

1. bis 3. 3. 2012

**39. Jahrestagung der  
Arbeitsgemeinschaft  
Dermatologische  
Forschung**Philipps-Universität  
Marburg

## Experimentelle Dermatologie Translationale Forschung

Wolfgang Pfützner, Rüdiger Eming &amp; Michael Hertl

Es ist wieder soweit, die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)** lädt zum **39. Mal** zu ihrer Jahrestagung nach Marburg ein. Die dermatologische Forschungslandschaft zeichnet sich durch zahlreiche wissenschaftliche Aktivitäten auf hohem Niveau aus. Auch dieses Jahr ist die ADF wieder ein besonderes „Highlight“ im dermatologischen Jahreskalender, an dem Wissenschaftler aus dem gesamten deutschsprachigen Raum neueste Forschungsergebnisse der experimentellen Dermatologie in ihrer ganzen Breite präsentieren. Die traditionsreiche Universitätsstadt Marburg bietet hierfür einen besonderen Rahmen, um sich über wissenschaftliche Konzepte und ihre Relevanz für die klinische Anwendung umfassend zu informieren und vertiefend mit den Teilnehmern innerhalb und außerhalb des Tagungsgebäudes auszutauschen.

### Vom Molekül zur Therapie ...

Ein besonderer Schwerpunkt der diesjährigen ADF-Tagung wird auf translationale Forschungsansätze gelegt. So hat das Verständnis der molekularen Pathogenese zahlreicher dermatologischer Erkrankungen in den letzten Jahren enorme Fortschritte erfahren und ermöglicht dadurch wesentliche Ansätze für neue, bahnbrechende Therapieformen. Diese faszinierende Entwicklung steht im Mittelpunkt des Workshop „From the Molecule to the Treatment“, in dem international ausgewiesene Experten neue therapeutische Ansätze, die auf molekularen experimentellen Erkenntnissen beruhen, für die Behandlung hereditärer, entzündlicher und onkologischer Erkrankungen aufzeigen.

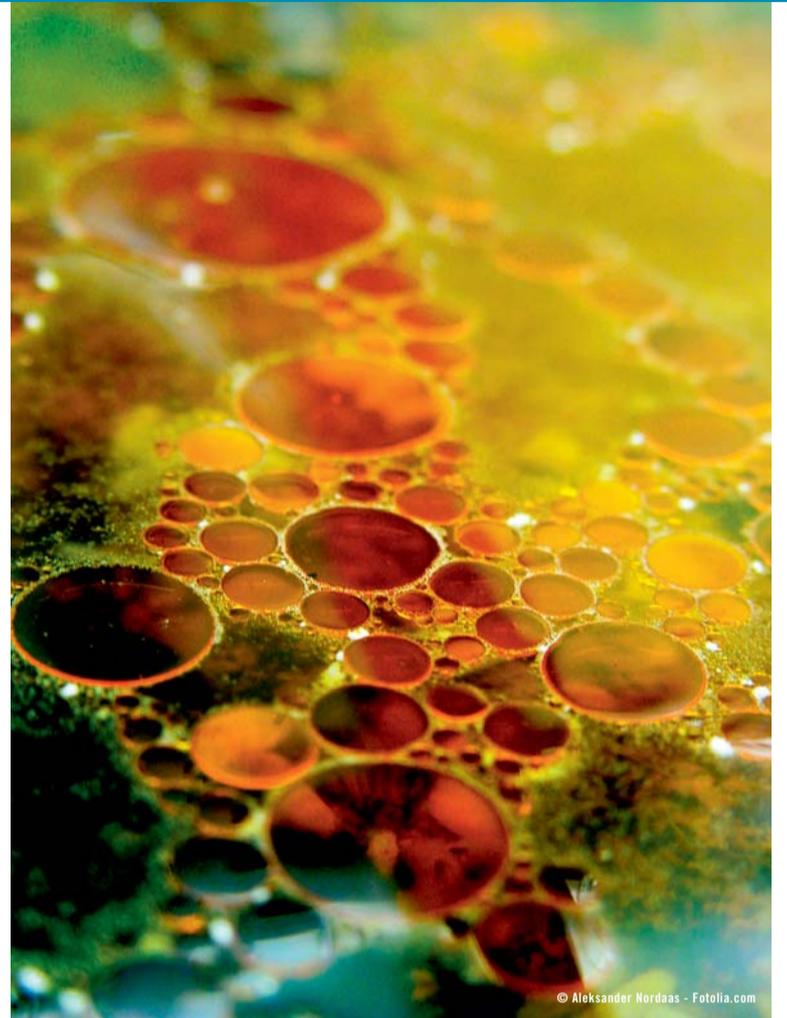
Ein Beispiel hierfür ist die klinische Umsetzung genterapeutischer Behandlungskonzepte. Die Idee, genetisch bedingte Erkrankungen durch die Überführung eines im Labor hergestellten Genvektors in den betroffenen Patienten heilen zu können, bewegt die medizinische Fachwelt und Laienpresse seit der Entdeckung rekombinanter DNA-Technologie vor etwa 40 Jahren. Erste experimentelle Anwendungen am Menschen erfolgten in den 1990er Jahren. Letztendlich war es jedoch ein langfristiger und zum Teil mühsamer Erfahrungsprozess, geprägt sowohl von einem enormen Erkenntnisgewinn der molekularen Vektortechnologie als auch von klinischen Rückschlägen aufgrund maligner Transformationen der genetisch modifizierten Zellen, der zum erfolgreichen Einsatz der Gentherapie führte.

Nicht minder faszinierend nehmen sich Ansätze aus, Autoimmunerkrankungen durch die Ausbildung einer klinischen Toleranz gegen die Autoantigene zu behandeln. Wiewohl diese Erkrankungen bereits lange Zeit im Fokus intensiver Forschung zur Entwicklung optimierter Therapieansätze stehen, lieferte erst die detaillierte molekulare Charakterisierung der entsprechenden pathogenen Strukturen und immunologischen Abläufe, die zur Entstehung der Autoimmunreaktionen führen, die Voraussetzungen, entsprechende Konzepte einer Toleranzinduktion zu entwickeln und voranzutreiben.

### ... und zurück zur Forschung

Zwar finden ähnliche therapeutische Strategien bereits seit 100 Jahren durch die zunächst rein empirisch entwickelte spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) zur Behandlung von Allergien eine klinisch etablierte Anwendung, dennoch sind die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen nach wie vor nur unzureichend erforscht. Jedoch ist auch hier ein fortschreitender wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn, beflügelt durch sowohl klinische Studien als auch die Etablierung entsprechender tierexperimenteller Modelle, in den letzten Jahren zu verzeichnen. Die weitere Entschlüsselung dieser immunologischen Vorgänge trägt nicht nur zu einem besseren Verständnis dieses Therapiekonzepts bei, sondern auch zu seiner weiteren Optimierung, gerade hinsichtlich der Erzielung langfristig wirksamer Erfolge.

Weitere bedeutsame Schwerpunkte der Tagung werden neueste Forschungsergebnisse aus der dermatologischen Onkologie und Infektiologie sein, die sich in einem thematisch breit gefächerten Angebot an Vorträgen und Postern widerspiegeln und zur intensiven Diskussion zwischen Vortragenden und Zuhörern einladen. Abgerundet wird dieses Treffen aller jung und jung gebliebenen, dermatologischen Forscher und Kliniker durch den



© Aleksander Nordaas - Fotolia.com

gemeinsamen festlichen Abend vor der historischen Kulisse der Marburger Universitätsstadt.

Wir freuen uns auf Ihre Teilnahme an der diesjährigen ADF-Tagung und wünschen Ihnen anregende und angenehme Tage in Marburg.

Priv.-Doz. Dr.  
Wolfgang PfütznerPriv.-Doz. Dr.  
Rüdiger Eming

Prof. Dr. Michael Hertl

## ALLGEMEINE HINWEISE

1. bis 3. März 2012

**39. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)**

in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologische Gesellschaft (DDG)

### TAGUNGSORT

Philipps-Universität Marburg, Hörsaalgebäude  
Biegenstraße 14, 35037 Marburg

### TAGUNGSLEITUNG/ORGANISATION

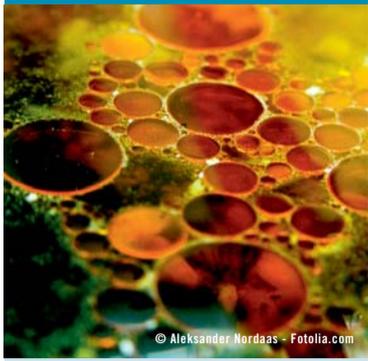
Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Pfützner  
Priv.-Doz. Dr. Rüdiger Eming  
Prof. Dr. Michael Hertl

### SEKRETARIAT

Hannelore Wagner  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg  
Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Baldingerstraße, 35043 Marburg

www.adf-online.de

## INHALT



© Aleksander Nordaas - Fotolia.com

- 2 Kontaktdermatitis**  
**Von den Pathomechanismen zur Immuntoxikologie**  
Stefan F. Martin
- 2 The mouse, the model and the truth**  
Axel Roers
- 3 Hautabwehrstrategien**  
**Kommensale und Pathogene**  
Jens-M. Schröder
- 4 Antiinfektiva-Forschung**  
**Paradigmenwechsel beim Kampf gegen Mykosen**  
Martin Schaller
- 4 In-vivo-Analyse adjuvanter Effekte einer niedermolekularen, nicht allergenen Fraktion wässriger Birkenpollenextrakte**  
**Von der Hypothese zu neuen Signalwegen**  
Stefanie Gilles et al.
- 6 Neue molekulare Zielstrukturen beim malignen Melanom?**  
**Prohormonkonvertasen**  
Nina Weiß
- 6 Rekrutierung an immobilisierte Immunkomplexe bei physiologisch relevantem Shear-Stress**  
**Humane slan (6-sulfo LacNAc) dendritische Zellen**  
Thomas Döbel, Anke Lonsdorf et al.
- 7 „drug delivery“-Systeme im Fokus der Forschung**  
**Beeinflussung dendritischer Zellen durch Nanopartikel**  
Stefanie U. Frick et al.
- 8 Langzeiteffekte der spezifischen Immuntherapie**  
**Charakterisierung allergenspezifischer IgG-Antikörper**  
Christian Möbs et al.
- 8 Impressum**

## Kontaktdermatitis

## Von den Pathomechanismen zur Immuntoxikologie

Stefan F. Martin, Freiburg

**Die Kontaktdermatitis ist eine entzündliche Hauterkrankung mit hoher Prävalenz. Sie stellt eines der größten Probleme in der Berufsdermatologie dar. Die irritative Kontaktdermatitis wird durch toxische Effekte von Chemikalien verursacht. Die allergische Kontaktdermatitis, die heute 15–20 % der Allgemeinbevölkerung betrifft, ist eine Überreaktion des Immunsystems auf kleine reaktive Chemikalien.**

Die Bedeutung des angeborenen Immunsystems für die Entzündungsreaktion gegen Kontaktallergene und die Pathogenese wird immer deutlicher. Genetische Prädispositionsfaktoren sind häufig Polymorphismen in Genen der angeborenen Immunität, aber auch in Genen, welche die Barrierefunktion der Haut, die Redoxbalance sowie den Metabolismus von Xenobiotika regulieren.

