M.*, N. Mitsuiki*,** V. Falcone, J. Komp, **S. Posadas-Cantera**, H. M. Lorenz, J. Litzman, D. Wolff, M. Kanariou, A. Heinkele, **C. Speckmann**, G. Häcker, H. Hengel, **L. Gámez-Díaz, and B. Grimbacher**. 2022. Do common infections trigger disease-onset or -severity in CTLA-4 insufficiency? ***Front Immunol*** 13: 1011646.
16. **Krausz, M., A. Uhlmann, I. C. Rump**, G. Ihorst, **S. Goldacker**, G. Sogkas, **S. Posadas-Cantera**, R. Schmidt, M. Feißt, L. Alsina, I. Dybedal, M. Recher, **K. Warnatz, and B. Grimbacher**. 2022. The ABACHAI clinical trial protocol: Safety and efficacy of abatacept (s.c.) in patients with CTLA-4 insufficiency or LRBA deficiency: A non controlled phase 2 clinical trial. ***Contemp Clin Trials Commun*** 30: 101008.
17. Lodi, L.*, **L. E. Faletti*, M. E. Maccari, F**. Consonni, **M. Groß**, I. Pagnini, S. Ricci, **M. Heeg**, G. Simonini, C. Azzari*, and **S. Ehl*.** 2022. STAT3-confusion-of-function: beyond the loss and gain dualism. *J Allergy Clin Immunol* 10.1016/j.jaci.2022.06.007.
18. Martelius, T., M. R. J. Seppänen, and **K. Warnatz**. 2022. Editorial: Updates on the pathogenesis of common variable immunodeficiency (CVID). ***Front Immunol*** 13: 1130418.
19. Meléndez, A. V., R. M. Velasco Cárdenas, S. Lagies, J. Strietz, L. Siukstaite, O. S. Thomas, J. Tomisch, W. Weber, B. Kammerer, W. Römer, and **S. Minguet**. 2022. Novel lectin-based chimeric antigen receptors target Gb3-positive tumour cells. ***Cell Mol Life Sci*** 79: 513.
20. **Minguet, S.**, A. Nyström, D. Kiritsi, and **M. Rizzi**. 2022. Inborn errors of immunity and immunodeficiencies: Antibody-mediated pathology and autoimmunity as a consequence of impaired immune reactions. ***Eur J Immunol*** 10.1002/eji.202149529.
21. **Peng, X. P., A. Caballero-Oteyza, and B. Grimbacher**. 2022. Common Variable Immunodeficiency: More Pathways than Roads to Rome. ***Annu Rev Pathol*** 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-024229.
22. Peter, R. S.*, **A. Nieters***, H. G. Kräusslich, S. O. Brockmann, S. Göpel, G. Kindle, U. Merle, J. M. Steinacker, D. Rothenbacher, and W. V. Kern. 2022. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. ***Bmj*** 379: e071050.
23. Prodjinotho, U. F.*, **V. Gres*,** F. Henkel*, M. Lacorcia, R. Dandl, M. Haslbeck, V. Schmidt, A. S. Winkler, C. Sikasunge, P. J. Jakobsson, **P. Henneke**, J. Esser-von Bieren, and C. Prazeres da Costa. 2022. Helminthic dehydrogenase drives PGE(2) and IL-10 production in monocytes to potentiate Treg induction. ***EMBO Rep*** 23: e54096.
24. **Ramirez, N., S. Posadas-Cantera**, **N. Langer**, **A. C. G. de Oteyza, M. Proietti, B. Keller**, F. Zhao, V. Gernedl, M. Pecoraro, H. Eibel, K. Warnatz, E. Ballestar, R. Geiger, **C. Bossen**, and **B. Grimbacher.** 2022. Multi-omics analysis of naïve B cells of patients harboring the C104R mutation in TACI. ***Front Immunol*** 13: 938240.
25. Renk, H.*, A. Dulovic*, A. Seidel*, M. Becker, D. Fabricius, M. Zernickel, D. Junker, R. Groß, J. Müller, A. Hilger, S. F. N. Bode, L. Fritsch, P. Frieh, A. Haddad, T. Görne, J. Remppis, T. Ganzemueller, A. Dietz, D. Huzly, H. Hengel, K. Kaier, S. Weber, E. M. Jacobsen, P. D. Kaiser, B. Traenkle, U. Rothbauer, M. Stich, B. Tönshoff, G. F. Hoffmann, B. Müller, C. Ludwig, B. Jahrsdörfer, H. Schrezenmeier, A. Peter, S. Hörber, T. Iftner, J. Münch, T. Stamminger, H. J. Groß, M. Wolkewitz, C. Engel, W. Liu, **M. Rizzi**, B. H. Hahn, **P. Henneke**, A. R. Franz, K. M. Debatin, N. Schneiderhan-Marra, A. Janda, and **R. Elling**. 2022. Robust and durable serological response following pediatric SARS-CoV-2 infection. ***Nat Commun*** 13: 128.

