

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR DERMATOLOGIE UND VENEROLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 15249, Fax +49 (0)391 67 15235
harald.gollnick@med.ovgu.de

1. Leitung

Univ.-Prof. Dr. med. Harald Gollnick (Direktor)
Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh (Ltd. Oberarzt)
Univ.-Prof. Dr. med. Martin Leverkus (Oberarzt)
OA Dr. med. Robert Vetter
OA Dr. med. Ingolf Franke
OA Dr. med. Sven Quist

2. Hochschullehrer

Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh
Univ.-Prof. Dr. med. Harald Gollnick
Univ.-Prof. Dr. med. Martin Leverkus

3. Forschungsprofil

1. Klinische Forschung

- Entwicklung eines Ganzkörperhaut-Scanners für die Hautkrebsvorsorge
- Qualitätsgesicherte Früherkennung, Behandlung und Nachsorge beim malignen Melanom
- Prognose der SLN-Technik auf das Maligne Melanom (Multizenter-Studie der Deutschen Krebshilfe)
- Chemosensitivitätstestung beim malignen Melanom als prognostischer und Therapie-bestimmender Marker (Multicenter-Studie)
- Neue chemoimmuntherapeutische Ansätze bei der Behandlung des metastasierenden Melanoms
- Neue Therapieansätze bei der Behandlung kutaner Lymphome einschließlich Extrakorporaler Photochemoimmuntherapie und MELK-Technologie
- UV-Präventionsmechanismen in Klinik und Praxis
- Immunbiologika in der Therapie der Psoriasis und der Atopischen Dermatitis
- Pathogenese der Akne und neue Wirkstoffe (Präklinik und Phase I)
- Untersuchungen zur antientzündlichen und antioxidativen Wirkung von Tacrolimus und Omega-Fettsäuren bei Atopischer Dermatitis unter Verwendung der kutanen Mikrodialyse
- Neue Antiinfektiva bei schweren Hautinfektionen

2. Experimentelle Forschung

- Einfluss natürlicher Polyphenole auf die Freisetzung oxidierter Arachidonsäurederivate in der Haut mittels Mikrodialyse
- Penetrationsuntersuchungen in die Schweinehaut von neu entwickelten Medikamenten mittels kutaner Mikrodialyse
- Optimierung der Mikrodialysenmembran-Recovery von hochmolekularen Substanzen (z.B. Zytokine)
- Charakterisierung, Quantifizierung und Kinetik von Entzündungsmediatoren (Eicosanoide, Isoprostane, Zytokine) bei entzündlichen Dermatosen in vivo, insbesondere am UV-Erythem mittels Mikrodialyse
- Die Rolle von Zytokinen und membranständigen Proteasen bei Psoriasis, Akne, atopischer Dermatitis und

- dermatologischen Erkrankungen mit Hyperproliferation von Fibroblasten
- Molekulare Mechanismen der Tumorprogression bei Tumoren der Haut
- Molekulare Mechanismen der Apoptoseresistenz dendritischer Zellen
- Signalwege der Apoptose-Induktion in Hauttumoren
- Immunevasion von Hauttumoren
- Molekulare Mechanismen der Antigen-spezifischen Aktivierung Dendritischer Zellen im Kontext von Infektionskrankheiten
- Molekulare Charakterisierung von Pathomechanismen der Psoriasis sowie pharmakologischer Effekte von Antipsoriatika
- Topo-Proteom-Analytik in der Dermatologie und Allergologie/humanes interdisziplinäres Topo-Proteomik-Projekt
- Rolle zytotoxischer Lymphozyten vom Perforintyp bei Alopecia areata
- Rolle von mikrobiellen Superantigenen, Chemokinen und Chemokinrezeptoren bei atopischer Dermatitis und Psoriasis
- Perforin-Release aus zytotoxischen T-Zellen bei Atopie, Psoriasis, Arzneimittelreaktionen und unter Einfluß von Modulatoren/ IgE knockout-mouse
- Untersuchungen zur Physiologie der Ektopeptidasen DPIV (CD26) und APN (CD13) in vitro auf Sebozyten, Fibroblasten und Keratinozyten
- In vivo Untersuchungen zur therapeutischen Anwendung von Ektopeptidase-Inhibitoren bei Akne, Psoriasis, atopischer Dermatitis sowie hypertrophem Narbengewebe und Keloiden
- MELK-Technologie in der Dermatohistopathologie
- Duale Laserspektroskopie zur Tumordinvasionsmessung

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Bernd Bonnekoh

Projektbearbeiter: Dr. Raik Böckelmann, Marc Hoefeld-Fegeler, Dr. Kristof Falk

Kooperationen: SkinSysTec GmbH Magdeburg

Förderer: Industrie; 01.07.2008 - 01.12.2010

Analyse des Wirkmechanismus der Psoriasis-Therapie via TNF-alpha-Blockade im Vergleich zu Fumaraten

Die Therapie der Psoriasis ist in den letzten Jahren durch die neue Stoffklasse der sog. Biologics revolutioniert worden. Diese greifen an einem genau definierten molekularen Schalter, also hochgradig selektiv in den Pathomechanismus der Erkrankung ein. Dabei besitzen diese Medikamente ein vorteilhaftes Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis, so dass sie die Option einer Langzeittherapie beinhalten. Der Wirkmechanismus dieser Substanzen wird nun im Vergleich zur konventionellen Fumarat-Therapie im genaueren Detail analysiert, indem Patienten mit schwerer Psoriasis mit TNF-alpha-Blockern sowie Fumaraten innerhalb der Indikation behandelt und vor Therapiebeginn sowie zu definierten Zeitpunkten danach Blut- und Hautproben auf kritische Topoproteom-Signaturen untersucht werden. Dabei wird auf die Th1/Th17-Dichotomie und das entsprechende IL12/23 Signaling fokussiert.

Projektleiter: Prof. Dr. Bernd Bonnekoh

Projektbearbeiter: Dr. Raik Böckelmann, Dr. Heike Weidling

Kooperationen: SkinSysTec GmbH Magdeburg

Förderer: Industrie; 01.01.2008 - 31.12.2010

Analytik des inflammatorischen Topoproteoms bei Hauterkrankungen der behaarten Kopfhaut

Hierbei handelt es sich um eine universitär-industrielle Kooperation, bei der basale Mechanismen der Interferenz von Pruritus und Inflammation analysiert werden. Insofern stellt dieses Projekt auch einen besonderen Beitrag im Rahmen der Verzahnung des hiesigen immunologischen und neurologischen Forschungsschwerpunkts dar.

Projektleiter: Prof. Dr. Bernd Bonnekoh

Projektbearbeiter: Dr. Raik Böckelmann, Dr. Ingolf Franke

Förderer: BMWi/AIF; 01.01.2007 - 30.06.2010

Optimierung der dermatohistologischen Diagnostik kutaner Lymphome mittels Toponome Imaging Cycling

Unter Ausnutzung und Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten der TIC-Technologie konnte innovativ ein Verfahren entwickelt werden, wodurch sich die bisherigen Möglichkeiten der immunhistologischen Diagnostik der kutanen Lymphome wesentlich erweitern. Dabei wurde - basierend auf den etablierten Markern der aktuellen WHO/EORTC-Klassifikation der Kutanen Lymphome - eine für das Hautgewebe bislang unbekannte Marker-Kombinatorik mit u.a. CD7-Negativität identifiziert, welche mit hoher Signifikanz die Diagnose einer Mycosis fungoides erlaubt. Diese Untersuchungen werden derzeit vertieft und ausgeweitet, insbesondere für den Bereich der primär kutanen B-Zell-Lymphome.

Projektleiter: Prof. Dr. Bernd Bonnekoh

Projektbearbeiter: Dr. Raik Böckelmann, Dr. Kristof Falk

Kooperationen: SkinSysTec GmbH Magdeburg

Förderer: Industrie; 01.01.2006 - 30.06.2010

Topoproteom-Analytik von CD11a als therapeutisches Target bei Psoriasis, Atopischer Dermatitis und Kutanen T-Zell-Lymphomen

CD11a ist ein Adhäsionsmodell, welches bei der Psoriasis als dem Prototyp einer T-Zell-vermittelten Dermatosen von zentraler Bedeutung ist. Es wird nun unter Verwendung der Toponome Imaging Cycling Technologie (TIC) und der diesbezüglichen, in den letzten Jahren inaugurativ entwickelten dermatologischen Applikationsplattform untersucht, inwieweit dieses Target auch bei anderen Dermatosen (wie Atopische Dermatitis und Kutanen T-Zell-Lymphom) relevant sein könnte. Dabei werden CD11a-detektierende und mit FITC markierte Antikörper verwendet, die in eine TIC-Antikörper-Bibliothek integriert werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Harald Gollnick

Projektbearbeiter: Dr. Göppner, A. Pokrywka, Dr. Mleczko, OA Dr. Franke, P. Newzella

Förderer: Industrie; 28.01.2009 - 01.12.2010

Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit eines recMage-A3+AS15 ASCI als adjuvante Therapie bei Patienten mit MAGE-A3 positivem reseziertem Melanom im Stadium III

Unspezifische Immuntherapien mit hoch- oder auch niedrig dosiertem Interferon zeigen bislang keine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom. Welche Rolle eine chemotherapeutische Behandlung als adjuvante Therapie spielen könnte, ist bislang völlig unklar. Die aktive Immunisierung gegen das Tumorantigen Mage-A3-Protein stellte einen neuen therapeutischen Ansatz dar. Nach Testung patienten-eigenem Tumorgewebes auf Expression des Proteins wird der Patienten in regelmäßigen Abständen mit rekombinaten Mage-A3-Protein und dem immunologischen Beistoff AS15 vakziniert. Die hierzu durchgeführte Proof-of-concept Studie der Phase II zeigte bereits eine verstärktes immunologisches Ansprechen unter der Therapie mit erhöhtem Antikörper-Titer gegen Mage-A3-Protein, gesteigerter T-Zell-Aktivierung wie damit verbessertem klinischen Ansprechen und Stabilisierung der Erkrankung bei diesen Patienten.

Projektleiter: Prof. Dr. Harald Gollnick

Projektbearbeiter: Dr. Thielitz

Förderer: Industrie; 28.09.2008 - 30.06.2009

Eine multizentrische, offene Studie zur Langzeitsicherheit und wirksamkeit von CD5024 1% Creme, angewandt über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen bei Patienten mit papulopustulöser Rosazea

Es handelt sich um eine multizentrische, offene Studie zur Langzeitsicherheit und wirksamkeit von CD5024 1% Creme, angewandt über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen, bei Patienten mit papulopustulöser Rosazea.

Projektleiter: Prof. Dr. Harald Gollnick

Projektbearbeiter: Dr. Thielitz

Förderer: Industrie; 01.10.2008 - 01.06.2009

Eine multizentrische, randomisierte, evaluatorblinde Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Duac Akne Gel und Epiduo Gel bei der topischen Behandlung von Akne vulgaris im Gesicht

Es handelt sich um eine eine multizentrische, randomisierte, evaluatorblinde Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Duac Akne Gel und Epiduo Gel bei der topischen Behandlung von Akne vulgaris im Gesicht über einen Therapiezeitraum von 12 Wochen.

Projektleiter: Prof. Dr. Harald Gollnick

Projektbearbeiter: Dr. Göppner, OA Dr. Franke

Kooperationen: Fraunhofer Institut Magdeburg, HASO-Med, W.O.M., World of Medicine, Berlin

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.11.2008 - 31.10.2011

Entwicklung eines Ganzkörper-Scanners für die Hautkrebsfrüherkennung

Nachdem in einer gemeinsamen Forschungsaktivität zwischen der hiesigen Hautklinik und dem Fraunhofer Institut ein Vorlabormuster eines Ganzkörper-Scanners und der dazu gehörigen entwicklungsfähigen Software entstanden ist, wurde nun ein Konsortium gebildet, welches sich in der Erstellung eines Labormusters und eines Pilotgerätes zusammengefunden hat. Der Dermascanner dient der Erkennung von Pigmentveränderungen der Haut im Rahmen des Hautkrebscreenings sowohl im Rahmen der Hautkrebsvorsorge (KVU) als auch allgemeiner Hautinspektion. Aufgrund der zahlenmäßigen Überlastung an Untersuchungsvorgängen bei etwa 20 Millionen KVU-relevanten Versicherten im Verhältnis zu 3500 niedergelassenen Fachärzten für Dermatologie bedarf es einer arztassistenten-unterstützenden Methodik, die im Vorscreening Daten liefert, die vom Arzt dann noch einmal individuell ausgewertet und der speziell dann weiter nachgegangen wird.

Projektleiter: Prof. Dr. Harald Gollnick

Projektbearbeiter: Dr. D. Göppner/ OA Dr. I. Franke

Förderer: Industrie; 28.11.2008 - 01.11.2009

Langzeiteffekte von Aldara 5% Creme und Solaraze 3% Gel in der Behandlung aktinischer Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut (LEIDA)

Es handelt sich um eine vergleichende Studie zweier Präparate (Aldara 5% Creme und Solaraze 3% Gel) bzgl. der Langzeit-Effektivität und Sicherheit in der Behandlung aktinischer Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut.

Projektleiter: Prof. Dr. Harald Gollnick

Projektbearbeiter: Dr. Göppner

Kooperationen: LTB Lasertechnik GmbH, Berlin, Universität Potsdam, Institut für Physik, W.O.M., World of Medicine, Berlin

Förderer: Bund; 01.06.2005 - 31.05.2009

Nichtlineare Fluoreszenztomographie

Das Ziel des Projektes besteht in der Entwicklung eines neuartigen Diagnosesystems bei gut- und bösartigen Tumoren der Haut und ihrer Anhangsgebilde zum klinischen Einsatz, das nicht-invasiv die tiefenaufgelöste Darstellung von Zellverbänden mit pathologischen Stoffwechselzuständen ermöglicht. Das zu entwickelnde System soll dem Arzt in Echtzeit serielle Schnittbilder in der gewohnten Darstellung histologischer Präparate zur Verfügung stellen, mit deren Hilfe die räumliche Lage pathologischen Gewebes im Gesamtgewebeverband, z. B. durch Falschfarbenkodierung, dargestellt werden kann. Die neue Diagnostikmethode basiert auf der nicht-linearen Anregung endogener Chromophore im Gewebe mittels kurzer Laserimpulse. Durch schnelle opto-mechanische Bewegung des Anregungs- und Beobachtungsfokus durch das Gewebe werden lateral und axial aufgelöste Fluoreszenzbilder erzeugt. Diese Bilder erlauben erstmalig die Bewertung von tief liegenden Gewebeschichten auf der Basis der dreidimensionalen Information.

Projektleiter: Prof. Dr. Martin Leverkus

Projektbearbeiter: Maria Feoktistova, Mike Hupe, Prof. Martin Leverkus

Kooperationen: Dr. Henning Walczak, PD Dr. Manfred Neumann, Prof. Harald Wajant

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 30.03.2010

Aktivierungsmechanismen TRAIL-induzierter nichtapoptotischer Signale in humanen Keratinozyten

Epidermale Keratinozyten sind nicht nur eine physikalische Barriere zwischen dem Organismus und seiner Umwelt, sondern sie können Art und Umfang der aus der Haut initiierten Immunantwort aktiv mitgestalten. Keratinozyten sind resistent gegenüber der Apoptose-Induktion durch den Todesliganden TRAIL, der aber zusätzlich auch geninduktive

und proinflammatorische Eigenschaften hat. Ziel des beantragten Projektes ist die weitere Aufklärung der nichtapoptotischen Signalwege, die durch Ligation von TRAIL-Rezeptoren in humanen Keratinozyten aktiviert werden können. Während das 1. Promotionsthema zunächst die Charakterisierung der durch TRAIL aktivierten nichtapoptotischen Signalwege (insbesondere die Bedeutung der koordinierten Aktivierung von MAPK und NF- κ B) analysieren soll, wird im Rahmen des 2. Promotionsthemas die Bedeutung der zum Rezeptorkomplex rekrutierten Moleküle mit potentiell geninduktiver Funktion (insbesondere RIP1 und TRAF2) charakterisiert. Zusammenfassend werden unsere Experimente die Grundlage für das Verständnis der Rolle von TRAIL-Rezeptoren und ihres Liganden bei der Vermittlung nichtapoptotischer Effekte in menschlicher Haut leisten können.

Projektleiter: Prof. Dr. Martin Leverkus

Projektbearbeiter: Dr. P. Diessenbacher, Prof. Martin Leverkus

Kooperationen: Dr. Andreas Eggert, Prof. Eckart Kämpgen, Prof. Michael Naumann

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.09.2009

Der Einfluss inflammatorischer Caspasen auf Reifung und Effektorfunktionen dendritischer Zellen in der Helicobacter pylori-Infektion

Dendritische Zellen (DZ) entwickeln sich aus Vorläuferzellen myeloiden oder lymphoiden Ursprungs und reifen durch exogene Signale zu hocheffektiv antigenpräsentierenden Zellen. Dieser Reifungsprozess ist von entscheidender Bedeutung für Art und Umfang des T-Zell-Primings, wobei der autokrinen Zytokin-Produktion durch DZ eine wichtige Rolle zukommt. Ziel des beantragten Projektes ist es zu klären, welche funktionelle Rolle inflammatorischer Caspasen und der Produktion ihrer Zielzytokine IL-1 β und IL-18 in DZ zukommt und welche Bedeutung dies insbesondere bei der H. pylori-Infektion hat. Dies kann für Art und Umfang der adaptiven Immunantwort gegenüber diesem Organismus von entscheidender Bedeutung sein. Durch Interferenz mittels dominant-negativer Mutanten bzw. lentiviraler siRNA-Expression soll die Rolle des Adaptorproteins ASC/Pycard bzw. von Caspase-1 in DZ geklärt werden und die resultierenden DZ Populationen insbesondere in Bezug auf ihre Aktivierbarkeit nach H. pylori-Infektion funktionell untersucht werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Martin Leverkus

Projektbearbeiter: Dr. P. Diessenbacher, B. Kellert, K. Garzinski

Förderer: DFG; 01.02.2007 - 31.01.2010

Die Regulation CD95-vermittelter Signalwege in Dendritischen Zellen

Dendritische Zellen (DZ) haben eine zentrale Funktion an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunität. Sie reifen durch exogene Signale zu hocheffektiv antigenpräsentierenden Zellen und gehen nach erfolgter Antigenpräsentation im Lymphknoten durch Apoptose unter. Der Todesrezeptor CD95 ist auf sämtlichen Reifungsstadien von DZ stark exprimiert, während reife DZ in vitro aber hochresistent gegenüber Todesrezeptor-vermittelten apoptotischen Signalen sind. Ziel des beantragten Projektes ist die detaillierte Charakterisierung der apikalen CD95-vermittelten Signale, die in DZ durch Ligation von CD95 induziert werden. Insbesondere soll die Rolle von Caspase 8 und cFLIP für die Vermittlung der unterschiedlichen Signale durch spezifische Modifikation von Caspase 8 und cFLIP charakterisiert werden. Unsere Untersuchungen werden einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der komplexen Prozesse der Aktivierung und Apoptoseregulation von DZ beitragen, die von enormer Bedeutung für die Regulation der Antigen-spezifischen Immunantwort ist.

Projektleiter: Prof. Dr. Martin Leverkus

Projektbearbeiter: Prof. Leverkus, Dr. Goeppner, Dr. Diessenbacher

Förderer: Sonstige; 01.10.2008 - 26.10.2012

Individualisierte Kombinationstherapie nach ex-vivo Chemosensitivitätsprofil versus DTIC-Monochemotherapie als first-line Behandlung des fernmetastasierten Melanoms (AJCC Stadium IV)

Im Rahmen des Projektes wird prospektiv randomisiert überprüft, ob:

a) der prätherapeutisch bestimmten Chemosensitivitätsindex (BICSI) als prognostischer Marker des malignen Melanoms, und

b) eine Überlegenheit einer individualisierten Kombinationstherapie nach ex-vivo Chemosensitivitätsprofil gegenüber einer Monotherapie mit DTIC beim fernmetastasierten Melanom besteht

Projektleiter: Prof. Dr. Martin Leverkus

Projektbearbeiter: Dr. Pokrywka, Dr. Goepfner, Prof. Leverkus, Prof. Gollnick

Förderer: Deutsche Krebshilfe; 01.01.2006 - 31.12.2010

Kontrollierte und prospektiv randomisierte Therapiestudie zum Vergleich einer radikalen Lymphadenektomie versus Beobachtung bei Patienten mit malignem Melanom >1,0 mm Tumordicke und positiver Wächter-Lymphknotenbiopsie

Die Wächter-Lymphknotenbiopsie (sentinel lymph node biopsy, SLNB) hat sich als Maßnahme des nodalen Stagings weitgehend etabliert. Sie wurde als Routinemaßnahme in der Ausbreitungsdiagnostik des AJCC (American Joint Committee of Cancer Staging) eingeführt. In zahlreichen monozentrischen Untersuchungen wurde der hohe prognostische Wert einer lymphogenen Mikrometastasierung nachgewiesen. Bisher wird bei Positivität die radikale Lymphadenektomie empfohlen. Es liegen bisher jedoch keine Daten vor, die eine empirische Grundlage für diese Empfehlung darstellen. Die multizentrische Untersuchung wird mit der Zielsetzung durchgeführt, zu prüfen, ob ohne Nachteile für den Patienten bei vorliegender Mikrometastasierung auf eine nachfolgende radikale Lymphadenektomie verzichtet werden kann.

Projektleiter: Prof. Dr. Martin Leverkus

Projektbearbeiter: Dr. Peter Geserick, Marion Möckel, Prof. Martin Leverkus

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.04.2009 - 30.03.2011

Untersuchungen zur Bedeutung von cFLIP Isoformen bei der Tumorprogression humaner Plattenepithelkarzinome

Fortgeschrittene Stadien des Plattenepithelkarzinoms der Haut zeigen eine hohe Apoptose-Resistenz gegenüber herkömmlichen Strahlen- oder Chemotherapien. Im Gegensatz dazu sind transformierte, aber nichttumorigene Keratinozyten hochempfindlich gegenüber Todesrezeptor-vermittelter Apoptose. Dabei spielt das Fehlen des intrazellulären Inhibitors cFLIP eine wichtige Rolle. Andererseits ist cFLIP aber in fortgeschrittenen Stadien von Plattenepithelkarzinomen der Haut überexprimiert. Ziel der beantragten Untersuchungen ist die weitere Aufklärung der Rolle von cFLIP bei der Progression humaner Plattenepithelkarzinome. Hierzu sollen induzierbare cFLIP-überexprimierende Plattenepithelkarzinomlinien des HaCaT-Ras-Tumorprogressionsmodells in vitro und in vivo im Nacktmausmodell charakterisiert werden. Ebenso soll die Veränderung des Invasions- und Metastasierungsverhaltens durch induzierbare, siRNA-vermittelte Ausschaltung der cFLIP-Expression in endogen cFLIP-überexprimierenden Zelllinien von Plattenepithelkarzinomen (z.B. A5-RT3) analysiert werden. Unsere Ergebnisse werden einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Signalwege, die für die Apoptoseresistenz von fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Haut verantwortlich sind, beitragen und können zur Entwicklung innovativer Therapiestrategien zur Behandlung dieser Tumoren führen.

Projektleiter: Dr. Anja Thielitz

Projektbearbeiter: Dr. rer. nat. Antje Wiede, Marita Lotzing

Kooperationen: Dr. Andreas Ambach, Dr. Luca Simeoni, HD Dr. Dirk Reinhold, IMTM GmbH Magdeburg

Förderer: EU; 20.01.2009 - 31.12.2010

Therapeutische Beeinflussung der atopischen Dermatitis durch neuartige Aminopeptidaseinhibitoren

Die atopische Dermatitis ist eine häufige chronisch-entzündliche Hautkrankheit, die mit anderen atopischen Erkrankungen wie Rhinokonjunktivitis allergica oder Asthma bronchiale assoziiert ist. Pathophysiologisch besteht eine genetisch determinierte gestörte Barrierefunktion der Haut sowie eine immunologische Dysbalance, gekennzeichnet durch eine Stimulation der Th2-Zellen in der Akutphase mit entsprechender Produktion Th2-abhängiger Zytokine (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), Suppression antimikrobieller Peptide mit erhöhter Suszeptibilität gegenüber Staph. aureus, sowie erhöhter IgE-Produktion bei meist sekundär erworbener IgE medierter Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittel- und Umweltallergenen. Auch bestimmte Funktionen regulatorischer T-Zellen sind bei Atopikern beeinträchtigt. In der chronischen Phase der Erkrankung kommt es zu einer Wandlung der Immunantwort hinsichtlich einer verstärkten Th1-Expression mit Produktion entsprechender Zytokine (IFN-gamma, IL-12, GM-CSF). Eigene Untersuchungen und Vorarbeiten im Rahmen von PharmaMD haben bisher gezeigt, dass Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und Aminopeptidase N sowohl die Keratinozytenfunktion als auch immunologische Parameter wie T-Zell-Proliferation und Produktion sowohl Th1 als auch Th2-assoziiertes inflammatorischer Zytokine (z.B. IL-2, IL-4,

IL-5, IFN-gamma, IL-12, IL-9, IL-1RA) in vitro und in vivo beeinflussen und eine Restitution der Funktion von regulatorischen T Zellen bewirken. Im Mittelpunkt der in diesem Projekt durchgeführten Untersuchungen steht die Aufklärung der therapeutischen Beeinflussung der atopischen Dermatitis durch Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV und Aminopeptidase N sowie anderer, von der IMTM GmbH neu entwickelter dualer Inhibitoren beider Peptidasen. Dazu sind Untersuchungen zur Modulation der Krankheitsaktivität durch Peptidaseinhibitoren in zwei Mausmodellen der atopischen Dermatitis vorgesehen: 1. NC/Nga-Mäuse mit sowie 2. Hapten-(TNCB/Oxazolone) stimulierte Balb/c und C57BL/6 Mäuse. Gemessen werden sollen histologische Parameter der Epidermis und Dermis (Epidermisdicke, T-Zellinfiltrat- und -differenzierung und IL-4-Expression, Eosinophilie, Mastzellinfiltrat Keratinozytendifferenzierungsmarker), transepidermaler Wasserverlust als Marker für die gestörte Barrierefunktion, Serum-IgE-Spiegel und Zytokinprofile aus dem Überstand von Splenozytenkulturen.

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Ambach, Andreas; Seo, Won; Bonnekoh, Bernd; Gollnick, Harald

Niedrig-Dosis-Kombinationstherapie schwerster digitaler Ulzerationen bei diffuser progressiver systemischer Sklerodermie mit dem Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten Bosentan und dem Phosphodiesterase-V-Inhibitor Sildenafil

In: Deutsche Dermatologische Gesellschaft: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - Berlin: Wiley-Blackwell, Bd. 7.2009, 10, S. 888-892; [Link unter URL](#)

Ansorge, Siegfried; Bank, Ute; Heimbürg, Anke; Helmuth, Martin; Koch, Gudrun; Tadge, Janine; Lendeckel, Uwe; Wolke, Carmen; Neubert, Klaus; Faust, Jürgen; Fuchs, Petra; Reinhold, Dirk; Thielitz, Anja; Täger, Michael

Recent insights into the role of dipeptidyl aminopeptidase IV (DPIV) and aminopeptidase N (APN) families in immune functions

In: Clinical chemistry and laboratory medicine. - Berlin: de Gruyter, Bd. 47.2009, 3, S. 253-261; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 1,888]

Armbruster, Nicole; Trautmann, Axel; Bröcker, Eva-Bettina; Leverkus, Martin; Kerstan, Andreas

Suprabasal spongiosis in acute eczematous dermatitis: cFLIP maintains resistance of basal keratinocytes to T-cell-mediated apoptosis

In: The journal of investigative dermatology. - New York, NY: Nature Publishing Group, ISSN 0022-202x, Bd. 129.2009, 7, S. 1696-1702; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 5,251]

Bajbouj, Khuloud; Pöhlmann, Angela; Küster, Dörthe; Drewes, Thomas; Haase, Kathrin; Hartig, Roland; Teller, Anne; Kliche, Stefanie; Walluscheck, Diana; Ivanovska, Jelena; Chakilam, Saritha; Ullitzsch, Annika; Bommhardt, Ursula; Leverkus, Martin; Roessner, Albert; Schneider-Stock, Regine

Identification of phosphorylated p38 as a novel DAPK-interacting partner during TNF[alpha]-induced apoptosis in colorectal tumor cells

In: The American journal of pathology. - Bethesda, Md. : American Society for Investigative Pathology, Bd. 175.2009, 2, S. 557-570; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 5,697]

Cerroni, Lorenzo; Kerl, Helmut; Cerio, Rino; Cook, Martin; Gollnick, Harald; Kutzner, Heinz; Lax, Sigurd; Rüter, Dirk; Sanchez, Jorge; Sanguenza, Omar; Santucci, Marco; Smoller, Bruce R. ; Walsh, Maureen; Wolter, Manfred

Dermatopathology examination in Europe: a summary of 6 years of the European Board Certification

In: The American journal of dermatopathology. - Hagerstown, Md. : Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 31.2009, 8, S. 803-805; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 1,477]

Eyerich, Kilian; Böckelmann, Raik; Pommer, Ansgar J. ; Förster, Stefanie; Hofmeister, Henning; Huss-Marp, Johannes; Cavani, Andrea; Behrendt, Heidrun; Ring, Johannes; Gollnick, Harald; Bonnekoh, Bernd; Traidl-

Hoffmann, Claudia

Comparative in situ topoproteome analysis reveals differences in patch test-induced eczema: cytotoxicity-dominated nickel versus pleiotrope pollen reaction

In: Experimental dermatology. - Oxford: Blackwell, Bd. 18.2009, insges. 7 S.

[Imp.fact.: 3,259]

Gollnick, Harald; Draelos, Zoe; Glenn, Marcia J. ; Rosoph, Les A. ; Kaszuba, Anna; Cornelison, Raymond; Gore, Barbara; Liu, Y. ; Graeber, Michael

Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients

In: The British journal of dermatology. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 161.2009, 5, S. 1180-1189; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,489]

Hauschild, Axel; Popp, Georg; Stockfleth, Eggert; Meyer, Karl-Gustav; Imberger, Dirk; Mohr, Peter; Itschert, Götz; Kaufmann, Roland; Neuber, Karsten; Frambach, Yvonne; Gollnick, Harald; Brunnert, Marcus; Stocker, Marcus; Ortland, Christoph; Karrer, Sigrid

Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch

In: Experimental dermatology. - Oxford: Blackwell, Bd. 18.2009, 2, S. 116-121; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,259]

Hirrlinger, Johannes; Scheller, Anja; Hirrlinger, Petra G. ; Kellert, Beate; Tang, Wannan; Wehr, Michael C. ; Goebels, Sandra; Reichenbach, Andreas; Sprengel, Rolf; Rossner, Moritz J. ; Kirchhoff, Frank

Split-Cre complementation indicates coincident activity of different genes in vivo

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 4.2009, 1, insges. 10 S.; [Abstract unter URL](#)

Kerstan, Andreas; Leverkus, Martin; Trautmann, Axel

Effector pathways during eczematous dermatitis: where inflammation meets cell death

In: Experimental dermatology. - Oxford: Blackwell, Bd. 18.2009, 10, S. 893-899; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,259]

Klemke, Claus-Detlev; Brenner, Dirk; Weiß, Eva-Maria; Schmidt, Marc; Leverkus, Martin; Gülow, Karsten; Krammer, Peter H.

Lack of T-cell receptor-induced signaling is crucial for CD95 ligand up-regulation and protects cutaneous T-cell lymphoma cells from activation-induced cell death

In: Cancer research. - Birmingham, Ala. [u.a.]: AACR, Bd. 69.2009, 10, S. 4175-4183; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 7,514]

Layton, Alison M. ; Dréno, Brigitte; Gollnick, Harald; Mobaken, H. ; Shear, Neil

Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study

In: The British journal of dermatology. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 160.2009, 1, S. 217-218; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,489]

Mleczo, Anna; Franke, Ingolf; Scheinflug, Katrin; Gollnick, Harald; Leverkus, Martin

Intravascular large B-cell lymphoma: successful therapy with bendamustine and rituximab. Letter to the editor

In: Acta dermato-venereologica. - Uppsala: Forum for Nordic Dermato-Venereology, Bd. 89.2009, 4, S. 425-427;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,456]

Quist, Sven; Franke, Ingolf; Hiort, Olaf; Gollnick, Harald; Leverkus, Martin

Erstdiagnose eines Martin-Albright-Syndroms bei einer 58-jährigen Patientin

In: Deutsche Dermatologische Gesellschaft: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - Berlin: Wiley-Blackwell, Bd. 7.2009, 1, S. 43-45; [Link unter URL](#)

Reinhold, Dirk; Goihl, Alexander; Wrenger, Sabine; Reinhold, Annegret; Kühlmann, Ulrike C. ; Faust, Jürgen;

Neubert, Klaus; Thielitz, Anja; Brocke, Stefan; Täger, Michael; Ansorge, Siegfried; Bank, Ute

Role of dipeptidyl peptidase IV (DP IV)-like enzymes in T lymphocyte activation: investigations in DP IV/CD26-knockout mice

In: Clinical chemistry and laboratory medicine. - Berlin: de Gruyter, Bd. 47.2009, 3, S. 268-274; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 1,888]

Rodust, Paul M. ; Stockfleth, Eggert; Ulrich, Claas; Leverkus, Martin; Eberle, Jürgen

UV-induced squamous cell carcinoma - a role for antiapoptotic signalling pathways

In: The British journal of dermatology. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 161.2009, S. 107-115; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,489]

Thielitz, Anja; Gollnick, Harald

Overview of new therapeutic developments for acne

In: Expert review of dermatology. - London: Future Drugs Ltd, Bd. 4.2009, 1, S. 55-65; [Link unter URL](#)

Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften

Gollnick, Harald

Nationale und föderale Systeme im Vereinten Europa: Brauchen wir eine Harmonisierung der Aus- und Weiterbildung in der Dermatologie?

In: Aktuelle Dermatologie. - Stuttgart: Thieme, Bd. 35.2009, 4, S. 115-119; [Link unter URL](#)

Thielitz, Anja; Gollnick, Harald

Akne ist vielschichtig und langwierig

In: Pharmazeutische Zeitung online. - Eschborn: Govi-Verl., Bd. 154.2009, 31, insges. 3 S.; [Abstract unter URL](#)

Originalartikel in begutachteten zeitschriftenartigen Reihen

Wiswedel, Ingrid; Quist, Sven; Keilhoff, Gerburg; Dörner, Lena; Holzapfel, Imke; Gardemann, Andreas; Gollnick, Harald

Role of F2-isoprostanes in UVB-irradiated human skin

In: Society for Free Radical Research International: XIV biennial meeting of the Society for Free Radical Research International. - Bologna: Medimond, ISBN 978-88-7587-498-8, S. 53-58, 2009

Herausgeberschaften

Scholz, Albrecht; Holubar, Karl; Burg, Günter; Burgdorf, Walter; Gollnick, Harald

Geschichte der deutschsprachigen Dermatologie - Deutsche Dermatologische Gesellschaft DDG, 1889 - 2009.

- Weinheim: Wiley-Blackwell; XXII, 746 S.: zahlr. Ill., graph. Darst., Kt., ISBN 978-3-00-026784-0, 2009

[Literaturangaben]

Thiboutot, Diane; Gollnick, Harald

New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group.

- Journal of the American Academy of Dermatology; 60.2009,5, Supplement; St. Louis, Mo.: Mosby; 4A, S50 S.: Ill., graph. Darst.

[Imp.fact.: 4,081]

Buchbeiträge

Gollnick, Harald

Die deutschsprachige Dermatologie in den europäischen dermatologischen Verbänden

In: Geschichte der deutschsprachigen Dermatologie. - Weinheim: Wiley-Blackwell, ISBN 978-3-00-026784-0, S. 647-650, 2009

Artikel in Fachzeitschriften der Industrie, Gesellschaften, Verbände etc.

Bonnekoh, Bernd; Gollnick, Harald

Kutane Reaktionen infolge Chemotherapie mit EGF-Rezeptor-Inhibitoren: Update der klinisch relevanten Aspekte

In: Tumorzentrum Magdeburg, Sachsen-Anhalt: Tumorzentrum aktuell. - Magdeburg: Tumorzentrum, Bd. 6.2009, 1, S. 6-13