#### Angeborenes Immunsystem und allergische Kontaktdermatitis

Grundvoraussetzung für die Entstehung der allergischen Kontaktdermatitis ist die Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch Kontaktallergene. Erst dadurch kann eine spezifische T-Zellantwort entstehen, die für die Schädigung der Haut durch Zytotoxizität verantwortlich ist. In den letzten Jahren wurde klar, dass Kontaktallergene Mechanismen der angeborenen Immunität aktivieren, die normalerweise der Infektabwehr dienen und durch Bestandteile von Bakterien und Viren aktiviert werden. Dabei spielen Toll-like-Rezeptoren (TLR), das NLRP3 Inflammasom und oxidativer Stress eine Rolle. Im Mausmodell der Kontaktallergie, dem Contact Hypersensitivity (CHS)-Modell, konnte CHS in keimfreien Tieren, also in Abwesenheit solcher mikrobieller Adjuvantien ausgelöst werden. Das deutete auf eine „eingebaute“ Adjuvanswirkung von Kontaktallergenen hin. In der Tat konnte eine Rolle körpereigener Aktivatoren für TLR und das Inflammasom gefunden werden. So lösen manche organischen Chemikalien die Bildung von Bruchstücken der Hyaluronsäure in der Haut aus, die TLR2 und TLR4 aktivieren. Ebenso führen

diese Chemikalien zu Zellstress und dadurch zur Freisetzung von ATP, das durch Bindung an den P2X7-Rezeptor die Aktivierung des Inflammasoms auslöst. Diese Prozesse müssen in dendritischen Zellen funktionieren, um eine Sensibilisierung zu ermöglichen. Eine wichtige Entdeckung war die direkte Interaktion von Nickelionen mit dem menschlichen TLR4, dem Rezeptor für Lipopolysaccharid aus Gram-negativen Bakterien. Damit ist Nickel das erste identifizierte Kontaktallergen, das direkt an einen TLR binden kann. Dem Maus-TLR4 fehlen kritische Bindestellen, daher sind Mäuse resistent gegen Nickelallergie.

#### In-vitro-Tests zur Identifikation von Kontaktallergenen

Für den Verbraucherschutz ist die immuntoxikologische Identifikation von Chemikalien mit Sensibilisierungspotential sowie die Quantifizierung ihrer allergenen Potenz essentiell. Das EU-Verbot von Tierversuchen für Kosmetikinhaltsstoffe und die EU-Verordnung REACH, die die Testung von 40–60.000 Chemikalien verlangt, beschleunigt die Entwicklung von In-vitro-Alternativen zum Tierversuch. Die Erkenntnisse über die Mechanismen der angeborenen Immunität und neue Ergebnisse aus genomischen und proteomischen Analysen der Wirkung von Kontaktallergenen auf dendritische Zellen und Keratinozyten können nun zur Verbesserung bestehender und zur Entwicklung neuer In-vitro-Tests eingesetzt werden. Ziel ist es, eine Batterie von Tests zu entwickeln, die die entscheidenden Schritte von der Chemie der Testsubstanz, ihrer Proteinreaktivität, ihrem Eindringen in die Haut, der Aktivierung von Hautzellen, der Wanderung von den-



Prof. Dr. Stefan F. Martin

dendritischen Zellen in die Lymphknoten und der Aktivierung von spezifischen T-Zellen abdecken. Eine Reihe solcher Tests wurde bereits entwickelt und durchläuft derzeit die offizielle Validierung durch die EU-Instanzen.

#### Perspektiven

Die neuen Erkenntnisse zu den Mechanismen der angeborenen Immunantwort gegen Kontaktallergene haben im Mausmodell bereits gezeigt, dass eine präventive und therapeutische Intervention schon durch Blockade einzelner Signalwege möglich ist. Diese überraschenden Befunde erklären sich durch die enge funktionelle Verzahnung dieser Signalwege. Eine neue anti-entzündliche Kausaltherapie sollte aber sicherlich auf die Blockade mehrerer Signalwege abzielen, da nicht geklärt ist, ob alle Kontaktallergene immer alle diese Signalwege aktivieren müssen. Dabei ist zu bedenken, dass hier Signalwege manipuliert werden, die für die Infektabwehr nötig sind. Außerdem wurden durch genomische und proteomische Studien neue Signalwege im Sensibilisierungsprozess entdeckt, deren Bedeutung derzeit geklärt wird. Die enge funktionelle Verzahnung und Kooperation, die zur Orchestrierung der Kontaktallergie führt und essentiell für die Pathogenese ist, spielt sich auf molekularer, aber auch auf zellulärer Ebene ab. In den letzten Jahren wurde die Rolle von Zellen des angeborenen Immunsystems und ihrer Interaktion mit Hautzellen besser verstanden. Eine essentielle Rolle für Mastzellen wurde in der CHS gezeigt. Fehlen diese Zellen, kommt eine CHS nicht zustande. Ähnlich wichtig scheinen Granulozyten und aus dem Blut rekrutierte Monozyten zu sein. NK-

Zellen verstärken die Immunantwort gegen Kontaktallergene und sind im CHS-Modell in Abwesenheit von T-Zellen in der Lage eine kontaktallergenspezifische CHS auszulösen. NKT-Zellen scheinen sowohl bei der Initiation der frühen Phase der Sensibilisierung als auch in der Effektorphase in der Haut eine Rolle zu spielen. Auch  $\gamma\delta$ T-Zellen sind an der Kontaktallergie beteiligt. Die Klärung des jeweiligen Beitrags dieser Immunzelltypen und ihre molekulare Kommunikation untereinander und mit Hautzellen ist eine zukünftige Herausforderung für die Forschung.

In den nächsten Jahren ist eine Flut neuer Erkenntnisse zur Aktivierung und Orchestrierung der angeborenen Immunantwort durch Kontaktallergene zu erwarten, die neue Signalwege identifiziert, Mechanismen der Aktivierung für verschiedene chemische Kontaktallergenklassen definiert und die Funktion und Kommunikation der verschiedenen Zelltypen klärt. Eine interessante Frage ist die Rolle von Infektionen, Irritantien und anderen Faktoren, die Aktivatoren und Modulatoren der relevanten Signalwege sein können und damit Auslöse- oder Verstärkerfaktoren darstellen.

Die zukünftige Forschung auf diesem Gebiet wird die Immunpathogenese der Kontaktallergien weiter molekular und zellulär aufklären und helfen, kausale Präventions- und Therapiestrategien zu entwickeln sowie die In-vitro-Identifikation von Kontaktallergenen durch Alternativen zum Tierversuch ermöglichen.

#### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. rer. nat. Stefan F. Martin  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hautklinik  
Hauptstraße 7  
79104 Freiburg i.Br.  
stefan.martin@uniklinik-freiburg.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 1. 3. 2012  
15.20–15.40 Uhr

QUO VADIS LECTURE I  
Burning for contact

## The mouse, the model and the truth

Axel Roers, Dresden

Mice carrying spontaneous or engineered mutations have been invaluable in the elucidation of principles of the mammalian immune system. In the field of mast cell biology, the question which essential functions these cells fulfill in vivo was largely addressed using one particular

mouse model for mast cell deficiency. Mouse strains with hypomorphic expression or function of the receptor tyrosin kinase kit display profound mast cell deficiency. Since these lines carry additional perturbations of the immune system, phenotypes observed in these mice are not

necessarily caused by their lack of mast cells. Therefore, it has become a standard in the field to reconstitute the kit mutant animals with in vitro differentiated mast cells in order to demonstrate rescue of a phenotype. Based on such experiments, an enormous spectrum of mast cell in vivo

functions in e.g. immune responses and pathogen defense was described. In addition, mast cells were reported to be critical cells in the pathogenesis of a large number of disease conditions. Recently, new Cre/loxP-based mouse models for mast cell deficiency became available that were independent of kit mutations. Using these new strains, the role of mast cells in several immune responses was readdressed. The results were at clear conflict with published findings that were based on kit mutant mouse strains. These discrepancies call for a careful consideration of the inherent potential for artifacts in the different models.



Prof. Dr. Axel Roers

#### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Axel Roers  
Medizinische Fakultät  
Technische Universität Dresden  
Institut für Immunologie  
Fiedlerstraße 42  
01307 Dresden

## PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 3. 3. 2012  
10.00–10.20 Uhr

QUO VADIS LECTURE III  
The mouse, the model and the truth

# Hautabwehrstrategien Kommensale und Pathogene

Jens-M. Schröder, Kiel

**Körperoberflächen sämtlicher Lebewesen, Menschen, Tiere und Pflanzen, sind mit Mikroorganismen besiedelt, aber normaler Weise nicht infiziert. Wie kann dies erreicht werden? In der Haut ist eine intakte physikalische Barriere, die aus der Hornschicht und den darin eingelagerten Lipiden besteht, ein wichtiger, aber nicht hinreichender Faktor gesunder Haut. In ähnlicher Weise bilden mukosale Oberflächen mit Mukopolysacchariden eine physikalische Barriere aus.**

Diese physikalischen Barrieren werden in Abhängigkeit vom Organismus und der anatomischen Lokalisation von einer mehr oder weniger spezifischen Mikroflora besiedelt. Diese Mikroflora ist, wie durch Modellversuche an dem Wirbellosen Süßwasserpolypen, *Hydra vulgaris*, eindrucksvoll gezeigt werden konnte, konstant und identisch – unabhängig vom Herkunftsort. Was lehrt uns dieses Beispiel? Epithelzellen enthalten Steuerungssysteme, die sowohl die Zusammensetzung als auch Anzahl von Mikroorganismen auf Körperoberflächen definieren. Da diese Vorgänge in der Darmmukosa von besonders großer Bedeutung sind, ist unser Wissen über Darm-Mukosa-Mikrobiom-Interaktionen größer als das über Haut-Mikrobiom-Interaktionen. Aus Untersuchungen transgener Mäusen wissen wir, dass eine Veränderung des Spektrums antimikrobieller Peptide des Dünndarms die Darmmikroflora verändert. Dieses kann dazu führen, dass bestimmte, als „gute Bakterien“ eingestufte Mikroben zugunsten eher opportunistisch pathogener oder sogar pathogener Mikroben verdrängt werden. Wie ist das möglich? Bakterien und Pilze produzieren verschiedene mikrobiozide Komponenten wie z. B. Mikroazine, Bakteriozine, Lantibiotika sowie niedermolekulare Antibiotika unterschiedlichster Stoffklassen. Diese Faktoren, die oft ein sehr enges Wirkungsspektrum aufweisen, werden hauptsächlich bei

Nährstoffmangel freigesetzt um Nahrungskonkurrenten auszuschalten. Damit beeinflusst die Freisetzung selektiver Peptidantibiotika durch das Wirtsepithel nicht nur direkt, sondern auch indirekt die Zusammensetzung sowie Anzahl der Mikroben auf der Mukosa.

Kommensale Darmkeime können antibiotische Peptide freisetzen, die selektiv bestimmte Pathogene abtöten und damit einen positiven Einfluss auf den Wirtsorganismus ausüben. Damit wird auch verständlich, dass nach einer Antibiotikatherapie, die auch die „guten“ Bakterien vernichtet, das Risiko für beispielsweise Listerieninfektionen steigt und dass der Kommensalflora eine große Rolle im Schutz des Darmepithels vor Infektionen zukommt.

Damit aber nicht genug! Darmepithelzellen „füttern“ in spezifischer Weise „gute“ Bakterien! Dies wird beispielsweise durch ein kommensales Bakterium erreicht, das einen Faktor freisetzt, der in Darmepithelzellen den Einbau des seltenen Zuckers Fukose in bestimmte Muzine bewirkt. Auf der anderen Seite bewirken fukosylierte Muzine in derselben Bakterien-Spezies die Induktion von Fukose metabolisierenden Enzymen. Damit erfolgt eine gezielte Förderung dieses Kommensalen.

Diese Erkenntnis entstammt ursprünglich Untersuchungen zur Rolle von Mutationen im *FUT-2*-Gen der Fukosyltransferase-2, einem Enzym das für das Glykolysierungs-

muster von Körperzellen und der Blutgruppenklassifizierung wichtig ist. Bei diesen Menschen wurde eine unerwartet hohe Anzahl von Bifidobakterien im Darm gefunden.

Weiterhin ist bekannt, dass bestimmte, für den Erwachsenen unverdauliche Muttermilch-Oligosaccharide von einer nur im Säuglingsdarm vorkommenden Bifidobakterien-Spezies verdaut werden kann und diese damit den Säuglingsdarm erfolgreich besiedeln kann.

## Was lehren uns diese Beispiele für das Verständnis der Mikrobiota-Haut-Interaktionen?

Angeborene Hautabwehrstrategien könnten in ähnlicher Weise funktionieren! Die physikalische Hautbarriere (S.c. und Lipide) schützt uns vor Wasserverlust und dem Eindringen von Mikroorganismen. Viele Beispiele aus der Natur zeigen uns, dass dies als Schutzmechanismus nicht ausreicht, da viele Mikroben die Bestandteile der physikalischen Barriere als Nahrungsgrundlage nutzen können. Also macht es Sinn, dass von der Haut zusätzlich weitere Strategien genutzt werden, die auf vielfältige Weise eine Infektion sowohl durch Kommensale als auch durch Pathogene verhindern. Wie sehen diese Strategien aus? Die Hautoberfläche unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen zeigt eine äußerst variable Besiedlung mit verschiedenen Kommensalen. Diese könnten – obwohl für die einzelnen



Prof. Dr.  
Jens-M. Schröder

Hautspezies bislang noch nicht im Detail analysiert – durch Freisetzung keimspezifischer antimikrobieller Faktoren die Mikroflora definieren. Nähere Kenntnisse sind hier eigentlich nur von *S. epidermidis* vorhanden. Welche vom Keratinozyten ausgehenden Faktoren beeinflussen die lokale Hautmikroflora? Bei einer intakten Hautbarriere sind Mikroben nur mit dem S.c. in Kontakt. Daher wäre es plausibel, wenn das S.c. im weitesten Sinne Faktoren enthält, die das Wachstum von Mikroben limitieren und vielleicht auch die Kolonisation einer „guten“ Hautmikroflora begünstigen. Über letzteres ist praktisch nichts bekannt. Man kann nur spekulieren, ob einzelne, auf der Hautoberfläche vorhandene antimikrobielle Faktoren Kommensale schonen und vielleicht das S.c. durch spezielle Nährstoffe (Lipide?) das Wachstum bestimmter „guter“ Mikroben fördert.

Quantitativ dominierende antimikrobiell wirksame Faktoren auf der Hautoberfläche sind das Psoriasis, Calprotectin und RNase-7. Aufgrund der präferentiell gegenüber *E. coli* hohen Wirksamkeit scheint das S100-Protein Psoriasis die Haut vor Infektionen durch Gram-negative Darmkeime zu schützen. Ein anderes S100-Protein, Calprotectin, vermag spezifisch *S. aureus* abzutöten und scheint mit dafür verantwortlich zu sein, dass *S. aureus* auf der gesunden Hautoberfläche selten kolonisiert. Als antimikrobieller Wirkmechanismus dieser beiden S100-Proteine wird die Depletion essentieller Spurenelemente wie Zn<sup>2+</sup> (Psoriasis) oder Mn<sup>2+</sup> (Calprotectin) diskutiert. Eine Depletion inaktiviert Superoxiddismutasen und führt damit zum Überschuss reaktiver Sauerstoff-Spezies und Tod der Mikroben. RNase-7 ist in unseren Händen das wirksamste Peptidantibiotikum des Menschen. Es vermag ein breites Spektrum an Keimen inklusive *S. aureus* abzutöten, wobei es gegen Enterokokken aus unbekanntem Gründen schon bei

extrem niedrigen Konzentrationen wirkt. Auch der Wirkungsmechanismus ist bislang unbekannt. Damit scheinen wir gut gegen potentielle Infektionen durch Darmpathogene geschützt zu sein.

Bei Störungen der Hautbarriere kommen Mikroben oder deren Produkte mit Keratinozyten des Stratum granulosum in Kontakt. Hierbei werden zunächst diverse mehr oder weniger erregerspezifisch wirkende Peptidantibiotika induziert und freigesetzt. Diese werden in der Lage sein, Mikrowunden zu desinfizieren. Bei größeren Wunden werden zusätzlich proinflammatorische Zytokine freigesetzt, die zu einem Leukozyteneinstrom und damit zu einer Entzündung führen.

Kutane Entzündungen wie wir sie bei der Psoriasis oder Neurodermitis sehen, gehen immer mit einer Induktion antimikrobieller Peptide einher, wenngleich nicht klar ist, ob die oft geringen Differenzen der Expression einzelner Peptidantibiotika für die z. T. dramatischen Unterschiede der läsionalen Mikroflora verantwortlich sind. Hier scheint möglich, dass wir noch nicht sämtliche verantwortlichen Faktoren kennen. In Beispielen wird gezeigt, dass diese Hypothese richtig sein könnte.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Jens-M. Schröder  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Kiel  
Dermatologie  
Arnold-Heller-Straße 3  
24105 Kiel  
jschroeder@dermatology.uni-kiel.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 2. 3. 2012  
10.30–11.10 Uhr

**GÜNTER GOERZ MEMORIAL LECTURE**  
**The Epithelial Defense**  
**System: Challenges by**  
**Commensals and Pathogens**

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Umstellung von Methotrexat auf Stelara®:

## Gute Wirksamkeit und Verträglichkeit auch bei direktem Absetzen

**Auf Basis der derzeitigen Empfehlungen, bei Umstellung von systemischen Therapien auf Biologika mit Vorsicht vorzugehen, hat die Firma Janssen erstmalig mit der TRANSIT-Studie\* Daten erhoben, die das Wissen zur Umstellung von Systemika auf Biologika erweitern. Neue Ergebnisse der TRANSIT-Studie zeigen, dass die Therapie mit Stelara® (Ustekinumab) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die unzureichend auf eine Behandlung mit Methotrexat angesprochen haben, gut verträglich und gut wirksam war und sich auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant verbesserte [1, 2].**

In der 52-wöchigen Open-Label-Phase-IV-Studie mit 489 Patienten wurden zwei Umstellungsmethoden von Methotrexat auf Stelara® verglichen. Alle Patienten hatten vor Studienbeginn mindestens 8 Wochen lang Methotrexat erhalten. Bei Patienten der ersten Studiengruppe wurde Methotrexat abgesetzt und direkt mit der Ustekinumab-Therapie begonnen. Patienten der zweiten Studiengruppe erhielten Ustekinumab und gleichzeitig über einen Zeitraum von 4 Wochen Methotrexat in einer schrittweise reduzierten Dosis [1].

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Anteil der Patienten untersucht, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis einschließlich Woche 12 auftrat. Die Anzahl und Arten unerwünschter Nebenwirkungen waren in beiden Studiengruppen vergleichbar. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei 2,9 % der Patienten mit sofortigem Absetzen von Methotrexat und bei 2,0 % der Patienten mit schrittweiser Reduktion von Methotrexat [1].

Zu den sekundären Endpunkten

gehörte die Wirksamkeit des Biologics auf den Hautbefall und die damit verbundenen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Mehrheit der Patienten in beiden Studiengruppen zeigte eine deutliche Verbesserung der Psoriasis (65,3 % bei sofortigem Absetzen von Methotrexat vs. 69,5 % mit schrittweiser Reduktion von Methotrexat) und erreichte bis zu Woche 12 einen PGA-Score (Physician's Global Assessment) von 0 („frei“) oder 1 („minimal“). Der mediane PASI (Psoriasis Area Severity Index) sank

von etwa 15 in beiden Studiengruppen zu Studienbeginn auf einen Wert von 2,9 bei sofortigem Absetzen von Methotrexat gegenüber 2,8 bei schrittweiser Reduktion [1].

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatology Life Quality Index, DLQI) verbesserte sich nach der Umstellung auf Ustekinumab. Erste Verbesserungen wurden in beiden Studiengruppen bereits in Woche 4 beobachtet. Während der 16-wöchigen Studiendauer erreichten die Patienten in beiden Gruppen eine klinisch relevante Verbesserung (5,0 bei sofortigem Absetzen von Methotrexat vs. 7,0 bei schrittweiser Reduktion). Mit der „EuroQOL-5D Visual Analogue Scale“ (EQ-5D VAS) wurde ebenfalls eine erhebliche Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in beiden Gruppen beobachtet [2].

„Die Ergebnisse der TRANSIT-Studie erweitern unser Verständnis darüber, wie Patienten mit mittelschwe-

rer bis schwerer Plaque-Psoriasis von herkömmlichen systemischen Therapeutika auf ein Biologic wie Stelara® umgestellt werden können“, konstatiert Prof. Dr. Kristian Reich, Hamburg. „Bei vergleichbarer Verträglichkeit konnte in beiden Therapiearmen ein gutes Ansprechen erreicht werden. Die Studiendaten weisen darauf hin, dass eine schrittweise Reduktion nicht notwendig ist, sondern dass Methotrexat abgesetzt und die Therapie mit Ustekinumab direkt begonnen werden kann“, so Reich weiter.

## LITERATUR

- 1 Paul C et al. Poster P01121, EADV 2011, Lissabon
- 2 Reich K et al. Poster P01123, EADV 2011, Lissabon

\* Trial to Assess Naturalistic Safety & Efficacy Outcomes In Patients Transitioned to Ustekinumab From Previous Methotrexate Therapy

Mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH, Neuss

## Antiinfektiva-Forschung

# Paradigmenwechsel beim Kampf gegen Mykosen

Martin Schaller, Tübingen

**Candida albicans ist der häufigste humanpathogene Pilz. Insbesondere bei oralen und vaginalen Mykosen wird in mehr als 80 % der Patienten C. albicans als Pathogen isoliert. Trotz intensiver Studien in den letzten Jahren sind die Faktoren, die diesen opportunistischen humanpathogenen Pilz zum Pathogen machen, noch nicht ausreichend bekannt.**

Die nicht syndromale chronische mukokutane Candidose ist ein seltener, primärer Immundefekt, der durch chronische Pilzinfektionen mit erhöhter Anfälligkeit der Haut- und Schleimhäute für *Candida* ssp. charakterisiert ist. Die meisten Fälle treten sporadisch auf, aber auch Formen mit autosomal-dominantem und autosomal-rezessivem Erbgang wurden beschrieben. In den letzten Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Anzahl der TH17-Zellen und der chronischen mukokutanen Infektion von Patienten mit Candida gezeigt. Die Entdeckung der CARD9-Q295X-Mutation, gemeinsam mit der gefundenen STAT1- und Dectin-1-Mutation, sind die ersten primären Immundefekte, die den Nicht-TLR-PAMP assoziierten Signalweg des angeborenen Immunsystems betref-

fen. Viele dieser Patienten können anfangs effektiv mit Azolen behandelt werden, doch die Pilze erwerben dadurch fast obligat eine Azolresistenz.

### Alternative antimykotische Therapien

Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Resistenzproblematik gegenüber den gängigen Antimykotika erscheint es daher sinnvoll, alternative Therapiemöglichkeiten zu erforschen. Ein erfolgversprechender Ansatz ist es, hierbei Substanzen zu entwickeln, die etablierte Virulenzfaktoren von *C. albicans* hemmen. Einen wichtigen Virulenzfaktor stellt die Familie der sezernierten Apartatproteinasen (Sap1–10) dar, die eine wichtige Rollen bei der epithelialen Invasion und Adhäsion spielt, aber auch in der Interaktion mit Makro-

und Mikrophagen. Um zielgerichtete Hemmstoffe entwickeln zu können, wird zunächst die röntgenkristallographische Struktur der Sap-Isomere charakterisiert. Basierend auf „Molecular Modelling“ erfolgt gezielt die chemische Synthese von kleinen Molekülen als Hemmstoff. Dieser Ansatz spiegelt das neue Paradigma in der Antiinfektiva-Forschung wieder, wonach es nicht mehr darum geht, die Struktur der Pathogene zu beeinflussen, sondern ihre Virulenzfaktoren. In der funktionellen Charakterisierung dieser Hemmstoffe hat sich gezeigt, dass ein zielgerichtetes Design eine Wirkung in vitro auf die epitheliale Adhärenz und Invasion des Pathogens schon bei nur sehr niedrigen Konzentrationen in Nanomolarbereich ermöglicht. Ein weiterer Ansatz ist das zielgerichtete Screening von antimikro-



Prof. Dr. Martin Schaller

biellen Peptiden die außer ihrer antimikrobiellen Wirkung eine gegen den Pathogen gerichtete immunmodulatorische Aktivität der Wirtszellen, zum Beispiel der Epithelzellen induzieren und auch Virulenzfaktoren von *C. albicans* hemmen können. Ein dritter Schwerpunkt ist der Einsatz von Probiotika, insbesondere Laktobazillen zur Prävention und Therapie lokalisierter Kandidosen. Laktobazillen sind Gram-positive Stäbchen, die ein saures, meist fakultativ anaerobes Milieu bevorzugen und grundsätzlich als apathogen gelten. Sie sind ein Teil der normalen oralen intestinalen und urogenitalen Mikroflora. Durch die Beobachtung, dass insbesondere nach antibiotischer Therapie eine Störung der Mikroflora zur Infektion durch *C. albicans* führt, sind Probiotika als natürlicher Schutzmechanismus gegenüber Pilzinfektionen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen sind derzeit noch unklar. Vermutet wird ein Zusammenhang mit dem Wettbewerb um Nahrung und Glykoproteinrezeptoren, die Abtötung von pathogenen Erregern durch von den Laktobazillen produziertes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und die Fähigkeit die Adhäsion von pathogenen Erregern zu verhindern. In klinischen Untersuchungen am besten etabliert ist der Benefit bei viralen und bakteriellen gastrointestinalen Erkrankungen. In eigenen

Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Laktobazillen eine immunmodulatorische Aktivität auf Epithelzellen haben, aber auch die Adhäsion und Invasion sowie die Hyphenbildung von *C. albicans* als weiteren Virulenzfaktor stark reduzieren können. In Modellen der Schleimhautkandidose auf der Basis von rekonstituiertem humanen Epithel zeigten verschiedene Laktobazillus spp. einen präventiven und therapeutischen Effekt. Das vertiefte Verständnis der immunologischen Störungen, die zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber *C. albicans*-Infektionen führen sowie eine zielgerichtete Hemmung etablierter Virulenzfaktoren ermöglichen es, alternative antimykotische Therapien zu entwickeln.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Martin Schaller  
Klinikum der Universität Tübingen  
Universitäts-Hautklinik  
Liebermeisterstraße 25  
72076 Tübingen  
Martin.Schaller@med.uni-tuebingen.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 2. 3. 2012  
15.25–15.45 Uhr

QUO VADIS LECTURE II  
Mission possible?  
Fighting the fungus

## In-vivo-Analyse adjuvanter Effekte einer niedermolekularen, nicht allergenen Fraktion wässriger Birkenpollenextrakte

# Von der Hypothese zu neuen Signalwegen

Stefanie Gilles et al., München\*

**Neben den allergenen Proteinen wird aus Pollen eine Vielzahl von bioaktiven, niedermolekularen Substanzen freigesetzt. Die Identifikation von niedermolekularen, aggravierenden oder allergiefördernden Substanzen in Pollen ist die Voraussetzung dafür, entsprechende Signalwege im Zielgewebe pharmakologisch zu hemmen.**

Pollen von windbestäubten Pflanzen sind die wichtigsten Allergenträger der Außenluft und für die meisten Fälle saisonaler allergischer Rhinitis verantwortlich. Manche Allergene, die von Allergenträgern wie Pollen oder Milben freigesetzt werden, weisen intrinsische, immunstimulatorische und -modulatorische Eigenschaften auf, die eine allergische Sensibilisierung aktiv befördern können. Der Prototyp eines intrinsisch adjuvanter Aeroallergens ist das Majorallergen der Hausstaubmilbe, Der p 1. Die Frage, weshalb empfängliche Individuen auf Pollenallergene eine Th2-dominierte, IgE-vermittelte Immunantwort entwickeln, ist bislang durch die Funktion des Allergen allein jedoch nicht erklärt. Neben genetischer Prädisposition werden adjuvante und protektive Kofaktoren wie Luftverschmutzung und mikrobielle Exposition diskutiert.