26. **Ruggieri, M.,** N. Ducasa, **C. Juraske**, V. G. Polo, C. Berini, M. F. Quiroga, P. Christopoulos, **S. Minguet**, M. Biglione*, and **W. W. Schamel***. 2022. Phenotypic and functional analysis of γδ T cells in the pathogenesis of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. ***Front Immunol*** 13: 920888.
27. **Rush-Kittle, J., L. Gámez-Díaz, and B. Grimbacher**. 2022. Inborn errors of immunity associated with defects of self-tolerance checkpoints: The CD28 family. ***Pediatr Allergy Immunol*** 33: e13886.
28. **Salzer, U., A. Müller**, Q. Zhou, **A. Nieters**, S. Grundmann, and **C. Wehr**. 2022. Susceptibility to infections and adaptive immunity in adults with heart failure. ***ESC Heart Fail*** 10.1002/ehf2.13793.
29. Schuster, E. M., M. W. Epple, K. M. Glaser, M. Mihlan, K. Lucht, J. A. Zimmermann, A. Bremser, A. Polyzou, N. Obier, N. Cabezas-Wallscheid, E. Trompouki, A. Ballabio, J. Vogel, J. M. Buescher, A. J. Westermann, and **A. S. Rambold**. 2022. TFEB induces mitochondrial itaconate synthesis to suppress bacterial growth in macrophages. ***Nat Metab*** 4: 856-866.
30. Schütze, K.*, **M. Groß*,** K. Cornils, K. Wustrau, S. Schneppenheim, H. Lenhartz, G. C. Korenke, G. Janka, S. Ledig, I. Müller, **S. Ehl**, and K. Lehmberg. 2022. MAP kinase activating death domain deficiency is a novel cause of impaired lymphocyte cytotoxicity. ***Blood Adv*** 10.1182/bloodadvances.2022008195.
31. **Sehnert, B.**, V. Valero-Esquitino, G. Schett, T. Unger, U. M. Steckelings, and **R. E. Voll**. 2022. Angiotensin AT(2) Receptor Stimulation Alleviates Collagen-Induced Arthritis by Upregulation of Regulatory T Cell Numbers. ***Front Immunol*** 13: 921488.
32. **Sevdali, E., V. Block**, M. Lataretu, **H. Li**, C. R. Smulski, **J. S. Briem**, **Y. Heitz, B. Fischer**, **N. J. Ramirez, B. Grimbacher**, H. M. Jäck, **R. E. Voll**, M. Hölzer, P. Schneider, and **H. Eibel**. 2022. BAFFR activates PI3K/AKT signaling in human naive but not in switched memory B cells through direct interactions with B cell antigen receptors. ***Cell Rep*** 39: 111019.
33. Smits, B.*, **S. Goldacker*,** S. Seneviratne, M. Malphettes, H. Longhurst, O. E. Mohamed, C. Witt-Rautenberg, L. Leeman, E. Schwaneck, I. Raymond, K. Meghit, **A. Uhlmann**, C. Winterhalter, J. van Montfrans, **M. Klima**, S. Workman, C. Fieschi, L. Lorenza, S. Boyle, S. Onyango-Odera, S. Price, M. Schmalzing, V. Aurillac, A. Prasse, I. Hartmann, J. J. Meerburg, M. Kemner-van de Corput, H. Tiddens, **B. Grimbacher**, P. Kelleher, S. Y. Patel, A. S. Korganow, J. F. Viallard, H. P. Tony, C. Bethune, H. Schulze-Koops, T. Witte, A. Huissoon, H. Baxendale, S. Grigoriadou, E. Oksenhendler, S. O. Burns, and **K. Warnatz**. 2022. The efficacy and safety of systemic corticosteroids as first line treatment for granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. ***J Allergy Clin Immunol*** 10.1016/j.jaci.2022.12.813.
34. **Smulski, C. R., L. Zhang, M. Burek, A. Teixidó Rubio, J. S. Briem**, M. P. Sica, **E. Sevdali**, M. Vigolo, L. Willen, **P. Odermatt, D. Istanbullu, S. Herr**, M. Cavallari, H. Hess, **M. Rizzi, H. Eibel**, and P. Schneider. 2022. Ligand-independent oligomerization of TACI is controlled by the transmembrane domain and regulates proliferation of activated B cells. ***Cell Rep*** 38: 110583.
35. Sperlich, J. M., **B. Grimbacher***, V. Soetedjo, S. Workman, S. O. Burns, D. M. Lowe*, and J. R. Hurst*. 2022. Predictive Factors for and Complications of Bronchiectasis in Common Variable Immunodeficiency Disorders. ***J Clin Immunol*** 10.1007/s10875-022-01206-8.
36. **Strohmeier, V.***, G. Andrieux*, **S. Unger*,** A. Pascual-Reguant, **A. Klocperk**, M. Seidl, O. C. Marques, M. Eckert, K. Gräwe, M. Shabani, **C. von Spee-Mayer**, **D. Friedmann, I. Harder, S. Gutenberger, B. Keller, M. Proietti, A. Bulashevska, B. Grimbacher**, J. Provaznik, V. Benes, **S. Goldacker**, C. Schell, A. E. Hauser, M. Boerries, P. Hasselblatt, and **K. Warnatz**. 2022. Interferon-Driven Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency-Associated Villous Atrophy and Norovirus Infection. ***J Clin Immunol*** 10.1007/s10875-022-01379-2.
37. Tangye, S. G., and **K. Warnatz**. 2022. "Are you gonna go my way?"-Decisions at the Tfh-B cell interface. ***Immunity*** 55: 377-379.
38. van Schouwenburg, P.*, **S. Unger*, K. J. Payne**, F. M. P. Kaiser, I. Pico-Knijnenburg, J. Pfeiffer, O. Hausmann, **D. Friedmann**, M. Erbel, M. Seidl, D. van Zessen, A. P. Stubbs, M. van der Burg*, and **K. Warnatz*.** 2022. Deciphering imprints of impaired memory B-cell maturation in germinal centers of three patients with common variable immunodeficiency. ***Front Immunol*** 13: 959002.
39. **Warnatz, K.,** S. Jolles, C. Agostini, F. Vianello, M. Borte, C. Bethune, S. Grigoriadou, A. Richter, R. Jain, D. M. Lowe, C. Katelaris, C. Milito, and M. C. Cook. 2022. Subcutaneous Gammanorm® by pump or rapid push infusion: Impact of the device on quality of life in adult patients with primary immunodeficiencies. ***Clin Immunol*** 236: 108938.
40. **Weißert, K., S. Ammann, T. Kögl, V. Dettmer-Monaco**, C. Schell, **T. Cathomen, S. Ehl, and P. Aichele.** 2022. Adoptive T cell therapy cures mice from active hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). ***EMBO Mol Med*** 10.15252/emmm.202216085: e16085.

41. Ye, X.*, P. J. Maglione*, **C. Wehr***, X. Li*, Y. Wang, H. Abolhassani, E. Deripapa, D. Liu, S. Borte, L. Du, H. Wan, A. Plötner, Y. Giannoula, H. B. Ko, Y. Hou, S. Zhu, J. K. Grossman, B. Sander, B. Grimbacher, L. Hammarström, A. Fedorova, S. D. Rosenzweig, A. Shcherbina, K. Wu, **K. Warnatz**, C. Cunningham-Rundles, and Q. Pan-Hammarström. 2022. Genomic characterization of lymphomas in patients with inborn errors of immunity. ***Blood Adv*** 6: 5403-5414.
42. **Zarghamian, P., J. Klermund, and T. Cathomen.** 2022. Clinical genome editing to treat sickle cell disease-A brief update. ***Front Med (Lausanne)*** 9: 1065377.
43. **Zenke, S.,** M. P. Sica, F. Steinberg, **J. Braun, A. Zink**, A. Gavrilov, A. Hilger, A. Arra, M. Brunner-Weinzierl, **R. Elling**, N. Beyersdorf, T. Lämmermann, C. R. Smulski, and **J. C. Rohr**. 2022. Differential trafficking of ligands trogocytosed via CD28 versus CTLA4 promotes collective cellular control of co-stimulation. ***Nat Commun*** 13: 6459.

**equal contribution*

Impressum

UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
Centrum für Chronische
Immundefizienz
Breisacher Straße 115
79106 Freiburg

+49 (0)761 270-77550
cci-uni@uniklinik-freiburg.de
www.uniklinik-freiburg.de/cci

Stand bei Drucklegung:
07/2023