

## Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511 / 9246-232 • E-Mail: derma@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.html

### Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten, von allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wider sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Normalverfahren, im Sonderforschungsbereich 566, in der Klinischen Forschergruppe 250 und im DFG Graduiertenkolleg „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ gefördert werden, als auch in einer Reihe von klinischen Projekten mit unterschiedlicher Förderung. Insbesondere Ekzemerkrankungen wie die atopische Dermatitis oder das allergische Kontaktekzem, aber auch die Urtikaria, Psoriasis, bullöse Autoimmundermatosen sowie zum Vergleich auch respiratorische allergische Erkrankungen werden in diesen Untersuchungen angesprochen. Im April 2008 wurde in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie die Forschungsabteilung „Immundermatologie und experimentelle Allergologie“ gegründet, in der ein Teil der genannten Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet wird (siehe auch dort). Der Schwerpunkt Hauttumoren wird durch die Gründung des Hauttumorzentrums Hannover (HTZH) im Jahr 2005 dokumentiert. Im Rahmen des HTZH werden sowohl klinische als auch grundlagenwissenschaftliche Studien bei Hauttumoren durchgeführt mit Focus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

### Forschungsprojekte

#### **Forschungsschwerpunkt: Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin (IL)-22 für die häufige bakterielle Hautkolonisierung mit Staphylococcus aureus bei atopischer Dermatitis**

Die atopische Dermatitis (AD) und die Psoriasis sind sehr häufige chronisch entzündliche Hauterkrankungen mit steigender Prävalenz. Es konnte gezeigt werden, dass 80-100% der AD-Patienten und 50-60% der Psoriasis-Patienten mit Staphylococcus aureus (*S. aureus*) kolonisiert sind, wohingegen der Keim nur 5-30% der gesunden Bevölkerung mit Betonung der intertriginösen Areale besiedelt. Nur bei der AD kommt es häufig zu klinisch sichtbaren Infektionen der Haut und nur hier korreliert die staphylogene Besiedlungsdichte mit der Schwere der Erkrankung. Dieses weist auf gestörte Regulationsmechanismen bei AD (anders als bei Psoriasis) im Kontext der mikrobiellen Besiedlung hin.

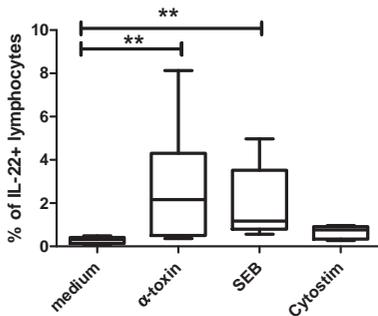
Von *S. aureus* sezernierte Toxine wie Staphylokokkenenterotoxine A-E (SEA-E) führen erstens als Superantigene zur unspezifischen T-Zell-Aktivierung, zweitens bilden viele AD-Patienten spezifisches IgE gegenüber Superantigenen, was dann wiederum zu einer IgE vermittelten, spezifischen Immunantwort führt. •  $\alpha$ -Toxin ist ein porenbildendes Toxin, welches in hohen Konzentrationen (>1µg/ml) zur Zellyse führt. In niedrigen Konzentrationen vermittelt es immunologische Effekte. Unsere Arbeitsgruppe konnte bereits zeigen, dass sublytische Konzentrationen von •  $\alpha$ -Toxin Interferon (IFN) •  $\alpha$  in mononukleolären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) und T-Zellen induzieren. Im klinischen Kontext konnten wir zeigen, dass 30% der unbehandelten und 65% der antiseptisch behandelten AD-Patienten mit •  $\alpha$ -Toxin bildenden Staphylokokken besiedelt waren.

Neben Th1- und Th2-Lymphozyten sind in den vergangenen Jahren Th17-Zellen (gekennzeichnet durch die Produktion des Schlüsselzytokins IL-17) und im letzten Jahr Th22-Zellen (Schlüsselzytokin IL-22) beschrieben worden, die in der Pathogenese und Erhaltung von chronisch entzündlichen Hauterkrankungen wie AD und Psoriasis eine wichtige Rolle

zu spielen scheinen. IL-22 gehört zur IL-10-Familie und wirkt ausschließlich auf Epithelzellen, wie z. B. Keratinozyten. Es konnte gezeigt werden, dass IL-22 produzierende CD4+ T-Zellen in der läSIONALen Haut von AD- im Vergleich zu Psoriasis-Patienten akkumulieren, wohingegen IL-17 produzierende Th17-Zellen in der läSIONALen Psoriasis-Haut im Vergleich zur AD-Haut dominieren. Es wird diskutiert, dass Th-22 Zellen in erster Linie für die epidermale Hyperplasie und Th-17-Zellen für die Induktion von antimikrobiellen Peptiden verantwortlich sein könnten.

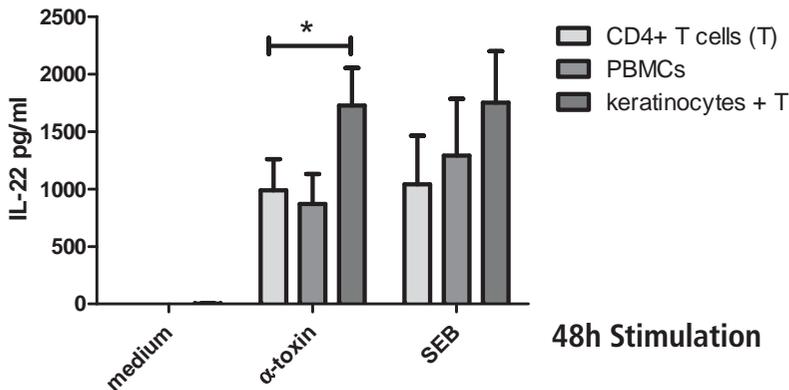
Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) und CD4+ T-Zellen von AD-Patienten, Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen wurden mit  $\alpha$ -Toxin respektive SEB zeit- und konzentrationsabhängig stimuliert. Die IL-22 Expression und Sekretion wurden auf mRNA-Ebene mittels quantitativer real time PCR und auf Proteinebene mittels Durchflusszytometrie und ELISA bestimmt. Um den Einfluss von  $\alpha$ -Toxin und SEB auf die Produktion von Th1-, Th2- und Th17-Zytokinen zu untersuchen, haben wir vergleichend die Markerzytokine IFN- $\gamma$  (Th1), IL-4 (Th2) und IL-17 (Th17) mittels ELISA untersucht. Da IL-22 ausschließlich auf Epithelzellen wirkt, haben wir Kokultorexperimente mit autologen T-Zellen und Keratinozyten nach Stimulation mit Staphylokokkenexotoxinen durchgeführt.

Wir konnten in der vorliegenden Studie zeigen, dass eine Stimulation mit  $\alpha$ -Toxin oder SEB IL-22 in PBMCs und CD4+ T-Zellen sowohl auf mRNA-Ebene als auch auf Proteinebene induziert (Abb. 1).



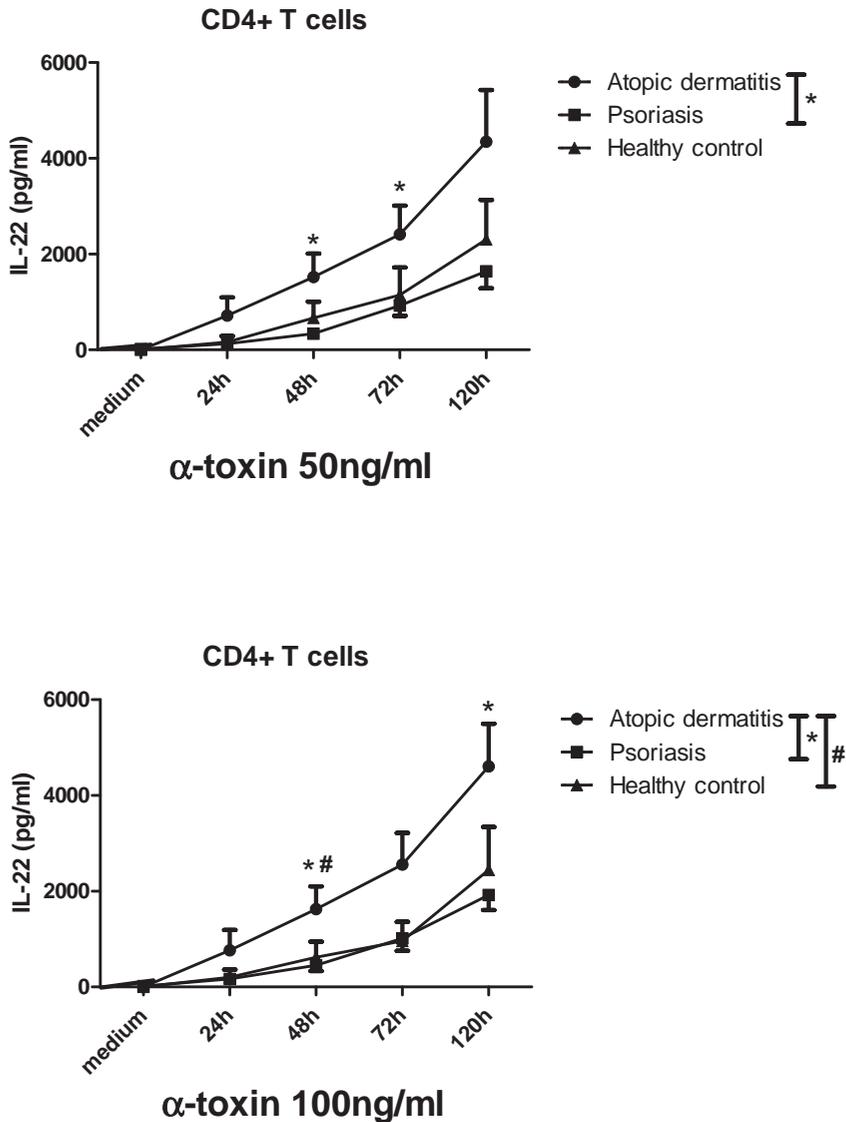
**Abb. 1:** Induktion von IL-22 in T-Zellen nach Stimulation mit SEB (100ng/ml) und  $\alpha$ -Toxin (50ng/ml) auf mRNA-Ebene. mRNA von 1x10<sup>5</sup> CD4+ T-Zellen wurde isoliert und mittels quantitativer real time PCR die IL-22 Expression bestimmt. Dargestellt sind mittlere IL-22 / GAPDH mRNA-Mengen + SEM aus n=6 unabhängigen Experimenten. \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001.

In autologen Kokultorexperimenten führte eine Stimulation mit  $\alpha$ -Toxin zu einer signifikant erhöhten IL-22 Produktion in Keratinozyten plus T-Zellen im Vergleich zu T-Zellen alleine (Abb. 2).



**Abb. 2:** Erhöhte IL-22 Sekretion nach Stimulation mit  $\alpha$ -Toxin in autologen Kokulturen von T-Zellen und Keratinozyten. Autologe Keratinozyten (K), CD4+ T-Zellen (T) und PBMCs gesunder Spender wurde entweder einzeln oder in Kombination für 48h mit  $\alpha$ -Toxin (n=8, 50ng/ml) oder SEB (n=5, 100ng/ml) stimuliert. Die Konzentration von IL-22 wurde mittels ELISA in den zellfreien Kulturüberständen quantifiziert. Dargestellt sind die Mittelwerte +SEM. \*p<0,05.

Darüber hinaus sezernierten PBMCs und T-Zellen von AD-Patienten nach Stimulation mit  $\alpha$ -Toxin signifikant mehr IL-22 im Vergleich zu Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen (Abb. 3).  $\alpha$ -Toxin induzierte zwar ebenfalls IFN- $\gamma$ , IL-4 und IL-17 in PBMCs und T-Zellen von AD-Patienten, Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen, es konnten jedoch bei diesen Zytokinen keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen nachgewiesen werden.



**Abb. 3:** T-Zellen von AD-Patienten sezernieren mehr IL-22 nach Stimulation mit  $\alpha$ -Toxin im Vergleich zu Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen. CD4+ T-Zellen von AD-Patienten, Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen wurden mit  $\alpha$ -Toxin zeit- und konzentrationsabhängig stimuliert. Die Konzentration von IL-22 wurde mittels ELISA in den zellfreien Kulturüberständen bestimmt. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$ SEM. \*#  $p < 0,05$ .

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse zum ersten Mal (i) eine generelle Induktion von IL-22 in PBMCs und T-Zellen nach Stimulation mit Staphylokokkenexotoxinen, (ii) eine erhöhte IL-22 Sekretion in autologen Kokulturen von Keratinozyten plus T-Zellen im Vergleich zu T-Zellen alleine nach Stimulation mit •  $\alpha$ -Toxin sowie (iii) eine signifikant erhöhte IL-22 Produktion in PBMCs und T-Zellen von AD-Patienten im Vergleich zu Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen nach Stimulation mit •  $\alpha$ -Toxin. Dies könnte die bei der AD - im Gegensatz zur Psoriasis - bestehende erhöhte Suszeptibilität gegenüber S. aureus-Infektionen erklären.

Laufende Studien fokussieren nun auf Inflammation-abhängige Regulationsmechanismen als Bestandteile des angeborenen Immunsystems nach Stimulation mit Staphylokokkenbestandteilen, um Erklärungen für die erhöhte Hautkolonisierung und -infektion mit S. aureus zu gewinnen und neue therapeutische Optionen aufzuzeigen, mit denen die Dysbalance in angeborener und erworbener Immunität aufgehoben werden kann.

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM, SFB 566, GRK 1441

## Weitere Forschungsprojekte

### **Keratinozyten-T-Zellinteraktionen bei Ekzemkrankheiten**

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

### **Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6

### **Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

### **Autoimmunphänomene bei der atopischen Dermatitis**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

### **Role of interaction between infiltrating T-cells and keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases**

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

### **Untersuchungen zur Rolle des Histamin H4 Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Gu434/5-2, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research)

### **Entwicklung eines medizinischen UV-Bestrahlungsgerätes mit Minimierung des Karzinomrisikos durch umfeldfreie Bestrahlung und mit automatischer Konturierung sowie genau definierbaren Dosen der Bestrahlungsfelder**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

### **Entwicklung eines neuen innovativen Medikaments zur Behandlung Th1-vermittelter chronisch entzündlicher Hauterkrankungen auf der Basis eines Tbet-spezifischen DNAzyms**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

**Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

**Präklinische Evaluation von selbst-differenzierenden und selbst-eliminierenden dendritischen Zellen zum Einsatz in der immunologischen und zytotoxischen Therapie des malignen Melanoms**

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Strieppecke, Renata (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln bei der atopischen Dermatitis**

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF MHH und Wirtschaft

**Einfluss von Staphylokokkenexotoxinen auf die Interleukin (IL)-22 Produktion von T-Zellen bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten**

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

**Pathogenetische Rolle der miRNA beim malignen Melanom**

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.)

**Untersuchungen zu neuroimmunologischen Mechanismen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.)

**Pathogenetische Rolle von Granulozyten bei allergischen Entzündungsreaktionen der Haut und ihre Modulation durch anti-inflammatorische Medikamente**

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

**Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten**

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten**

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunurtikaria**

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria**

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**In-vitro Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen**

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Impact of the TNF-alpha inhibitor Etanercept on TLR-2 and staphylococcal exotoxin induced immunological effects in monocytes/macrophages from patients with psoriasis**

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Hauterkrankungen bei Patienten nach Organtransplantation**

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Alter, Mareike (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

## Untersuchung des Einflusses von Calcineurininhibitoren auf die Interaktion zwischen Keratinozyten und T-Lymphozyten

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Wichmann, Katja (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### Originalpublikationen

- Alter M, Kapp A, Gutzmer R. Successful treatment of an angiosarcoma of the head - options for systemic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07588.x; 10.1111/j.1610-0387.2010.07588.x
- Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(9):652-661
- Degen A, Satzger I, Voelker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Does Basal Cell Carcinoma Belong to the Spectrum of Sorafenib-Induced Epithelial Skin Cancers. *Dermatology* 2010;DOI: 10.1159/000317081
- Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Andersen JS, Riis B, Dahl R. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):131-8.e1-7
- Gschwandtner M, Schäkel K, Werfel T, Gutzmer R. Histamine H(4) receptor activation on human slan-dendritic cells down-regulates their pro-inflammatory capacity. *Immunology* 2011;132(1):49-56
- Gutzmer R, Becker JC, Enk A, Garbe C, Hauschild A, Leverkus M, Reimer G, Treudler R, Tsianakas A, Ulrich C, Wollenberg A, Homey B. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(3):195-202
- Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, Meyts I, Callebaut I, Verbinnen B, Vanaudenaerde BM, Cadot P, Nemery B, Bullens DM, Ceuppens JL, Hellings PW. Selective Nasal Allergen Provocation Induces Substance P-mediated Bronchial Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;DOI:10.1165/rcmb.2009-0425OC
- Heratizadeh A, Killig C, Worm M, Soost S, Simon D, Bauer A, Mahler V, Schuster C, Szliska C, Frambach Y, Eben R, Werfel T, Uter W, Schnuch A. Quantitative repeated open application testing with a rinse-off product in methylglutaronitrile-sensitive patients: results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2010;62(6):330-337
- Heratizadeh A, Mittermann I, Balaji H, Wichmann K, Niebuhr M, Valenta R, Werfel T. The role of T cell reactivity towards the autoantigen alpha-NAC in atopic dermatitis alpha-NAC-specific T cell clones generated from blood and skin. *Br J Dermatol* 2011;164(2):316-324
- Heratizadeh A, Völker B, Kupsch E, Wichmann K, Kapp A, Werfel T. Erfolgreiche symptomatische Therapie einer Epidermodysplasia verruciformis mit Imiquimod 5% Creme. *Hautarzt* 2010;61(12):1052-1055
- Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Völker B, Jung K, Mitteldorf C, Bader C, Siedlecki K, Kapp A, Bertsch HP, Gutzmer R. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2010;DOI: 10.1002/ijc.25747
- Lorenzen JM, Krämer R, Meier M, Werfel T, Wichmann K, Hoepfer MM, Riemekasten G, Becker MO, Haller H, Witte T. Osteopontin in the development of systemic sclerosis-relation to disease activity and organ manifestation. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(10):1989-1991
- Meier A, Satzger I, Völker B, Kapp A, Gutzmer R. Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes-an analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 2010;116(13):3178-3188
- Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, Potter PC, Werfel T, Hulstsch T. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat* 2010;21(3):157-166
- Muhr P, Renne J, Schaefer V, Werfel T, Wittmann M. Primary human keratinocytes efficiently induce IL-1-dependent IL-17 in CCR6+ T cells. *Exp Dermatol* 2010;19(12):1105-1107
- Niebuhr M, Baumert K, Werfel T. TLR-2-mediated cytokine and chemokine secretion in human keratinocytes. *Exp Dermatol* 2010;19(10):873-877
- Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: A potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):1176-83.e4
- Raap U, Ständer S. Pruritus und Haut: Neue Erkenntnisse zur Pruritusinduktion. *Allergo Journal* 2010;19(1):58-65
- Raap U, Wiczorek D, Gehring M, Pauls I, Ständer S, Kapp A, Wedi B. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. *Exp Dermatol* 2010;19(5):464-466
- Reginald K, Westritschnig K, Werfel T, Heratizadeh A, Novak N, Focke-Tejkl M, Hirschi AM, Leung DY, Elisyutina O, Fedenko E, Valenta R. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41(3):357-369
- Renne J, Schäfer V, Werfel T, Wittmann M. Interleukin-1 from epithelial cells fosters T cell-dependent skin inflammation. *Br J Dermatol* 2011;162(6):1198-1205
- Satzger I, Meier A, Hoy L, Volker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Sentinel Node Dissection Delays Recurrence and Prolongs Melanoma-Related Survival: An Analysis of 673 Patients from a Single Center with Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2011;18(2):514-520

Simons FE, World Allergy Organization. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(5):405-412

Uckert S, Kedia GT, Satzger I, Geismar U, Sohn M, Kuczyk MA, Hedlund P, Waldkirch ES. C-kit-positive multipolar cells in human penile erectile tissue: expression of connexin 43 and relation to trabecular smooth muscle cells. *Georgian Med News* 2010;(180)(180):13-19

Waldkirch ES, Uckert S, Sigl K, Satzger I, Geismar U, Langnäse K, Richter K, Sohn M, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression of cyclic AMP-dependent protein kinase isoforms in human cavernous arteries: functional significance and relation to phosphodiesterase type 4. *J Sex Med* 2010;7(6):2104-2111

Wedi B, Zuberbier T. Update „Urtikaria“. *Hautarzt* 2010;61(9):735-736

Werfel T. Editorial. *Allergologie* 2010;33(5):195

Werfel T. Editorial. *Allergologie* 2010;33(1):1-2

Werfel T. Editorial. *Allergologie* 2010;33(2):53-54

Werfel T. Editorial. *Allergologie* 2010;33(3):95-96

### Übersichtsarbeiten

Brehler R, Wedi B. In-vitro-Allergiediagnostik in der Dermatologie. *Hautarzt* 2010;61(11):935-937

Cook GP, Savic S, Wittmann M, McDermott MF. The NLRP3 inflammasome, a target for therapy in diverse disease states. *Eur J Immunol* 2010;40(3):631-634

Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Leitliniengerechte topische Therapie der Neurodermitis im Erwachsenenalter. *Allergologie* 2010;33(4):156-163

Mommert S, Gschwandtner M, Gutzmer R, Werfel T. The Role of the Histamine H4 Receptor in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(1):21-28

Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Spezifische Immuntherapie (SIT) bei der atopischen Dermatitis. *Allergologie* 2010;33(4):172-179

Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(5):463-468

Raap U, Kapp A. Neurotrophins in healthy and diseased skin. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145(2):205-211

Raap U, Kapp A, Wedi B, Ständer S. Pruritus bei Urtikaria. *Hautarzt* 2010;61(9):737-742

Reck M, Gutzmer R. Management of the cutaneous side effects of therapeutic epidermal growth factor receptor inhibition. *Onkologie* 2010;33(8-9):470-479

Wedi B. Definitions and mechanisms of drug hypersensitivity. >Expert Review of Clinical Pharmacology 2010;3(4):539-551

Wedi B, Kapp A. Zelluläre In-vitro-Allergiediagnostik. Eignung für den klinischen Alltag. *Hautarzt* 2010;61(11):954-960

Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Infektfokus und chronische spontane Urtikaria. Eine aktuelle Übersicht. *Hautarzt* 2010;61(9):758-764

Wollenberg A, Bieber T, Dirschka T, Luger T, Meurer M, Proksch E, Schön MP, Schwarz T, Thaci D, Zuberbier T, Werfel T. Perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07329.x

### Buchbeiträge, Monografien

Gutzmer R. Diagnostik und therapeutisches Vorgehen bei malignem Melanom in Schwangerschaft und im Kindesalter. In: Szeimies Rolf-Markus, Arends Jann. [Hrsg.]: Tumoren der Haut : Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie; 167 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.415-422

Heratizadeh A, Werfel T. Hauterkrankungen (ohne Allergie). In: Biesalski HK, Bischoff SC, Puchstein C. [Hrsg.]: Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer; 276 Tabellen. 4., voll überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2010. S.845-855

Raap U, Kapp A, Wedi B. Urticaria. In: Misery L, Ständer S. [Hrsg.]: Pruritus. London: Springer-Verlag London Limited, 2010. S.103-109

Wedi B. Therapy of urticaria. (Chapter 6). In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. [Hrsg.]: Urticaria and angioedema. Berlin: Springer, 2010. S.129-139

Wedi B, Zuberbier T. Urtikaria (Kapitel 3.11). In: Ring Johannes. [Hrsg.]: Weißbuch Allergie in Deutschland. 3., überarb. u. erw. Aufl. München: Urban & Vogel, 2010. S.177-181

### Abstracts

2010 wurden 20 Abstracts publiziert.

### Promotionen

AlGazahl, Michel (Dr. med.): Prognostische Faktoren des Schildwächterlymphknotens für Patienten mit malignem Melanom.

Kasraie, Sadaf (PhD): Dysregulation of innate and adaptive immunity in patients with atopic dermatitis: Impact of IL-31/IL-31R and staphylococcal • oxin.

Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.): Influence of keratinocytes on infiltrating T-cells in inflammatory skin diseases.

Nieten, Christine (Dr. med.): Die wichtige Rolle der eosinophilen Granulozyten bei der atopischen Dermatitis - neuroimmunologische Interaktion.

Rolfes, Sebastian (Dr. med.): Korrelation von Metastasierungswegen und Prognose mit der Expression von Chemokin- und RANK-Rezeptoren beim malignen Melanom.

Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.): Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous diseases: The impact of IL-27.

Zwingmann, Katja (Dr. med.): Expression und Funktion des Histamin H4 Rezeptors auf humanen T-Zellen.

### Stipendien

Satzger, Imke (Dr. med.): Habilitationsstipendium der Hiege-Stiftung.

### Wissenschaftspreise

Kasraie, Sadaf (PhD): Posterpreis der European Academy of Allergy and Clinical Immunology, London.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Herausgeber der Zeitschrift Hautarzt; Mitglied des Editorial Boards von Allergologie und Int Arch Allergy Immunol.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Board Member der Section Dermatology der EAACI; Mitglied des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Mitglied des Editorial Board von Case Reports in Medicine; Mitglied des Advisory Board von Allergologie, Allergo J; Mitglied des Web Editorial Board der World Allergy Organisation (WAO); Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie; Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiterin Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Section Editor Dermatology in Curr Opin Allergy Clin Immunol, Mitglied der Editorial Boards von Hautarzt, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol.; Chairman der IG Food Allergy der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

## Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel

Tel.: 0511 / 532-5092 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/dermatologie.html](http://www.mh-hannover.de/dermatologie.html)

### Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie liegt in der Untersuchung von allergischen Erkrankungen mit Manifestationen an der Haut, von chronisch entzündlichen Hautkrankheiten und von Autoimmunerkrankungen der Haut. In den Projekten der Forschungsabteilung stehen Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) und zur Psoriasis derzeit im Mittelpunkt der meisten Untersuchungen. Die Forschungsabteilung wurde im April 2008 innerhalb der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH gegründet. Ihre laufenden Projekte sind naturgemäß thematisch mit der Klinik eng vernetzt, sowohl in Bezug auf die grundlagenorientierten Forschungsprojekte, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Normalverfahren, der Klinischen Forschergruppe 250 „Autoimmunität“, im Sonderforschungsbereich 566 und im DFG-Graduiertenkolleg „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ gefördert werden, als auch in Bezug auf die klinisch-wissenschaftlichen Projekte. In diesem Forschungsbericht wird eine ausgewählte Thematik dargestellt und eine Auswahl von weiteren Projekten, die im Fokus der Forschungsabteilung stehen, aufgelistet. Um Redundanzen zu vermeiden, wird bei den Publikationen ansonsten auf den Bericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie verwiesen.

### Forschungsprojekte

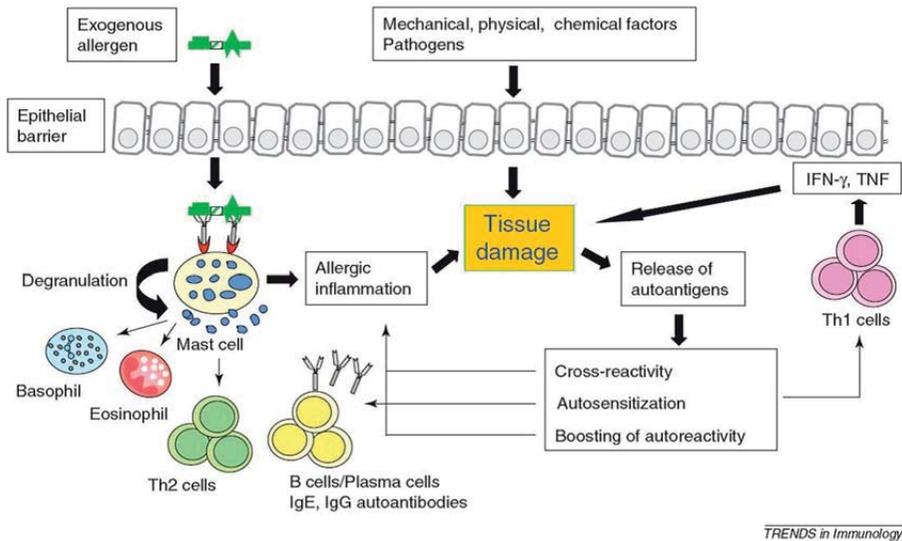
#### **Forschungsschwerpunkt: Autoimmunität bei atopischer Dermatitis**

Der Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis (AD) ist chronisch-schubhaft. Obwohl zahlreiche Triggerfaktoren dieser Erkrankung bereits identifiziert werden konnten, ist diese chronisch-entzündliche Hauterkrankung bislang nicht heilbar.

Ungefähr 80% der erwachsenen Patienten mit AD haben Sensibilisierungen gegenüber saisonalen sowie perennialen Aeroallergenen und/oder Lebensmittelallergenen, die mit allergenspezifischen IgE, positiven Prick-Test- und positiven Atopie-Patch-Testreaktionen assoziiert sind. In entsprechend sensibilisierten Patienten mit AD können diese Allergene über respiratorische, orale sowie kutane Exposition sowohl allergische Reaktionen vom Soforttyp hervorrufen als auch zu einer Spättypreaktion mit Hautverschlechterung führen.

Eine Untergruppe an Patienten mit AD zeigt eine IgE-Reaktivität gegen humane Antigene, die zudem auch mit der Krankheitsschwere assoziiert ist. Die Expression dieser Autoallergene wurde in verschiedenen Zelltypen beobachtet.

Zum einen konnten bei Patienten mit AD spezifische IgE-Antikörper auf humane Antigene (Hom s 1- s 5) nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Entwicklung einer Sensibilisierung gegen diese Antigene wird postuliert, dass es durch einen beispielsweise mechanischen Reiz wie durch Kratzen zur Freisetzung von epithelialen Antigenen/ Autoallergenen und in der Folge zur Sensibilisierung kommt



TRENDS in Immunology

**Abb. 1:** Mechanismen zur Entwicklung einer Autoimmunität bei AD (aus: Valenta R, Mittermann I, Werfel T et al. Linking allergy to autoimmune disease. Trends Immunol 2009;30:109-16)

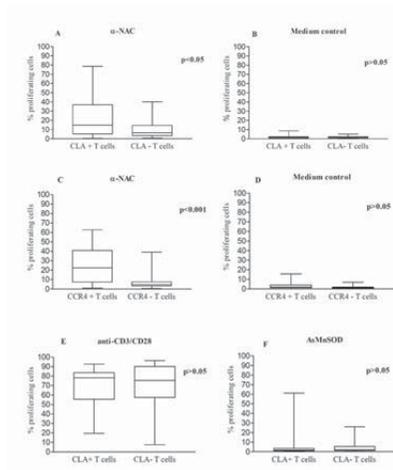
Zum anderen gibt es Hinweise für eine „Autoallergie“ infolge eines molekularen Mimikry. Zugrunde liegt hier eine Sensibilisierung gegen ein Umgebungsallergen, welche basierend auf einer Kreuzreaktivität auch zu einer Sensibilisierung gegen ein korrespondierendes humanes Protein führt.

In Zellkulturüberständen gelang uns der Nachweis der zwei humanen „Autoallergene“ Hom s 2 (•  $\alpha$ NAC) und Thioredoxin (Trx) nach Stimulation von humanen Keratinozyten, was ein möglicher Hinweis dafür ist, dass diese Proteine in der Epidermis entzündeter Haut T-Zellen zugänglich sind. T-Zellen sind bei der AD nicht nur an der IgE-Regulation in lymphatischen Organen beteiligt, sondern dominieren auch das Zellinfiltrat in läsionaler Haut und spielen daher für den Krankheitsverlauf der AD eine kritische Rolle.

Hauptziel in diesem Forschungsprojekt ist die Klärung der Frage, welche Rolle autoreaktive T-Zellen bei verschiedenen Varianten der AD haben. Hierfür untersuchen wir in zwei Teilprojekten die Relevanz i.) des Atopie-assoziierten Antigens (A-Ag) Hom s 2 (•  $\alpha$ NAC) ohne bekannte Kreuzreaktivität zu Umweltallergenen (Kooperation mit Prof. R. Valenta, Wien) und ii.) einer Kreuzreaktivität zwischen dem Antigen Thioredoxin aus hautkolonisierendem *Malassezia sympodialis* (Mala s 13) und dem korrespondierenden humanen Antigen Thioredoxin (hTrx). (Kooperation mit Prof. R. Cramer, Davos, und Prof. A. Scheynius, Stockholm).

**i.)** Die alpha-Kette des „nascent polypeptide-associated complex“ (•  $\alpha$ NAC, Hom s 2) war als ein humanes Antigen mit IgE-Autoreaktivität bereits identifiziert worden. Es handelt sich hierbei um die Komponente eines intrazellulär lokalisierten heterodimeren Komplexes mit der Funktion eines Transkriptions-Kofaktors. •  $\alpha$ NAC ist als Induktor von IFN- $\gamma$  beschrieben, das in der chronischen Phase der AD in der Haut überexprimiert ist. Zur Untersuchung der Rolle autoreaktiver spezifischer T-Lymphozyten wurde mittels Lymphozytenproliferationsassays die spezifische Proliferation auf •  $\alpha$ NAC bei 30 AD Patienten und 12 gesunden Kontrollpersonen anhand der Durchflusszytometrie analysiert. Die spezifische Proliferation von T-Zellen aus peripherem Blut und läsionaler Haut wurde außerdem mittels „Limiting-dilution“ Kulturen erfasst. T-Zellklone wurden aus Blut und läsionaler Haut von AD-Patienten und Psoriasis-Patienten generiert und hinsichtlich ihrer Antigenspezifität, ihres Phänotyps und Zytokinmusters charakterisiert.

Für CLA+ und CCR4+ T-Lymphozyten ist für die ein so genanntes „skin-homing“ mit vornehmlicher Infiltration in die Haut bei AD-Patienten beschrieben. In unseren Untersuchungen induzierte • •NAC eine signifikant höhere Proliferation von CCR4+ (im Vergleich zu CCR4-) und von CLA+ (im Vergleich zu CLA-) T-Lymphozyten aus peripherem Blut.



**Abb. 2:** Messung der Proliferation von PBMC bei AD-Patienten (n=30) mittels CFSE. Nach Stimulation mit • •NAC ließ sich eine signifikant erhöhte Proliferation der CLA+ und CCR4+ T Lymphozyten im Vergleich zum CLA- bzw. CCR4- Kompartiment beobachten (a,c). Dieser Effekt ließ sich weder in den Mediumkontrollen (b,d) noch nach Stimulation mit anti-CD3/CD28 (Positivkontrolle) oder mit der Aspergillus Mangansuperoxididismutase, für welche ebenfalls eine spezifische T-Zell-Antwort bei einer Untergruppe an AD-Patienten beschrieben ist, nachweisen. (aus: Heratizadeh A et al. The role of T cell reactivity towards the autoantigen • •NAC in atopic dermatitis. Br J Dermatol 2011;164:316-324)

In den Limiting-dilution Kulturen führte • •NAC zu einer erhöhten Proliferation sowohl der Blut- als auch der Hautlymphozyten im Vergleich zu den Kontrollkulturen. Darüber hinaus konnten insgesamt mehr als 100 • •NAC-spezifische T-Zellklone aus Blut (60,7% CD8+ und 39,3% CD4+) und lässionaler Haut (10% CD8+ und 90% CD4+) von AD-Patienten generiert werden. Diese • •NAC-spezifischen T-Zellklone produzierten nicht nur TH2-, sondern auch TH1-Zytokine. Aus dem Blut einer gesunden Kontrollperson sowie aus dem Blut von Psoriasis-Patienten ließen sich dagegen keine und aus lässionaler Haut von Psoriasis-Patienten nur ein spezifischer T-Zellklon generieren.

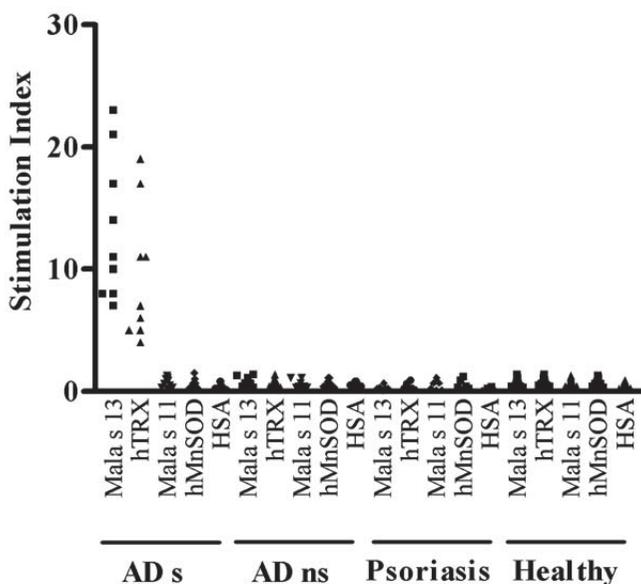
Zusammenfassend konnte anhand unserer Untersuchungen bestätigt werden, dass • •NAC als ein humanes Autoallergen bei AD von Relevanz ist. Insbesondere aber konnten wir erstmals eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegenüber • •NAC mit spezifischer Proliferation von vornehmlich „skin-homing“ T-Zellen nachweisen. Die aus lässionaler Haut generierten • •NAC-spezifischen T-Zellklone produzierten vornehmlich IFN-γ. Diese Beobachtung könnte außerdem den TH1-Phänotyp bei chronischer AD erklären.

Im weiteren Projektverlauf sollen die Mechanismen der Antigenpräsentation (auch Kreuzpräsentation) mittels Herstellung von MHC Tetrameren verbunden mit der Charakterisierung immundominanter Regionen von Autoantigenen untersucht werden. Hierzu gehört auch die genauere Phänotypisierung und Funktionsbestimmung der Zellen (Chemokin- und Zytokinmuster, Zytotoxizität gegenüber Autoantigen beladenen Zellen).

**ii.)** Der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen Antigene von hautkolonisierenden Malassezia Spezies wurde als spezifisch für Patienten mit einer AD beschrieben. Die als Redox-Proteine fungierenden Thioredoxine aus Malassezia Spezies gehören zu einer Klasse von Pan-Allergenen. Auf der Basis eines molekularen Mimikry konnte bereits für Thioredoxin aus Malassezia symyodialis (Mala s 13) eine Kreuzreaktivität mit dem humanen korrespondierenden Antigen hTrx nachgewiesen werden. Im Fokus dieses Teilprojekts steht die Untersuchung der Relevanz einer Kreuzreaktivität zwischen Mala s 13 und hTrx auf Ebene der T-Zellen bei Patienten mit einer AD.

Aus peripherem Blut und aus positiven Epikutan-Test-Reaktionen auf Malassezia-Antigene bei AD-Patienten mit IgE-Sensibilisierung gegen Mala s 13 und hTrx wurden T-Zellen isoliert. In Gegenwart von rMala s 13 wurden dann T-Zelllinien und weiterführend T-Zellklone generiert. Es folgte die Charakterisierung der Mala s 13-spezifischen T-Zellklone hinsichtlich ihrer Antigenespezifität, ihres Phänotyps und ihres Zytokinmusters. Des Weiteren wurden humane Keratinozyten

wurden mit IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und IL-4 stimuliert und die Freisetzung von hTrx in den Kulturüberständen mittels ELISA erfasst. Es zeigte sich, dass die Mala s 13-spezifischen T-Zelllinien und T-Zellklone aus Blut und Haut von (Mala s 13 und hTrx-sensibilisierten) AD-Patienten vollständig kreuzreaktiv mit hTrx waren. Dieses Phänomen scheint spezifisch für die AD zu sein, da sich Mala s 13-, hTrx-spezifische T-Zellklone weder aus dem Blut nicht-sensibilisierter AD-Patienten noch aus dem Blut von Psoriasis-Patienten und gesunder Kontrollen generieren ließen.



**Abb. 3:** T-Zelllinien von AD-Patienten, welche in Anwesenheit von Mala s 13 generiert wurden, proliferieren in Gegenwart von Mala s 13 und hTrx. In Gegenwart von Mala s 13 aus peripherem Blut von IgE-sensibilisierten AD-Patienten („AD s“), nicht-sensibilisierten AD-Patienten („AD ns“), Psoriasis-Patienten und gesunden Kontrollen generierte T-Zelllinien wurden mit rMala s 13, rhTrx, außerdem mit zwei weiteren Autoantigenen aus Malassezia Spezies rMala s 11 und hMnSOD sowie mit HSA für 5 Tage stimuliert. Die Proliferation wurde mittels Inkorporation von  $^3\text{H}$ Thymidin gemessen und anhand des Stimulationsindex (SI) dargestellt. Der cpm Wert für die Mediumkontrolle betrug in diesem Experiment  $672.5 \pm 96.5$  (mean  $\pm$  SEM) hinweisend für eine effiziente Thymidininkorporation (aus: Balaji and Heratizadeh et al. T cell mediated cross-reactivity between human and Malassezia sympodialis thioredoxin in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunology*, in revision)

Die Mehrheit der kreuzreagierenden T-Zellklone war CD4+ und exprimierte den „skin-homing“ Marker CLA, was die Annahme unterstützt, dass die lokale Entzündungsantwort in der Epidermis bei AD spezifisch potenziert werden könnte. In den Kulturen humaner Keratinozyten ließ sich infolge Stimulation mit IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  die Freisetzung von hTrx nachweisen. Diese Beobachtung könnte hinweisend dafür sein, dass in chronisch-entzündlichen AD-Läsionen hTrx aus Keratinozyten freigesetzt wird und in der Folge kreuzreagierende Mala s 13-spezifische T-Zellen aktivieren könnte.

Zusammenfassend konnten wir in Malassezia-IgE-sensibilisierten AD-Patienten auf Ebene der T-Zellen eine Kreuzreaktivität zwischen Mala s 13 aus dem hautkolonisierenden Hefepilz *Malassezia sympodialis* und dem korrespondierenden humanen Antigen hTrx detektieren. hTrx autoreaktive „skin-homing“ T-Zellen könnten für den kutanen Entzündungsprozess bei Malassezia-sensibilisierten AD-Patienten relevant sein. Basierend auf den o.a. Beobachtungen möchten wir weiterführend die Präsenz der humanen Autoantigene, die mit Proteinen der Malassezia sympodialis Spezies kreuzreagieren, bei AD näher charakterisieren. Es soll untersucht werden,

ob die Frequenzen Malassezia-Antigen-spezifischer T-Zellen in läsionaler Haut bei chronischer, therapieresistenter AD höher als bei Referenzgruppen sind. Zudem soll auch geklärt werden, ob eine therapeutische Intervention mit Antimykotika bei diesen Patienten zu einer Verringerung von autoreaktiven T-Zellfrequenzen in Haut und Blut führen kann.

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Valenta, Rudolf (Prof. Dr. med.), Wien, Österreich; Cramer, R (Prof. Dr. med.), Davos, Schweiz; Scheynius, A (Prof. Dr. med.), Stockholm, Schweden; Förderung: Hannover: DFG KliFo 250, GRK 1441; Wien: Grant F1815 Austrian Science Fund; Davos: Swiss Federal Science Foundation Grant 316030\_128813 / 1, European Community's Seventh Framework Program [FP7-2007-2013] under grant agreement n° HEALTH-F2-2010-260338 "ALLFUN"; Stockholm: Swedish Research Council Medicine

## Weitere Forschungsprojekte

### **Keratinozyten-T-Zellinteraktionen bei Ekzemkrankheiten**

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

### **Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut**

■ Projektleitung: Sprecher: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

### **Role of interaction between infiltrating T-cells and keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases**

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

### **Untersuchungen zur Rolle des Histamin H4 Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Gu434/5-2, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research)

### **Entwicklung eines medizinischen UV-Bestrahlungsgerätes mit Minimierung des Karzinomrisikos durch umfeldfreie Bestrahlung und mit automatischer Konturierung sowie genau definierbaren Dosen der Bestrahlungsfelder**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

### **Entwicklung eines neuen innovativen Medikaments zur Behandlung Th1-vermittelter chronisch entzündlicher Hauterkrankungen auf der Basis eines Tbet-spezifischen DNAszyms**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Wirtschaft

### **Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

### **Einfluss von Staphylokokkenexotoxinen auf die Interleukin (IL)-22 Produktion von T-Zellen bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten**

■ Projektleitung: Margarete Niebuhr (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

## Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

---

### Abstracts

2010 wurden 12 Abstracts publiziert.

### Promotionen

AlGazahl, Michel (Dr. med.): Prognostische Faktoren des Schildwächterlymphknotens für Patienten mit malignem Melanom.

Kasraie, Sadaf (PhD): Dysregulation of innate and adaptive immunity in patients with atopic dermatitis: Impact of IL-31/IL-31R and staphylococcal • toxin.

Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.): Influence of keratinocytes on infiltrating T-cells in inflammatory skin diseases.

Nieten, Christine (Dr. med.): Die wichtige Rolle der eosinophilen Granulozyten bei der atopischen Dermatitis - neuroimmunologische Interaktion.

Rolfes, Sebastian (Dr. med.): Korrelation von Metastasierungswegen und Prognose mit der Expression von Chemokin- und RANK-Rezeptoren beim malignen Melanom.

Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.): Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous diseases: The impact of IL-27.

Zwingmann, Katja (Dr. med.): Expression und Funktion des Histamin H4 Rezeptors auf humanen T-Zellen.

### Stipendien

Satzger, Imke (Dr. med.): Habilitationsstipendium der Hiege-Stiftung.

### Wissenschaftspreise

Kasraie, Sadaf (PhD): Posterpreis der European Academy of Allergy and Clinical Immunology, London.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Herausgeber der Zeitschrift Hautarzt; Mitglied des Editorial Boards von Allergologie und Int Arch Allergy Immunol.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Board Member der Section Dermatology der EAACI; Mitglied des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Mitglied des Editorial Board von Case Reports in Medicine; Mitglied des Advisory Board von Allergologie, Allergo J; Mitglied des Web Editorial Board der World Allergy Organisation (WAO); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie; Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiterin Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Section Editor Dermatology in Curr Opin Allergy Clin Immunol, Mitglied der Editorial Boards von Hautarzt, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol.; Chairman der IG Food Allergy der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).