In der Vergangenheit konnten wir zeigen, dass neben den allergenen

Proteinen eine Vielzahl von bioaktiven, niedermolekularen Substanzen aus Pollen freigesetzt werden. Eine Klasse solcher niedermolekularen Substanzen sind Eicosanoid-ähnliche Lipide, die so genannten Pollen assoziierten Lipidmediatoren (PALM). In Zellkultur basierten Studien konnten wir nachweisen, dass bestimmte PALM, die Phytooktadecandensäuren, chemotaktisch für neutrophile und eosinophile Granulozyten sind. Andere PALM, die E<sub>1</sub>-Phytosterane, weisen strukturelle und funktionelle Homologie zu Prostaglandin E<sub>2</sub> auf. Sie modulieren die Funktion dendritischer Zellen derart, dass diese in allogenen Kokulturen naive T-Zellen präferentiell zu Th2-Zellen differenzieren, während sie eine Th1-Differenzierung hemmen.

Da jedoch wässrige Birkenpollenextrakte, speziell eine proteinfreie Fraktion dieser Extrakte, zahlreiche PALM-unabhängige Effekte auf dendritische Zellen zeigte, untersuchten wir im folgenden diese niedermole-

kulare Fraktion gezielt auf weitere immunmodulatorische Substanzen. Unter mehr als 10.000 Verbindungen mit einem Molekulargewicht <3 kDa, die wir im Zuge einer Metabolomanalyse identifizieren konnten, wiesen wir Pollen assoziiertes Adenosin in mikromolarer Konzentration nach. Adenosin aus Birkenpollenextrakten zeigte in vitro eine immunsuppressive Wirkung, und dendritische Zellen, die mit Pollen assoziiertem Adenosin stimuliert wurden, induzierten vermehrt regulatorische T-Zellen (Tregs). Interessanterweise wiesen dendritische Zellen von Allergikern eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Adenosin auf als dendritische Zellen von Nichtallergikern, was auf Unterschiede im Adenosin-Signalweg hinweisen könnte. Diese Daten lassen die Spekulation zu, dass Pollen neben proinflammatorischen und proallergischen auch protektive Signale an das exponierte Gewebe weitergeben, welche jedoch bei Atopikern weniger effektiv verarbeitet



Dr. Stefanie Gilles

werden. Die Konsequenz hiervon könnte zum einen eine erleichterte Sensibilisierung, zum anderen die Aggravation einer bereits manifesten allergischen Reaktion sein.

Als wichtiger Immunregulator wirkt Adenosin nicht nur auf dendritische Zellen, sondern auch auf Mastzellen und Granulozyten. Adenosin-Rezeptoren sind auf nahezu allen Immunzellen exprimiert. Je nachdem welche Isoformen von Adenosinrezeptoren auf den jeweiligen Immunzellen exprimiert sind, können die Zellen entweder in ihrer Funktion gehemmt oder auch aktiviert werden. In niedrigen Konzentrationen fördert Adenosin beispielsweise die Degranulation von Mastzellen und Basophilen. Immunstimulatorische PALM dagegen wirkten in unseren In-vitro-Assays chemotaktisch auf neutrophile und eosinophile Granulozyten. Im Zuge der allergischen Exzitationsphase könnten sie demnach einen verstärkten Influx dieser Zellen ins exponierte Gewebe bewirken.

Aktuell interessiert uns daher besonders, ob und inwieweit niedermolekulare Substanzen aus Pollen die akute allergische Reaktion der Haut und Nasenschleimhaut beeinflussen. Um dieser Frage nachzugehen, führen wir derzeit Pilotstudien mit Birkenpollenallergikern durch, die Hautpricktests und experimentellen nasalen Provokationen mit Pollenextraktfraktionen unterzogen werden. Unserer Hypothese zufolge sollte die allergische Reaktion nach Exposition mit der Proteinfraktion stärker ausfallen, wenn die nieder-

molekulare Fraktion gleichzeitig verabreicht wird. Die Identifikation von niedermolekularen, aggravierenden oder allergiefördernden Substanzen in Pollen ist die Voraussetzung dafür, entsprechende Signalwege im Zielgewebe pharmakologisch zu hemmen. Dieser Ansatz könnte den Weg für die Entwicklung neuer antiallergischer Therapien oder prophylaktischer Medikation ebnet.

\* Stefanie Gilles<sup>1</sup>, Adam Chaker<sup>2</sup>, Isabelle Beckl<sup>1</sup>, Mareike McIntyre<sup>3</sup>, Liliana Cifuentes<sup>3</sup>, Heidrun Behrendt<sup>4</sup>, Johannes Ring<sup>3</sup>, Carsten Schmidt-Weber<sup>1</sup>, Claudia Traidl-Hoffmann<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ZAUM – Zentrum Allergie & Umwelt, Helmholtz Zentrum und Technische Universität München

<sup>2</sup> HNO-Klinik des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München

<sup>4</sup> CK Care, Christine Kühne Center for Allergy Research and Education, Davos, Schweiz

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. rer. biol. hum. Stefanie Gilles  
ZAUM – Zentrum Allergie & Umwelt  
Technische Universität und Helmholtz Zentrum München  
Biedersteinerstraße 29  
80802 München  
Stefanie.Gilles@lrz.tum.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 2. 3. 2012  
14.25–15.25 Uhr

TALKS IV

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Mit leitliniengerechter Psoriasis-Therapie Lebensqualität sichern und möglicherweise Folgeerkrankungen verhindern

Fumarsäureester wirken gut und anhaltend auf der Haut und könnten Folgeerkrankungen entgegenwirken

Der Bedarf an systemischen Therapien in der Behandlung der Psoriasis steigt. Immer noch erhalten nur etwa 10 % aller mindestens mittelschwer betroffenen Psoriasis-Patienten eine adäquate systemische Therapie. In vielen dieser Fälle erweisen sich topische Behandlungen mit Salben oder Lichttherapien als zeitaufwändig und nicht effektiv genug. Auch die aktuelle S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris spiegelt den Aspekt der Unterversorgung wider; sie fordert ab einer mindestens mittelschweren Ausprägung (Entscheidungskriterien: PASI – Psoriasis Area Severity Index, BSA – Body Surface Area und/oder DLQI – individuelle Beeinträchtigung der Lebensqualität ≥10) eine systemische Therapie.

Neben der Notwendigkeit, die Lebensqualität und Compliance der Patienten durch angemessene Therapien zu verbessern, gibt es aus medizinischer Sicht weitere Gründe für den rechtzeitigen Einsatz von Systemtherapeutika: Nach heutigem Verständnis tragen die der Psoriasis zugrunde liegenden entzündlichen Mechanismen wesentlich zur Entstehung von Komorbiditäten wie Diabetes, Metabolisches Syndrom oder kardiovaskulären Erkrankungen bis hin zum Herzinfarkt bei (beschrieben

durch das Konzept des Psoriatischen Marsches). Dabei gilt: Je jünger und je schwerer betroffen die Patienten, sprich je höher die Entzündungslast, umso höher ihr Risiko für spätere Begleiterkrankungen. Aktuell veröffentlichte Erkenntnisse zu verschiedenen Markern der systemischen Entzündung legen nahe, dass durch eine frühzeitige systemische Therapie – wie mit dem Fumarsäureester Fumaderm® – entstehende Komorbiditäten verhindert werden können. Die dauerhafte Entzündungskontrolle gilt heute, neben der anhaltenden Reduktion der Plaques auf der Haut, als wichtiges Therapieziel und mündet in einen neuen Handlungsbedarf für Dermatologen.

trolle gilt heute, neben der anhaltenden Reduktion der Plaques auf der Haut, als wichtiges Therapieziel und mündet in einen neuen Handlungsbedarf für Dermatologen.

Fumarsäureester punkten in Langzeittherapie durch bestätigte Wirksamkeit auf der Haut

Der für die Langzeittherapie empfohlene Fumarsäureester Fumaderm® eignet sich besonders für den frühzeitigen systemischen Einsatz zunächst aufgrund seiner guten

Wirksamkeit auf der Haut. Erste Daten aus dem fortlaufend erhobenen Pso Best-Registerprojekt bestätigen die bisher bekannte gute Wirksamkeit für Patienten unter Fumaderm®. Die Lebensqualität der beobachteten Fumaderm®-Patienten, gemessen mit dem standardisierten Lebensqualitätsindex (DLQI), wurde innerhalb der bisher betrachteten zwei Jahre fast komplett wiederhergestellt (Verbesserung im Mittelwert um 89 %, Abb. 1). Auch die Plaques auf der Haut, dokumentiert durch den gängigen PASI, wurden durch den Einsatz von Fumaderm® ähnlich stark reduziert, nämlich im Mittelwert um 88 % (Abb. 2).

sich, dass das kardioprotektive Adiponektin anstieg und sich unter der systemischen Therapie mit Fumaderm® die Gefäßelastizität signifikant verbesserte. Man nimmt an, dass eine wieder gesteigerte Gefäßelastizität dem drohenden Myokardinfarkt möglicherweise entgegenwirken könnte. Insgesamt hemmt der Fumarsäureester die systemische Entzündung und verbessert die endotheliale Dysfunktion – Faktoren, die einen Schutz gegen Folgeerkrankungen bieten.

Neues Wissen um systemischen Charakter der Psoriasis mündet in verändertes Therapieverhalten

Die aktuellen Erkenntnisse führen zu Diskussionen über den bestehenden Handlungsbedarf, auch auf der diesjährigen Tagung der DDG in Dresden. So leitet Dr. Sebastian Rotterdam, Gelsenkirchen, aus den jüngsten Erkenntnissen Handlungsempfehlungen für die dermatologische Praxis ab. „Die Psoriasis muss heute ganzheitlich erfasst und behandelt werden – über die reine Symptomreduktion an der Haut hinausgehend“, so Rotterdam. Zur Feststellung des Schweregrades empfiehlt der Dermatologe bei jedem Psoriasis-Patienten eine Messung mit einfachen standardisierten Instrumenten wie des DLQI-Bogens. Liege eine mindestens mittelschwere Psoriasis vor, sei die Umstellung auf ein Systemtherapeutikum wie Fumaderm® der richtige Schritt, fasst Rotterdam die Handlungsempfehlung zusammen.

Plaques im Gefäß vorbeugen – Mit Fumaderm® möglicherweise Folgeerkrankungen antiinflammatorisch entgegenwirken

Zusätzlich zur PASI- und DLQI-Reduktion hat der Einsatz von Fumaderm® auch Einfluss auf die immunvermittelte systemische Entzündungsreaktion und potenzielle Folgeerkrankungen. In aktuellen Untersuchungen konnte die positive Wirkung des Fumarsäureesters anhand der regulierenden Wirkung auf verschiedene Biomarker belegt werden: So zeigte sich mit der klinischen Verbesserung der Erkrankung gleichzeitig ein Abfall der Werte der Biomarker für systemische Entzündungen hsCRP, VEGF und Resistin [1]. Erhöhte CRP-Werte stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar, erhöhtes VEGF wird in Zusammenhang mit Gewebshypoxie und Entzündungen sowie kardiovaskulären Ereignissen gebracht. Erhöhtes Resistin führt zu einer höheren Insulinresistenz, wodurch wiederum das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt. Gleichzeitig zeigte

LITERATUR

- 1 Boehncke S et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk; JEADV 2011

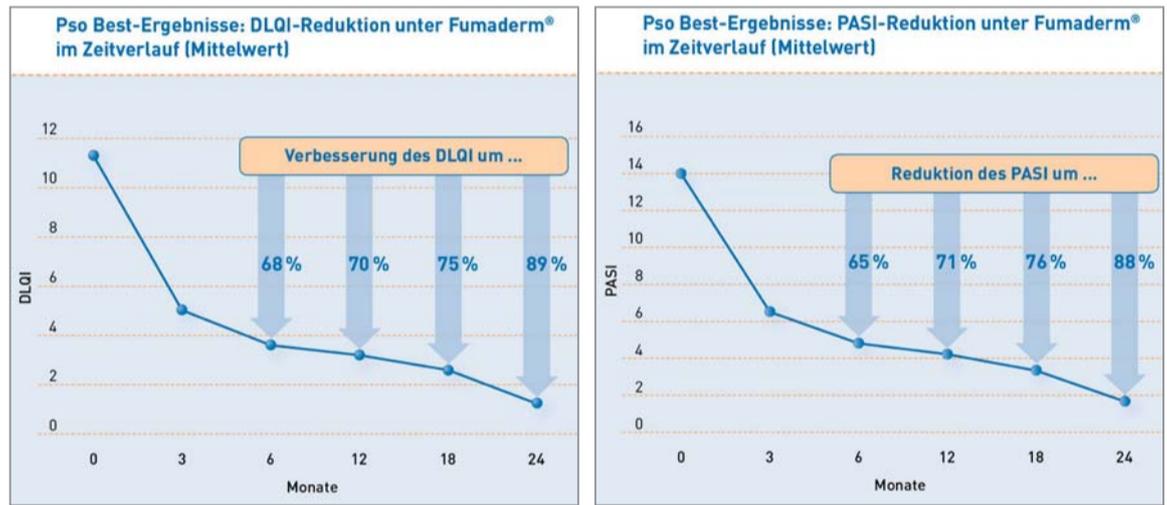


Abb. 1 und 2: Quelle: modifiziert nach Mrowietz et al. Neue Erkenntnisse zu Fumarsäureestern (Fumaderm®): Ergebnisse eines Expertenworkshops, JDDG Supplement 4-2011. Interimsanalyse Pso Best: Bisher größtes dermatologisches Registerprojekt Deutschlands für Patienten unter antipsoriatischer Systemtherapie, um Langzeitdaten zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit zu erheben. Patientenzahlen PASI/DLQI nach 0, 3, 6, 12, 18, 24 Monaten: N = 361/374, 216/226, 135/137, 70/73, 34/34, 8/8.

BESTELLSCHEIN

Zum Kennenlernen oder Abonnieren der Kongresspublikationen MedReport und MedReview

WILEY-BLACKWELL  
 Blackwell Verlag GmbH  
 MedReport  
 Rotherstraße 21  
 10245 Berlin  
 Tel.: 030 / 47 03 14-32  
 Fax: 030 / 47 03 14-44  
 E-Mail: medreports@wiley.com  
 www.medreports.de

- Ich teste 3 Ausgaben **MedReport** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (45 Ausgaben) **MedReport** zum Preis von € 238,00\*
- Ich teste 3 Ausgaben **MedReview** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (12 Ausgaben) **MedReview** zum Preis von € 140,00\*
- Ich interessiere mich für folgende(s) Fachgebiet(e)



Institution \_\_\_\_\_

Titel / Name / Vorname \_\_\_\_\_

Straße / Hausnummer \_\_\_\_\_

PLZ / Ort \_\_\_\_\_

Telefon / E-Mail \_\_\_\_\_

WIDERRUFSRECHT: Mir ist bekannt, dass ich diese Vereinbarung innerhalb von 2 Wochen beim Blackwell Verlag schriftlich widerrufen kann. Die Frist beginnt mit dem Tag der Absendung dieser Bestellung.

Datum / Unterschrift \_\_\_\_\_



\*zzgl. MwSt. und Versandkosten

## Neue molekulare Zielstrukturen beim malignen Melanom? Prohormonkonvertasen

Nina Weiß, Münster



Dipl. Biol. Nina Weiß

Das maligne Melanom ist der bösartigste Tumor der Haut mit einer rasch ansteigenden Inzidenz in den westlichen Ländern. Nach Jahrzehnten einer Stagnation bei der Chemo- und Immuntherapie metastasie-render Melanome zeichnen sich aktuell sehr vielversprechende Erfolge bei der sog. „Targeted therapy“ ab, z. B. mit dem B-Raf-Inhibitor Vemurafinib oder dem c-Kit-Inhibitor Imantinib. Beide Kinaseinhibitoren unterdrücken Schlüsselmoleküle der intrazellulären Signaltransduktion in Melanomzellen bei Vorhandensein von aktivierenden Mutationen obiger Gene. Für die erfolgreiche Therapie des malignen Melanoms der Zukunft ist deswegen die Identifizierung molekularer Zielstrukturen essentiell.

Ein beim malignen Melanom noch wenig erforschtes Gebiet stellen die sog. Prohormonkonvertasen (PC) dar. Da die Haut das größte endokrine Organ des menschlichen Körpers ist (Slominski & Wortsman 2000) und autonom eine Vielzahl von Hormonen synthetisieren kann, ist die Expression dieser Ca<sup>2+</sup>-abhängigen Serin-Endoproteasen in verschiedenen Hautzellen nicht verwunderlich. Bislang sind neun verschiedene PC bekannt, wobei man bei den Säugetieren zwischen Furin, PC1/3, PC2, PC4, „Paired basic amino-acid-cleaving enzyme 4“ (PACE4), PC5/6, PC7, „Subtilisin-Kexin-Isozyme-1“ (SKI-1) und „Neural apoptosis-regulated convertase 1“ (NARC-1) unterscheidet (Seidah & Chrétien 1999).

PC sind strukturell mit dem bakteriellen Enzym Subtilisin und Kexin aus Hefe verwandt. Generell setzen sie sich aus einem Signalpeptid, einer pro-, katalytischen, mittleren und einer zytoplasmatischen Domäne zusammen (Abb. 1).

Ursprünglich wurde die biologische Rolle von PC primär in der Biosyn-

these von Hormonen und Neuropeptiden gesehen, z. B. beim Processing von Proopiomelanocortin (POMC) in alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon, Adrenocorticotropin und beta-Endorphin (Slominski et al. 2000). Interessanterweise prozessieren PC aber auch Substrate, die wichtige Rollen auch beim Wachstum und bei der Metastasierung von Tumoren besitzen. So finden sich Konsensussequenzen für PC auch in Wachstumsfaktoren,

Wachstumsfaktor-Rezeptoren, Adhäsionsmolekülen und Matrixmetalloproteasen (MMP) (Khatib et al. 2002). Bei einer Reihe von soliden Tumoren konnte eine verstärkte PC-Expression bereits nachgewiesen werden. Auch korrelierte die Invasivität von Tumorzelllinien mit dem Expressionsgrad der jeweils untersuchten PC. Dies wurde zum Beispiel für Furin an Karzinomen des HNO-Trakts beschrieben (Bassi et al. 2001). Die Tatsache, dass es lipidlösliche

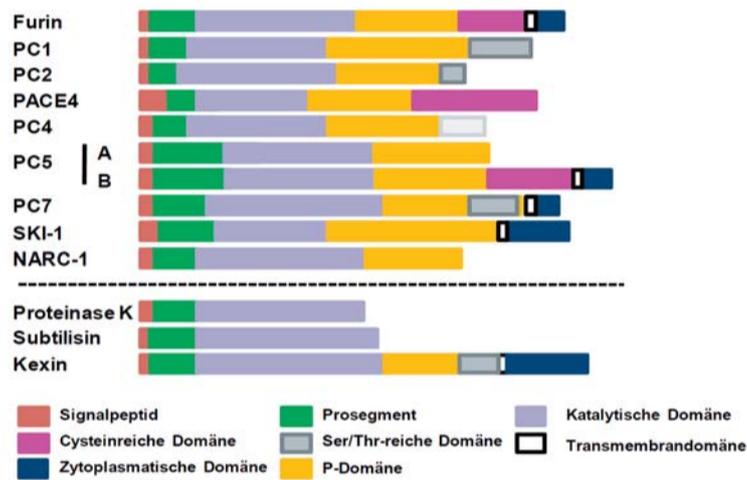


Abb. 1: Struktur der Prohormonkonvertasen (modifiziert nach Creemers et al. 2008).

und daher zellpermeable PC-Inhibitoren gibt, macht das Gebiet der PC-Forschung ebenso spannend. So konnte mit Hilfe eines „small molecules“, dem Furin/PACE4-Inhibitor Decanoyl-Arg-Val-Lys-Arg-Chloremethylketon, eine Abnahme der Invasivität bestimmter Tumorzellen erreicht werden (Bassi et al. 2010). Demgegenüber gibt es beim Melanom erst ansatzweise Daten zur biologischen Bedeutung der PC. Lalou et al. (2010) konnten kürzlich aufzeigen, dass die Invasion von der humanen Melanomzelllinie M10 durch den Breitspektrum-PC-Inhibitor  $\alpha$ 1-PDX gehemmt wird. Welche Mitglieder der PC-Familie im malignen Melanom exprimiert sind und welche exakte biologische Rolle sie haben, ist u. a. Ziel der AG von Prof. Dr. Markus Böhm. Die Idee, PC im Melanom zu untersuchen, gründet sich auf der Dermato-Endokrinologie, eines noch sehr jungen Teilgebietes innerhalb der Dermatologie. Letztes Jahr konnten wir bereits zeigen, dass ektope Expression von PACE4 zu einem vermehrten Tumorstadium in Melanomzellen in vivo führt und endogenes PACE4 in einem Teil der Melanome überexprimiert ist (Böhm et al. 2011). Ob noch andere Mitglieder der PC-Familie eine Rolle beim malignen Melanom spielen, ist Gegenstand meines Forschungsprojektes, wobei SKI-1 im Fokus steht.

