

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, Hauttumore, Histamin

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. 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Der Histamin-H4-Rezeptor reguliert Chemotaxis und Aktivierung von humanen basophilen Granulozyten

Die basophilen Granulozyten, repräsentieren mit (0,1-1%) die kleinste Gruppe der peripheren Bluteukozyten. Charakteristisch für basophile Granulozyten sind die gelpappte Form des Zellkerns sowie ihre zahlreichen Granula, die mit positiv geladenen basischen Farbstoffen sichtbar gemacht werden können. Dies trug entscheidend zur Erstbeschreibung und Benennung der basophilen Granulozyten durch Paul Ehrlich im Jahr 1879 bei. Auf ihrer Oberfläche exprimieren die basophilen Granulozyten den hochaffinen IgE-Rezeptor (Fc ϵ RI), dessen Kreuzvernetzung durch an IgE gebundene Allergene die Degranulation der Zellen und somit die Exozytose der zytoplasmatischen Granula auslöst. Die in großen Mengen freigesetzten Produkte teilen sich in die präformiert in Granula vorliegenden Mediatoren wie u.a. Histamin sowie in die de novo synthetisierten Lipidmediatoren wie Prostaglandine oder die Sulfidoleukotriene, die chemisch von der Arachidonsäure abgeleitet werden. Ebenso werden Chemokine und Zytokine nach Aktivierung der basophilen Granulozyten freigesetzt. Die Allergie-Diagnostik basiert auf zwei verschiedenen Basophilen-Aktivierungs Tests. Zum einen werden Aktivierungsmarker wie das granuläre Protein CD63 und das transmembranäre Ektoenzym CD203c im Verlauf der Degranulation auf der Oberfläche der basophilen Granulozyten exprimiert und können in der Durchflusszytometrie quantitativ analysiert werden. Zum anderen können die im Zuge der Degranulation gespeicherten oder de novo synthetisierten Mediatoren nach ihrer Freisetzung in Enzym-linked-Immuno-Sorbent Assays (ELISA) quantitativ bestimmt 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 Histamin-Rezeptor-Subtypen, die durch eine gleichartige Struktur gekennzeichnet sind. Die vier Rezeptor-Subtypen sind jedoch auf den unterschiedlichen

Immunzellen ungleich stark exprimiert und weisen Rezeptor-spezifische Funktionen auf. Hier fokussierten wir uns auf 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, nachgewiesen werden konnte. In unseren Arbeiten konnten wir zuvor 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.

Vor diesem Hintergrund interessierten uns die Höhe der Expression der bisher beschriebenen Histamin-Rezeptoren auf basophilen Granulozyten sowie der Einfluss von Histamin, insbesondere über den H4R auf den Prozess der Degranulation nach Allergenkontakt der Zellen.

Der Histamin-H4-Rezeptor ist auf basophilen Granulozyten stark exprimiert

Wir konnten zeigen, dass basophile Granulozyten, die aus Blut von gesunden Spendern isoliert wurden, den H1R, H2R, und H4R auf mRNA-Ebene exprimieren. Die mRNA-Expression des H3R konnte von uns nicht detektiert werden. Interessanterweise zeigten sich sehr unterschiedliche Expressionslevel der einzelnen Rezeptoren. Im Vergleich mit dem H1R und H2R zeigt der H4R die höchsten Expressionslevel auf basophile Granulozyten. Da zur Zeit keine zuverlässigen Antikörper zur Detektion der Histamin-Rezeptoren auf der Oberfläche der Zellen zur Verfügung stehen, können wir die Expression der Histamin-Rezeptoren auf Protein-Ebene nicht demonstrieren.

Die Stimulation des H4R induziert die Migration von basophile Granulozyten

Die hohe Expression des H4R lässt eine Funktion des Rezeptors auf den basophile Granulozyten vermuten. Die Rolle des H4R bei der Migration der basophilen Granulozyten wurde mit Hilfe der modifizierten Boyden Chamber Technik untersucht. Wir konnten zeigen, dass fMLP, Histamin und der H4R-Agonist ST-1006 die Migration der basophilen Granulozyten induzieren. Die Histamin-induzierte als auch die ST-1006-induzierte Migration der Zellen konnte durch eine Präinkubation mit dem H4R-spezifischen Antagonisten JNJ777120 überzeugend geblockt werden.

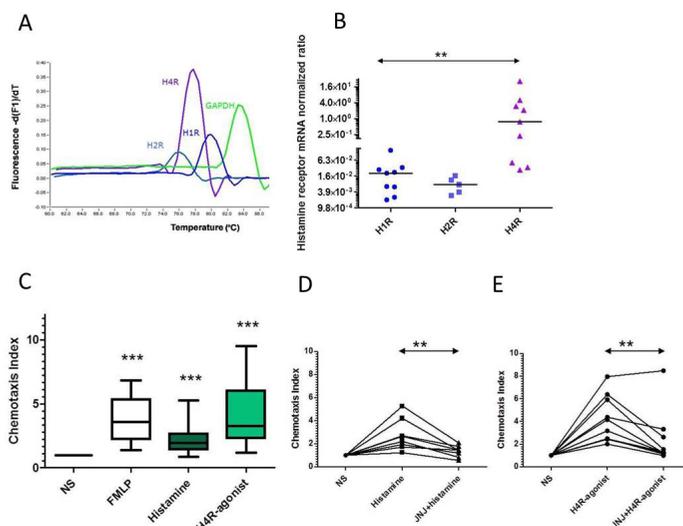


Abb. 1: Humane basophile Granulozyten exprimieren H1R, H2R und H4R mRNA. (A) Dargestellt sind die Schmelzkurven der spezifischen Amplifikate. (B) Die H4R mRNA ist im Vergleich mit mRNA-Expression des H1R oder des H2R signifikant stärker exprimiert (n=5-9 Experimente; ** p<0.01). (C) Histamin oder der H4R-Agonist ST-1006 induzieren die Migration der basophilen Granulozyten (n=13 Experimente; *** p < 0.001). fMLP ist als positive Kontrolle eingesetzt. (D) Sowohl die Histamin- als auch die (E) ST-1006-induzierte Migration konnte durch die Präinkubation der basophilen Granulozyten mit dem selektiven H4R-Antagonisten JNJ777120 überzeugend geblockt werden (n=10 Experimente; ** p < 0.01). NS=not stimulated, fMLP=Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine, JNJ=JNJ777120.

Die Stimulation mit Histamin und dem H4R-Agonist unterdrückt die FcεRI-medierte Aktivierung von basophilen Granulozyten

Der Basophilen-Aktivierungstest wurde mit Blut von gesunden Spendern durchgeführt, um den Einfluss von Histamin oder des H4R-Agonisten auf die FcεRI-medierte Aktivierung der basophilen Granulozyten zu ermitteln. Wir untersuchten die Expression der Aktivierungsmarker CD63 und CD203c in der Durchflusszytometrie und konnten zeigen, dass die Vorstimulation der Zellen mit Histamin oder dem H4R-Agonisten ST-1006 vor der FcεRI-Aktivierung die Expressionslevel von CD63 und CD203c im Vergleich zu der nur FcεRI-aktivierten Probe signifikant reduziert. Die Präinkubation mit dem spezifischen H4R-Antagonisten JNJ777120 konnte den Histamin- sowie den H4R-vermittelten Effekt blocken.

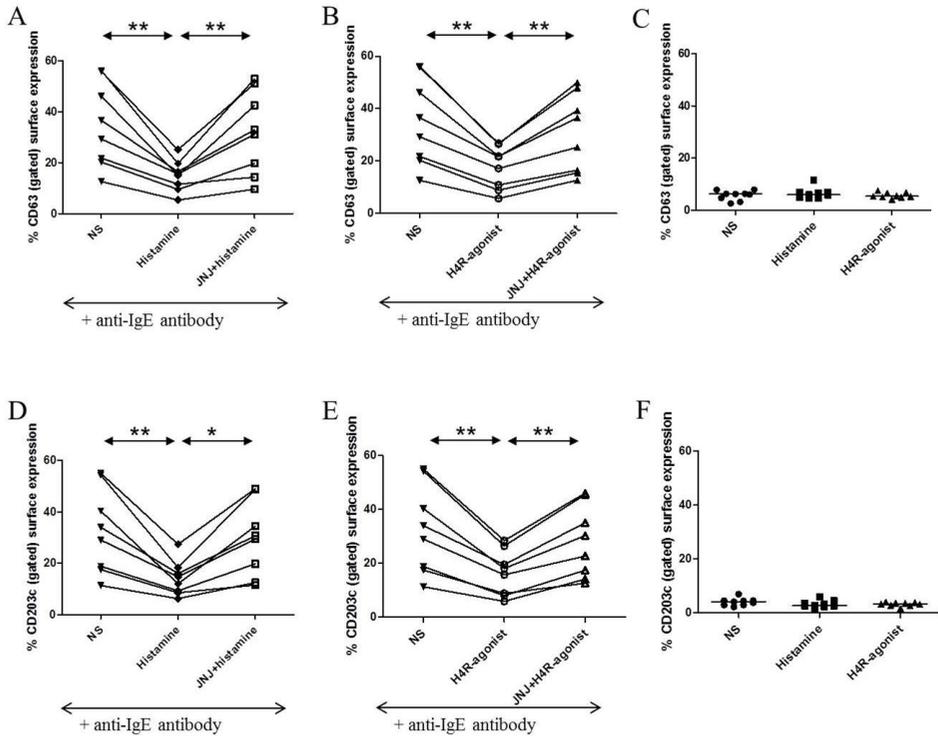


Abb. 2: Die Stimulation der basophilen Granulozyten mit (A, D) Histamin oder (B; E) dem H4R-Agonisten ST-1006 reduziert die Expressionslevel der Aktivierungsmarker (A, B) CD63 und (D, E) CD203c. Diese Effekte konnten durch eine Präinkubation mit dem spezifischen H4R-Antagonisten JNJ777120 überzeugend geblockt werden (n=8 Experimente; * p < 0.05; ** p < 0.01). Auf die basale Expression von (C) CD63 und (F) CD203c haben die Agonisten keinen Einfluss.

Die Freisetzung von Sulfidoleukotrienen nach Stimulation der Leukozyten von Patienten mit bekannter Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift mit den entsprechenden Allergenen konnte signifikant durch Histamin und den H4R-Agonisten ST-1006 unterdrückt werden

Allergische Reaktionen auf Stiche von Bienen oder Wespen manifestieren sich fast immer als gesteigerte örtliche Reaktionen oder als Allgemeinreaktionen mit den Symptomen der Soforttypallergie. Ausgelöst werden diese Reaktionen durch IgE-Antikörper, die gegen Giftinhaltsstoffe gerichtet sind. Uns interessierte die Wirkung von Histamin via H4R in einem Aktivierungsmodell unter pathophysiologischen Bedingungen. Eingeschlossen in diese Studie wurden Patienten, die eine Freisetzung von > 150 pg/ml Sulfidoleukotriene nach Aktivierung mit Bienen- oder Wespengift aufwiesen. Die Inkubation der IL-3-aktivierten Leukozyten mit den Hymenoptereingiften bei gleichzeitiger Präsenz von Histamin oder ST-1006 führte zu einer signifikant verminderten Allergen-induzierten Freisetzung von Sulfidoleukotrienen. In

weiteren Versuchen setzten wir den selektiven H1R-Agonisten 2-Pyridylethylamin sowie den selektiven H2R-Agonisten Amthamin ein und konnten zeigen, dass auch der H2R neben dem H4R einen Trend zur Inhibition der Freisetzung von Sulfidoleukotrienen bewirkt.

Dieser inhibierende Effekt zeigte eine klare Abhängigkeit von der Konzentration der eingesetzten Agonisten und war signifikant für die Konzentrationen 10 µM und 100 µM. Der H4R-Agonist war deutlich effektiver im Vergleich zu dem H2R-Agonisten.

Die Freisetzung der Sulfidoleukotriene konnte am stärksten inhibiert werden, wenn die Agonisten gleichzeitig mit den Hymenopteren giftigen zu den Zellen gegeben wurden.

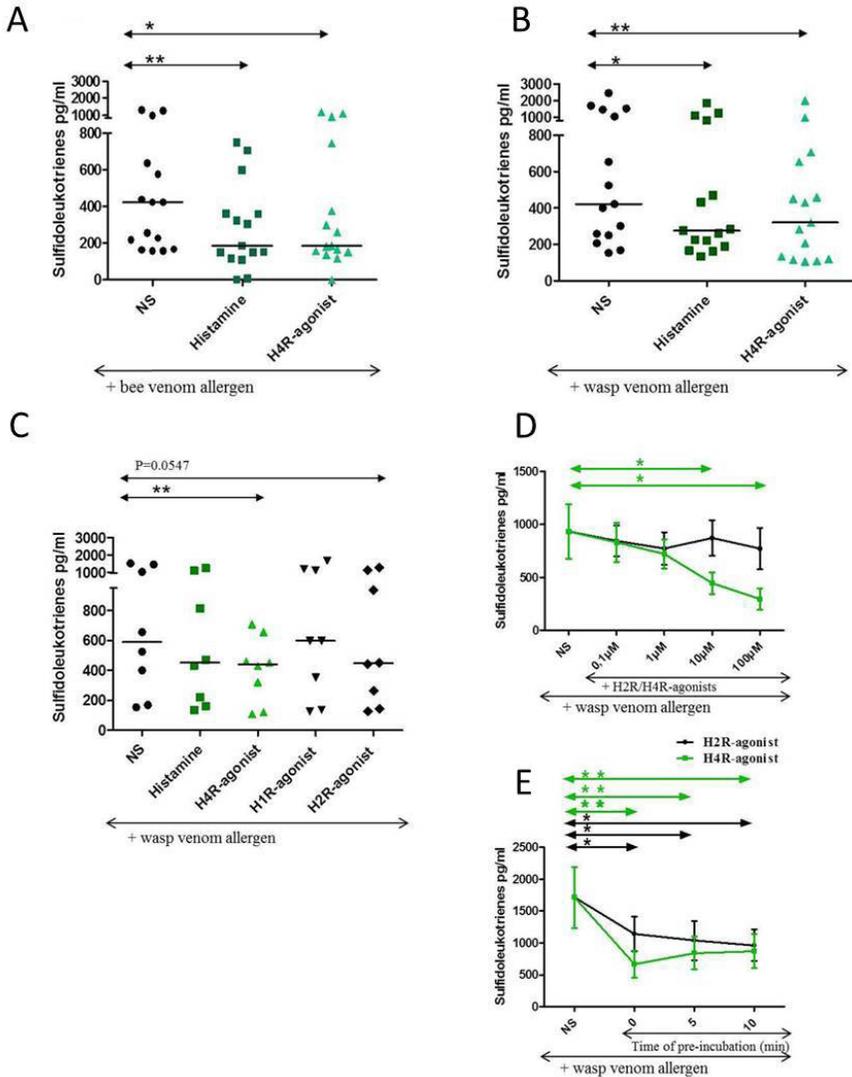


Abb. 3: Die durch (A) Bienen- oder (B) Wespengift induzierte Sulfidoleukotrienen-Freisetzung wird durch Histamin und den H4R-Agonisten inhibiert. (C) Der Effekt wird über den H2R und den H4R vermittelt und zeigt eine Abhängigkeit von der (D) Dosis und der (E) Zeitspanne der eingesetzten Agonisten. Die H4R-vermittelten Effekte sind effektiver im Vergleich zu den Effekten des H2R (n=7-15 Experimente; * p < 0.05; ** p < 0.01).

Die Ergebnisse unserer Studie demonstrieren, dass Histamin, insbesondere über den H4R, die Expression von charakteristischen Oberflächenmarker sowie die Freisetzung von de novo synthetisierten Mediatoren der basophilen Granulozyten nach Aktivierung herunterreguliert und so eine mögliche überschießende Reaktionen durch Initiierung eines negativen Feedback-Loops verhindert wird.

Da die IgE-abhängige Freisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren aus basophilen Granulozyten und Mastzellen Schlüsselereignisse in der allergischen Reaktion darstellen, geben unsere Ergebnisse Anlass für Diskussionen, inwieweit der H4R für zukünftige therapeutische Interventionen als Target eine Rolle spielen könnte.

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.), Schaper, Katrin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie u. Venerologie der MHH; 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; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr. rer. nat.), Zentrale Forschungseinrichtung Transcriptomics, Institut für Physiologische Chemie, MHH; Stark, Holger (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf; Förderung: Wirtschaft

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Die Beeinflussung der epidermalen Barrierefunktion und Immunreaktionen in der Haut durch Histamin

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Schaper, Katrin (Dr. rer. nat.), Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Gu434/6-1, Wirtschaft

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

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

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

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

Forschungsschwerpunkt: KMU-Innovativ-10: Innovativer Therapieansatz mittels kombinatorischer Immundmodulation zur Behandlung der atopischen Dermatitis und anderer Ekzemkrankheiten (Details siehe Forschungsschwerpunkt/Forschungsbericht der Abteilung Immundermatologie u. experimentelle Allergologie)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft (über BMBF/PTJ Förderkennz. 031A188, Sterna Biologicals GmbH)

Role of histamine H4 receptor in chronic allergic Dermatitis and pruritus

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease (IMMUNED)

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

Noadjuvant treatment with the combination of vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: a single armed phase II EADO trial - NEO-VC

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

Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group (EORTC protocol 1325-MG)

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

A randomized, double-blinded, regimen-controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas. (MIKIE Studie)

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

Tumorvakzinierung mit MAGE-A3 bei Patienten mit inoperablen Haut- und / oder Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms

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

PREDICT-Studie

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

BRIM 3-Studie

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

Patienten nach kompletter Entfernung von Fernmetastasen Metastasengewebe wird analysiert auf Tumorantigen PRAME

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

BREAK 3 Studie

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

Vismo EAP Studie

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

Randomisierte doppelblinde Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit zwei verschiedener Dosierungen von LDE225 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BOLT Studie)

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

Eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie mit Ipilimumab, verabreicht in Dosen von 3mg/kg versus 10 mg/kg bei Patienten mit vorbehandeltem oder unbehandeltem inoperablen, metastasiertem Melanom (Ipilimumab CA 184-169)

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

Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zum Vergleich der Kombination des BRAF-Hemmers Dabrafenib und des MEK-Hemmers Trametinib mit Dabrafenib und Placebo als First-Line-Therapie bei Patienten mit nicht resezierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Hautmelanom mit BRAF-V600E/K-Mutation. (MEK 115306 Combi D)

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

IMAGE (nicht-interventionelle Studie)

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

mTOR Projekt

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft / Projektförderung

Randomisierte, unverblindete Studie der Phase III zum Vergleich der Kombination des BRAF-Hemmers Dabrafenib und des MEK-Hemmers Trametinib mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Hautmelanom mit BRAF-V600E/K-Mutation (MEK116513 Combi V)

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

Randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, Dabrafenib (GSK 211836) in Kombination mit Trametinib (GSK 1120212) im Vergleich zu Placebo. Eine adjuvante Behandlung von positiven Hochrisiko-BRAF-V600 Mutation des Melanoms nach einer chirurgischen Resektion. (Combi AD BRF 115532)

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

An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS 936558 versus Investigators Choice in Advanced (unresectable or Metastatic) Melanoma Patients progressing post anti CTLA-4 therapy. (BMS-936558 CA209-037)

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

coBRIM Studie

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

Keynote 2

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

The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing the efficacy of MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable melanoma

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

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. (CheckMate 067: CHECKpoint pathway and nivoluMAB clinical Trial Evaluation 067) (CA209-067)

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

COLUMBUS Studie

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

MELANIE (nicht-interventionelle Studie)

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

GSK COMBI BRAIN

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

ADOREG Registerstudie

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

TVEC Monotherapie Studie

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

A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody, CheckMate 172: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 172 (CA 209-172)

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

A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease (IMMUNED)

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

Klin Struc Med Projektförderung

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: HBRS/MHH

NIELS Registerstudie

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

AD-MEC

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

Combi-R Studie

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

Funktioneller Einfluss von Omalizumab auf basophile Granulozyten

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

Chronic urticaria non-interventional study to collect real life clinical data on the impact of therapy, the diagnosis and management of chronic urticaria in patients refractory to at least one course of H1-antihistamine therapy (AWARE)

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

Aprepitant in histamine-refractory chronic Pruritus: a multicenter, randomized, Placebo-controlled, cross-over, phase II Trial (APREPRU)

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Luger, Thomas (Prof. Dr. Dr. h.c.), Klinik für Hautkrankheiten - Allgemeine Dermatologie u. Venerologie, Universitätsklinikum Münster; Förderung: Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Effects of the mTOR-inhibitor Sirolimus on human kreatinocytes and squamous cell carcinomas

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

A multicenter, randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase 2b dose-finding study of QGE031 as add-on therapy to investigate the efficacy and safety in patients with Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) (CQGE031C2201)

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

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

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

Nationales Register Atopische Dermatitis im Erwachsenenalter (TREATeczema)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Weidinger, Stefan (Prof. Dr. med.), Kiel; Schmitt, Jochen (Prof. Dr. med.), Dresden; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft

A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type Psoriasis (CAIN457A2211E1)

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

A multicenter Study with a randomized, double-blind, placebo-controlled induction dosing period followed by a randomized maintenance dosing period and a long-term extension period to evaluate the efficacy and safety of LY2439821 in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (11F-MC-RHAZ)

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

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of LY2439821 to Etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque Psoriasis (11F-MC-RHBA)

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

Bioanalytical Services (Analyses of Cells and Mediators in Skin Biopsies) related to the clinical Trial protocols ROF-Derm_203 & ROP-Psor_104

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft

Eine 52-wöchige, randomisierte Phase-II-Studie mit Parallelgruppen-Design und Kontrolle durch eine Vergleichssubstanz und Placebo zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von subkutan verabreichtem SCH 900222/MK-3222, gefolgt von einer optionalen Langzeitverträglichkeitsstudie zur Prüfung der Sicherheit bei Teilnehmern mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Psoriasis vulgaris (MK-3222)

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

Exploratory study on kinetics of pruritus intensity and lesional remission in psoriasis patients treated with subcutaneous Secukinumab (300 mg) during a 16 week run-in phase followed by a 16 week randomized withdrawal period in a double-blind, placebo controlled design (CAIN457ADE03)

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

A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous Secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457ADE06)

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

A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active- controlled study followed by a placebo-controlled maintenance period and open-label follow-up to evaluate the efficacy and safety of Certolizumab pegol in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis (PS0003, DERMIRA)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Clinical

Research Center (CRC) Hannover; Förderung: Wirtschaft

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bestimmung der Auswirkungen einer 8-wöchigen Behandlung mit oralem ZPL-3893787 (30 mg einmal täglich × 56 Tage) auf Pruritus bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis (ZPL389/101)

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

A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (R668-AD-1334 SOLO)

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

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie von Dupilumab in verschiedenen Dosierungen zur Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs bei Patienten mit atopischer Dermatitis (R668-AD-1415 SOLO continue)

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

A phase 2b, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of Tralokinumab in adult subjects with moderate-to-severe atopic Dermatitis

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

Originalpublikationen

Afshar K, David S, Fuehner T, Gottlieb J, Gutzmer R. BRAF Inhibition in a Lung Transplant Recipient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015;1-3

Breuer K, Goldner FM, Jager B, Werfel T, Schmid-Ott G. Chronic stress experience and burnout syndrome have appreciable influence on health-related quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(10):1898-1904

Breuer K, John SM, Finkeldey F, Boehm D, Skudlik C, Wulfhorst B, Dwinger C, Werfel T, Diepgen TL, Schmid-Ott G. Tertiary individual prevention improves mental health in patients with severe occupational hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(9):1724-1731

Fölster-Holst R, Galecka J, Weissmantel S, Dickschat U, Rippke F, Bohnsack K, Werfel T, Wichmann K, Buchner M, Schwarz T, Vogt A, Lademann J, Meinke MC. Birch pollen influence the severity of atopic eczema - prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:539-548

Förster A, Grotha SP, Seeger JM, Rabenhorst A, Gehring M, Raap U, Letard S, Dubreuil P, Kashkar H, Walczak H, Roers A, Hartmann K. Activation of KIT modulates the function of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor (TRAIL-R) in mast cells. *Allergy* 2015;70(7):764-774

Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, Papp K, UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials.

Lancet 2015;386(9993):541-551

Hecht M, Zimmer L, Loquai C, Weishaupt C, Gutzmer R, Schuster B, Gleisner S, Schulze B, Goldinger SM, Berking C, Forscher A, Clemens P, Grabenbauer G, Müller-Brenne T, Bauch J, Eich HT, Grabbe S, Schadendorf D, Schuler G, Keikavoussi P, Semrau S, Fietkau R, Distel LV, Heinzerling L. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015;26(6):1238-1244

Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, Kefford R, Loquai C, Testori A, Bhatia S, Gutzmer R, Conry R, Haydon A, Robert C, Ernst S, Homsí J, Grob JJ, Kendra K, Agarwala SS, Li M, Clawson A, Brachmann C, Karnoub M, Elias I, Renschler MF, Hauschild A. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2015;26(11):2267-2274

Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, Eroglu Z, Ye F, Zhao S, Rizos H, Sucker A, Scolyer RA, Gutzmer R, Gogas H, Kefford RF, Thompson JF, Becker JC, Berking C, Egberts F, Loquai C, Goldinger SM, Pupo GM, Hugo W, Kong X, Garraway LA, Sosman JA, Ribas A, Lo RS, Long GV, Schadendorf D. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2792-2799

Kretschmer L, Bertsch HP, Zapf A, Mitteldorf C, Satzger I, Thoms KM, Völker B, Schon MP, Gutzmer R, Starz H. Nodal Basin Recurrence After Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: A Retrospective Multicenter Study in 2653 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1433

- Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, Kornmann O, Beeh KM, Kappeler D, Korn S, Ignatenko S, Timmer W, Rogon C, Zeitvogel J, Zhang N, Bille J, Homburg U, Turowska A, Bachert C, Werfel T, Buhl R, Renz J, Garn H, Renz H. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNAzyme. *N Engl J Med* 2015;372(21):1987-1995
- Kunsleben N, Rudrich U, Gehring M, Novak N, Kapp A, Raap U. IL-31 Induces Chemotaxis, Calcium Mobilization, Release of Reactive Oxygen Species, and CCL26 in Eosinophils, Which Are Capable to Release IL-31. *J Invest Dermatol* 2015;135(7):1908-1911
- Lam E, Ramke M, Warnecke G, Schrepfer S, Kopfngel V, Dobner T, Heim A. Effective Apical Infection of Differentiated Human Bronchial Epithelial Cells and Induction of Proinflammatory Chemokines by the Highly Pneumotropic Human Adenovirus Type 14p1. *PLoS One* 2015;10(7):e0131201
- Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of chronic urticaria patients highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol* 2015;DOI: 10.1111/bjd.14203
- Mohr P, Hauschild A, Trefzer U, Enk A, Tilgen W, Loquai C, Gogas H, Haalck T, Koller J, Dummer R, Gutzmer R, Brockmeyer N, Hölzle E, Sunderkötter C, Mauch C, Stein A, Schneider LA, Podda M, Göppner D, Schadendorf D, Weichenthal M. Intermittent High-Dose Intravenous Interferon Alfa-2b for Adjuvant Treatment of Stage III Melanoma: Final Analysis of a Randomized Phase III Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4077-4084
- Mommert S, Dittrich-Breiholz O, Stark H, Gutzmer R, Werfel T. The histamine H4 receptor regulates chemokine production in human natural killer cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166(3):225-230
- Mössner R, Zimmer L, Berking C, Hoeller C, Loquai C, Richtig E, Kähler KC, Hassel JC, Gutzmer R, Ugurel S. Erythema nodosum-like lesions during BRAF inhibitor therapy: Report on 16 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(9):1797-1806
- Niebuhr M, Schorling K, Heratizadeh A, Werfel T. Staphylococcal alpha-toxin induces a functional upregulation of TLR-2 on human peripheral blood monocytes. *Exp Dermatol* 2015;24(5):381-383
- Raap M, Rüdric U, Ständer S, Gehring M, Kapp A, Raap U. Substance P activates human eosinophils. *Exp Dermatol* 2015;24(7):557-559
- Raap U, Werfel T. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Bullous Pemphigoid *N Engl J Med* 2015;373(17):1659
- Rabenhorst A, Leja S, Schwaab J, Gehring M, Förster A, Arock M, Reiter A, Raap U, Hartmann K. Expression of programmed cell death ligand-1 in mastocytosis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):314-318
- Roesner LM, Floess S, Witte T, Olek S, Huehn J, Werfel T. Foxp3 regulatory T cells are expanded in severe atopic dermatitis patients. *Allergy* 2015;70(12):1656-1660
- Rosbach K, Schaper K, Kloth C, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, Bäumer W. Histamine H4 receptor knockout mice display reduced inflammation in a chronic model of atopic dermatitis. *Allergy* 2016;71(2):189-197
- Satzger I, Marks L, Kerick M, Klages S, Berking C, Herbst R, Völker B, Schacht V, Timmermann B, Gutzmer R. Allele frequencies of BRAFV600 mutations in primary melanomas and matched metastases and their relevance for BRAF inhibitor therapy in metastatic melanoma. *Oncotarget* 2015;6(35):37895-37905
- Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1659-61.e4
- Ständer S, Zeidler C, Riepe C, Steinke S, Fritz F, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, Agner T, Augustin M, Blome C, Dalgard F, Evers AW, Garcovich S, Goncalo M, Lambert J, Legat FJ, Leslie T, Misery L, Raap U, Reich A, Savk E, Streit M, Serra-Baldrich E, Szepietowski J, Wallengren J, Weisshaar E, Dugas M. European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): first meeting on outcome tools. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;DOI: 10.1111/jdv.13296
- Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenk F, Naundorf S, Kuehlcke K, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Hoon DS, Gerasch L, Figueiredo C, Koehl U, Blasczyk R, Gutzmer R, Strieppeck R. Lentivirus-induced „Smart“ dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene Ther* 2015;22(9):707-720
- Tolk H, Satzger I, Mohr P, Zimmer L, Weide B, Schäd S, Gutzmer R. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation? *Melanoma Res* 2015;25(4):362-366
- Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, Sucker A, Hillen U, Foppen MH, Goldinger SM, Utikal J, Hassel JC, Weide B, Kaehler KC, Loquai C, Mohr P, Gutzmer R, Dummer R, Gabriel S, Wu CJ, Schadendorf D, Garraway LA. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 2015;350(6257):207-211
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-384
- Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, Erpenbeck VJ, Lösche C, Jung T, Krug N, Badorrek P, Hohlfeld JM. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(1):96-103.e9

Übersichtsarbeiten

Agache I, Bilo M, Braunstahl GJ, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, Gevaert P, Gomes E, Hellings P, Horak F, Muraro A, Werfel T, Jutel M. In vivo diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. *Allergy* 2015;70(4):355-365

Biedermann T, Werfel T. Pathogeneseorientierte moderne Therapie der atopischen Dermatitis: Zukünftige Optionen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(10):991-998

Biedermann T, Werfel T. Status quo und Perspektiven der systemischen Therapie der atopischen Dermatitis. *Biologika-Therapie ante portas*. *Hautarzt* 2015;66(2):108-113

Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015;24(3):94-105

Gutzmer R. Aktueller Stand zu BRAF- und MEK-Inhibitoren in der Behandlung des malignen Melanoms. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(5):485-487

Hradetzky S, Heratizadeh A. Malassezia Symptodialis und atopische Dermatitis. *Allergologie* 2015;38(1):30-37

Hradetzky S, Werfel T, Rösner LM. Autoallergy in atopic dermatitis. *Allergo J Int* 2015;24(1):16-22

Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew AJ, O'Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Santos AF, Du Toit G, Werfel T, Gerth van Wijk R, Zhang L, Akdis CA. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):556-568

Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, Demoly P, Werfel T, Matricardi PM, Muraro A, Schmid-Grendelmeier P, Cardona V, Papadopoulos NG. Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: a European Perspective. *Allergy* 2015;70(10):1329-1331

Klimek L, Werfel T, Vogelberg C, Jung K. Authorised allergen products for intracutaneous testing may no longer be available in Germany: Allergy textbooks have to be re-written. *Allergo J Int* 2015;24(3):84-93

Luger T, Boguniewicz M, Carr W, Cork M, Deleuran M, Eichenfield L, Eigenmann P, Fölster-Holst R, Gelmetti C, Gollnick H, Hamelmann E, Hebert AA, Muraro A, Oranje AP, Paller AS, Paul C, Puig L, Ring J, Siegfried E, Spergel JM, Stingl G, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Wahn U. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(4):306-315

Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, Herd RM, Kudchadkar R, Trefzer U, Gogov S, Pallaud C, Yi T, Mone M, Kaatz M, Loquai C, Stratigos AJ, Schulze HJ, Plummer R, Chang AL, Cornelis F, Lear JT, Sellami D, Dummer R. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716-728

Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacol Rev* 2015;67(3):601-655

Reese I, Werfel T. Do long-chain omega-3 fatty acids protect from atopic dermatitis? *JDDG* 2015;13(9):879-885

Schacht V, Kern JS. Basics of immunohistochemistry. *J Invest Dermatol* 2015;135(3):e30

Ständer S, Weisshaar E, Raap U. Emerging drugs for the treatment of pruritus. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20(3):515-521

Ständer S, Zeidler C, Magnolo N, Raap U, Mettang T, Kremer AE, Weisshaar E, Augustin M. Clinical management of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(2):101-115; quiz 116

Wassmann A, Werfel T. Atopic eczema and food allergy. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:181-190

Wedi B. Successful Treatment of the Different Urticaria Subtypes. *Current Dermatology Reports* 2015;4(2):71-76

Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, Mari A, Muraro A, Ollert M, Poulsen LK, Vieths S, Worm M, Hoffmann-Sommergruber K. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015;70(9):1079-1090

Werfel T, Biedermann T. Current novel approaches in systemic therapy of atopic dermatitis: specific inhibition of cutaneous Th2 polarized inflammation and itch. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(5):446-452

Zeidler C, Raap U, Ständer S. Pruritus im Alter: Jeder Fünfte ist betroffen. *MMW Fortschr Med* 2015;157(5):54-8; quiz 59

Buchbeiträge, Monografien

Abraham S, Heratizadeh A. Neurodermitis-Schulungen betriebsärztlich nutzen. In: Dienstbühl I, Stadel M, Scholle HC, Erfurter Tage[Hrsg.]: Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen 21. Erfurter Tage; [vom 4. bis 6. Dezember 2014]. Quedlinburg: Bussert & Stadel, 2015. S. 59-66

Abstracts

2015 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hüwel, Jana (Dr. med.): Untersuchungen zur Vergleichbarkeit der Allergenpricktestlösungen zweier Hersteller bezogen auf die Ergebnisse der spezifischen IgE-Diagnostik.

Wirries, Cord Christian (Dr. med.): Die Relevanz von Kontaktallergien auf Dentalmaterialien und von Infektionen mit Hepatitis B oder C für Patienten mit Lichen ruber mucosae oris.

Stipendien

Heratizadeh, Annice (Dr. med.): Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) in Höhe von 750,00 Euro für den Kongress der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in Barcelona, Spanien.

Wissenschaftspreise

Blasig, Hanna (Dr. med.): Posterpreis der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) für die Präsentation "Reinduktion von PD1-Inhibitoren: erste Erfahrungen bei 8 Patienten mit metastasiertem Melanom"; 25. Deutscher Hautkrebskongress, September in München.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): Posterpreis der European Society for Dermatological Research (ESDR) für die Präsentation "The production of specific Mediators in human macrophages is differentially regulated via the histamine H4 receptor", in Rotterdam, Niederlande.

Papakonstantinou, Eleni: Posterpreis der European Academy of Dermatology (EADV) für die Präsentation "Bullous pemphigoid and comorbidities" in Marburg.

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.): Ombudsperson 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; 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.; Kooptiertes Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI); Vorstandsmitglied der European Society of Dermatological Research (ESDR), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und

Klinische Immunologie (DGAKI); Vorstandsmitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); Koordinator der S2k-Leitlinie "Atopische Dermatitis".

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale, Habilitationsgutachter Universitätsklinikum Essen, 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“; Mitarbeit an der S3-Leitlinie "Supportivtherapie" und an der S2-Leitlinie "Lippenkarzinom"; Zielesprecher Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale; Promotionsgutachter der MHH und der Charité 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 Beirats der Zeitschrift Lymphologie; Vorstandsmitglied der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen (GDL).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Fachgutachter für Jubiläumsfond Österreichische Nationalbank; 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); Vertrauensdozentin der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF); Sprecherin der Sektion Dermatologie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiter Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

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

Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und 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 Ekzemerkrankungen (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 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 weiteren Projekten und Publikationen auf den Bericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie verwiesen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Die Rolle von GATA3 in humanen primären Keratinozyten für die epidermale Barriere während chronisch entzündlicher Hauterkrankungen

GATA3 ist ein Transkriptionsfaktor, dem eine Schlüsselfunktion in entzündlichen Hautkrankheiten zugeschrieben wird. Diese Bedeutung von GATA3 wird momentan vor allem mit der Rolle von GATA3 als essentieller Transkriptionsfaktor für Th2-Zellen und der Expression der Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 assoziiert. In diesem Zusammenhang konnte 2015 gezeigt werden, dass die transkriptionelle Inhibition von GATA3 zur Verbesserung des persistierenden Asthmas führt (Krug et al, NEJM 2015). GATA3 wird jedoch in der Haut nicht nur von T-Zellen, sondern auch von Keratinozyten exprimiert. In diesem Zelltyp ist bisher nur wenig über die Funktion von GATA3 bekannt. Aktuelle Studien weisen auf eine Rolle von GATA3 in der Steuerung der Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten hin. Außerdem wurde GATA3 in Bezug mit entzündlichen Hautkrankheiten gebracht, indem gezeigt wurde, dass nach IL-4-Stimulation GATA3 verstärkt und unter regenerativen und entzündlichen hyperproliferativen Hauterkrankungen wie der Psoriasis vermindert in der Epidermis exprimiert wird. In eigenen Untersuchungen konnten wir außerdem ein verändertes Expressionsprofil von GATA3 unter entzündlichen Erkrankungen in der Haut zeigen: In gesunder Haut findet sich die Hauptexpression von GATA3 im Stratum spinosum und im Stratum granulosum der Epidermis, in der läsionalen Haut von an atopischer Dermatitis erkrankten Patienten ist dagegen eine stark erhöhte GATA3-Expression im Stratum basale zu finden, die Expression im Stratum spinosum und Stratum granulosum ist dagegen erniedrigt (Abbildung 1).

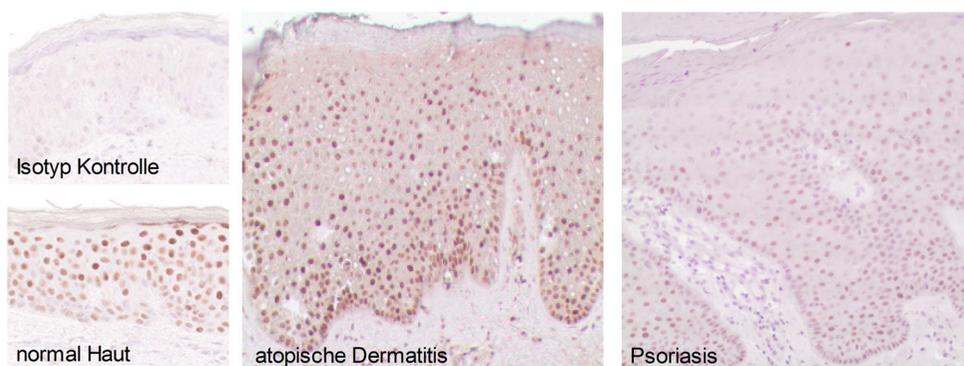


Abb. 1: GATA3 wird in der Epidermis von Keratinozyten exprimiert. (A) Die Immunhistochemie von GATA3 zeigt eine klare Lokalisation von GATA3 im Kern der Keratinozyten. In gesunder Haut ist eine zunehmende Expressionsstärke im Stratum spinosum und im Stratum granulosum zu detektieren. (B) In der atopischen Dermatitis ist die GATA3-Expression im Stratum basale stark erhöht. (C) In der Psoriasis dagegen wird eine verminderte GATA3-Expression beobachtet.

Um die Rolle von GATA3 in humanen Keratinozyten zu untersuchen, wurde für diese Studie zunächst das Silencen von GATA3 in humanen primären Keratinozyten etabliert. Keratinozyten wurden lentiviral mit einem Plasmid, das für eine GATA3-spezifische shRNA kodiert, transduziert. Es konnte hiermit eine signifikante Reduktion der GATA3-Expression erreicht werden. Diese Zellen wurden in den weiteren Versuchen mit Keratinozyten, die unter gleichen Konditionen mit einer nonsense Kontroll-shRNA transduziert wurden, verglichen. Um mögliche Gene, die durch GATA3 beeinflusst werden, zu identifizieren, wurden diese Zellen zunächst in einem Screening mittels Mikroarray charakterisiert. Da GATA3 bereits in Zusammenhang mit der Differenzierung von Keratinozyten und der epidermalen Barriere gebracht wurde und Barrieredefekte insbesondere in dem Erkrankungsbild der atopischen Dermatitis zunehmend an Bedeutung gewinnen, haben wir uns in dieser Studie auf Gene, die am Aufbau und Erhalt der epidermalen Barriere beteiligt sind, fokussiert.

Die Analyse der Mikroarray-Ergebnisse zeigte, dass insbesondere Gene, die zum Gen-Loci des epidermalen Differenzierungskomplexes (eine 2Mb große Region auf dem humanen Chromosom 1q21) gehören, durch die veränderte GATA3-Expression reguliert waren. Es zeigte sich unter anderem eine veränderte Expression der mRNA für die Gene Hornerin (2.5 x erhöht), Involucrin (1.4 x erniedrigt), Loricrin (1.8 x erniedrigt) und Filaggrin (2.5 x erniedrigt). Für Filaggrin-2 zeigte der Mikroarray keine veränderte Regulation. Da Filaggrin-2 aber zusammen mit Hornerin und Filaggrin zur selben Genfamilie gehört, wurde es in die folgenden Untersuchungen mit aufgenommen.

Die Ergebnisse des Mikroarrays wurden im Folgenden per quantitativer RealTime-PCR validiert. Zusätzlich zu den basalen Bedingungen erfolgte hier auch die Untersuchung unter entzündlichen Bedingungen. Zum einen wurden für die Stimulation Konditionen gewählt, die ähnlich der entzündlichen Bedingungen sind, die man in der atopischen Dermatitis vorfindet (Th2-Konditionen: IL-4 und IL-13), zum anderen entsprachen die Konditionen einem Milieu ähnlich der Psoriasis (Stimulation mit den Zytokinen IL-17, IL-22, OSM und TNF α).

In der quantitativen RealTime-PCR konnten die Tendenzen des Microarrays für Loricrin, Involucrin und Filaggrin bestätigt werden. Für alle drei Targets zeigte sich eine verminderte Expression in den GATA3-gesilenceten Zellen im Vergleich zu den Kontrollzellen. Außerdem konnten wir für Filaggrin zeigen, dass es unter Stimulation mit den Th2-Zytokinen IL-4 und IL-13 zu einer signifikant reduzierten Filaggrin-Expression in den GATA3-gesilenceten Zellen kommt (Abbildung 2A). Für Filaggrin-2 und Hornerin ließ sich keine Tendenz feststellen (Abbildung 2).

Neben den 2D-Zellkulturanalysen haben wir die Ergebnisse in einem dreidimensionalen Hautmodell überprüft. Das 3D-Hautmodell ermöglicht die Untersuchung unter gewebeähnlichen Konditionen. Hierbei wird ein Dermisequivalent verwendet, das aus Fibroblasten besteht, die in eine Kollagenmatrix eingebettet sind. Auf dieses Dermisequivalent werden

primäre humane Keratinozyten gegeben - in diesem Fall die gesilenceten Keratinozyten bzw. Kontrollzellen. Diese bilden nach 7-tägiger Inkubation eine mehrschichtige Epidermis mit epidermaler Barriere aus. Der Vorteil der Hautmodelle ist, dass hieran auch die Anordnung und Organisation der epidermalen Strukturen untersucht werden können. Auch in diesem Ansatz konnten die Daten für Filaggrin bestätigt werden. Es zeigte sich eine deutlich verminderte Filaggrin-Expression in den GATA3-gesilenceten Zellen im Vergleich zu den Kontrollzellen (Abbildung 2B).

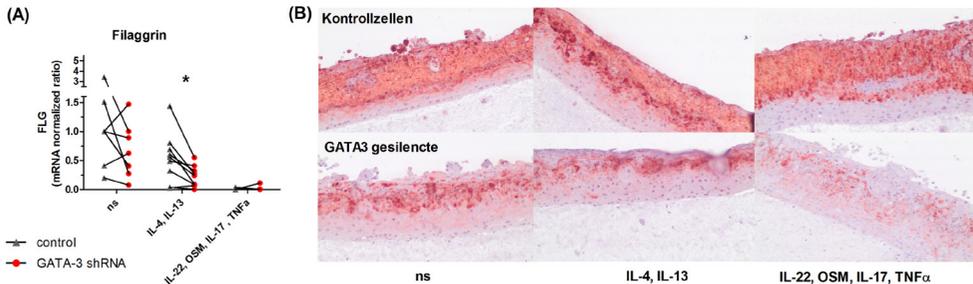


Abb. 2: Das Silencen von GATA3 in humanen primären Keratinozyten führt zu einer verminderten Filaggrin-Expression. (A) qRT-PCR und (B) immunhistologische Färbungen von 3D-Hautmodellen.

Um die Ergebnisse abschließend zu validieren, wurde in diesem Ansatz GATA3 in Keratinozyten überexprimiert (Abbildung 3A). Hierfür kam ein Plasmid mit ORF für GATA3 bzw. einer Kontrolle zum Einsatz, das transient durch episomale Transfektion in die Zellen eingebracht wurde. Die Expression der Targets Involucrin, Loricrin, Hornerin, Filaggrin und Filaggrin-2 wurde anschließend unter basalen und entzündlichen Bedingungen (analog zum Ansatz mit den gesilenceten Keratinozyten) mittels quantitativer RealTime-PCR bestimmt. Hier zeigte sich für Loricrin und Involucrin nur eine minimale Beeinflussung durch die veränderte GATA3-Expression. Für Hornerin ließ sich keine Beeinflussung feststellen. Filaggrin zeigte dagegen eine signifikant gesteigerte Expression in den GATA3 überexprimierten Keratinozyten im Vergleich zu den Kontrollen unter basalen Bedingungen. Diese Tendenz blieb auch unter entzündlichen Bedingungen erhalten (Abbildung 3B). Interessanterweise konnte durch die Überexpression von GATA3 auch die Filaggrin-2-Expression signifikant hochreguliert werden (Abbildung 3C).

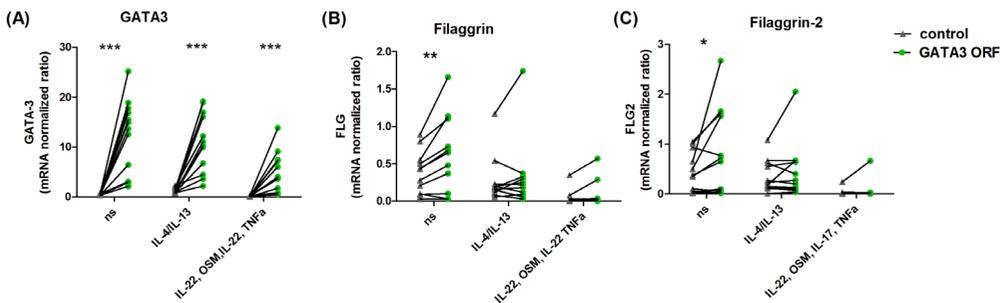


Abb. 3: GATA3-Überexpression führt zu einer gesteigerten Filaggrin- und Filaggrin-2-Expression. (A) Überexpression von GATA3 in primären humanen Keratinozyten. (B) Filaggrin- und (C) Filaggrin-2 Expression nach GATA3-Überexpression im Vergleich zu Kontrollzellen.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass GATA3 aktiv an der Genregulation von Filaggrin und Filaggrin-2 beteiligt ist. Die Ergebnisse der Silencing-Experimente, in denen die Filaggrin-2 mRNA-Level sich nicht durch die veränderten GATA3 Level beeinflusst gezeigt haben, zusammen mit den Ergebnissen der Überexpression, in denen GATA3 Filaggrin-2 hochregulierte, lassen schließen, dass GATA3 zwar direkt an der Regulation beteiligt ist, jedoch nicht essentiell für eine Transkription des Genes benötigt wird - andere Faktoren scheinen in der Lage zu sein, bei einem Fehlen von GATA3 dessen Rolle übernehmen zu können. Hingegen scheint GATA3 unter unseren Versuchsbedingungen essentiell für die Transkription von Filaggrin nötig zu sein - bei einem Fehlen dieses Transkriptionsfaktors kommt es, insbesondere unter Th2-Konditionen (IL-4 und IL-13), zu einer signifikant verminderten Filaggrin-Expression. Für die atopische Dermatitis, die oft mit einer verminderten Filaggrin-Expression und einer beeinträchtigten epidermalen Barriere einhergeht, scheint GATA3 hierbei von entscheidender Bedeutung zu sein. Läsional nimmt seine Expression zwar im Stratum basale zu, unter gesunden Bedingungen erfolgt die Induktion und Expression von Filaggrin und Filaggrin-2 aber erst in Keratinozyten höherer Schichten. Hier ist in der atopischen Dermatitis die GATA3-Expression eher vermindert. Diese Misregulation von GATA3 kann somit an den verminderten Filaggrin-Leveln und der beeinträchtigten epidermalen Barriere in der atopischen Dermatitis beteiligt sein. Die nur leichten Veränderungen in der Loricrin- und Involucrin-Expression durch die Modulation der GATA3-Expression weisen nicht unmittelbar auf eine direkte Regulation durch GATA3 hin. Da GATA3 laut der aktuellen Literatur generelle Funktionen in der Differenzierung von Keratinozyten übernimmt, können die leichten Veränderungen hier auch ein genereller Ausdruck der verminderten (Silencing) bzw. erhöhten (Überexpression) Differenzierung der Keratinozyten darstellen.

GATA3 scheint somit wichtige Funktionen für die epidermale Barriere der Haut zu besitzen. Kritisch scheint in diesem Zusammenhang der Einsatz von Kortikosteroiden bei der Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen zu sein, da diese laut Literatur die GATA3-Expression und -Funktion stark einschränken. Inwieweit das auch in Keratinozyten der Fall ist, soll in weiterführenden Untersuchungen analysiert werden.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); mitarbeitende Wissenschaftlerin: Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Förderung: LOM und Wirtschaft über BMBF KMU innovativ-10: „Innovativer Therapieansatz mittels kombinatorischer Immunmodulation zur Behandlung der atopischen Dermatitis und anderer Ekzemkrankheiten“ (PTJ-Förderkennz. 031A188, Sterna Biologicals GmbH)

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

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

Bioanalytical Services (Analyses of Cells and Mediators in Skin Biopsies) related to the clinical Trial protocols ROF-Derm_203 & ROF-Psor_104

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft

Nationales Register Atopische Dermatitis im Erwachsenenalter

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Weidinger, Stefan (Prof. Dr. med.), Kiel; Schmitt, Jochen (Prof. Dr. med.), Dresden; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft

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

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

Rolle von Anaphylatoxinen bei entzündlichen Hautkrankheiten

■ Projektleitung: Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

Einfluss von SOCS3 bei entzündlichen Hautkrankheiten

■ Projektleitung: Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

Effekte von antimikrobiellen Peptiden auf die kutane Entzündung

■ Projektleitung: Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

T-Zell-vermittelte Reaktion gegen Allergene und mikrobielle Antigene bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Abstracts

2015 wurden 5 Abstracts publiziert.

Auszeichnung

Preise und Stipendien siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie.