

## Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

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

Tel.: 0511/532-7654 • E-Mail: [derma@mh-hannover.de](mailto:derma@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/dermatologie.html](http://www.mh-hannover.de/dermatologie.html)

■ Keywords: Dermatologie, Allergologie, Dermatoonkologie, Immundermatologie, Hautkrankheiten

### Forschungsprofil

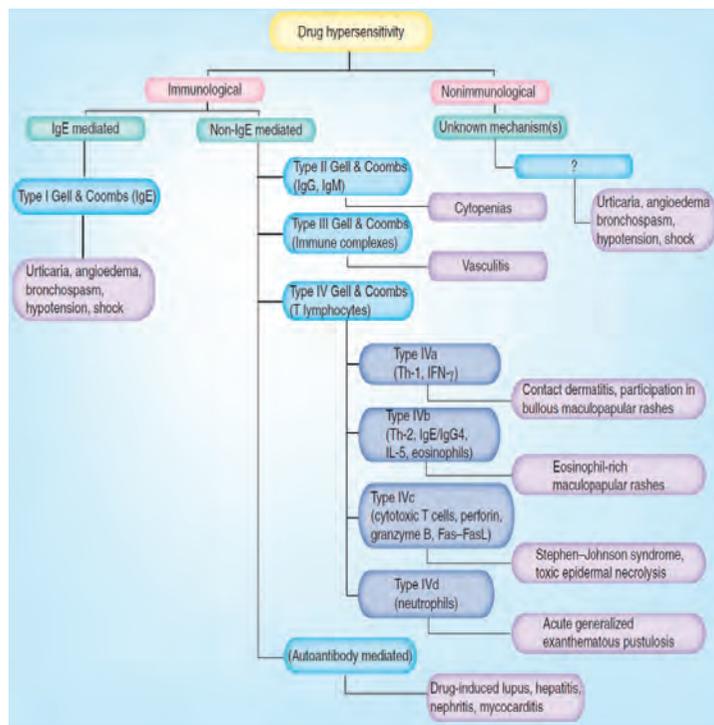
Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten, von allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wider sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) 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 weitere Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet werden (siehe 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

#### **Mehrwert und Grenzen der zellulären In-vitro-Allergiediagnostik**

Mithilfe der zellulären In-vitro-Allergiediagnostik ist eine Erfassung Antigen-abhängiger zellulärer Vorgänge ohne Risiko für den Patienten möglich. Der zelluläre Antigenstimulationstest mit der Bestimmung der Sulfidoleukotrienproduktion in Leukozytensuspensionen sowie die durchflusszytometrischen Basophilenaktivierungstests mit der Analyse von Oberflächenaktivierungsmarkern (CD63, CD203c) stellen nach Antigenstimulation gute Modelle für die In-vivo-Mastzellstimulation im Rahmen von vor allem IgE-vermittelten Soforttypreaktionen dar. Ihre Wertigkeit sollte stets bezogen auf das Antigen sowie die weiteren diagnostischen Möglichkeiten beurteilt werden. Problematisch in der Bewertung der bisher publizierten Evidenz sind die in den einzelnen Studien häufig nicht vergleichbaren Allergenkonzentrationen, Stimulationsbedingungen, Testdurchführung und ermittelte Grenzwerte. Im klinischen Alltag hat die aufgrund des logistischen Aufwands meist nur in spezialisierten Laboren verfügbare zelluläre In-vitro-Allergiediagnostik vor allem bei klarer Anamnese, aber fehlendem oder diskrepantem Sensibilisierungsnachweis mithilfe der konventionellen Allergiediagnostik, bei seltenen Allergenen (Arzneimittel, exotische Nahrungsmittel) sowie bei Kontraindikationen für den Hauttest und/oder Provokationstest (Insektengiftallergie, Anaphylaxie) Bedeutung.

Die allergologische Abklärung von Arzneimittelüberempfindlichkeiten ist komplex, da grundsätzlich jedes Arzneimittel jeden Reaktionstyp auslösen kann, der Pathomechanismus häufig unbekannt ist, nicht selten mehrere verdächtige Substanzen in Frage kommen, die relevanten Epitope unbekannt sind, Hauttestungen mit den meisten Arzneimitteln nicht standardisiert sind und der Goldstandard der placebokontrollierten und verblindeten Provokationstestung aufwendig und potentiell gefährlich ist. Eine akute Urtikaria kann beispielsweise nach Cephalosporin-Einnahme IgE-vermittelt sein, nach Acetylsalicylsäure aber nicht-IgE-vermittelt (pseudoallergisch).



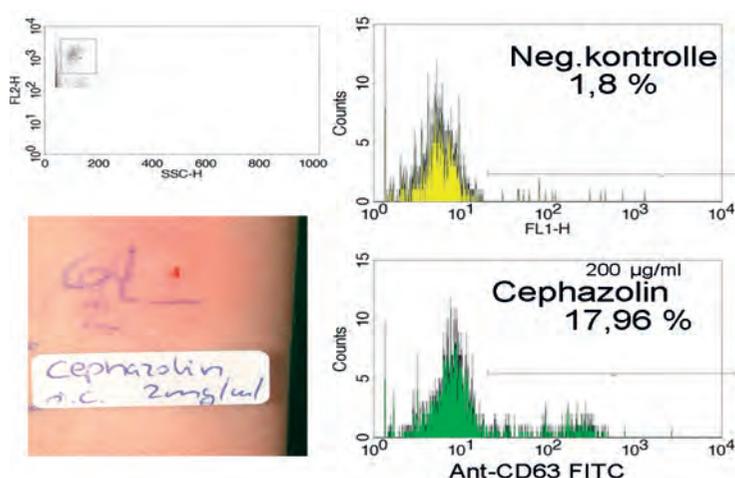
**Abb. 1:** Darstellung verschiedener Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen mit vermutetem immunologischen bzw. nicht-immunologischem Pathomechanismus sowie klinischem Phänotyp.

Die allergologische Diagnostik basiert auf einer guten Anamnese, wenn möglich dem Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung und ggf. der Verifizierung der klinischen Relevanz durch einen Provokationstest. Bei der Abklärung kaum berücksichtigt werden können Ko-Faktoren, die die Reaktion wesentlich beeinflusst haben könnten, wie Infekte, Anstrengung, emotionaler Stress oder Ko-Medikation.

Da bei klinischer Sofortreaktion, die allergisch oder nicht-allergisch vermittelt sein kann, für viele Arzneimittel der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper in vitro nicht möglich ist, wurden zelluläre Tests zum Nachweis einer Basophilenaktivierung weiterentwickelt. Diese Tests stellen ein Maß für zellulär gebundenes spezifisches IgE bzw. eine zelluläre IgE-unabhängige Reaktionsbereitschaft der beteiligten Leukozyten dar. Sie stellen aber keine quantitativen Tests dar aufgrund der inter- und intraindividuellen Variabilität der Aktivierungsfähigkeit der basophilen Granulozyten. Diese zelluläre In-vitro-Diagnostik wird nur in spezialisierten Laboreinrichtungen mit Blutentnahme vor Ort angeboten, da sie mit möglichst frisch isolierten Zellen durchgeführt werden sollte.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit Jahren mit der Optimierung der zellulären In-vitro-Allergiediagnostik, nicht nur bei Medikamentenüberempfindlichkeitsreaktionen, sondern auch bei der Problematik des auslösenden Insekts bei Doppelsensibilisierten auf Bienen- und Wespengift mit Hymenopterenengiftallergie vom Soforttyp und auch bei seltenen Allergenen.

Aufgrund der rascheren Analyse wurde der CAST in den letzten Jahren zunehmend durch die durchflusszytometrischen Basophilenaktivierungstests ersetzt. Verschiedene Arbeiten und eigene Untersuchungen zeigen jedoch, dass beide Tests unterschiedliche Sensitivität und Spezifität bezogen auf die einzelnen Allergene zeigen und die Kombination verfügbarer Assays die Sensitivität deutlich erhöht.



**Abb. 2:** BAT mit deutlicher Basophilenaktivierung (CD63-Expression) nach Stimulation mit Cefazolin bei Allergie vom Soforttyp. Links unten: Positive Sofortreaktion im Intrakutantest mit Cefazolin 2 mg/ml.

### Sulfidoleukotrien de-novo-Produktion im zellulären Antigen-Stimulationstest (CAST)

In unseren Untersuchungen zeigte sich bezogen auf das Provokationsergebnis aller Arzneimittel eine Sensitivität von 40% und eine Spezifität von 63% (Positiver Vorhersagewert 40%, Negativer Vorhersagewert 25%). Bezogen auf das Provokationstestergebnis mit ausschließlich Betalaktamantibiotika war eine Sensitivität des CAST von 30% und eine Spezifität von 92% zu erreichen.

Die Bedeutung des CAST bei so genannten pseudoallergischen Reaktionen auf nicht-steroidale Antiphlogistika ist unklar. Aufgrund unterschiedlicher Methoden (Stimulation mit/ohne C5a, mit/ohne Medikament, Einsatz von Reinsubstanzen versus Herstellerallergenen, Einzelstimulation oder Dosisreihen, Untersuchung unterschiedlicher klinischer Reaktionen: Urtikaria, Anaphylaxie, Asthma, Cut-Offs) sind selbst die raren Publikationen, die anhand verifizierter Analgetika-Überempfindlichkeitsreaktionen durchgeführt worden sind, nicht direkt vergleichbar.

### Basophilen-Aktivierungstest (BAT)

Wir konnten bezogen auf das Provokationsergebnis aller Arzneimittel eine Sensitivität von 29% und eine Spezifität von 97% (positiver Vorhersagewert 78%, negativer Vorhersagewert 8%) für den BAT zeigen.

Da der BAT bei IgE-vermittelten Reaktionen einen sehr guten positiven Vorhersagewert hat, ist er hilfreich bei der Ermittlung möglicher Kreuzreaktionen innerhalb der jeweiligen Gruppe (Betalaktamantibiotika, Insuline, Glukokortikosteroide), um potentielle Alternativen vor einer Provokationstestung einzugrenzen. Bei den Cephalosporinen, für die derzeit in vitro nur der Nachweis von sIgE gegenüber Cefaclor im CAP-System erhältlich ist, hat sich der BAT mit einer Sensitivität von 50-77% als hilfreiches diagnostisches Tool herausgestellt.

In Einzelfällen wurden mit der zellulären In-vitro-Allergiediagnostik auch sehr gute Ergebnisse mit Chinolonen, Insulinen, Heparinen, Glukokortikosteroiden, Protonenpumpenhemmern, Patentblau und Antihistaminika erzielt.

Zusätzlich ist die zelluläre In-vitro-Allergiediagnostik auch geeignet, die Autoreaktivität bei der betroffenen Subgruppe von Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria zu identifizieren.

Es zeigt sich somit, dass mittels der In-vitro-Allergiediagnostik die Darstellung Arzneimittelantigen-abhängiger zellulärer Vorgänge ohne Risiko für den Patienten möglich ist. Insbesondere bei schwerer anaphylaktischer Reaktion in der Vorgeschichte sollten vor einem potentiell lebensbedrohlichen Haut- oder Provokationstest alle verfügbaren In-vitro-Möglichkeiten ausgeschöpft werden.

Auch wenn peripher zirkulierende Zellen untersucht werden, stellen die Basophilen-Aktivierungstests ein gutes Modell für die In-vivo-Mastzellstimulation dar. Somit stehen mit dem zellulären Antigenstimulationstest (CAST) und den durchflusszytometrischen Basophilenaktivierungstests sinnvolle methodische Ergänzungen der konventionellen Allergiediagnostik zur Verfügung. Neben den logistischen (Zeit zwischen Blutentnahme und Testdurchführung, Laborausstattung) und ökonomischen Aspekten sollte die Wertigkeit der einzelnen In-vitro-Tests bezogen auf das jeweils verdächtige Arzneimittel im Vergleich mit anderen diagnostischen Möglichkeiten (sIgE-Bestimmung, Hauttest, Provokationstest) beurteilt werden.

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

## Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: 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), Wirtschaft

### **Effektorfunktionen von eosinophilen und basophilen Granulozyten und anti-Fc epsilon R1alpha Autoantikörpern beim bullösen Pemphigoid**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 8: RA 1026/2-1, AOBJ: 605622

### **Untersuchungen zu neuroimmunem Mechanismen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen**

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

### **Analyse potenziell therapeutisch oder prognostisch relevanter Zielstrukturen bei Plattenepithelkarzinomen der Haut**

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr. med.), Schacht-Stahlbock, Vivien (PD. Dr. med.), Gutzmer, Ralf (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.)

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

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

### **Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria**

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

### **Funktioneller Einfluss von Xolair auf basophile Granulozyten**

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

### **Hauterkrankungen bei Patienten nach Organtransplantation**

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

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

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

**Effekte von mTOR Inhibitoren auf humane Keratinozyten und Plattenepithelkarzinome in vitro**

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

**Evaluation von Verfahren und Gewebetypen bei der BRAF-Mutationsanalyse von Melanomen**

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr. med.), Schacht-Stahlbock, Vivien (PD. Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Verbesserung der In-vitro-Diagnostik von Hymenoptereingiftallergien**

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

**Rolle von Podoplanin in der Wundkontraktion der Haut**

■ Projektleitung: Schacht, Vivien (PD Dr. med.); Förderung: Doktor Robert Pfleger-Stiftung, Bamberg

**Originalpublikationen**

Al Ghazal P, Gutzmer R, Satzger I, Starz H, Bader C, Thoms KM, Mitteldorf C, Schon MP, Kapp A, Bertsch HP, Kretschmer L. Lower prevalence of lymphatic metastasis and poorer survival of the sentinel node-negative patients limit the prognostic value of sentinel node biopsy for head or neck melanomas. *Melanoma Res* 2014;24(2):158-164

Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strolin A, Hoff NP, Goerge T, Roth H, Rabe E, Karrer S, Renner R, Maschke J, Horn T, Hepp J, Eming S, Wollina U, Zutt M, Sick I, Splieth B, Dill D, Klode J, Dissemmond J. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:136-1172-8-136

Degen A, Weichenthal M, Ugurel S, Trefzer U, Kilian K, Garbe C, Egberts F, Poppe LM, Hauschild A, Gutzmer R. Cutaneous side effects of combined therapy with sorafenib and pegylated interferon alpha-2b in metastatic melanoma (phase II DeCOG trial). *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(9):846-853

Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodriguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013;45(7):808-812

Ganzenmueller T, Hage E, Yakushko Y, Kluba J, Woltemate S, Schacht V, Schulz TF, Gutzmer R. No human virus sequences detected by next generation sequencing in benign verrucous skin tumors occurring in BRAF inhibitor treated patients. *Exp Dermatol* 2013;22(11):725-729

Glatzer F, Gschwandtner M, Ehling S, Rossbach K, Janik K, Klos A, Baumer W, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R. Histamine

induces proliferation in keratinocytes from patients with atopic dermatitis through the histamine 4 receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1358-1367

Gschwandtner M, Koether B, Werfel T, Stark H, Gutzmer R. Profiling of histamine H4 receptor agonists in native human monocytes. *Br J Pharmacol* 2013;170(1):136-143

Hradetzky S, Balaji H, Roesner LM, Heratizadeh A, Mittermann I, Valenta R, Werfel T. The human skin-associated autoantigen alpha-NAC activates monocytes and dendritic cells via TLR-2 and primes an IL-12-dependent Th1 response. *J Invest Dermatol* 2013;133(9):2289-2292

Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 activates signal transducer and activator of transcription (STAT)-1, STAT-5 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and down-regulates IL-12p40 production in activated human macrophages. *Allergy* 2013;68(6):739-747

Koch T, Radner H, Gutzmer R, Stolle SR, Lenarz T. Seltener Tumor der Nasenhöhle versteckt in einer ausgeprägten Polyposis nasi. *Laryngorhinootologie* 2014;93(1):38-40

Koop A, Satzger I, Alter M, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Inter-mittent BRaf inhibitor therapy is a feasible option -report of a patient with metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170(1):220-222

Peng WM, Maintz L, Allam JP, Raap U, Gütgemann I, Kirfel J, Wardelmann E, Perner S, Zhao W, Fimmers R, Walgenbach K, Oldenburg J, Schwartz LB, Novak N. Increased circulating levels of neurotrophins and elevated expression of their high-affinity receptors on skin and gut mast cells in mastocytosis. *Blood* 2013;122(10):1779-1788

Rabenhorst A, Christopeit B, Leja S, Gerbaulet A, Kleiner S, Förster A, Raap U, Wickenhauser C, Hartmann K. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1234-1237.e7

Robert C, Dummer R, Gutzmer R, Lorigan P, Kim KB, Nyakas M, Arance A, Liszkay G, Schadendorf D, Cantarini M, Spencer S, Middleton MR. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *Lancet Oncol* 2013;14(8):733-740

Satzger I, Degen A, Asper H, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(13):e220-2

Seltmann J, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a regulatory loop between IFN-gamma and IL-33 in skin inflammation. *Exp Dermatol* 2013;22(2):102-107

Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, Bergmann T, Bockmeyer CL, Eigentler T, Fluck M, Garbe C, Gutzmer R, Grabbe S, Hauschild A, Hein R, Hunderfean G, Justich A, Keller U, Klein C, Mateus C, Mohr P, Paetzold S, Satzger I, Schadendorf D, Schlaeppli M, Schuler G, Schuler-Thurner B, Trefzer U, Ulrich J, Vaubel J, von Moos R, Weder P, Wilhelm T, Goppner D, Dummer R, Heinzerling LM. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013;8(1):e53745

### Übersichtsarbeiten

Alter M, Satzger I, Mattern A, Kapp A, Gutzmer R. Treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinomas with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2013;227(4):289-294

Bork K, Maurer M, Bas M, Hartmann K, Biedermann T, Kreuz W, Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Ott H, Wedi B. S1-Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergologie* 2013;36(4):140-152

Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J, European Task Force on Atopic Dermatitis / EADV Eczema Task Force. Difficult to control atopic dermatitis. *World Allergy Organ J* 2013;6(1):6-4551-6-6

de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Host A, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Agache I, Sheikh A, the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014;69(2):159-167

de Silva D, Panesar SS, Thusu S, Rader T, Werfel T, Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Sheikh A, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines group. The acute and long-term management of food allergy: protocol for a rapid systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):12-7022-3-12

Geier J, Werfel T, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Häberle M, Hillen U, John SM, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Zagrodnik F, Diepgen TL. Auswirkungen berufsbedingter Kontaktallergien

gegen Methylisothiazolinon (MI), Benzisothiazolinon (BIT) und/oder Octylisothiazolinon (OIT) bei der BK 5101. *Allergologie* 2013;36(7):305-312

Hillen U, Ulrich C, Gutzmer R, Becker JC. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO). Behandlung des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(7):699

Kähler KC, Egberts F, Gutzmer R. Palliative treatment of skin metastases in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(11):1041-5; quiz 1046

Kasraie S, Werfel T. Role of macrophages in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:942375

Kleiner S, Raap U. Serie Immunologie - Teil 8. Der basophile Granulozyt. *Allergo J* 2013;22(4):241

Kopfnagel V, Harder J, Werfel T. Expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and possible immunoregulatory functions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13(5):531-536

Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, Kakourou T, Katsarou A, Lambert J, Morren MA, Oranje A, Ruer M, Serdaroglu S, Torrelo A, Werfel T. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013;23(6):758-766

Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A, The EAACI Food Allergy & Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):62-75

Nwaru BI, Panesar SS, Hickstein L, Rader T, Werfel T, Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Sheikh A, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines group. The epidemiology of food allergy in Europe: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):13-7022-3-13

Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, Dill D, Dippel E, Eigentler T, Feyer P, Follmann M, Frerich B, Ganten MK, Gärtner J, Gutzmer R, Hassel J, Hauschild A, Hohenberger P, Hübner J, Kaatz M, Kleeberg UR, Kölbl O, Kortmann RD, Krause-Bergmann A, Kurschat P, Leiter U, Link H, Loquai C, Löser C, Mackensen A, Meier F, Mohr P, Möhrle M, Nashed D, Reske S, Rose C, Sander C, Satzger I, Schiller M, Schlemmer HP, Strittmatter G, Sunderkötter C, Swoboda L, Trefzer U, Voltz R, Vordermark D, Weichenthal M, Werner A, Wesselmann S, Weyergraf AJ, Wick W, Garbe C, Schadendorf D. Malignant melanoma S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma“. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11 Suppl 6:1-116, 1-126

Pite H, Wedi B, Borrego LM, Kapp A, Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol* 2013;93(5):500-508

Raap M, Raap U. Serie Immunologie - Teil 9. Der eosinophile Granulozyt. *Allergo J* 2013;22(4):242

Raap U, Ständer S. Juckreizerkrankungen der Haut. *Akt Dermatol* 2013;39(06):223-227

Soares-Weiser K, Panesar SS, Rader T, Takwoingi Y, Werfel T, Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Sheikh A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The diagnosis of food allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):18-7022-3-18

Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Halken S, Poulsen L, van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A, the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):76-86

Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Onkologie* 2013;36 Suppl 4:2-6

Wedi B, Linhart B, Kapp A. Möglichkeiten und Grenzen der zellulären in-vitro-Allergiediagnostik bei Arzneimittelüberempfindlichkeit mit klinischer Sofortreaktion. *Allergologie* 2013;36(2):51-56

Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urtikaria. und die Therapie versagt!. *Hautarzt* 2013;64(9):656-663

Wichmann K, Heratizadeh A, Werfel T. Möglichkeiten und Grenzen der allergologischen in-vitro-Diagnostik bei atopischer Dermatitis. *Allergologie* 2013;36(2):64-74

Wiczorek D, Langhorst J, Kapp A, Wedi B. Urtikaria. Manchmal doch IgE-vermittelt? *Hautarzt* 2013;64(9):644-649

Zuberbier T, Wedi B. Urtikaria. *Hautarzt* 2013;64(9):636-637

### Buchbeiträge, Monografien

Varga R, Wedi B, Brockow K, Wollenberg A, Przybilla B. Allergologische Kasuistiken - Fälle und Fallen. In: Ruzicka T, Wolff H, Thomas P, Prinz JC Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2012: Vorträge und DIA-KLINIK® der 23. Fortbildungswoche 2012. Fortbildungswoche für Praktische Dermatologie und Venerologie e.V; mit 104 Tabellen. Berlin u.a.: Springer, 2013. S. 344-350

Wedi B. Dermatologie. In: Adam O Ernährungsmedizin in der Praxis digital: Aktuelle Software zu Prophylaxe und Therapie ernährungsabhängiger Erkrankungen. Aktualis. Balingen: Spitta, 2013.

### Abstracts

2013 wurden 34 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Neuroimmune Interaktionsmechanismen bei allergischen Entzündungsreaktionen.

Satzger, Imke (PD Dr. med.): Effekte der Schildwächterlymphknoten-Entfernung auf Verlauf und Prognosen von Melanompatienten.

### Promotionen

Diestel, Carola (Dr. med.): Die Expression, Funktion und Signaltransduktion des Histamin 4 Rezeptors auf humanen dendritischen Zellen.

Finkeldey, Florence Isabelle (Dr. med.): Gesundheitsbezogene

Lebensqualität und psychosomatische Komorbidität bei Patienten mit berufsbedingten Hauterkrankungen der Hände: eine prospektive Studie.

Hradetzky, Susanne (Dr. rer. nat.): Monocyte and T cell responses to autoallergens relevant to atopic dermatitis.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): Expression und Funktion der Histaminrezeptoren, insbesondere des Histamin-H4-Rezeptors (H4R), auf Lymphozyten und plasmazytoiden dendritischen Zellen bei chronisch entzündlichen Hautkrankheiten.

Scharonow, Helena (Dr. med.): Einfluss der staphylogenen Exotoxine [alpha]-Toxin und Enterotoxin B (SEB) auf die Interleukin (IL)-22-Immunantwort in PBMCs und CD4+ T-Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris.

Seltmann, Jenny (PhD Dipl.hum.biol.): IL-33 and its putative role in inflammatory skin disease.

Waßmann, Anja (Dr. rer. nat.): Birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie bei Patienten mit atopischer Dermatitis: Einfluss kreuzreaktiver Nahrungsmittel auf den Hautzustand, Wertigkeit von In-vivo- und In-vitro-Diagnostika, ernährungstherapeutische Konsequenzen.

### Wissenschaftspreise

Glatzer, Franziska (Dr. rer. nat.): Nachwuchsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) für ihre Publikation "Histamine induces proliferation in keratinocytes from patients with atopic dermatitis through the histamine 4 receptor", 8. Deutscher Allergiekongress, Bochum.

Hradetzky, Susanne (Dr. rer. nat.): Clemens-von-Pirquet-Stipendium, Dissertation "Monocyte and T cell responses to autoallergens relevant to atopic dermatitis", 8. Deutscher Allergiekongress, Bochum.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): 3. Preis des Janssen Preis Dermatologie / Immunologie in der Kategorie Klinische Forschung für die Publikation "Human memory Th17 cells express a functional histamine H4 receptor", 47. Tagung der Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Dresden.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Noll, Christoph, von Jan, Ute, Vito-Albrecht, Urs (Dr. med.): Nachwuchspreis d-elina für das Projekt "mARble-mobile Augmented-Reality blended learning environment", Bundesverband Informationswirtschaft, Telekommunikation und neue Medien e.V., Mannheim.

Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.): Posterpreis für die Präsentation „Characterization of T cells specific to the human autoantigen Hom s 2 in atopic dermatitis on single cell level" der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), 40. Jahrestagung der ADF in Dessau.

Satzger, Imke (PD Dr. med.): Posterpreis für die Präsentation "BRAF V600-Mutationen sind stabil in Primärtumoren und korrespondierenden Metastasen nachweisbar", 23. Deutscher Hautkrebskongress (ADO Jahrestagung), Essen.

### Auszeichnung

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Auszeichnung für die beste freie Präsentation, 47. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Dresden.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Ombudsmann der MHH (seit 09-2013); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); DFG-Fachkollegiat; Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Deputy Editor J. Invest. Dermatol.; Section Editor Dermatology in Curr Opin Allergy Clin Immunol, Mitglied der Editorial Boards von DER HAUTARZT, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol.; Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) sowie der European Society of Dermatological Research (ESDR), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale, Promotionsgutachter Universität Tübingen und Charite Berlin, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Stellv. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO); Vorstandsmitglied des Onkologischen Arbeitskreises Hannover; Sprecher des Komitees „Nebenwirkungen von Tumorthérapien“ der ADO; Arbeitsgruppenleiter der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Promotionsgutachterin der Charite Berlin, Gutachter der Innovati-

ven Medizinischen Forschung (IMF) Universitätsklinikum Münster, Gutachter Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Gutachter Research Foundation Flanders Belgium (FWO). Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAA-CI); Board Member der Section Dermatology der EAACI; Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Schacht, Vivien (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Promotionsgutachterin Medizinische Fakultät der Universität Freiburg; Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Zeitschrift Lymphologie; Vorstandsmitglied der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen (GDL).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Mitglied des Editorial Board von Case Reports in Medicine; Associate Editor von DER HAUTARZT; Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Allergo J. Mitglied des Advisory Boards der Zeitschrift Allergologie; Mitglied des Web Editorial Board der World Allergy Organisation (WAO); Vertrauensdozent der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF); Sprecherin der Sektion Dermatologie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirates 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).

## 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/dermatologie.html

■ Keywords: Immundermatologie, Allergologie, Dermatitis, Psoriasis, Autoimmunität

### 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 derzeit Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) und zur Psoriasis 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

#### **Der Einfluss des Histamin-H1-Rezeptors sowie des Histamin-H4-Rezeptors auf die Differenzierung und Proliferation von epidermalen Keratinozyten bei chronisch-allergischen Hautkrankheiten**

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine sehr komplexe multifaktoriell bedingte entzündliche Hauterkrankung mit chronisch-rezidivierendem Verlauf. Genetische Disposition, Triggerfaktoren aus dem persönlichen Umfeld der Patienten, eine gestörte Hautbarrierefunktion sowie Imbalancen des Immunsystems und Juckreiz kennzeichnen die Pathogenese der Erkrankung. Histologisch imponiert in der AD-Haut ein T-Zell-dominantes Infiltrat. Neben den T-Zellen tragen sowohl die in der Haut residenten Antigen-präsentierenden Zellen als auch die in die entzündliche Haut eingewanderten Immunzelltypen wie inflammatorische dendritische epidermale Zellen, plasmazytoide und myeloide dendritische Zellen zur Etablierung eines pro-inflammatorischen Zytokin- und Chemokinmilieus bei.

Als ein weiteres Charakteristikum der AD konnten in der Haut von betroffenen Patienten vermehrt Mastzellen und erhöhte Histaminkonzentrationen detektiert werden. Histamin ist ein wichtiger physiologischer Mediator und spielt eine zentrale Rolle bei Allergien und Entzündungen. Das biogene Amin vermittelt seine biologischen Effekte über vier bisher bekannte Histaminrezeptor-Subtypen, die durch eine gleichartige Struktur gekennzeichnet sind. Die vier Rezeptorsubtypen sind jedoch auf den unterschiedlichen Immunzellen ungleich stark exprimiert und weisen Rezeptor-spezifische Funktionen auf. Im Rahmen unserer Forschungsarbeit interessierte uns insbesondere die Rolle des Histamin-H4-Rezeptors (H4R), dessen Expression auf den Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems, die bei allergischen Entzündungen in der Haut eine Rolle spielen, von uns nachgewiesen werden konnte. In diesen Arbeiten konnten wir zeigen, dass der H4R auf verschiedenen Subpopulationen von humanen Antigen-präsentierenden Zellen sowie auf T-Zellen die Immunantwort durch Lenkung des Migrationsverhaltens sowie durch die gezielte Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen moduliert.

Die von uns erhobenen Daten unterstreichen die Hypothese, dass Histamin via H4R ursächlich zu den immunolo-

gischen Fehlregulationen, die die Entstehung der AD begünstigen, beiträgt.

Neben der immunologischen Interpretation der Entstehung der AD gewinnt die Überlegung, dass der Barrieredefekt, der bei trockener empfindlicher Haut über den Juckreiz-Kratz-Zirkel zur Entzündungsreaktion führt, zunehmend an Bedeutung. Epitheliale Barrieredefekte, die durch Mutationen in den Strukturproteinen Filaggrin, Involucrin oder durch eine veränderte Synthese der Hautlipide entstehen, erleichtern die Penetration von Mikroorganismen oder Allergenen und fördern ebenfalls die Entstehung der AD.

In einer frühen Studie konnten wir zeigen, dass Histamin via Histamin-H1-Rezeptor (H1R) die Barrierefunktion der Epidermis moduliert. In Keratinozytenkulturen und Hautbiopsien beobachteten wir nach selektiver Stimulation, dass der H1R die Induktion von Matrix-Metallo-Proteinase-9 und damit assoziiert den Abbau von basalen Membrankomponenten reguliert.

### **Histamin moduliert die Differenzierung der epidermalen Keratinozyten via H1R**

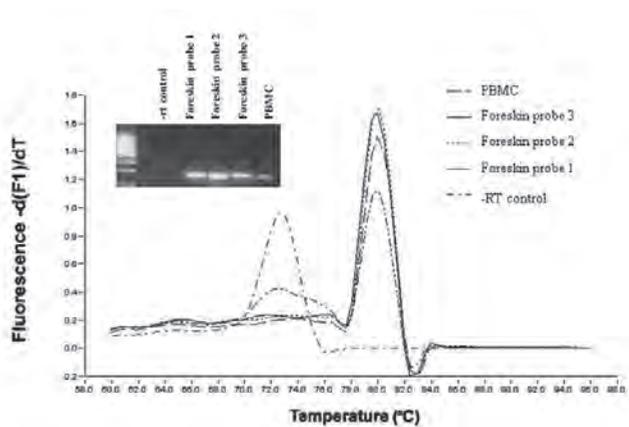
In Zusammenarbeit mit unseren Kooperationspartnern Dr. Maria Gschwandtner und Prof. Dr. med. Erwin Tschachler, Abteilung für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich, wurde die Wirkung von Histamin via H1R auf den Differenzierungsprozess und auf die Hautbarrierefunktion analysiert. Es konnte in dieser Arbeit demonstriert werden, dass die Behandlung von primären Keratinozytenkulturen und 3D-Hautmodellen mit Histamin und selektiven H1R-Agonisten zu einer Reduktion der epidermalen Differenzierungsproteine Keratin 1/10, Filaggrin und Loricrin führt. Ebenso wurde die verminderte Expression der Proteinfamilien der „Tight-Junctions“ sowie der Desmosomen in den 3D-Hautmodellen beschrieben, wodurch die Barrierefunktion der Epidermis geschwächt wird. Dies konnte durch die erhöhte Penetration eines Fluoreszenz-markierten Tracermoleküls von der Oberfläche bis in die basalen Zellschichten der Epidermis in den Histamin-behandelten 3D-Hautmodellen eindrucksvoll bewiesen werden.

### **Histamin moduliert die Proliferation der epidermalen Keratinozyten via H4R und begünstigt so den chronisch-allergischen Haut-Phänotyp**

Im chronischen Verlauf der AD entwickelt sich durch eine Verbreiterung des Stratum spinosum die sogenannte Akanthose, die durch Vergrößerung des Hautreliefs zum Erscheinungsbild der Lichenifikation führt. Die Verdickungen der Epidermis, die in den chronischen Läsionen evident sind, werden nur zum Teil einer durch TGF- $\alpha$  und GM-CSF induzierten Hyperproliferation zugeschrieben.

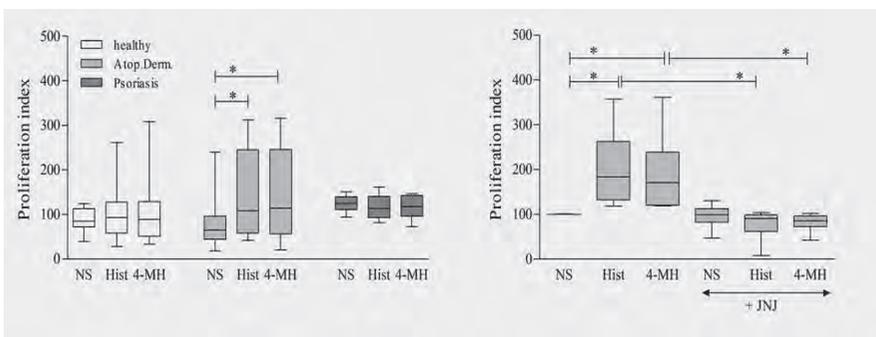
In einem weiteren Arbeitsschwerpunkt analysierten wir, inwieweit Histamin, insbesondere über den H4R, die morphologischen Veränderungen während der Chronifizierung der AD ebenso zu modulieren vermag.

In unseren Studien detektierten wir mit Hilfe der real-time PCR die Expression der mRNA des H1R und des H4R, aber nicht des H2R und des H3R auf normalen humanen Keratinozyten. Im weiteren Verlauf der Studie stimulierten wir die Keratinozytenkulturen mit Histamin oder dem selektiven H4R-Agonisten 4-Methylhistamin und verglichen die Proliferationsrate der Zellen unter Anwendung von zwei unterschiedlichen Proliferationsassays (MTT und Thymidininkorporation) mit den unstimulierten Zellen.



**Abb. 1:** Der Histamin-H4-Rezeptor ist auf normalen humanen Keratinozyten auf mRNA-Ebene exprimiert. Gezeigt sind die Schmelzkurve mit der spezifischen Schmelztemperatur von 79,50°C und ein Agarosegel mit der Bande von 130bp des H4R-Amplifikats.

Nach der Durchführung der Proliferationsassays zeigte sich, dass die Stimulation des H4R auf den normalen humanen Keratinozyten zu einer 1,5 bis 2-fach erhöhten Proliferationsrate führte. Die Rezeptorspezifität wurde durch Blockadeexperimente mit Antagonisten gegen den H1R, H2R und H4R überprüft. Der selektive H4R-Antagonist JNJ777120 erzielte im Gegensatz zu den anderen Rezeptorantagonisten eine wirkungsvolle Inhibition der durch 4-Methylhistamin induzierten Proliferation.



**Abb. 2:** Humane Keratinozyten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten mit Histamin (Hist) und 4-Methylhistamin (4-MH) stimuliert. Histamin- oder 4MH-Stimulation führt nach 48-stündiger Inkubation zu einer erhöhten Proliferationsrate. Dieser Effekt konnte erfolgreich durch Vorinkubation der Zellen mit dem selektiven H4R-Antagonisten JNJ777120 (JNJ) geblockt werden. NS=nicht stimuliert

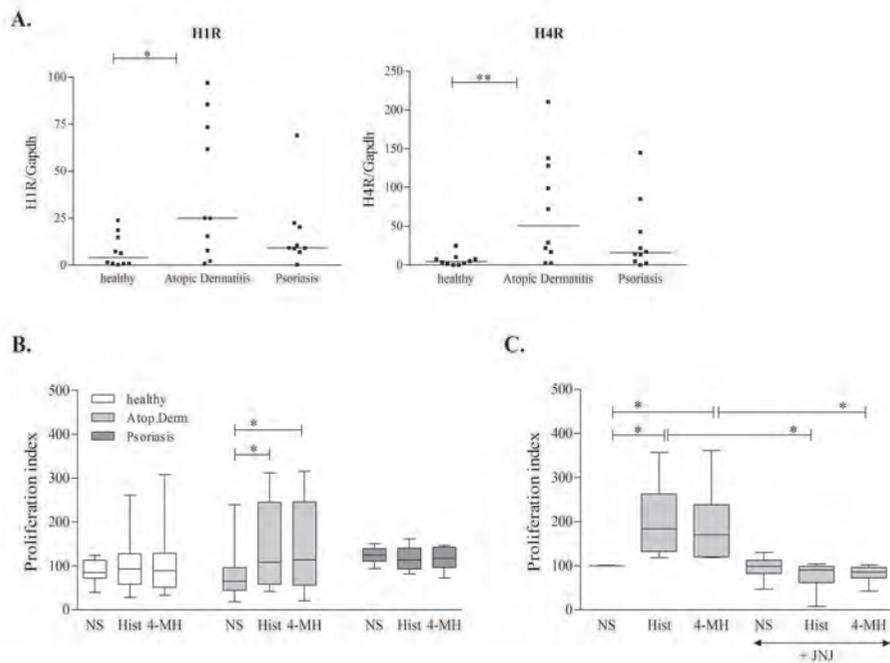
Die Bedeutung des H4R für die Proliferation der Keratinozyten bestätigten wir durch Experimente mit der Keratinozytenzelllinie HaCaT (spontane immortalisierte Keratinozytenzelllinie). Für diese Untersuchungen wurden HaCaT-Zellen mit einem Plasmid, welches den H4R exprimiert, stabil transfiziert. Im Vergleich zu den nicht-transfizierten oder mit einem Kontrollvektor transfizierten Zellen konnten wir in den H4R-transfizierten Zellen eine deutlich erhöhte Proliferation detektieren, die auch hier mit dem selektiven H4R-Antagonisten erfolgreich geblockt werden konnte.

Für die Regeneration der Haut und Wundheilung sind die Hautstammzellen verantwortlich. Neben den epidermalen Stammzellen, die für die Regeneration der Schichten der Epidermis sorgen, sichern die multipotenten Haarfollikel-

Stammzellen die konstante Selbsterneuerung der Haarfollikel und regenerieren die Talgdrüsen sowie die Epidermis.

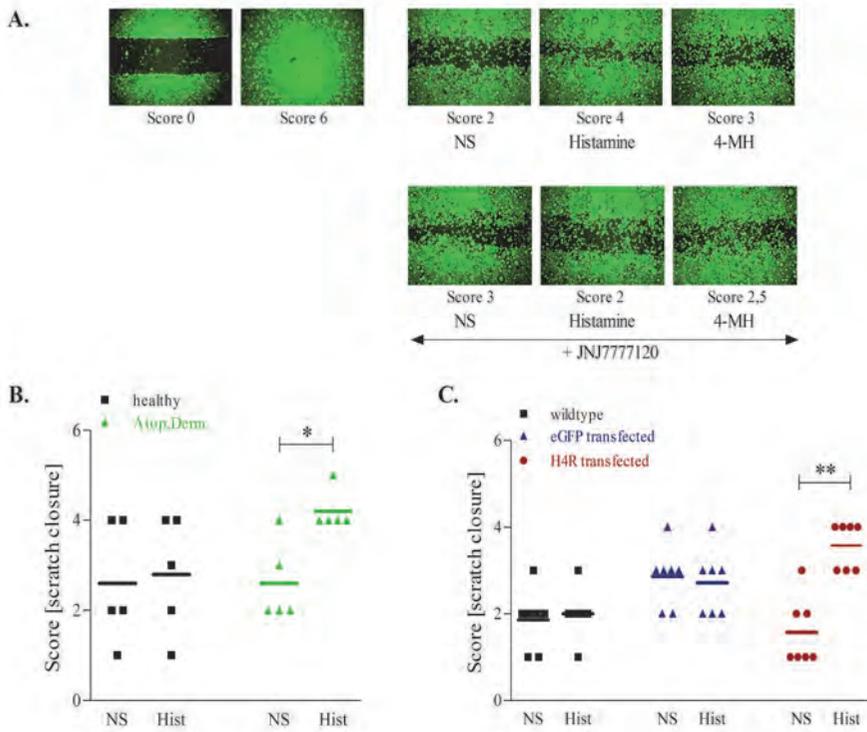
Die Methode, aus anagenen oder telogenen Haaren diese Haarfollikel-Stammzellen aus der äußeren epithelialen Wurzelscheide zu isolieren und somit von Patienten mit definierten Hautkrankheiten Keratinozytenkulturen anzulegen, konnte in unserem Labor erfolgreich etabliert werden. Unter Anwendung dieser Technik wurden Keratinozyten von Patienten mit AD sowie von Psoriasis-Patienten und Normalpersonen kultiviert.

Interessanterweise konnten wir eine erhöhte basale mRNA-Expression des H1R und des H4R auf den Keratinozyten der AD-Patienten im Vergleich zu den Keratinozyten der Psoriasis-Patienten oder der gesunden Kontrollen beobachten. Des Weiteren reagierten nur die Keratinozyten der AD-Patienten auf eine Stimulation des H4R mit einer gesteigerten Proliferation, die ebenfalls durch Vorinkubation mit H4R-Antagonisten geblockt wurde.



**Abb. 3:** Der Histamin-H1-Rezeptor und der Histamin-H4-Rezeptor sind auf Keratinozyten von AD-Patienten stärker exprimiert als auf den Zellen von Psoriasis-Patienten oder von gesunden Kontrollpersonen (A). Nur die Keratinozyten, die von AD-Patienten generiert wurden, reagieren auf eine H4R-Stimulation mit verstärkter Proliferation (B), die durch Vorinkubation mit dem H4R-Antagonisten JNJ777120 (JNJ) geblockt wurde (C). NS= nicht stimuliert, Hist=Histamin, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$ , Mann-Whitney-Test (A), Wilcoxon matched pairs -signed-rank Test (B)

In einem anderen Proliferationsmodell konnten wir die beobachtete verstärkte Teilung der humanen AD-Keratinozyten via H4R und der H4R-transfizierten HaCaT-Zellen bestätigen. Nach Anlegen einer Keratinozyten-Monolayer-Kultur aus diesen Zellen mit hohem H4R-Expressionslevel wurde zentral ein Kratzer/Scratch (Wunde) gesetzt. Die Zellen wurden mit einem Fluoreszenzfarbstoff gefärbt und das Schließen des Kratzers/Scratches im Abstand von 24 Stunden fotografisch dokumentiert. Die Histamin-stimulierten Zellen verursachten einen schnelleren Verschluss des Kratzers/Scratches als die unstimulierten Zellen, was Rückschlüsse auf eine Histamin-induzierte vorschnelle Wundheilung durch verstärkte Migration und Proliferation der Zellen erlaubt.



**Abb. 4:** Histamin induziert ein schnelles Schließen des Kratzers/Scratches in Keratinozyten-Monolayer-Kulturen mit hohem H4R-Expressionslevel (A und B) und in H4R-transfizierten HaCaT-Zellen (C). Dargestellt ist der Median, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$ , gepaarter T-Test

Wachstum und Entwicklung der Epidermis durch Proliferation und Differenzierung der basalen epidermalen Stammzellen sind zwei stark vernetzte Prozesse, die sich in einer ausgewogenen Balance bewegen müssen. Eingriffe in diese Homöostase können zu Hyperproliferation oder zu einer gestörten terminalen Differenzierung führen und kennzeichnen das Hautbild chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten.

Überraschenderweise konnten wir in unseren Studien aufdecken, dass Histamin die Ausbildung der normalen Epidermis über zwei unterschiedliche Rezeptoren deregulieren kann. An Keratinozyten von gesunden Kontrollpersonen konnte via H1R die defekte Differenzierung und Schwächung der Barrierefunktion der Epidermis im 3D-Hautmodell gezeigt werden. Der H4R trägt zur vermehrten Teilung in Keratinozyten, die von AD-Patienten isoliert wurden, bei und fördert die Hyperproliferation.

Da der H1R ebenso auf den Keratinozyten von AD-Patienten hoch exprimiert ist, untersuchen wir aktuell, inwieweit die terminale Differenzierung und Barrierefunktion in Keratinozyten oder 3D-Hautmodellen aus diesen Zellen via H1R oder H4R moduliert wird. Jedoch weisen schon die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeiten darauf hin, dass in Zukunft die Blockade des H4R in Kombination mit dem H1R eine wirkungsvolle therapeutische Option in der Behandlung chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten darstellen könnte.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kietzmann, Manfred (Prof. Dr. med. vet.); Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover;

Bäumer, Wolfgang (Prof. Dr. med. vet.), Dip. ECVPT Assoc. Professor of Pharmacology MBS Department NCSU College of Veterinary Medicine Raleigh, NC 27607 USA; 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, Österreich; Stark, Holger (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf; Förderung: Janssen R&D, San Diego, USA; DFG: Gu434/5-2, EU: COST BM0806.

## Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE1289/8-2, AOBJ: 605622

### **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

### **KMU-Innovativ-10: Innovativer Therapieansatz mittels kombinatorischer Immundmodulation zur Behandlung der atopischen Dermatitis und anderer Ekzemkrankheiten**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sterna Biologicals GmbH Co. KG, BMFZ Marburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 031A188

### **Entwicklung eines digitalen Dermatoskopiegerätes mit erweitertem Diagnoseumfang für das automatisierte Ganzkörper-Hautkrebs-Screening (HKS)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leibniz-Universität Hannover, Insitut für Informationsverarbeitung; Hochschule Hannover, Fakultät 1 - Elektro- und Informationstechnik; Georg-August-Universität, Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Göttingen; Hannoversches Zentrum für Optische Technologien; Lüllau Engineering GmbH, Lüneburg; Basys GmbH, Lüneburg; taberna pro medicum, Physik und Elektronik in der Medizintechnik GmbH, Lüneburg; Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117405FR1

### **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)

### **Untersuchung der spezifischen T-Zell-Antwort auf Hausstaubmilbenallergene bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis**

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Förderung: Förderung: HiLF, MHH

### **Untersuchungen des Effekts von Pollenexpositionen in einem Expositionsraum auf die Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis (Neurop-Studie)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer ITEM; Förderung: Fraunhofer ITEM

**In-vitro-Untersuchungen des Einflusses des IL-1 beta-Antagonisten Canakinumab auf die IL-22-Produktion von T-Zellen bei chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten nach Stimulation mit Staphylokokkenexotoxinen**

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

**Originalpublikationen siehe bei Klinik für Dermatologie, Allergologie u. Venerologie**

**Abstracts**

2013 wurden 10 Abstracts publiziert.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie