

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511/532-7654 • E-Mail: derma@mh-hannover.de • 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 Hauttumorzentrum Hannover (HTZH) im Jahr 2005 dokumentiert. Im Rahmen des HTZH werden sowohl klinische als auch grundlagenwissenschaftliche Studien bei Hauttumoren durchgeführt mit Focus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Mechanismen der Regulation von Entzündungsprozessen bei Hauterkrankungen - die Rolle von IL-31

Eines der neuen Zytokine, die eine Rolle in der Regulation von Pruritus spielen, ist IL-31. IL-31 ist ein Zytokin, das vorzugsweise von Th2-Zellen produziert wird. Es vermittelt seine Funktionen über einen Rezeptorkomplex bestehend aus dem IL-31-Rezeptor A (IL-31RA) und dem Oncostatin-M-Rezeptor (OSMR). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass intrakutane Injektionen von IL-31 zu einer massiven Entzündung mit einem T-Zell-dominanten Infiltrat und schwersten Kratzattacken bei Mäusen führt. Eine Therapie mit blockierenden Anti-IL31-Antikörpern hingegen inhibierte die Kratzattacken bei Mäusen. Es wurde daher postuliert, dass IL-31 eine wichtige Rolle in der Regulation des Pruritus spielt.

Bei entzündlichen Hauterkrankungen im Menschen ist IL-31 hochreguliert. So konnten bei dem allergischen Kontaktekzem, bei der atopischen Dermatitis und bei der Prurigo nodularis erhöhte Konzentrationen von mRNA in der entzündeten Haut nachgewiesen werden. Wir konnten zeigen, dass die Serumkonzentrationen von IL-31 bei Patienten mit atopischer Dermatitis erhöht sind (Raap et al, JACI 2008). Interessanterweise zeigte sich kein Unterschied in der Höhe der Expression von IL-31 bei den Subtypen der atopischen Dermatitis IL-31 war sowohl beim extrinsischen als auch beim intrinsischen Typ der atopischen Dermatitis erhöht. Ferner konnten wir hier eine Korrelation zur Krankheitsschwere bei der atopischen Dermatitis im Erwachsenenalter nachweisen. Auch bei Kindern mit atopischer Dermatitis sind die IL-31-Konzentrationen im Serum erhöht im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern (Abb. 1) (Raap et al, PAI 2012). Darüber hinaus korrelierten die erhöhten Serumkonzentrationen von IL-31 mit der Krankheitsschwere bei den Kindern mit atopischer Dermatitis. Ferner konnten wir bei Kindern mit atopischer Dermatitis erstmals den Zusammenhang zur erhöhten Expression von Th2-Zytokinen wie IL-4, IL-6 und IL-13 und einer positiven Korrelation zu dem erhöhten IL-31 darstellen. Interessanterweise korreliert IL-31 signifikant mit dem Prurituscore bei Kindern mit atopischer Dermatitis.

IL-31 scheint daher ein neuer Marker darzustellen, über den die Krankheitsaktivität bei Patienten mit atopischer Dermatitis erfasst werden kann.

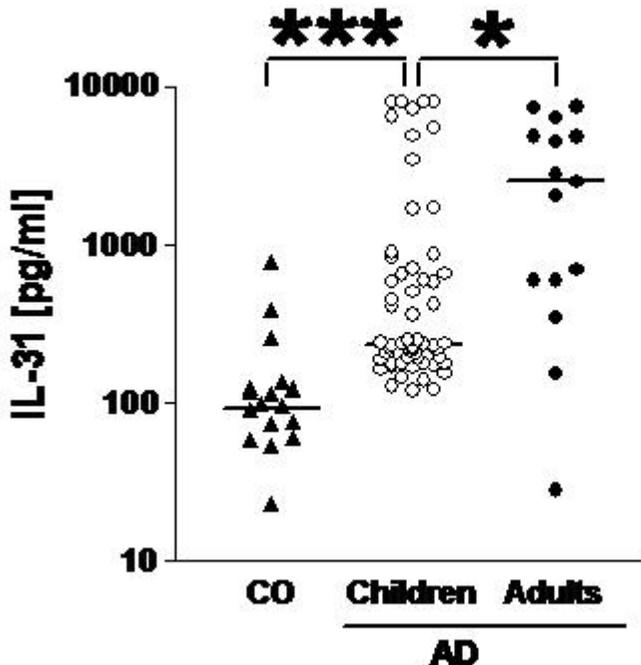


Abb. 1: Serumkonzentrationen von Kindern und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu Kontrollkindern (CO). Quelle: Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*; 2012. May;23(3):285-8

Auch andere entzündliche Hauterkrankungen wie beispielsweise die chronisch spontane Urtikaria sind durch erhöhte Serumkonzentrationen von IL-31 gekennzeichnet (Raap et al, *Exp Dermatol* 2010). Das Entzündungsinfiltrat der chronisch spontanen Urtikaria ist durch eine erhöhte Expression von IL-31 charakterisiert, wie wir zeigen konnten. Auch die Urtikaria gehört zu den mit Pruritus assoziierten Erkrankungen. Generell scheint IL-31 bei dem Juckreiz eine Rolle zu spielen, denn auch bei Lymphomen, bei denen die Patienten schwersten Juckreiz haben, wurden erhöhte Konzentrationen von IL-31 im Serum nachgewiesen. Wie kürzlich gezeigt werden konnte, wird IL-31 RA funktionell auf einer kleinen Subpopulation von IL-31 RA(+)/TRPV1(+)/TRPA(+) Neuronen exprimiert. Dies führte zu der Annahme, dass IL-31RA eine wichtige Rolle in der neuroimmunen Verbindung zwischen TH2-Zellen und sensorischen Nervenfasern für den T-Zell-vermittelten Juckreiz darstellt. In der Tat konnte diese Hypothese im Mausmodell belegt werden, da die Applikation von Anti-IL-31 RA zu einer Inhibition des Pruritus führte.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass die IL-31-Serumkonzentrationen auch bei Patienten mit Mastozytose erhöht sind (Hartmann K et al, *JACI* 2013). In dieser Arbeit konnten wir erstmals Mastzellen im Knochenmark und in der Haut als Quellen für IL-31 identifizieren (Abb. 2). Interessanterweise korrelierten die IL-31-Serumkonzentrationen hier mit der Krankheitsschwere und dem Progress der Erkrankung, so dass auch bei dieser - häufig mit schwerstem Pruritus assoziierten Erkrankung - mit IL-31 ein neuer Biomarker identifiziert werden konnte, der insbesondere zum Monitoring der Krankheitsprogression dieser Erkrankung angewendet werden kann.

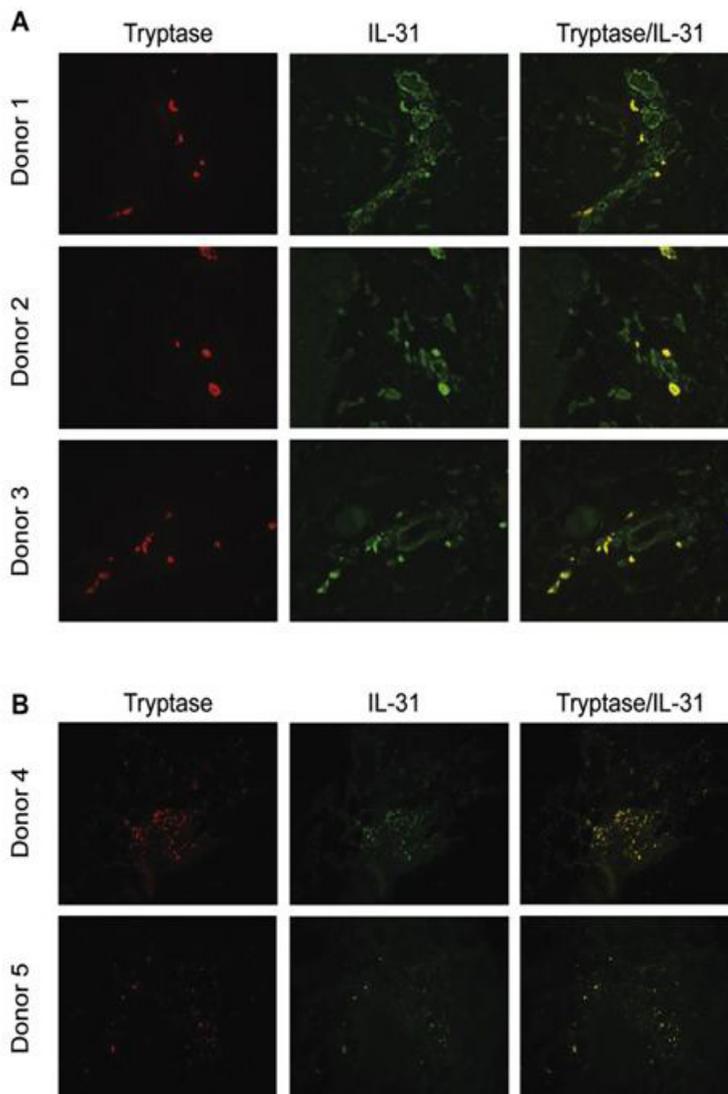


Abb. 2: IL-31-positive Mastzellen in der Haut (Abb. A) und im Knochenmark (Abb. B) bei Patienten mit Mastozytose. Quelle: Hartmann K, Wagner N, Rabenhorst A, Pflanz L, Leja S, Förster A, Gehring M, Kapp A, Raap U. Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients. *J Allergy Clin Immunol*; 2013.Jul;132(1):232-5

Bislang ist man davon ausgegangen, dass vornehmlich Th2-Lymphozyten für die Produktion von IL-31 verantwortlich sind. Eigene derzeit eingereichte Daten belegen, dass eosinophile Granulozyten an der Expression von IL-31 beteiligt sind. Im Vergleich zu anderen immunmodulatorischen Zellen wie CD4+ und CD8+ positiven T-Zellen oder dendritischen Zellen (reif und unreif) scheinen eosinophile Granulozyten die stärkste Expression von IL-31 zu haben. IL-31 aktiviert darüber hinaus die eosinophilen Granulozyten mit Inhibition der Apoptose und Induktion der Chemotaxis, wie wir *in vitro* zeigen konnten. Damit hat IL-31 nicht nur einen Einfluss auf die Regulation des Pruritus, sondern auch einen wichtigen funktionellen Einfluss auf die Regulation der Entzündungsantwort.

Derzeit laufen klinische Phase-II- Studien an Patienten mit atopischer Dermatitis mit dermalen oder intravenöser Applikation von Anti-IL-31-Antikörpern, um die In-vitro-Effekte bzw. Ergebnisse aus dem Mausmodell mit Inhibition des Pruritus in-vivo beim Menschen zu erfassen.

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

Weitere Forschungsprojekte

Siehe auch Projekte im Forschungsbericht der Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie.

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

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Gu434/6-1 und 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

Funktioneller Einfluss von Omalizumab auf basophile Granulozyten

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

Effekte von mTOR Inhibitoren auf humane Keratinozyten und Plattenepithelkarzinome in vitro

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD 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

Rolle von Podoplanin in der Wundkontraktion der Haut

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

Originalpublikationen

Alter M, Satzger I, Schrem H, Kaltenborn A, Kapp A, Gutzmer R. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(6):480-488

Böhm D, Stock Gissendanner S, Finkeldey F, John SM, Werfel T, Diepgen TL, Breuer K. Severe occupational hand eczema, job stress and cumulative sickness absence. *Occup Med (Lond)* 2014;64(7):509-515

Breuer K, Mattered U, Diepgen TL, Fartasch M, Gieler U, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szczepanski R, Wittenmeier M, Wahn U, Werfel T. Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(5):489-495

Eigentler TK, Schlaak M, Hassel JC, Loquai C, Stoffels I, Gutzmer R, Pätzold S, Mohr P, Keller U, Starz H, Ulrich J, Tsianakas A, Kähler K, Hauschild A, Janssen E, Schuler-Thurner B, Weide B, Garbe C. Effectiveness and tolerability of ipilimumab: experiences from 198 patients included in a named-patient program in various daily-practice settings and multiple institutions. *J Immunother* 2014;37(7):374-381

Glatzer F, Mommert S, Köther B, Gschwandtner M, Stark H, Werfel T, Gutzmer R. Histamine downregulates the Th1-associated chemokine IP-10 in monocytes and myeloid dendritic cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163(1):11-19

Hradetzky S, Roesner LM, Balaji H, Heratizadeh A, Mittermann I, Valenta R, Werfel T. Cytokine effects induced by the human autoallergen alpha-NAC. *J Invest Dermatol* 2014;134(6):1570-1578

- Mahapatra S, Albrecht M, Behrens B, Jirno A, Behrens G, Hartwig C, Neumann D, Raap U, Bähre H, Herrick C, Dittrich AM. Delineating the role of histamine-1- and -4-receptors in a mouse model of Th2-dependent antigen-specific skin inflammation. *PLoS One* 2014;9(2):e87296
- Mahler V, Diepgen T, Skudlik C, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Geier J, Haberle M, Hillen U, Krohn S, John SM, Weisshaar E, Werfel T, Zagrodnik F, Work Group "Assessment of allergens in occupational disease (BK) 5101" of the Study Group Occupational and Environmental Dermatology (ABD), German Contact Dermatitis Group (DKG) of the German Dermatological Society. Psoriasis predisposition and occupational triggering factors in the appraisal of occupational medical expertises. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(6):e1-4
- Niebuhr M, Baumert K, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu. *Allergy* 2014;69(8):1058-1067
- Niebuhr M, Mainardy J, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Staphylococcal exotoxins induce interleukin 22 in human th22 cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165(1):35-39
- Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res* 2014;24(5):454-461
- Schilling B, Sondermann W, Zhao F, Griewank KG, Livingstone E, Sucker A, Zelba H, Weide B, Trefzer U, Wilhelm T, Loquai C, Berking C, Hassel J, Kähler KC, Utikal J, Al Ghazal P, Gutzmer R, Goldinger SM, Zimmer L, Paschen A, Hillen U, Schadendorf D, DeCOG. Differential influence of vemurafenib and dabrafenib on patients' lymphocytes despite similar clinical efficacy in melanoma. *Ann Oncol* 2014;25(3):747-753
- Trefzer U, Gutzmer R, Wilhelm T, Schenck F, Kähler KC, Jacobi V, Witthohn K, Lentzen H, Mohr P. Treatment of unresectable stage IV metastatic melanoma with aviscumine after anti-neoplastic treatment failure: a phase II, multi-centre study. *J Immunother Cancer* 2014;2:27
- Ugurel S, Loquai C, Kähler K, Hassel J, Berking C, Zimmer L, Haubitz I, Satzger I, Müller-Brenne T, Mikhaime NC, Becker JC, Kilian KJ, Schadendorf D, Heinzerling L, Kaatz M, Utikal J, Göppner D, Pföhler C, Pflugfelder A, Mössner R, Gutzmer R, on behalf of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). A multicenter DeCOG study on predictors of vemurafenib therapy outcome in melanoma: pretreatment impacts survival. *Ann Oncol* 2015;26(3):573-582
- Van Allen EM, Wagle N, Sucker A, Treacy DJ, Johannessen CM, Goetz EM, Place CS, Taylor-Weiner A, Whittaker S, Kryukov GV, Hodis E, Rosenberg M, McKenna A, Cibulskis K, Farlow D, Zimmer L, Hillen U, Gutzmer R, Goldinger SM, Ugurel S, Gogas HJ, Egberts F, Berking C, Trefzer U, Loquai C, Weide B, Hassel JC, Gabriel SB, Carter SL, Getz G, Garraway LA, Schadendorf D, Dermatologic Cooperative Oncology Group of Germany (DeCOG). The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov* 2014;4(1):94-109
- Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, Zelba H, Martens A, Pawelec G, Giovannoni L, Ruffini PA, Elia G, Neri D, Gutzmer R, Becker JC, Garbe C. Intralesional treatment of stage III metastatic melanoma patients with L19-IL2 results in sustained clinical and systemic immunologic responses. *Cancer Immunol Res* 2014;2(7):668-678
- Werfel T, Holiangu F, Niemann KH, Schmerling O, Lüllau F, Zedler A, Sträter HD, Niebuhr M. Digital ultraviolet (UV) therapy - a novel therapeutical approach for the targeted treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015;172(3):746-753
- Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(29-30):509-20, i

Übersichtsarbeiten

Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(22):389-395

Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kränke B, Jung K, Przybilla B, Biedermann T, Werfel T, John SM, Elsner P, Diepgen T, Trautmann A, Merk HF, Fuchs T, Schnuch A. Guideline contact dermatitis. *Allergo J Int* 2014;23(4):126-138

de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH, Sheikh A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69(5):581-589

Geier J, Dickel H, Becker D, Fartasch M, Haberle M, Hillen U, John SM, Krohn S, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Werfel T, Diepgen TL. Auswirkung einer berufsbedingten Kontaktallergie gegen Phenoxyethanol bei der BK 5101. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2014;62(4):165-169

Gutzmer R, Hassel JC, Kähler KC, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, Zimmer L, der das Ado FK. Kutane Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorthherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren. *Hautarzt* 2014;65(7):582-589

Heratizadeh A. Therapeutic Patient Education. *Current Treatment Options in Allergy* 2014;1(4):358-364

Heratizadeh A, Waßmann A, Werfel T. Nahrungsmittelallergie und atopische Dermatitis. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162(10):869-876

Heratizadeh A, Werfel T, Rösner LM. Adaptive Immunantworten und damit verbundene Triggerfaktoren bei atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 2015;66(2):96-102

Hillen U, Ulrich M, Alter M, Becker JC, Gutzmer R, Leiter U, Lonsdorf A, Messerschmidt A, Ulrich C. Kutanes Plattenepithelkarzinom unter Berücksichtigung besonderer Patientengruppen. *Hautarzt* 2014;65(7):590-599

Mettang T, Vonend A, Raap U. Prurigo nodularis bei Dermatosen und systemischen Erkrankungen. *Hautarzt* 2014;65(8):697-703

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, Santos AF, Zolkipli ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AE, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halcken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Rueff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhimi S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69(8):1026-1045

Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halcken S, Hickstein L, Host A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008-1025

Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 2014;23(8):282-319

Raap U, Günther C. Pathogenese der Prurigo nodularis. *Hautarzt* 2014;65(8):691-696

Ständer S, Raap U. Therapeutic Interventions for Itch in AD. *Current Treatment Options in Allergy* 2014;1(4):374-383

Traidl-Hoffmann C, Treudler R, Pryzbylla B, Kapp A, Zuberbier T, Werfel T. Die Arbeitsgemeinschaft Allergologie in der DDG. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12 Suppl 4:46-48

Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urtikaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(11):997-1010

Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. Diagnostik und Stufentherapie der Neurodermitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(29-30):509-520

Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Unverträglichkeit der spezifischen Immuntherapie mit Hymenopteren: Mit Omalizumab die Hürde nehmen. *Hautarzt* 2014;65(9):791-795

Wittmann M, McGonagle D, Werfel T. Cytokines as therapeutic targets in skin inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25(4):443-451

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi

E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-887

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Nast A, Maurer M. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69(7):e1-29

Buchbeiträge, Monografien

Bäumer W, Glatzer F, Roßbach K, Ohtsu H, Seike M, Mommert S, Werfel T, Gutzmer R. Histamine in Atopic Disorders: Atopic Dermatitis and Pruritus. In: Stark H [Hrsg.]: Histamine H4 receptor: A Novel Drug Target in Immunoregulation and Inflammation. Berlin [u.a.]: De Gruyter Open, 2014. S. 173-188

Darsow U, Raap U, Ständer S. Atopic Dermatitis. In: Carstens E, Akiyama T [Hrsg.]: Itch: mechanisms and treatment. Boca Raton [u.a.]: CRC Press, 2014. S. 19-32 (Frontiers in neuroscience)

Elsner J, Werfel T, Kapp A, Cazan D. Eosinophile Granulozyten und allergische Spätphasenreaktion. In: Klimek L, Pfaar O, Rietschel E [Hrsg.]: Allergien bei Kindern und Jugendlichen Grundlagen und klinische Praxis; mit Handouts zum Download. Stuttgart: Schattauer, 2014. S. 63-61

Heratizadeh A. Contact Allergic Reaction on Eyes and Eyelid. In: Mackay IR, Rose NR, Ledford DK, Lockey RF [Hrsg.]: Encyclopedia of Medical Immunology: Allergic Diseases. New York, NY: Springer, 2014.

Luger TA, Werfel T, Dirschka T, Hengge UR. Spektrum Calcineurin-inhibitoren: Pimecrolimus in der dermatologischen Praxis. Stuttgart: Thieme, 2014.

Werfel T. Allergic Contact Dermatitis. In: European Academy of Allergy and Clinical Immunology [Hrsg.]: Global Atlas Of Allergy. Zürich: EAACI Headquarters, 2014. S. 215-216

Herausgeberschaften

Reese I, Schäfer C, Werfel T, Worm M [Hrsg.]: Diätetik in der Allergologie: Diätvorschlüsse, Positionspapiere und Leitlinien zu Nahrungsmittelallergien und anderen Nahrungsmittelunverträglichkeiten. 4., überarb. und erw. Aufl. München [u.a.]: Dustri-Verl, 2013. VI, 226 S.

Abstracts

2014 wurden 15 Abstracts publiziert.

Promotionen

Göldner, Franziska Magdalena (Dr. med.): Seelische und körperliche Einflussfaktoren auf das Stresserleben („Burnout“) und die Lebensqualität bei Psoriasis- und Neurodermitis-Patientinnen und -Patienten eine prospektive Studie.

Raap, Mieke (Dr. med.): Untersuchungen zur funktionellen Rolle von Substanz P für eosinophile Granulozyten ein Modell neuroimmun-er Interaktionen in der Pathogenese atopischer Erkrankungen.

Weiß, Josefine (Dr. med.): Einfluss von staphylogenen Exotoxinen auf die Allergen-induzierte Epikutantest-Reaktion bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis.

Wissenschaftspreise

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Rudolf Schoen Preis: "Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients". Verliehen bei der Jahresversammlung der Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V. (GdF).

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Posterpreis: "IL-31 activates human basophils". Verliehen bei dem International Mast cell and basophil meeting (MCBM), München.

Hradetzky, Susanne (Dr. rer. nat.), Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.): Abstract-Preis der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) für die Präsentation „Circulating autoreactive CD8+ T cells show a terminally differentiated phenotype in patients with atopic dermatitis“; Kopenhagen, Dänemark.

Niebuhr, Margarete (PD. Dr. med.): Nachwuchsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) für die Arbeit „Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 Milieu“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale in der Dermatologie und Allergologie; Hauptschriftleiter der Zeitschrift DER HAUTARZT; Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Ombudsmann der MHH (seit 09-2013); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale; Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): DFG-Fachkollegiat; Promotionsgutachter der MHH und anderer Hochschulen; 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 Charité Berlin, Habilitationsgutachter Universitätsmedizin Göttingen, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Stellv. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO); Vorstandsmitglied des Onkologischen Arbeitskreises Hannover; Sprecher des Komitees „Nebenwirkungen von Tumortherapien“ der ADO; Arbeitsgruppenleiter der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“; Zielesprecher Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale; Promotionsgutachter der MHH und der Charite Berlin, Gutachter der Innovativen Medizinischen Forschung (IMF) am Universitätsklinikum Munster und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie der Research Foundation Flanders Belgium (FWO). Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (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; 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); Sprecher 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); Leitlinienbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiter Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Heratzadeh, Annice (Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale; Landesqualitätsbeauftragter Niedersachsen der AGNES e.V.

Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale.

Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für internationale Journale.

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

■ 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

Forschungsschwerpunkt: Autoimmunität bei atopischer Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronisch-rezidivierende Hauterkrankung, die meist im Kindesalter beginnt und 5-15% der Kinder betrifft. Die Prävalenz nimmt im Erwachsenenalter ab und erreicht dann etwa 2-5%. Typisch sind juckende Hautläsionen, die im akuten Zustand eher rötlich-nässend sind und im chronischen Zustand zunehmend trocken-lichenifiziert werden. Diese Läsionen sind charakterisiert durch Infiltrate mononukleärer Zellen, darunter vor allem T-Zellen. Weiterhin weisen etwa 80% der Patienten die sogenannte extrinsische Form der AD auf, die durch erhöhte Gesamt-IgE-Spiegel und erhöhtes IgE gegen aerogene oder Nahrungsmittelallergene charakterisiert ist. Eine Untergruppe der Patienten mit AD zeigt darüber hinaus IgE- und T-Zell-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen auf körpereigene Antigene, was als Autoallergie bezeichnet wird. In verschiedenen Studien wiesen 23-91% der untersuchten Patientenpopulationen solche Autoimmunphänomene auf.

Unklar ist bisher, wie es zu einer solchen Autosensibilisierung kommen kann. Jedoch gibt es bereits Hinweise, dass Autoallergene immunmodulatorische Eigenschaften besitzen, die eine Sensibilisierung erleichtern könnten (Mittermann et al., Br J Dermatol, 2008). Um dies genauer zu untersuchen, nutzten wir die zwei Autoallergene α -NAC und hTrx, die uns in rekombinanter Form von unseren Kooperationspartnern in Wien (Rudolf Valenta) und in Davos (Reto Cramer) zur Verfügung gestellt wurden. Mit diesen rekombinanten Proteinen charakterisierten wir bereits die spezifischen T-Zell-Antworten sensibilisierter Patienten mit AD auf diese Autoallergene (Heratizadeh et al. 2011 Br. J. Dermatol.; Balaji et al. 2011, J. Allergy Clin. Immunol.).

α -NAC (α -chain of the nascent polypeptide-associated complex, Hom s 2) gehört zur Gruppe der Autoallergene, für die keine Kreuzreaktivität zu exogenen Allergenen bekannt ist und die daher als Homo sapiens (Hom s)-Allergene in die IUIS-Nomenklatur aufgenommen wurden. Dagegen wurde für hTrx eine Kreuzreaktivität auf IgE- und T-Zell-Ebene zu dem Allergen Mala s 13 aus der hautbesiedelnden Hefe *Malassezia sympodialis* gezeigt. Während die IgE-Reaktivität

gegen Autoallergene das zentrale Phänomen der Autoallergie darstellt und daher am besten untersucht ist, sind Autoallergen-spezifische T-Zell-Antworten dagegen bisher nur für einige Autoallergene charakterisiert worden. Dabei zeichnet sich allerdings ab, dass Autoallergene möglicherweise ein anderes Immunprofil begünstigen als exogene Allergene: Während für letztere eine Th2-Antwort typisch ist, scheinen Autoallergene eine Th1-Antwort zu fördern. In dieser Arbeit sollten daher die intrinsischen immunmodulatorischen Effekte von Autoallergenen näher untersucht werden.

Eine mögliche Erklärung, warum Autoallergene die Toleranzmechanismen des Immunsystems außer Kraft setzen können, wäre die Aktivierung von Zellen des angeborenen Immunsystems. Dendritische Zellen fungieren im Körper als eine Art Grenzkontrolle. Erkennen sie bestimmte, konservierte Muster auf anderen Zellen oder Molekülen, können sie von ihrem auf Toleranz eingestellten Grundmodus auf Entzündung umschalten und können so pro-inflammatorische Antworten des adaptiven Immunsystems initiieren. Wir konnten bereits zeigen, dass α -NAC (Hom s 2) ein starker Aktivator für Monozyten ist und IL-12-abhängig eine Th1-Antwort induziert (Hradetzky et al, 2013, J. Invest. Dermatol.). α -NAC bindet an Monozyten und stimuliert die Transkription und Sekretion von IL-6 und IL-12 p40 aus diesen Zellen. Da bekannt ist, dass einige Hitzeschock-Proteine und Chaperone als endogene Toll-like receptor(TLR)-Liganden fungieren, untersuchten wir diese Möglichkeit für α -NAC, das auch intrazellulär vorkommt und Chaperon-Funktion hat. Tatsächlich konnte durch Vorbehandlung von Monozyten mit blockierenden anti-TLR-2-Antikörpern die Freisetzung von IL-6 und IL-12 p40 auf die anschließende Stimulation mit α -NAC reduziert werden. Für das zweite untersuchte Autoallergen, hTrx, konnten wir keine Abhängigkeit von TLRs beobachten, jedoch ebenfalls eine starke Induktion von Zytokinen des angeborenen Immunsystems wie IL-6, IL-12 p40 und IL-23. Sowohl α -NAC als auch hTrx führten zur mRNA-Aufregulation des Inflammasom-Sensormoleküls NLRP3 (NOD-like receptory family, pyrin domain containing 3) sowie von IL-1 β und IL-18, d.h. von Zytokinen, die durch die Inflammasom-assoziierte Caspase-1 von der Pro-Form zur aktiven Form gespalten werden (Abb.1).

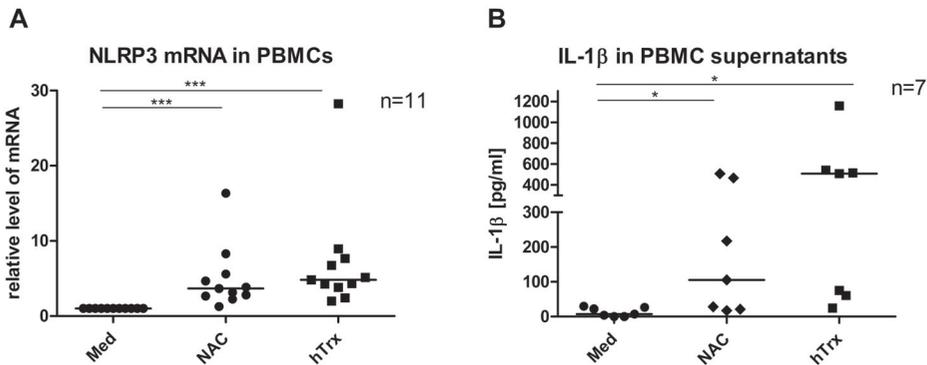


Abb. 1: α -NAC und hTrx aktivieren das NLRP3-Inflammasom A) PBMCs wurden mit α -NAC oder hTrx für 4 h stimuliert. Anschließend wurde die mRNA isoliert, cDNA synthetisiert und mittels RT-qPCR analysiert. NLRP3 mRNA-Level wurden auf entsprechenden GAPDH-Level normalisiert. * $p < 0.001$ B) PBMCs wurden mit α -NAC oder hTrx für 24 h stimuliert. Anschließend wurden Überstände abgenommen und im ELISA analysiert. * $p < 0.05$

Die Bedeutung der Monozyten für die Gesamtantwort auf α -NAC-Stimulation wird auch dadurch verdeutlicht, dass isolierte T-Zellen - im Vergleich zur PBMC-Fraktion, die auch Monozyten enthält - deutlich weniger IFN- γ sezernieren. Wurden isolierte CD4+ T-Zellen jedoch in Überständen dendritischer Zellen kultiviert, die mit α -NAC stimuliert worden waren, konnte eine Th1-, aber keine Th2-Antwort gemessen werden. Die Abhängigkeit der T-Zell-Antwort auf α -NAC von Monozyten konnte im Weiteren auch für die Zytokine IL-17 und IL-22 gezeigt werden (Hradetzky et al. 2014, J. Invest. Dermatol.). Die Freisetzung von T-Zell-Zytokinen war generell stärker, wenn zusätzlich zum α -NAC noch der T-Zell-Proliferationsfaktor IL-2 zugegeben wurde. Dies war auch die Bedingung, unter der die stärkste Phospho-

rylierung des Transkriptionsfaktors signal transducer and activator of transcription (STAT)3 beobachtet wurde. STAT3 ist essentiell für die Th17-Differenzierung, da es die Transkription des Th17-Schlüssel-Transkriptionsfaktors ROR- γ t reguliert und direkt an den IL-17-Promotor bindet. Wurde die STAT3-Phosphorylierung durch Behandlung der Zellen mit einem spezifischen Inhibitor verhindert, wurde auch die Freisetzung von T-Zell-Zytokinen durch α -NAC-stimulierte Zellen deutlich verringert.

Wurden die bisher genannten Zytokine sowohl in Immunzellen von Patienten mit AD als auch gesunden Kontrollen effizient induziert, gab es zwischen diesen Gruppen deutliche Unterschiede in der Freisetzung des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10. Auf Stimulation mit α -NAC waren in PBMC-Überständen α -NAC-sensibilisierter Patienten mit AD deutlich niedrigere Mengen an IL-10 zu messen als in PBMC-Überständen nicht-sensibilisierter Patienten oder gesunder Kontrollen (Abb. 2).

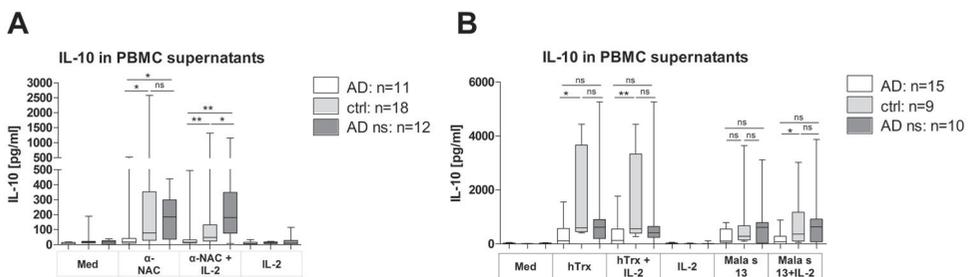


Abb. 2: PBMCs sensibilisierter Patienten mit AD setzen nach Stimulation mit Autoallergen weniger IL-10 frei A) PBMCs von α -NAC-sensibilisierten Patienten mit AD (AD), gesunden Kontrollspendern (ctrl) und nicht-sensibilisierten Patienten (AD ns) wurden mit α -NAC mit oder ohne IL-2 für 3 Tage stimuliert. Anschließend wurde die Konzentration von IL-10 in den Kulturüberständen per ELISA gemessen (Abbildung nach: Hradetzky S, Rösner L, Balaji H, Heratizadeh A, Mittermann I, Valenta R, Werfel T: Cytokine effects induced by the human autoallergen α -NAC. *J Invest Dermatol.* 2014 Jan; 134(6):1570-8. B) PBMCs von Malassezia-sensibilisierten Patienten mit AD (AD), gesunden Kontrollspendern (ctrl) und nicht-sensibilisierten Patienten (AD ns) wurden mit hTrx oder Mala s 13 mit oder ohne IL-2 für 3 Tage stimuliert. Anschließend wurde die Konzentration von IL-10 in den Kulturüberständen per ELISA gemessen. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Abbildung nach: Hradetzky S, Roesner LM, Heratizadeh A, Cramer R, Garbani M, Scheynius A, Werfel T: Differential cytokine induction by the human skin-associated autoallergen thioredoxin in sensitized patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec 6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.038.)

Analog war dies auch bei Stimulation mit hTrx in PBMC-Überständen von Patienten zu beobachten, die auf hTrx sensibilisiert waren (Hradetzky et al. 2014, *J. Allergy Clin. Immunol.*). Diese eingeschränkte Fähigkeit zur IL-10-Induktion könnte ein Anzeichen des Toleranzverlusts in diesen Patienten sein. Wir untersuchten daraufhin, welche Zellen das IL-10 freisetzen und stellten fest, dass nicht CD4+ T-Zellen, sondern Monozyten die Hauptproduzenten dieses Zytokins waren. Da bekannt ist, dass Monozyten von atopischen Personen vermehrt Rezeptoren für IgE auf ihrer Oberfläche aufweisen können, und der von uns gemessene Effekt auf IL-10 vom Vorhandensein spezifischen IgEs abhängig war, untersuchten wir diesen Zusammenhang in weiteren Experimenten. Durch ein sogenanntes IgE-Stripping mit Lactatpuffer konnten wir die Menge an IgE-Molekülen auf der Oberfläche von Monozyten deutlich reduzieren. Eine anschließende Stimulation mit hTrx führte zu einer erhöhten Freisetzung von IL-10 im Vergleich zu Zellen ohne Lactatpuffer-Vorbehandlung, bei α -NAC war eine ähnliche Tendenz zu beobachten.

Während die durch α -NAC induzierten pro-inflammatorischen Zytokine IL-17, IL-22 und IFN- γ zur Apoptose oder verminderten Differenzierung von Keratinozyten führen und somit die Entzündungsreaktion der Haut verstärken oder deren Barrierefunktion schwächen können, kann die antigenspezifisch reduzierte IL-10-Freisetzung das Gleichgewicht der Immunantwort in sensibilisierten Patienten weiter in Richtung Pro-Inflammation verschieben. Interessanterweise wurde vor kurzem für exogene Allergene gezeigt, dass ein Bruch der antigenspezifischen Toleranz durch TLR-Stimulation und pro-inflammatorische Zytokine begünstigt wird. Da α -NAC Zellen des angeborenen Immunsystems über TLR-2 aktiviert und pro-inflammatorische Zytokine induziert, wäre dies eine mögliche Erklärung für die Autosensibilisierung auf dieses Molekül. Ähnliche Mechanismen wurden auch für andere Autoantigene beschrieben, die als danger-associated molecular pattern (DAMP) agieren oder als sogenannte pathogen-associated molecular pattern (PAMP)-sensitizing molecules die Zellreaktivität auf mikrobielle pattern-recognition receptor (PRR)-Liganden steigern.

Die Aktivierung von Zellen über PRRs könnte erklären, warum auch in Immunzellen von nicht-sensibilisierten Spendern pro-inflammatorische Zytokine durch die Autoallergene α -NAC und hTrx induziert werden. Durch die starke Entzündungsreaktion könnten Toleranzmechanismen aufgehoben werden und im Zusammenspiel mit einer erhöhten Freisetzung von Autoallergenen aus gestressten oder nekrotischen Zellen in läsionaler Haut könnte eine Autosensibilisierung in Gang gesetzt werden. Durch die ausgelösten pro-inflammatorischen Immunantworten kann die Autoallergie eine vorhandene Entzündungsreaktion verstärken und somit zu einem Kreislauf aus Inflammation, Freisetzung und Immunreaktion auf die Autoallergene, und wiederum verstärkter Inflammation und Exazerbation der AD führen.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Beteiligte Wissenschaftler der MHH: Hradetzky, Susanne (Dr. rer. nat.), Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Valenta, Rudolf (Prof. Dr.), Medizinische Universität, Wien, Österreich; Cramer, Reto (Prof. Dr.), Universität Zürich, Davos, Schweiz; Scheynius, Annika (Prof. Dr.), Karolinska Institut, Stockholm, Schweden; Kwok, William W. (Dr.), Benaroya Research Institute, Seattle, USA.; Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE1289/8-2, AOB: 605622

Weitere Forschungsprojekte

Weitere Projekte siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

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 Immunmodulation zur Behandlung der atopischen Dermatitis und anderer Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Sterna Biologicals GmbH Co. KG, BMFZ Marburg

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

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leibniz-Universität Hannover, Institut 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)

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

Hier verweisen wir auf den Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Wissenschaftspreise

Hier verweisen wir auf den Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hier verweisen wir auf den Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie