

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511/532-230 • 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 Ekzemkrankheiten 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 Fokus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

Forschungsprojekte

Die Bedeutung des Histamin-4-Rezeptors bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen der Haut

Histamin hat zahlreiche Funktionen, insbesondere stellt es einen wichtigen Mediator bei Entzündungsreaktionen dar. Durch die Freisetzung von Histamin kann es unter anderem zu einer Kontraktion glatter Muskeln in Bronchien und Arterien kommen und es löst Juckreiz und Schmerzen durch eine Dilatation kleiner Blutgefäße und der Steigerung der Permeabilität von Kapillaren aus. Die Wirkung von Histamin wird über die vier bekannten G-Protein-gekoppelten Histaminrezeptoren H1R, H2R, H3R und H4R vermittelt. Der H4-Rezeptor ist erst vor wenigen Jahren kloniert worden und wird vornehmlich auf Zellen des Immunsystems exprimiert, so z. B. auf Granulozyten, Mastzellen, Monozyten, T-Zellen, und dendritischen Zellen. Unsere Arbeitsgruppe konnte die funktionelle Expression des H4R auf verschiedenen humanen Zellpopulationen nachweisen, welche eine relevante Rolle in chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen spielen. Eine ausführliche Übersicht wird in Tabelle 1 wiedergegeben.

Ein wichtiges Ziel unserer bisherigen Untersuchungen ist die Klärung der Frage, ob der H4R pro- oder antiinflammatorische Effekte vermittelt und daraus folgend, ob eine therapeutische Aktivierung oder Blockade des H4R sinnvoll ist. In bisherigen In-vitro-Untersuchungen konnten sowohl entzündungsfördernde Effekte wie die Induktion von Chemotaxis und Interleukin (IL-) 31 und IL-17 als auch entzündungshemmende Effekte wie die Suppression von Zytokinen der IL-12 Familie und des Chemokins CCL2 beobachtet werden. Um die Rolle des H4R bei der atopischen Dermatitis noch genauer zu erklären, beschäftigten wir uns mit der Analyse des H4R und seinen Funktionen in verschiedenen Zelltypen.

Zellpopulation	H4R-Expression	Regulation der H4R-Expression	Funktion des H4R	Referenz aus der eigenen AG
Antigen-präsentierende Zellen des Blutes				
Monozyten	X	↑ IFN- γ	↑ Calcium-Influx ↓ CCL2 ↓ IL-12 ↓ IL-27	Dijkstra et al., J Allergy Clin Immunol, 2007 Gschwandner et al., J Leuk Biol, 2012
Monocyte-derived DC (MoDC)	X	↑ die Differenzierung von Monozyten zu MoDC	↓ IL-12 ↑ Chemotaxis	Gutzmer et al., J Immunol, 2005
6-Sulfo LacNAc DC (sIaDC)	X	↑ IFN- γ bei Patienten mit AD	↓ TNF- α ↓ IL-12	Gschwandner et al., Immunology, 2011
Plasmazytoide DC	X	↑ IFN- γ ↑ CpG bei Patienten mit Psoriasis	↓ TNF- α ↓ IFN- α ↓ CXCL8	Gschwandner et al., J Invest Dermatol, 2011
Myeloide DC (CD11c+)	X	↑ IFN- γ	Untersuchungen laufen	
Antigen-präsentierende Zellen der Haut				
Langerhans-Zellen	X	nicht untersucht	↓ CCL2 ↑ Chemotaxis	Gschwandner et al., Allergy, 2010
Inflammatorische dendritische epidermale Zellen (IDEC)	X	↑ IFN- γ	↓ CCL2	Dijkstra et al., J Invest Dermatol, 2008
T-Zellen				
Th2-Zellen	X	↑ IL-4/Th2-Zellen	↑ IL-31	Gutzmer et al., J Allergy Clin Immunol, 2009
Th17-Zellen	X		↑ IL-17	Mommert et al., Am J Pathol, 2012

Tab. 1: Expression, Regulation und Funktion des H4R auf Immunzellen. DC = dendritischen Zelle, Th = T-Helferzellen

Folgende Arbeitsschwerpunkte werden aktuell untersucht:

1. Analyse der Expression und Funktion des H4R auf myeloiden dendritischen Zellen und Monozyten

Als antigenpräsentierende Zellen spielen dendritische Zellen eine wichtige Rolle bei der Initiation allergischer Entzündungsreaktionen. In Hautläsionen von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) können signifikant mehr dendritische Zellen nachgewiesen werden als in nicht betroffenen Hautarealen. Wir konnten zeigen, dass sowohl 6-Sulfo LacNAc dendritische Zellen (sIaDC) als auch plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) den H4R exprimieren und Histamin über diesen Rezeptor in beiden Zellpopulationen antiinflammatorische Effekte wie z. B. eine verminderte TNF- α -Ausschüttung vermittelt. Eine weitere wichtige Subpopulation der DC stellen die myeloiden dendritischen Zellen (mDC) dar, deren Untersuchung hinsichtlich des H4R zusammen mit Monozyten momentan im Fokus steht. Sowohl in mDC als auch in Monozyten war es möglich die Poly: IC-induzierte Expression des Chemokins CXCL10 durch Histamin zu beeinflussen. Dies erfolgt sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig. Durch Blockadeexperimente mit verschiedenen Rezeptor-Antagonisten konnten wir zeigen, dass in beiden Zelltypen die Expression von CXCL10 durch Histamin über verschiedene Rezeptoren moduliert wird. In Monozyten handelt es sich um einen alleinigen H2R-vermittelten Effekt, wohingegen in mDC neben dem H2R auch eine Beteiligung des H4R vorliegt. Dies repräsentiert einen neuen Mechanismus, neben der bekannten Herunterregulation von IL-12, über den Histamin eine Th1-Reaktion herunterreguliert und zu einem Shift zugunsten einer Th2-Reaktion führen kann.

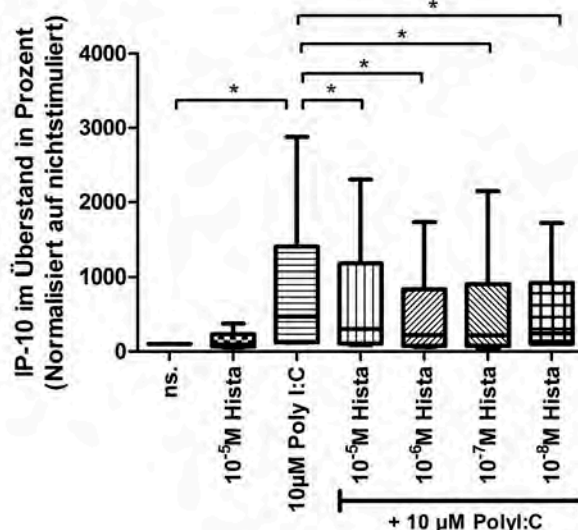


Abb. 1: Regulation der CXCL10-Expression in myeloiden dendritischen Zellen durch Histamin. mDC wurden mittels magnetischer Separation aus PBMC isoliert und anschließend mit unterschiedlichen Histamin-Konzentrationen vorinkubiert. Anschließend erfolgte eine 24-stündige Stimulation mit PolyI:C. Es zeigte sich eine konzentrationsabhängige Verminderung der CXCL10 Expression. Dargestellt ist der Median mit Minimum und Maximum von $n = 8$ Experimenten. * $p < 0,05$

2. Untersuchungen zur Expression und Funktion des Histamin-H4-Rezeptors auf humanen T-Lymphozyten

Im Verlauf von chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten konnte die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen in der atopischen Dermatitis, aber auch während des Entzündungsgeschehens in der Psoriasis gezeigt werden.

Auf humanen T-Zellen, insbesondere auf Th1 und Th2 polarisierten Zellen, wurden in frühen Arbeiten immunmodulatorische Effekte von Histamin via H1R und H2R beschrieben. In eigenen Studien konnten wir die Expression des H4R auf humanen CD4⁺ T-Zellen sowie seine vermehrte Expression unter Th2-Bedingungen nachweisen. Gezielte Stimulation des H4R auf diesen Zellen führte zur vermehrten Expression von IL-31 mRNA sowie zur Induktion des Transkriptionsfaktors AP-1. Dieser Effekt konnte auf CD4⁺ T-Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis verstärkt registriert werden (Gutzmer et al, 2009).

Die Einführung von IL-17 und IL-22 produzierenden Th17-Zellen erweiterte das Verständnis von Immunprozessen in den letzten Jahren, die durch die Th1/Th2-Dichotomie bisher nicht umfassend erklärt werden konnten.

Zirkulierende Th17-Zellen konnten vermehrt im Blut von Psoriasis-Patienten nachgewiesen werden. Ebenso findet sich eine erhöhte Expression von IL-17 mRNA und IL-17 freisetzenden T-Zellen in der Haut dieser Patienten. Auch in läsionaler Haut der atopischen Dermatitis finden sich IL-17 positive T-Zellen, diese infiltrieren die Haut vermehrt in der akuten Phase im Vergleich zum chronischen Stadium.

Wir konnten Th17-Zellen aus CD4⁺ memory T-Zellen durch Stimulation mit den Zytokinen IL-1 β und IL-23 generieren. Die Expression des H4R wurde von uns auf mRNA- und Proteinebene auf den *in vitro* polarisierten sowie *in situ* auf IL-17 positiven Lymphozyten im Infiltrat der Psoriasisplaque gezeigt.

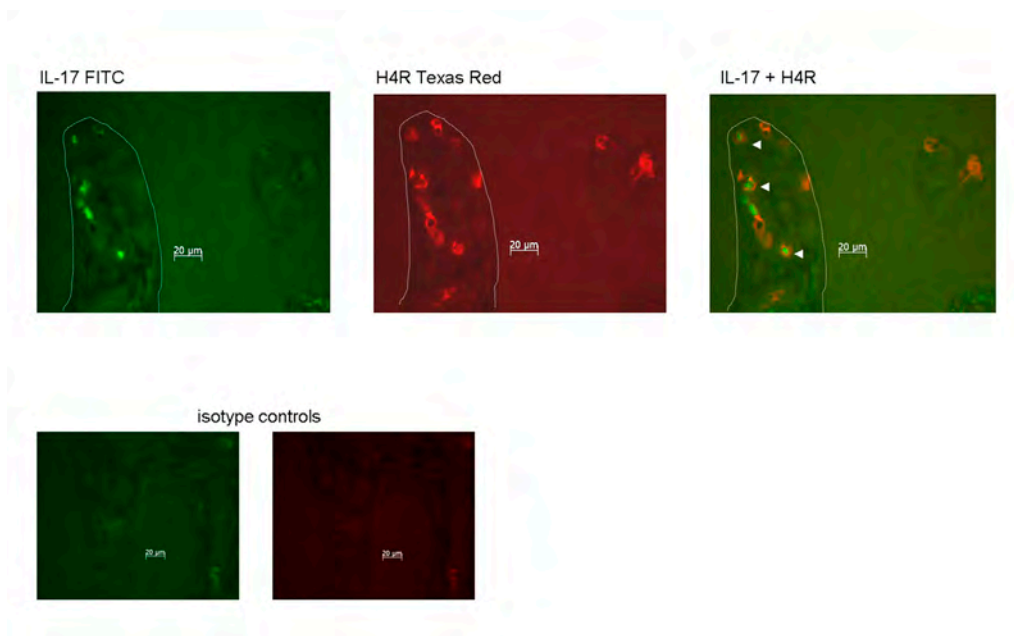


Abb. 2: Der H4R ist *in situ* auf infiltrierenden IL-17 positiven Zellen in der Psoriasis exprimiert. Immunfluoreszenzfärbungen in Hautläsionen von Psoriasis Patienten mit anti-IL-17 FITC und anti-H4R-Texas Red markierten Antikörpern zeigen die Kolo-kalisation von H4R auf IL-17 positiven Zellen.

Die Stimulation der Th17-Zellen mit Histamin und einem spezifischen H4R-Agonisten führte zur vermehrten Produktion von IL-17 mRNA und Protein (Mommert et al., 2012).

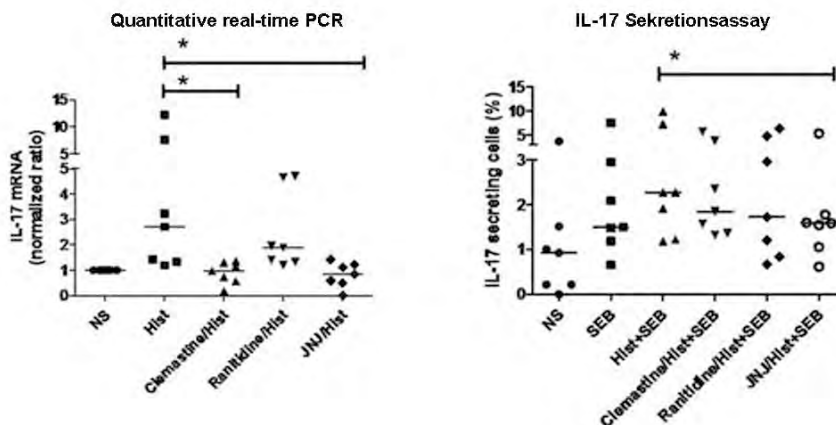


Abb. 3: Die durch Histamin induzierte Hochregulation der IL-17-Produktion wird überwiegend via H4R mediert. Die vermehrte IL-17-Expression konnte auf mRNA-Ebene mithilfe des spezifischen H1R-Antagonisten Clemastin und des spezifischen H4R-Antagonisten JNJ7777120 signifikant geblockt werden. Zur Detektion des IL-17 auf Proteinebene wurde der IL-17-Sekretionsassay eingesetzt. Hier konnte die Hochregulation von IL-17 nur durch den H4R spezifischen Antagonisten JNJ7777120 geblockt werden.

Der IL-17-Rezeptor ist auf diversen Immunzellen sowie auf Epithel-, Endothelzellen und Fibroblasten exprimiert. Die Modulation von IL-17 via H4R induziert in den Zielzellen vermehrt pro-inflammatorische Signale, sodass eine Abschwächung des Entzündungsgeschehens durch eine therapeutische Intervention mit H4R-Antagonisten hier sinnvoll erscheint.

3. Analyse der H4-Rezeptor-vermittelten Genexpression humaner Keratinozyten von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD)

Die Rolle des H4R bei Ekzemerkrankungen der Haut stellt eine Schlüsselfrage unserer Projekte dar. In bislang unveröffentlichten Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass Patienten mit atopischer Dermatitis, verglichen mit gesunden Probanden bzw. Patienten mit Psoriasis, eine signifikant erhöhte Expression des H4-Rezeptors auf Keratinozyten aufweisen. Welche Auswirkungen diese verstärkte Expression und die dadurch ausgelösten Modulationen der Genexpression in Keratinozyten haben, ist ein weiteres Forschungsthema. Um detaillierte Einblicke in die H4R-vermittelte Genexpression bei der atopischen Dermatitis zu erlangen, erfolgte in Kooperation mit Dr. Oliver Dittrich-Breiholz (Institut für Physiologische Chemie) eine Microarray-basierte Analyse des mRNA-Transkriptoms in nichtstimulierten und H4R-stimulierten Keratinozyten von AD-Patienten. Die Auswertung dieser Daten ergab eine signifikante Regulation von insgesamt 52 Genen: Bei 43 dieser Gene erfolgte eine erhöhte Expression nach Stimulation des H4R, 9 Gene zeigten eine verminderte Expression. Unter diesen Genen befinden sich unter anderem 5 Wachstumsfaktoren, 5 Transkriptionsfaktoren und 2 Zytokine, deren genaue Bedeutung im Verlauf der atopischen Dermatitis und das mögliche therapeutische Potential dieser Targets nun untersucht werden. Diese Analyse wird durch Zellkulturexperimente und dem Einsatz eines In-vitro-Hautmodell erfolgen. Bei diesem Modell werden Keratinozyten auf einem Kollagengel kultiviert und können mit Histamin, H4R-Agonisten bzw. H4R-Antagonisten stimuliert werden. Anschließend erfolgt eine immunohistochemische und molekularbiologische Untersuchung.

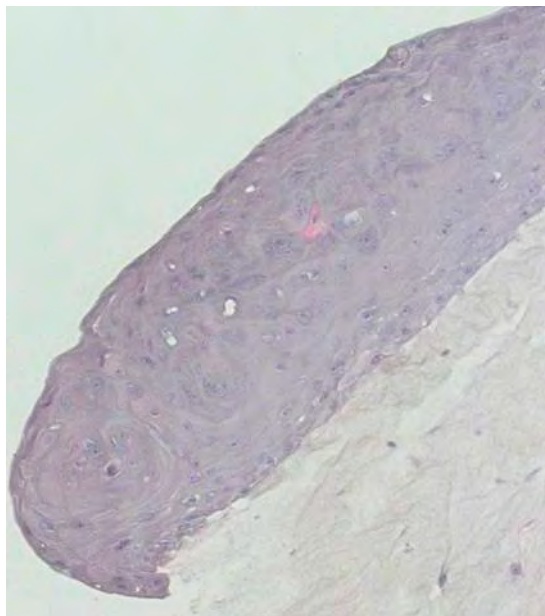


Abb. 4: HE-Färbung eines Querschnittes eines nichtstimulierten In-vitro-Hautmodells. Keratinozyten werden hierbei auf ein Kollagengel, welches Fibroblasten enthält, aufgebracht und anschließend über einen Zeitraum von 7 Tagen im Brutschrank inkubiert, sodass sich eine mehrschichtige Epidermis ausbilden kann. Schnittdicke beträgt 5 μ M, 10-fache Vergrößerung.

4. Identifizierung neuer Zellpopulationen und möglicher therapeutischer Zielstrukturen in Läsionen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen[Absatz]

Histamin ist in Läsionen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen präsent und die funktionelle H4R-Expression ist für eine Vielzahl von Zelltypen, welche bei diesen Erkrankungen von großer Bedeutung sind, beschrieben. Die Identifizierung neuer Zellpopulationen, die bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen eine relevante Rolle spielen und die Analyse ihrer möglichen Funktionen stellt ein Hauptziel unserer Forschung dar. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Professor Seifert (Institut für Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover) und Professor Kietzmann (Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Tierärztliche Hochschule Hannover) verfolgen wir dieses Ziel aus verschiedenen Perspektiven. Auch führten diese Kooperationen zu gemeinsamen Förderungen durch die DFG und Industrie.

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kietzmann, Manfred (Prof. Dr. med. vet.); Bäumer, Wolfgang (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.), Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr. rer. nat.), Zentrale Forschungseinrichtung Transcriptomics, Institut für Physiologische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover; Gschwandtner Maria (PhD), Tschachler Erwin (Prof. Dr. med.), Abteilung für Dermatologie, Medizinische Universität Wien; Stark, Holger (Prof. Dr.), Institut für pharmazeutische Chemie, ZAFES/Liff/CMP, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.; Förderung: DFG: Gu434/5-2, EU: COST BM0806

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.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE 1289/8-1 AOBJ: 579752

Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1 bzw. 1441/3

Autoimmunphänome bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1 bzw. 1441/3

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

KMU-Innovativ-6: Entwicklung des Vorproduktes eines Therapeutikums zur effizienten kutanen Infektionsabwehr und Wundheilung durch die Kombination verschiedener humaner antimikrobieller Peptide

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 0315917B

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: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117402 FR9

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: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117403 FR0

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

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. 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: Stripecke, Renata (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Einfluss von Staphylokokkenexotoxinen auf die Interleukin-22 Produktion von T-Zellen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

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

Pathogenetische Rolle der miRNA beim malignen Melanom

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

Untersuchungen zu neuroimmunem Mechanismen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

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

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

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

Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten

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

Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten

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

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunurtikaria

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

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

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

In-vitro-Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und 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

Originalpublikationen

Bajor A, Tischer S, Figueiredo C, Wittmann M, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Modulatory role of calreticulin as chaperone for dendritic cell-based immunotherapy. *Clin Exp Immunol*; 2011;165(2):220-234

Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K, Niebuhr M, Cramer R, Scheynius A, Werfel T. Malassezia sympodialis thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 2011;128(1):92-99.e4

Becker JC, Gutzmer R, Mauch C. Medikamentöse Tumorthherapie. *Hautarzt*; 2011;62(6):412-413

Böhm M, Apel M, Sugawara K, Brehler R, Jurk K, Luger TA, Haas H, Paus R, Eiz-Vesper B, Walls AF, Ponimaskin E, Gehring M, Kapp A, Raap U. Modulation of basophil activity: A novel function of the neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone. *J Allergy Clin Immunol*; 2011;DOI: 10.1016/j.jaci.2011.11.012

Egberts F, Gutzmer R, Ugurel S, Becker JC, Trefzer U, Degen A, Schenck F, Frey L, Wilhelm T, Hassel JC, Schadendorf D, Livingstone E, Mauch C, Garbe C, Berking C, Rass K, Mohr P, Kaehler KC, Weichenthal M, Hauschild A. Sorafenib and pegylated interferon-alpha2b in advanced metastatic melanoma: a multicenter phase II DeCOG trial. *Ann Oncol*; 2011;22(7):1667-1674

Gschwandtner M, Mommert S, Köther B, Werfel T, Gutzmer R. The histamine H4 receptor is highly expressed on plasmacytoid dendritic cells in psoriasis and histamine regulates their cytokine production and migration. *J Invest Dermatol*; 2011;131(8):1668-1676

Gutzmer R, Jäger E, Vordermark D. Adjuvante Therapieansätze in der Onkologie: Eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung. *Onkologie*; 2011;34 Suppl 2:10-12

He Y, Esser P, Schacht V, Bruckner-Tuderman L, Has C. Role of kindlin-2 in fibroblast functions: implications for wound healing. *J Invest Dermatol*; 2011;131(1):245-256

Ising IM, Bembek A, Gutzmer R, Köckerling F, Moesta KT. Enhanced postoperative lymphatic staging of malignant melanoma by endoscopically assisted iliacoinguinal dissection. *Langenbecks Arch Surg*; 2012;397(3):429-436

John SM, Werfel T. Kontaktekzeme. *Allergologisch Flagge zeigen!*. *Hautarzt*; 2011;62(10):731

Kapp A, Merk HF. Spezifische Immuntherapie. *Hautarzt*; 2011;62(9):648-649

Kasraie S, Niebuhr M, Baumert K, Werfel T. Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes. *Allergy*; 2011;66(7):845-852

Kopfnagel V, Werfel T, Wittmann M. Resting but not CpG stimulated keratinocytes suppress autologous T-helper cell proliferation-importance of PGE2 and T regulatory function. *Exp Dermatol*; 2011;20(5):394-400

Kopfnagel V, Wittmann M, Werfel T. Human keratinocytes express AIM2 and respond to dsDNA with IL-1beta secretion. *Exp Dermatol*; 2011;20(12):1027-1029

Maintz L, Wardelmann E, Walgenbach K, Fimmers R, Bieber T, Raap U, Novak N. Neuropeptide blood levels correlate with mast cell load in patients with mastocytosis. *Allergy*; 2011;66(7):862-869

Marziniak M, Phan NQ, Raap U, Siepmann D, Schürmeyer-Horst F, Pogatzki-Zahn E, Niederstadt T, Ständer S. Brachioradial pruritus as a result of cervical spine pathology: the results of a magnetic resonance tomography study. *J Am Acad Dermatol*; 2011;65(4):756-762

Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Rüeff F, Schäkel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*; 2011;128(1):202-209.e5

Muhr P, Zeitvogel J, Heitland I, Werfel T, Wittmann M. Expression of interleukin (IL)-1 family members upon stimulation with IL-17 differs in keratinocytes derived from patients with psoriasis and healthy donors. *Br J Dermatol*; 2011;165(1):189-193

Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, Mamerow D, Mommert S, Balaji H, Werfel T. Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infect Immun*; 2011;79(4):1615-1622

Niebuhr M, Heratizadeh A, Wichmann K, Satzger I, Werfel T. Intrinsic alterations of pro-inflammatory mediators in unstimulated and TLR-2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol*; 2011;20(6):468-472

Niebuhr M, Mamerow D, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Staphylococcal alpha-Toxin Induces a Higher T Cell Proliferation and Interleukin-31 in Atopic Dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*; 2011;156(4):412-415

- Novak N, Thaci D, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Biedermann T, Homey B, Schaeckel K, Stefan JA, Werfel T, Bieber T, Sager A, Zuberbier T. Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract: a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*; 2011;155(3):252-256
- O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J, Schadendorf D, Thompson JA, Gonzalez R, Trefzer U, Mohr P, Ottensmeier C, Chao D, Zhong B, de Boer CJ, Uhlar C, Marshall D, Gore ME, Lang Z, Hait W, Ho P, CNTO 95 Investigators. A randomized, phase II study of intetumumab, an anti- α v β -integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. *Br J Cancer*; 2011;105(3):346-352
- Pincha M, Salguero G, Wedekind D, Sundarasetty BS, Lin A, Kasahara N, Brugman MH, Jirmo AC, Modlich U, Gutzmer R, Büsche G, Ganser A, Striepcke R. Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells. *Gene Ther*; 2011;18(8):750-764
- Purwar R, Bäumer W, Niebuhr M, Tschernig T, Kietzmann M, Werfel T. A protective role of complement component 3 in T cell-mediated skin inflammation. *Exp Dermatol*; 2011;20(9):709-714
- Raap U, Wiczorek D, Schenck F, Kapp A, Wedi B. The basophil activation test is a helpful diagnostic tool in anaphylaxis to sesame with false-negative specific IgE and negative skin test. *Allergy*; 2011;66(11):1497-1499
- Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Dorna J, Heratizadeh A, Stöcklinger A, Balic N, Spitzauer S, Niederberger V, Werfel T, Thalhamer J, Weidinger S, Novak N, Ollert M, Hirschl AM, Valenta R. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol*; 2011;128(1):82-91.e8
- Rosbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M, Schnell D, Sander K, Seifert R, Stark H, Kietzmann M, Baumer W. Histamine H(1), H(3) and H(4) receptors are involved in pruritus. *Neuroscience*; 2011;190:89-102
- Rössing K, Novak N, Mommert S, Pfab F, Gehring M, Wedi B, Kapp A, Raap U. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*; 2011;41(10):1392-1399
- Satzger I, Meier A, Alter M, Kapp A, Gutzmer R. Parameters predicting prognosis in melanoma sentinel nodes. *J Clin Oncol*; 2011;29(26):3588-3590
- Tasic T, Bäumer W, Schmiedl A, Schwichtenhövel F, Pabst R, Raap U, von Hörsten S, Stephan M. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis. *Clin Exp Allergy*; 2011;41(8):1098-1107
- Wang D, Eiz-Vesper B, Zeitvogel J, Dressel R, Werfel T, Wittmann M. Human keratinocytes release high levels of inducible heat shock protein 70 that enhances peptide uptake. *Exp Dermatol*; 2011;20(8):637-641
- Wedi B, Maurer M, Zuberbier T. Neue Urtikaria-Leitlinie - Ein Europäisches Empfehlungsgestüt. *Allergo Journal*; 2011;20(5):231
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2011;34(11):527-528
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2011;34(12):567-568
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2011;34(2):59
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2011;34(4):175-176
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2011;34(6):283-284
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2011;34(7):327-328
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2011;34(9):439-440
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2011;34(5):235-236
- Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Omalizumab in der Behandlung unterschiedlicher Urtikariasyntypen. *Allergo Journal*; 2011;20(5):244-248
- Wittmann M, Kingsbury SR, McDermott MF. Is caspase 1 central to activation of interleukin-1? *Joint Bone Spine*; 2011;78(4):327-330

Übersichtsarbeiten

Degen A, Alter M, Schenck F, Kapp A, Gutzmer R. Kutane Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorthherapie. *Hautarzt*; 2011;62(6):444-450

Gutzmer R, Gschwandtner M, Rossbach K, Mommert S, Werfel T, Kietzmann M, Baeumer W. Pathogenetic and therapeutic implications of the histamine H4 receptor in inflammatory skin diseases and pruritus. *Front Biosci (Schol Ed)*; 2011;3:985-994

Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected? *Curr Allergy Asthma Rep*; 2011;11(4):284-291

Klör HU, Weizel A, Augustin M, Diepgen TL, Elsner P, Homey B, Kapp A, Ruzicka T, Luger T. The impact of oral vitamin A derivatives on lipid metabolism - What recommendations can be derived for dealing with this issue in the daily dermatological practice? *J Dtsch Dermatol Ges*; 2011;9(8):600-606

Niebuhr M, Kapp A, Werfel T, Heratizadeh A. Kontaktallergie und Atopie. *Hautarzt*; 2011;62(10):744-750

Novak N, Werfel T. Spezifische Immuntherapie und atopische Dermatitis. Was gibt es Neues? *Hautarzt*; 2011;62(9):650-656

Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Rärer H-C, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs T, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo Journal*; 2011;20(6):318-339

Raap U, Ständer S, Metz M. Pathophysiologie of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 2011;11(5):420-427

Raap U, Wagenmann M, Pfaar O. Aktueller Stand der spezifischen Immuntherapie mit Tierepithelien. *Hautarzt*; 2011;62(9):657-662

Satzger I, Klein M, Löser C, Möhrle M, Reske S, Kapp A, Gutzmer R. Zum Benefit der Patienten: die Schildwächterlymphknotenentfernung. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2011;9(11):922-926

Schacht V, Kapp A. Entzündliche Dermatitiden. *Pathologe*; 2011;32(5):384-390

Ständer S, Raap U. Chronischer Pruritus. Lindern Sie den Juckreiz, bevor Ihr Patient aus der Haut fährt. *MMW Fortschr Med*; 2011;153(23):38-41; quiz 42

Ständer S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, Luger TA. Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2011;9(6):456-463

Wedi B, Ruëff F. Pharmakoprophylaxe und Begleitmedikation bei spezifischer Immuntherapie. *Hautarzt*; 2011;62(9):663-670

Wittmann M, Goodfield M. Cytokines in cutaneous lupus erythematosus. *Expert Review of Dermatology*; 2011;6(4):381-394

Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Maurer M, Merk HF, Ollert M, Ruëff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B. Teil 2: Therapie der Urtikaria - Deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo Journal*; 2011;20(5):259-276

Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Merk HF, Ollert M, Ruëff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B, Maurer M. S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria - deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergologie*; 2011;34(12):569-580

Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Merk HF, Ollert M, Ruëff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B, Maurer M. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria - Deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo Journal*; 2011;20(5):249-258

Buchbeiträge, Monografien

Elsner J, Werfel T, Kapp A. Kapitel 8.3: Allergie vom Soforttyp (Typ I) - eosinophile Granulozyten und Spätphasenreaktion. In: Saloga Joachim, Angerer Peter[Hrsg.]: *Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis*; mit 189 Tabellen; mit Handouts für Patienten und Ärzte zum Download.. 2. Aufl.Stuttgart: Schattauer, 2012. S. 92-104

Heratizadeh A, Kapp A, Werfel T. Atopische Dermatitis. In: Heppt W, Bachert C[Hrsg.]: *Praktische Allergologie: 133 Tabellen*. 2., voll. überarb. u. erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 77-87

Niebuhr M. Infections and bacterial colonization including treatment. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: *Atopic dermatitis in childhood and adolescence*. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 90-100 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Allergisches Kontaktekzem. In: Heppt Werner, Augustin Albert[Hrsg.]: *Praktische Allergologie: 133 Tabellen*. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 64-76

Raap U, Kapp A. Neuroimmunology and Itch of Atopic Dermatitis. In:

Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: *Atopic dermatitis in childhood and adolescence*. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 56-63 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Raap U, Schmid-Ott G. Psychological Factors of Atopic Dermatitis. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: *Atopic dermatitis in childhood and adolescence*. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 50-55 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Wedi B. Kapitel 17.4: Provokationen mit Nahrungsmitteln und Additiven. In: Saloga Joachim, Angerer Peter[Hrsg.]: *Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis*; mit 189 Tabellen; mit Handouts für Patienten und Ärzte zum Download. 2. Aufl.Stuttgart: Schattauer, 2012. S. 289-300

Wedi B, Czech W. Immunkomplex-/Hypersensitivitätsvaskulitis. In: Heppt Werner, Augustin Albert[Hrsg.]: *Praktische Allergologie: 133 Tabellen*. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 96-102

Wedi B, Kapp A. Urtikaria und Angioödem. In: Heppt Werner, Augustin Albert[Hrsg.]: *Praktische Allergologie: 133 Tabellen*. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 87-95

Werfel T. Classification, Clinical Features and Differential Diagnostics of Atopic Dermatitis. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: *Atopic dermatitis in childhood and adolescence*. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 1-10 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Werfel T, Spergel J, Kiess W. Preface. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: *Atopic dermatitis in childhood and adolescence*. Basel u.a.: Karger, 2011. S. VII-VIII (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Wichmann K, Heratizadeh A. Inhalant Allergy. In: Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: *Atopic dermatitis in childhood and adolescence*. Basel u.a.: Karger, 2011. S. 82-89 (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Wichmann K, Werfel T. Hauttestung. In: Heppt W, Bachert C[Hrsg.]: *Praktische Allergologie: 133 Tabellen*. 2., voll. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 185-198

Wichmann K, Werfel T, Kapp A. Hauttestung: Reibtest, Scratch-Test, Prick-Test, Intrakutantest, Epikutantest. In: Heppt Werner, Augustin Albert[Hrsg.]: *Praktische Allergologie: 133 Tabellen*. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart u.a.: Thieme, 2011. S. 185-197

Herausgeberschaften

Werfel T, Spergel J, Kiess W[Hrsg.]: *Atopic dermatitis in childhood and adolescence*. Basel u.a.: Karger, 2011. S. VIII, 161 S. (Pediatric and adolescent medicine; 15)

Abstracts

2011 wurden 22 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Niebuhr, Margarete Maria (PD Dr. med.): Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen angeborenem Immunsystem, Allergie und atopischer Dermatitis.

Promotionen

Balaji, VHari (PhD M.Sc.): Autoallergic immune responses in atopic dermatitis.

Gathmann, Merle (Dr. med.): Einfluss von staphylogenem [alpha]-Hämolysin auf die IL-17-Produktion in PBMCs und CD4+ T-Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis und Psoriasis.

Lutat, Carolin (Dr. med.): Untersuchungen zur TLR-2 Expression und zu TLR-2 vermittelten Effekten auf Makrophagen von Patienten mit atopischer Dermatitis.

Muhr, Philipp (Dr. med.): IL-17 stimulierte humane primäre Keratinozyten und autologe CD4+CCR6+ T-Zellen interagieren mit Hilfe eines IL-1 vermittelten positiven Rückkopplungsmechanismus.

Spiegel, Janine Charlotte (Dr. med.): Immunomodulatorische Effekte des H 4-Rezeptors auf Monozyten.

Terfloth, Kerstin (Dr. med.): Cisplatin, Gemcitabin und Treosulfan als Chemotherapiekombination für vorbehandelte, fortgeschritten metastasierte Melanome der äußeren Haut und der Aderhaut.

Stipendien

Kunsleben, Nicola (AG Prof. U. Raap): Reisestipendium der EAACI für den EAACI-Kongress vom 11.-15.06.2011 in Istanbul, Türkei, erhalten aufgrund der hohen Abstract-Qualität.

Gehring, Manuela: Reisestipendium der EAACI für den EAACI-Kongress vom 11.-15.06.2011 in Istanbul, Türkei, erhalten aufgrund der hohen Abstract-Qualität.

Wissenschaftspreise

Heratizadeh, Annice (Dr.med.): Forschungspreis „Atopische Dermatitis“ der Stiftung Pro Derma Hamburg für die im British Journal of Dermatology veröffentlichte Arbeit „The role of T-cell reactivity towards the autoantigen α -NAC in atopic dermatitis“.

Kunsleben, Nikola (AG Prof. U. Raap): 1. Posterpreis für das Poster „IL-31 induces chemotaxis and superoxide anion release of human eosinophils“ der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Istanbul, Türkei.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO); Ärztliches Mitglied der Schlichtungsstelle der norddeutschen Ärztekammern; Arbeitsgruppenleiter bei der Erstellung der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“.

Heratizadeh, Annice (Dr.med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeiten für internationale Journale sowie für die British Skin Foundation.

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Hauptschriftleiter der Zeitschrift Hautarzt.

Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für internationale Journale; Sektionssprecherin der Junior-Member-Sektion der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

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); Sprecherin der Sektion Dermatologie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); 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.; Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel

Tel.: 0511/532-5092 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/immundermatologie.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. 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) 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 auf den Bericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie verwiesen.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Autoimmunität bei atopischer Dermatitis

Bei der atopischen Dermatitis (AD) handelt es sich um eine entzündliche Hauterkrankung mit chronisch-rezidivierendem Verlauf. Eine Vielzahl von Faktoren spielt im Krankheitsverlauf der atopischen Dermatitis eine Rolle. So können zum Beispiel genetische Faktoren zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Hautbarriere führen, was eine Sensibilisierung auch gegenüber mikrobiellen Allergenen zusätzlich zu Nahrungsmittel- und Aeroallergenen erleichtert. Bei 80% der erwachsenen Patienten sind spezifische IgE-Antikörper gegen perenniale, saisonale und/oder Nahrungsmittelallergene nachweisbar.

Darüber hinaus ist schon seit den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt, dass Atopie-Patienten auch positive Pricktestreaktionen auf humane Zellextrakte zeigen können. In den vergangenen Jahren konnten verschiedene humane Autoallergene identifiziert und isoliert werden: Eine besondere Untergruppe stellen dabei solche Autoallergene dar, die keine Homologien zu bekannten Umwelt-Allergenen aufweisen (Hom s 1 - s 5; sog. A-Ag). Im Gegensatz zu B-Ag, für welche wir auf T-Zellebene kürzlich für ein mikrobielles Antigen ein hohes Maß an Kreuzreaktivität zu einem humanen Protein bei atopischer Dermatitis zeigen konnten (Balaji et al. 2011, J. Allergy Clin. Immunol.), ist hier nicht eine Homologie im Sinne eines „molecular mimicry“ der Sensibilisierung zugrunde liegend. Vielmehr wird postuliert, dass es beispielsweise durch einen mechanischen Reiz wie Kratzen zur Freisetzung von intrazellulären epithelialen Antigenen/Autoallergenen und in der Folge zur (Auto-) Sensibilisierung kommt.

In den letzten Jahren konnten wir in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Professor R. Valenta, Wien, erstmals bei Patienten mit AD eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegenüber dem Autoallergen α -NAC (Hom s 2) nachweisen. In weiterführenden Arbeiten konnten wir aus läsionaler Haut und peripherem Blut von Patienten mit AD α -NAC-spezifische T-Zell-Klone isolieren. Die aus läsionaler Haut generierten α -NAC-spezifischen T-Zellklone produzierten vornehmlich IFN- γ und zum Teil auch IL-17 (Heratizadeh et al. 2011 Br. J. Dermatol.). Während aus der Haut fast ausschließlich

CD4+ T-Zellklone isoliert werden konnten, konnten aus dem Blut vornehmlich CD8+ T-Zellklone generiert werden.

I) Im ersten Teilprojekt wurden 2011 die α -NAC-spezifischen CD4+ und CD8+ T-Zellen nun näher charakterisiert und immundominante Epitope von α -NAC identifiziert. Hinsichtlich spezifischer CD4+ T-Lymphozyten wurden zur Identifizierung von MHC-Klasse II-Epitopen T-Zell-Linien für das Gesamtprotein α -NAC von Patienten mit AD und IgE-Sensibilisierung auf α -NAC angelegt. Das Zytokinprofil dieser Peptid-spezifischen T-Zell-Linien war ebenfalls Th1-dominiert, daneben waren auch Th2-, Th0- und Th17-Linien zu finden. Diese wurden anschließend mit sich überlappenden Fragmenten des Proteins α -NAC (bestehend aus jeweils 15 Aminosäure-Peptiden), restimuliert. Diese „15-mer“-Peptide zeichnen sich dadurch aus, dass sie ausschließlich über MHC-II-Moleküle gebunden und damit CD4+ T-Helferzellen präsentiert werden können. Mittels ^3H -Thymidin-Einbau wurde die Proliferation der T-Zell-Linien bestimmt. So konnten zwei immundominante Peptide aus α -NAC identifiziert werden.

Zur Identifikation von immunogenen Epitopen zur Präsentation über MHC Klasse I an CD8+ T-Lymphozyten wurden zum einen wiederum Proliferationsassays mit Stimulation von PBMC durch „8-mer“-Peptide durchgeführt. Da diese Peptide sowohl von MHC-Klasse I- wie auch von Klasse II-Molekülen präsentiert werden können, wurde hier gezielt die Proliferation der CD8+ T-Zellen mittels CFSE-Markierung detektiert. Zum anderen wurden die Kandidatenpeptide hinsichtlich ihrer Bindungsfähigkeit an MHC-Klasse I-Moleküle auf der humanen Zelllinie T2 untersucht, da die Bindungsfähigkeit einen deutlichen Hinweis für die Immunogenität eines Peptids darstellt. Es konnten hier ebenfalls zwei immundominante Peptide identifiziert werden.

Seit 15 Jahren ermöglicht der Einsatz von MHC-Tetrameren eine nähere Charakterisierung Antigen-spezifischer T-Zellen. Durch die Beladung von MHC-Tetrameren mit einem immunogenen Epitop können über deren Bindung an den T-Zell-Rezeptor Antigen-spezifische T-Zellen markiert werden. Mittels MHC-Tetrameren ist nicht nur eine Visualisierung und Bestimmung der Frequenz Antigen- (und Allergen)-spezifischer T-Zellen, sondern auch deren Isolation und phänotypische Charakterisierung möglich.

Über Kooperation mit Dr. W. Kwok, Seattle, sowie über kommerziellen Bezug verfügen wir mittlerweile sowohl

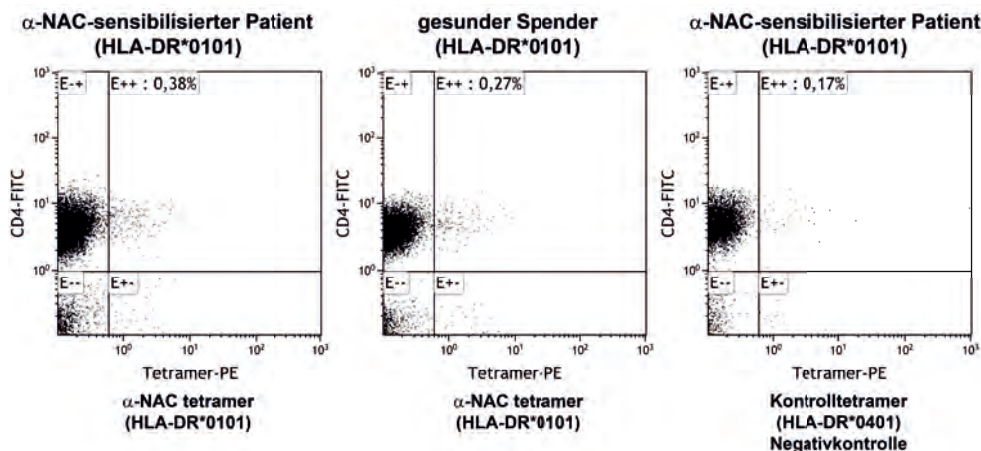


Abb. 1: Tetramer-Färbung von α -NAC-spezifischen CD4+ T-Lymphozyten; die Färbung erfolgte nach Anreicherung der spezifischen T-Zellen durch 14-tägige Stimulation mit dem entsprechenden Peptid. Nach Ausschluss nicht-vitaler Zellen und Monozyten kann für eine Subpopulation an CD4+ T-Lymphozyten Bindung des α -NAC-spezifischen Tetramers nachgewiesen werden. In α -NAC IgE-sensibilisierten Patienten mit AD ist die Frequenz dieser verglichen mit gesunden Spendern deutlich erhöht. Durch den Einsatz eines Negativkontroll-Tetramers konnte ein geringes Maß an unspezifischer Bindung detektiert werden. Angegebene Werte beziehen sich auf den Anteil der CD4+Tetramer+Zellen innerhalb der Lymphozytenpopulation.

über MHC-Klasse I- als auch über Klasse II- Tetramere, welche α -NAC-spezifische T-Zellen mithilfe der identifizierten immunogenen Epitope binden (vgl. Abb. 1). Diese MHC-Tetramere werden zur Ex-vivo-Analyse der Allergen-spezifischen T-Lymphozyten eingesetzt, um nähere Erkenntnisse über deren Frequenz und spezifische Eigenschaften zu gewinnen.

II) Im Fokus des zweiten Teilprojekts stand 2011 die nähere Untersuchung der Immunmechanismen, die einer T-Zellaktivierung durch α -NAC zugrunde liegen. Mittels FACS-Analyse konnte gezeigt werden, dass α -NAC nicht nur CD4+ T-Helferzellen, sondern auch Monozyten bindet (vgl. Abb. 2). Die Monozyten wurden durch die Stimulation mit α -NAC aktiviert, was sich zum einen anhand der Phosphorylierung von p44/42 (Erk) und NF- κ B zeigte. Zum anderen induzierte α -NAC in den Monozyten die Expression und Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-12 p40 und IL-6, die wiederum T-Zellen aktivieren können.

Wurden PBMCs mit α -NAC stimuliert, konnte außerdem mittels Western Blot neben einer p44/42- und NF-

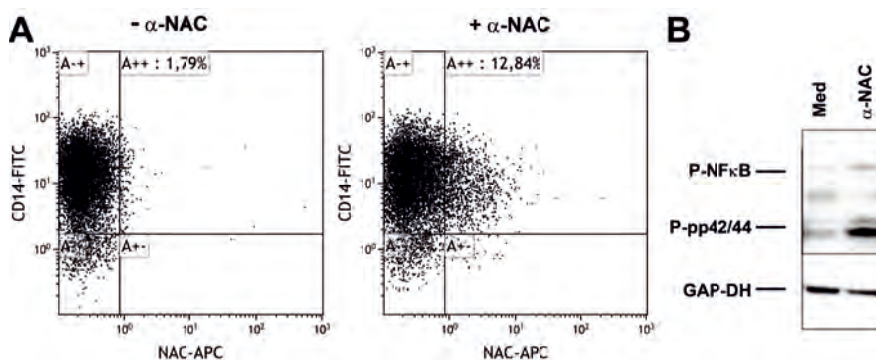


Abb. 2: α -NAC bindet und aktiviert Monozyten. A) PBMCs wurden mit α -NAC inkubiert, diese Bindung wurde anschließend mittels FACS mit einem α -NAC-spezifischen Antikörper (APC-markiert) sowie einem FITC-gekoppelten Antikörper für den Monozyten-Marker CD14 nachgewiesen. Der Anteil α -NAC+ CD14+ Zellen steigt von 1,79% ohne Inkubation mit α -NAC auf 12,84% bei Inkubation mit α -NAC. B) Monozyten wurden 30 Minuten mit α -NAC stimuliert. Die daraus hergestellten Proteinextrakte wurden im Western Blot auf Phosphorylierung von NF- κ B und p44/42 analysiert, abgeglichen wurden diese Banden mit dem „Haushalts“-Protein GAP-DH. Nach Stimulation mit α -NAC erhöhte sich die Menge an phosphoryliertem NF- κ B und p44/42 bei unveränderter Menge an GAP-DH. Dies zeigt eine Aktivierung und eine inflammatorische Reaktion der Monozyten an.

κ B-Phosphorylierung auch eine Phosphorylierung von STAT3 gezeigt werden. STAT3 ist als ein entscheidendes Signalmolekül in Th17-Zellen beschrieben, das essentiell für die Differenzierung und Effektorfunktion dieser Zellen ist. In PBMCs wurde durch α -NAC die Expression und Sekretion von Th1- und Th17-Zytokinen induziert, verstärkt wurde dieser Effekt durch das T-Zell-aktivierende Zytokin IL-2. Diese α -NAC-induzierten Zytokineffekte ließen sich wiederum durch eine Vorbehandlung der PBMCs mit einem spezifischen STAT3-Inhibitor hemmen.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von STAT3 für die Immunantwort, welche α -NAC in vitro und ex vivo bei einer Untergruppe von Patienten mit AD induziert.

Zusammenfassend wurden die Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der „Autoallergie“ bei AD mit Fokussierung auf die Immunantwort auf α -NAC fortgeführt. Es konnte bisher eine Bindung des Moleküls an Monozyten und T-Zellen nachgewiesen werden, wobei die relevanten Bindungsmoleküle noch zu identifizieren sind. Des Weiteren ließen sich Zellantworten auf α -NAC-Bindung auf der Ebene der Signaltransduktion sowie der Zytokinproduktion und -ausschüttung bei Monozyten sowie PBMCs näher beschreiben. Hinsichtlich der Präsentation von α -NAC an den T-Zellrezeptor konnten sowohl für MHC-Klasse I wie auch für Klasse II immundominante Peptide identifiziert werden. Diese bilden

auch die Grundlage für die Produktion von α -NAC-spezifischen MHC-Tetrameren, die eine tiefergehende Analyse der Autoallergen-spezifischen T-Zellen ermöglichen sollen.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE 1289/8-1 AOBJ: 579752; DFG, GRK 1441/1

Weitere Forschungsprojekte

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE 1289/8-1 AOBJ: 579752

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 bzw. 1441/3

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 bzw. 1441/3

KMU-Innovativ-6: Entwicklung des Vorproduktes eines Therapeutikums zur effizienten kutanen Infektionsabwehr und Wundheilung durch die Kombination verschiedener humaner antimikrobieller Peptide

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 0315917B

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: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117402 FR9

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: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117403 FR0

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

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. 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

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

Originalpublikationen

Abstracts

2011 wurden 5 Abstracts publiziert.

Stipendien

Stipendien, Auszeichnungen und wissenschaftliche Preise: siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie u. Venerologie