

Curriculum Vitae Prof. Dr. Robert Thimme

Name: Robert Thimme
Geboren: 21. Mai 1970

Forschungsschwerpunkte: Immunantwort bei Virushepatitis B und C, Immunantwort gegen SARS-CoV-2 Virus, Immunbiologie des hepatozellulären Karzinoms (Leberkrebs), T-Zellerschöpfung und -differenzierung, Therapie der portalen Hypertonie bei Leberzirrhose

Robert Thimme ist Mediziner. Der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten liegt auf dem Gebiet der Immunantworten auf Hepatitisviren sowie auf das SARS-CoV-2 Virus. Ein besseres Verständnis über die Mechanismen einer erfolgreichen Immunantwort (Viruselimination) als auch eines Versagens der Immunantwort (Viruspersistenz) sind Grundvoraussetzung für die Entwicklung neuer prophylaktischer oder immuntherapeutischer Therapiestrategien.

Akademischer und beruflicher Werdegang

- seit 2018 Sprecher des Departments Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg
- seit 2013 Ärztlicher Direktor, Klinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg
- 2009 Ruf auf W2/W3 Heisenbergprofessur für Hepatologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- 2006 Habilitation für das Fach Innere Medizin
- 2005/2006 Facharzt für Innere Medizin, Facharzt für Gastroenterologie und Ernennung zum Oberarzt
- 2004 Ruf auf Juniorprofessur für Hepatitisvirusinfektionen
- 2001 - 2005 Assistenzarzt, Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg
- 1998 - 2001 Postdoktorand, Abteilung Molekulare und Experimentelle Medizin, The Scripps Research Institute, La Jolla, Kalifornien, USA (mit DFG-Forschungstipendium)
- 1996 - 1998 Arzt im Praktikum und Assistenzarzt, Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg
- 1993 - 1994 Experimentelle Doktorarbeit, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Abteilung Virologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (summa cum laude)
- 1989 - 1996 Medizinstudium, Freie Universität Berlin und Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Funktionen in wissenschaftlichen Gesellschaften und Gremien

- seit 2022 Prodekan für Strategie- und Entwicklungsfragen, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- seit 2022 Mitglied des Senatsausschusses für Sonderforschungsbereiche (DFG)
- seit 2021 Mitglied Auswahlausschuss der Alexander von Humboldt-Stiftung für die Vergabe von Humboldt-Forschungsstipendien
- seit 2019 Mitglied Forschungsstrategiekommision des Rektorats, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- 2019 - 2022 Prodekan für Akademische Angelegenheiten, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- seit 2019 Mitglied Ständige Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- seit 2018 Beiratsmitglied Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- 2011 - 2020 Gewähltes Mitglied DFG-Fachkollegium "Medizin", Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Seit 2009 Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD) – PRIME/Postdoc-Auswahlkommission
- 2009 - 2012 Wissenschaftlicher Sekretär Deutsche Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL)
- 2007 - 2009 Wahl in das Programmkomitee Deutsche Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL)

Projektkoordination, Mitgliedschaft in Verbundprojekten

- seit 2021 Sprecher BMBF Advanced Clinician Scientist-Programm "IMMediate – Immune-Mediated Diseases"
- seit 2020 Projektleiter H2020 IP-cure B – Host-directed interventions to cure hepatitis B infections (EU-Projekt)
- seit 2018 Koordinator und Sprecher DFG Clinician Scientist-Programm "IMM-PACT: Aufdecken gemeinsamer Prinzipien immunvermittelter Erkrankungen: von der Grundlagenwissenschaft zu neuen Therapien"
- seit 2017 Gründung und Sprecher Else Kröner-Fresenius Forschungskolleg an der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau, Excellent Clinician Scientists in Freiburg – Education for Leadership (EXCEL)
- seit 2016 Programmsprecher Berta-Ottenstein-Programm für Clinician Scientists an der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

- seit 2016 Stellvertretender Sprecher DFG TRR 179 "Determinanten und Dynamik der Elimination versus Persistenz bei Hepatitis-Virus-Infektionen"
- seit 2015 Stellvertretender Sprecher SFB 1160: "IMPATH - Immunpathologie aufgrund eingeschränkter Immunreaktionen"
- 2015 - 2020 Koordinator und Sprecher Projekt "HEP-CAR", gefördert durch Horizon 2020, Europäische Union
- 2012 - 2018 Gründung und Programmsprecher "MOTI-VATE: Promotionskolleg der Medizinischen Fakultät", gefördert durch Else-Kröner-Fresenius-Stiftung
- 2009 - 2015 Sprecher EU-Projekt "Hepato-Regio-Net: Innovation, Forschung und Medizin", Teilprojekt zu "INTERREG-IV Oberrhein", gefördert durch Europäische Union
- 2009 - 2015 Etablierung und Ko-Sprecher DFG-FOR 1202: "Mechanisms of persistence of hepatotropic viruses"
- 2002 - 2010 DFG Emmy Noether-Nachwuchsgruppe "T-Zell-Antwort bei der Hepatitis-B- und C-Virus-Infektion"

Auszeichnungen und verliehene Mitgliedschaften

- seit 2020 Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- seit 2019 Mitglied der American Society for Clinical Investigation (ASCI)
- 2008 Heisenberg-Professur, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- 2007 Thieme-Preis der Leopoldina für Medizin, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- 2007 Kußmaul Preis, Südwestdeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie
- 2007 Dr. Norbert-Henning Preis, Gastroenterologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- 2003 Heine-Medin Award, European Society of Clinical Virology
- 2002 Aufnahme in das Emmy Noether-Programm, Deutsche Forschungsgemeinschaft
- 2002 Research Award der American Liver Foundation, San Diego, USA
- 2000 Postdoctoral Fellowship Award Cancer Research Institute, NY, USA
- 1994 Ludwig Heilmeyer Preis, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg für die beste experimentelle Doktorarbeit

10 wichtigsten Publikationen

1. Lang-Meli J, Luxenburger H, Wild K, Karl V, Oberhardt V, Salimi Alizei E, Graeser A, Reinscheid M, Roehlen N, Reeg DB, Giese S, Ciminski K, Götz V, August D, Rieg S, Waller CF, Wengenmayer T, Staudacher D, Huzly D, Bengsch B, Kochs G, Schwemmler M, Emmerich F, Boettler T, **Thimme R**, Hofmann M, Neumann-Haefelin C. SARS-CoV-2-specific T-cell epitope repertoire in convalescent and mRNA-vaccinated individuals. *Nat Microbiol*. 2022 May;7(5):675-679. doi: 10.1038/s41564-022-01106-y.
2. Oberhardt V*, Luxenburger H*, Kemming J*, Schulien I*, Ciminski K, Giese S, Csernalabics B, Lang-Meli J, Janowska I, Staniek J, Wild K, Basho K, Marinescu MS, Fuchs J, Topfstedt F, Janda A, Sogukpinar O, Hilger H, Stete K, Emmerich F, Bengsch B, Waller CF, Rieg S, Sagar, Boettler T, Zoldan K, Kochs G, Schwemmler M, Rizzi M, **Thimme R***, Neumann-Haefelin C*, Hofmann M*. Rapid and stable mobilization of fully functional spike-specific CD8+ T cells preceding a mature humoral response after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Nature*. 2021. 597(7875):268-273. doi: 10.1038/s41586-021-03841-4.
3. Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, Wild K, Seidel LM, Killmer S, Sagar, Daul F, Salvat Lago M, Decker A, Luxenburger H, Binder B, Bettinger D, Sogukpinar O, Rieg S, Panning M, Huzly D, Schwemmler M, Kochs G, Waller CF, Nieters A, Duerschmied D, Emmerich F, Mei HE, Schulz AR, Llewellyn-Lacey S, Price DA, Boettler T, Bengsch B, **Thimme R***, Hofmann M*, Neumann-Haefelin C*. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells. *Nat Med*. 2021 Jan;27(1):78-85. doi: 10.1038/s41591-020-01143-2.
4. Hensel N, Gu Z, Sagar, Wieland D, Jechow K, Kemming J, Llewellyn-Lacey S, Gostick E, Sogukpinar O, Emmerich F, Price DA, Bengsch B, Boettler T, Neumann-Haefelin C, Eils R, Conrad C, Bartenschlager R, Grün D, Ishaque N, **Thimme R***, Hofmann M*. Memory-like HCV-specific CD8+ T cells retain a molecular scar after cure of chronic HCV infection. *Nat Immunol*. 2021 Feb;22(2):229-239. doi: 10.1038/s41590-020-00817-w.
5. Heim K, Binder B, Sagar, Wieland D, Hensel N, Llewellyn-Lacey S, Gostick E, Price DA, Emmerich F, Vingerhoet H, Kraft ARM, Cornberg M, Boettler T, Neumann-Haefelin C, Zehn D, Bengsch B, Hofmann M, **Thimme R**. TOX defines the degree of CD8+ T cell dysfunction in distinct phases of chronic HBV infection. *Gut*. 2020 Oct 23;70(8):1550-1560. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322404.
6. Alfei F, Kanev K, Hofmann M, Wu M, Ghoneim HE, Roelli P, Utzschneider DT, von Höslein M, Cullen JG, Fan Y, Eisenberg V, Wohlleber D, Steiger K, Merkler D, Delorenzi M, Knolle PA, Cohen CJ, **Thimme R***, Youngblood B*, Zehn D*. TOX reinforces the phenotype and longevity of exhausted T cells in chronic viral infection. *Nature*. 2019 Jul;571(7764):265-269. doi: 10.1038/s41586-019-1326-9.
7. Schuch A, Salimi Alizei E*, Heim K*, Wieland D, Muthamia Kiraithe M, Kemming J, Llewellyn-Lacey S, Sogukpinar Ö, Ni Y, Urban S, Zimmermann P, Nassal M, Emmerich F, Price DA, Bengsch B, Luxenburger H, Neumann-Haefelin C, Hofmann M*, **Thimme R***. Phenotypic and functional differences of HBVcore- versus HBVpolymerase-specific CD8+ T cells in chronically HBV-infected patients with low viral load. *Gut*. 2019. 68(5):905-915. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316641.
8. Dazert E, Neumann-Haefelin C, Bressanelli S, Fitzmaurice K, Kort J, Timm J, McKiernan S, Kelleher D, Gruener N, Tavis JE, Rosen HR, Shaw J, Bowness P, Blum HE, Klenerman P, Bartenschlager R, **Thimme R**. Loss of viral fitness and cross-recognition by CD8+ T cells limit HCV escape from a protective HLA-B27-restricted human immune response. *J Clin Invest* 2009, 119:376-86. doi: 10.1172/JCI36587.
9. **Thimme R**, Bukh J, Spangenberg HC, Wieland S, Steiger C, Pemberton J, Purcell R, Chisari FV. Virological and immunological determinants of HCV clearance, persistence and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:15661-68. doi: 10.1073/pnas.202608299.
10. **Thimme R**, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001, 194:1395-406. doi: 10.1084/jem.194.10.1395.

Forschungsschwerpunkte

Robert Thimme ist Mediziner. Der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten liegt auf dem besseren Verständnis der Immunantworten auf Hepatitisviren sowie auf das SARS-CoV-2-Virus. Ein besseres Verständnis über die Mechanismen einer erfolgreichen Immunantwort (Viruselimination) als auch eines Versagens der Immunantwort (Viruspersistenz) sind Grundvoraussetzung für die Entwicklung neuer prophylaktischer oder immuntherapeutischer Therapiestrategien.

Bei den Arbeiten zur Immunantwort bei Hepatitis B und C geht es um ein besseres Verständnis der Mechanismen der Viruselimination als auch der Viruspersistenz. Hierbei wird virusspezifischen Zellen (CD8+ T-Zellen) eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Die Zellen hemmen auf der einen Seite das Virus in der akuten Phase über zytolytische und nichtzytolytische Mechanismen. Auf der anderen Seite versagen die Zellen während einer chronischen Infektion. Sie kontrollieren das Virus nicht mehr und tragen sogar zur chronischen Entzündung bei. Dieses T-Zellversagen entsteht primär durch eine T-Zellerschöpfung bzw. durch Mutationen der Zelle (virale Escape-Mutationen). Nach einer Therapie verschwindet die T-Zellerschöpfung nicht vollständig. Die Zellen behalten eine nachweisbare molekulare Narbe.

Bei einer überstandenen Infektion mit SARS-CoV-2, beziehungsweise einer COVID-19-Erkrankung, war bisher unklar, ob es zu einem anhaltenden immunologischen Gedächtnis kommt, das vor einer erneuten Infektion schützen kann. Mit seinen Arbeiten zur Immunantwort bei SARS-CoV-2 konnte Robert Thimme bei akut infizierten und ausgeheilten Patientinnen und Patienten zahlreiche immundominante virusspezifische CD8+ T-Zellantworten nachweisen. Außerdem gelang es ihm, diese Zellantworten phänotypisch und transkriptionell zu charakterisieren. Diese Immunantworten bleiben im Gegensatz zu Antikörpern auch nach einer Ausheilung stets nachweisbar. Nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion werden demnach Immunzellen gebildet, die im Körper erhalten bleiben und bei einer erneuten Infektion eine schnelle Immunantwort vermitteln könnten.

Beim Leberkrebs (HCC, Hepatocellular carcinoma) sind tumorspezifische Immunantworten direkt mit einem besseren Überleben assoziiert. So konnte gezeigt werden, dass die Anreicherung solcher T-Zellen im Tumorgewebe mit einer besseren Prognose korreliert und die Antworten gegen unterschiedliche Antigene gerichtet sind. Auch bei der spezifischen Immunantwort bei Leberkrebs scheint die T-Zellerschöpfung von Bedeutung zu sein.