### LITERATUR

- 1 Bassi DE, Mahloogi H, AL-Saleem L, Lopez De Cicco R, Ridge JA, Klein-Szanto AJ. Elevated furin expression in aggressive human head and neck tumors and tumor cell lines. *Mol Carcinog* 2001; 31: 224-32
- 2 Bassi DE, Zhang J, Cenna J, Litwin S, Cukierman E, and Klein-Szanto AJ. Proprotein convertases inhibition results in decreased skin cell proliferation, tumorigenesis, and metastasis. *Neoplasia* 2010; 12: 516-26

- 3 Böhm, M., Mastrofrancesco, A., Weiss, N., Kemper, B., Von Bally, G., Picardo, M., Luger, T.A., Weishaupt, C. Paired basic Amino-acid-Cleaving Enzyme 4 (PACE4) increases metabolic activity, proliferation, migration and collagenase expression of human melanoma cells in vitro and confers increased subcutaneous tumor growth in vivo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011, 24: 862 (abstract)
- 4 Khatib AM, Siegfried G, Chrétien M, Metrakos P, Seidah NG. Proprotein convertases in tumor progression and malignancy: novel targets in cancer therapy. *Am J Pathol* 2002; 160: 1921-35
- 5 Lalou C, Scamuffa N, Mourah S, Plassa F, Podgorniak MP, Soufir N, Dumaz N, Calvo F, Basset-Seguín N, Khatib AM. Inhibition of the proprotein convertases represses the invasiveness of human primary melanoma cells with altered p53, CDKN2A and N-Ras genes. *PLoS One* 2010; 5: e9992
- 6 Seidah NG, Chrétien M. proprotein and prohormone convertases: a family of subtilases generating diverse bioactive polypeptides. *Brain Res* 1999; 848: 45-62
- 7 Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev* 2000; 21:457-87
- 8 Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev* 2000; 80: 979-1020
- 9 Creemers JW, Khatib AM. Knock-out mouse models of proprotein convertases: unique functions or redundancy? *Front Biosci* 2008; 13: 4960-71

### KORRESPONDENZADRESSE

Dipl. Biol. Nina Weiß  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten  
Von-Esmarch-Straße 58  
48149 Münster  
nina\_weiss27@hotmail.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 2. 3. 2012  
11.25–12.25 Uhr

### TALKS III

## Rekrutierung an immobilisierte Immunkomplexe bei physiologisch relevantem Shear-Stress

# Humane slan (6-sulfo LacNAc) dendritische Zellen

Thomas Döbel, Anke Lonsdorf et al., Heidelberg\*

Immunkomplexe (IK) werden im Körper zu jedem Zeitpunkt gebildet, also nicht nur im Verlauf bestimmter Krankheiten, sondern auch im Zustand der Gesundheit. Während die IK bei Gesundheit normalerweise symptomfrei entfernt und abgebaut werden – es sich hierbei also um einen physiologischen Prozess handelt – kann ihre Erkennung durch spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen unter bestimmten Umständen zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Zytokinen, Chemokinen und Lipidmediatoren führen. Dadurch können IK nicht nur bei Autoimmunerkrankungen, sondern auch bei Infektionskrankheiten und möglicherweise sogar bei malignen Tumoren eine wesentliche physiologische bzw. pathophysiologische Bedeutung haben. Es ist deshalb von großem Interesse zu untersuchen, wie Immunzellen spezifisch IK binden und welche Prozesse durch Bindung von IK reguliert werden.

Dendritische Zellen (DC) sind eine besondere Population von Immunzellen, die sich auch durch differenzielle Expression von Fc-Rezeptoren (Rezeptoren für freies bzw. Antigen-komplexiertes Immunglobulin) auszeichnen. Sowohl im humanen als auch im murinen System werden prinzipiell myeloide DC (mDC) und plasmazytoide DC (pDC) unterschieden. Wir arbeiten an einer Population der humanen mDC, die sich von den übrigen DC sowohl durch die definierende Expression der Kohlenhydrat-Modifikation 6-

sulfo-LacNAc (slan) als auch durch die Expression des Fc-Rezeptors CD16 (Fc $\gamma$ RIII) unterscheidet [1]. SlanDC zeigen bei Stimulation mit LPS einen ausgesprochen proinflammatorischen Phänotyp, der sich in einer eindrucksvollen Sekretion von IL-12p70 und TNF- $\alpha$  manifestiert [2]. Mithilfe des Markers slan konnten die Zellen zudem als eine proinflammatorische DC-Population in psoriatischer Haut identifiziert werden. Dort sind sie durch einen aktivierten Phänotyp mit Expression von IL-23p19, TNF- $\alpha$  und iNOS gekenn-

zeichnet. Frisch aus dem Blut isolierte slanDC gesunder Spender weisen nach kurzer Kultur und anschließender Stimulation mit LPS neben einer ausgeprägten Expression von IL-23 auch diejenige von IL-1 $\beta$  auf, was im Zusammenwirken mit dem oben beschriebenen IL-12 eine Differenzierung von T-Zellen in IFN- $\gamma$ -produzierende Th17-Zellen bewirkt [3]. Neben der proinflammatorischen Aktivität der slanDC ist auch die Rolle der charakteristischen Expression von CD16 interessant. Bei CD16 handelt es sich um einen Fc-Rezep-



Dipl. Biol. Thomas Döbel

Dr. Anke Lonsdorf

tor, der sich im Wesentlichen durch die Bindung von IgG-Immunkomplexen auszeichnet. SlanDC exprimieren zwar im Vergleich zu den übrigen DC-Populationen des Menschen als einzige CD16, teilen sich mit diesen jedoch die Expression von CD32, einem weiteren Rezeptor für IK. Es stellt sich daher die Frage, ob slanDC bei Expression eines zweiten Rezeptors für IK eine besonders ausgeprägte Fähigkeit zu deren Bindung aufweisen? Wir haben dies untersucht und konnten zeigen, dass slanDC tatsächlich effizient und ver-

gleichsweise stark IK binden. Interessanterweise ist insbesondere CD16 für diese Bindung verantwortlich. Diese Ergebnisse eröffneten die Diskussion weiterer Ebenen, auf denen CD16 die Funktionalität der slanDC maßgeblich und spezifisch beeinflussen könnte. So ist zum Beispiel bekannt, dass immobilisierte IK die Adhärenz von Neutrophilen aus einer Strömung vermitteln können und dass diese Fähigkeit CD16-abhängig ist [4]. Zwar exprimieren Neutrophile mit CD16b nicht das gleiche Protein wie slanDC, die CD16a tragen (CD16b ist GPI-verankert, CD16a ein Transmembranprotein), die extrazellulären Domänen von CD16a und CD16b sind jedoch nahezu identisch. Das führte uns zur nächsten Fragestellung: Können immobilisierte IK die Adhärenz von slanDC aus der Strömung vermitteln (Abb. 1)?

Für die Präsentation von immobilisierten IK in einem Flüssigkeitsstrom sind einige kommerziell erhältliche Slides hervorragend geeignet, da sie sich gut mit Proteinen beschichten sowie mit Endothelzellen bewachsen lassen. Strömungseigenschaften und Durchlaufzeit innerhalb der Slides sind bekannt und berechenbar. Somit

# „drug delivery“-Systeme im Fokus der Forschung Beeinflussung dendritischer Zellen durch Nanopartikel

Stefanie U. Frick et al., Mainz\*



Stefanie Frick

**Dendritische Zellen (DC) stellen als die potentesten Antigen präsentierenden Zellen des Immunsystems eine wichtige Zielpopulation dar, um Strategien zur Verbesserung von Tumorthérapien zu entwickeln. In der Vergangenheit sind Immuntherapien mit autologen DC bei verschiedenen Tumorentitäten mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt worden, um über eine spezifische T-Zell-Aktivierung eine effektive Tumorbekämpfung zu induzieren. Neben einer Abwehr gegenüber malignen Prozessen können so genannte tolerogene DC, z. B. über die Produktion immunsuppressiver Mediatoren wie IL-10, auch die körpereigene Tumorabwehr verhindern. Aus diesen Gründen könnte durch eine gezielte Adressierung von DC durch funktionalisierte und beladene Nanopartikel im Organismus des betroffenen Patienten entweder die immunstimulatorische Kapazität der DC gesteigert oder aber ihre Toleranz vermittelnden Funktionen inhibiert werden. Polymer basierte Nanopartikel können deshalb als „drug delivery“-Systeme derzeitige Tumor-Vakzinierungen ersetzen oder bereits etablierte Therapien als Adjuvans ergänzen.**

Immuntherapien gegen maligne Melanome mit Tumorantigen beladenen DC, die das zentrale Bindeglied zwischen dem angeborenen und adaptierten Immunsystem bilden, haben bei bisherigen In-vitro-Versuchen vielversprechende Ergebnisse geliefert, wohingegen In-vivo-Studien eher mäßige Erfolge zeigten. Nachteil dieser Vakzinierung ist die Ex-vivo-Beladung der DC, da diese unter gesonderten Bedingungen durchgeführt werden muss und zugleich sehr kostenintensiv ist. Doch selbst bei optimaler DC-Vakzinierung mit Tumorantigen beladenen DC, kann eine ausreichende Immunantwort gegen den Tumor ausbleiben. Vor allem immunologische Toleranzprozesse, unter anderem durch tolerogene DC und regulatorische T-Zellen induziert, spielen dabei eine große Rolle [1]. Mechanismen, DC in vivo mit Antigenen zu beladen oder andere therapeutische

Substanzen in das Tumorgewebe einzubringen, die beispielsweise in die Toleranzinduktion eingreifen und verhindern, sind daher von großem Interesse.

In den letzten Jahren konnten aus Polymeren aufgebaute Nanopartikel als „drug delivery“-System etabliert werden. Nanopartikel mit hydrophilem oder hydrophobem Kern, in den Substanzen eingeschlossen werden können, lassen sich mit Hilfe des Miniemulsionsprozesses herstellen (Abb. 1) [2]. Während dieses Prozesses entstehen durch den Einsatz von Ultraschall relativ homogene Nano-

reaktorsysteme. Verschiedene Parameter wie die Größe, Ladung und Oberflächenstruktur der Nanopartikel lassen sich durch geeignete Modifikationen in der Synthese verändern. Diese Charakteristika der Nanopartikel tragen unter anderem maßgeblich zur In-vivo-Verteilung, Zellaufnahme und -aktivierung bei. Zusätzlich können die Nanopartikel auf ihrer Oberfläche mit Proteinen oder anderen Rezeptor bindenden Molekülen markiert werden, um eine spezifische Zellaufnahme zu induzieren. Die Suche nach geeigneten Nanopartikeln als „drug delivery“-System, die

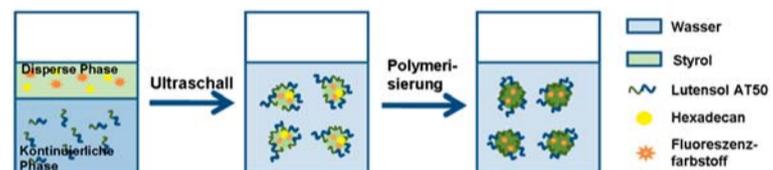


Abb. 1. Direkte Miniemulsion. Zwei nicht miteinander mischbare Phasen werden hohen Scherkräften ausgesetzt, was zur Bildung von kleinen, homogenen Nanotropfen führt (Bild: Grit Baier, MPI für Polymerforschung Mainz).

einerseits bioabbaubar und andererseits stabil genug für die intravenöse Applikation sind, dauert noch an. Neben der Charakterisierung der Nanopartikel wird auch deren Effekt, insbesondere auf Immunzellen bezüglich Toxizität, Aufnahme und Funktionalität der Zellen untersucht. Durch die zentrale Stellung der DC bei einer Immunantwort und deren hohe Endozytosekapazität sollte generell die Aufnahme von potentiellen Nanopartikeln und deren Einfluss auf DC genauer analysiert werden. Derzeit gibt es zahlreiche Untersuchungen mit verschiedenen Nanopartikeln und deren Einfluss auf die Aktivierung und Ausreifung von DC. Allerdings waren die Ergebnisse des Einflusses der Nanopartikel auf DC sehr kontrovers, was darauf hindeutet, dass die Aktivierung von unreifen DC durch Nanopartikel zum einen von der Größe, Ladung und Oberflächenfunktionalisierung der Nanopartikel abhängen kann. Keinesfalls muss die Aufnahme von Nanopartikeln durch unreife DC per se zu einer Ausreifung der Zellen führen. In einer aktuellen Studie wurden mit Polystyrol-Nanopartikeln, die verschiedene Funktionalisierungen auf der Oberfläche aufweisen, sowohl die Aufnahme durch humane unreife und reife DC als auch deren Einfluss auf die Funktionalität der Zellen untersucht. Ergebnisse dazu werden auf der XXXIX. ADF-Jahrestagung 2012 in Marburg vorgestellt [3].

### Fazit

Durch die Möglichkeit die Größe, Ladung und Oberflächenstruktur von Nanopartikeln zu modifizieren, lassen sich die Aufnahme durch bestimmte Zellen und immunmodulatorische Eigenschaften der Nano-

partikel gut beeinflussen. Insbesondere das zellgerichtete „targeting“ durch bestimmte Rezeptor bindende Moleküle auf der Nanopartikeloberfläche könnte die Effektivität bestimmter therapeutischer Substanzen deutlich erhöhen und zugleich unerwünschte Nebenwirkungen drastisch verringern. Nanopartikel basierte „drug delivery“-Systeme rücken daher immer mehr in den Fokus intensiver Forschung.

### LITERATUR

- Steinbrink K, Mahnke K, Grabbe S, Enk AH, Jonuleit H. Myeloid dendritic cell: From sentinel of immunity to key player of peripheral tolerance? *Human immunology* 2009; 70: 289-293
- Landfester K. Miniemulsion polymerization and the structure of polymer and hybrid nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl* 2009; 48: 4488-4507
- Abstract XXXIX. ADF-Jahrestagung in Marburg 2012: Frick SU, Bacher N, Baier G, Zeller A, Mailänder V, Landfester K, Steinbrink K. Sulfonated- and phosphonated-polystyrene nanoparticles enhance stimulatory capacity of human dendritic cells

\* Stefanie U. Frick, Nicole Bacher, Grit Baier, Volker Mailänder, Katharina Landfester und Kerstin Steinbrink, Universität Mainz

### KORRESPONDENZADRESSE

Stefanie Frick  
Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Hautklinik und Poliklinik  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
und  
MPI für Polymerforschung  
Ackermannweg 10, 55129 Mainz  
stefanie.frick@unimedizin-mainz.de

### PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 3. 3. 2012  
09.00–10.00 Uhr

### TALKS V

FORTSETZUNG VON SEITE 6

### Humane slan (6-sulfo LacNAc) dendritische Zellen

kann die Strömung gezielt auf bestimmte physiologische Niveaus eingestellt werden. Über ein Schlauchsystem können die Slides mit einer Zellsuspension in Verbindung gebracht werden, um so einen

geschlossenen Kreislauf zu bilden (Abb. 2). Die Strömung innerhalb des Kreislaufs wird durch eine regelbare Pumpe aufrechterhalten. Auf diese Weise kann das System längere Zeit gleichmäßig aktiv gehalten werden.

### Ausblick

Können wir die Hypothese bestätigen, dass immobilisierte IK die Rekrutierung von slanDC vermit-

teln, würden sich daraus direkt weitere interessante Fragestellungen ergeben. An erster Stelle: Hängt die Adhärenz der slanDC von CD16 ab oder sind sowohl CD16 als auch CD32 involviert? Es stellt sich aber auch die Frage, inwieweit eine Fc-Rezeptor-abhängige Signaltransduktion involviert ist. Außerdem ist die Expression von CD16 auf immature

slanDC beschränkt. Wie sieht es also mit maturaen slanDC aus? Und nicht zuletzt: Wie fällt der Vergleich mit den übrigen DC des Menschen aus? Falls die Klärung der hier skizzierten Fragestellungen Ihr Interesse geweckt hat, dann laden wir sie recht herzlich zum Besuch des Vortrages Nummer 31 am Samstag bzw. zum Poster Nummer 189 ein.

### LITERATUR

- Schäkel et al. 6-Sulfo LacNAc, a Novel Carbohydrate Modification of PSGL-1, Defines an Inflammatory Type of Human Dendritic Cells. *Immunity* 2002
- Schäkel et al. Human 6-Sulfo LacNAc-Expressing Dendritic Cells Are Principal Producers of Early Interleukin-12 and Are Controlled by Erythrocytes. *Immunity* 2006
- Hänsel and Günther et al. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011
- Coxon et al. FcγRIII Mediates Neutrophil Recruitment to Immune Complexes: A Mechanism for Neutrophil Accumulation in Immune-Mediated Inflammation. *Immunity* 2001

\* Thomas Döbel, Anke Lonsdorf, Anja Hänsel, Alexander Enk und Knut Schäkel  
Hautklinik der Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

### KORRESPONDENZADRESSE

Dipl. Biol. Thomas Döbel  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Forschungslabor der Hautklinik  
Voßstraße 11, 69115 Heidelberg

### PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 3. 3. 2012  
11.50–12.50 Uhr

### TALKS VI

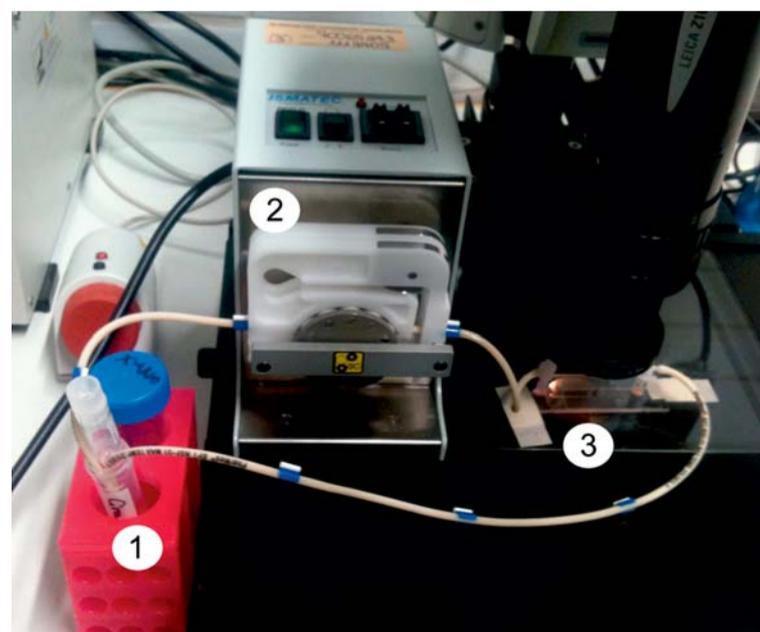


Abb. 2. Übersicht des Versuchsaufbaus. Die Zellsuspension (1) strömt mithilfe einer regelbaren Pumpe (2) aus dem Reservoir, über die immobilisierten Immunkomplexe (3) und von dort zurück ins Reservoir. Nicht abgebildet ist die zusätzliche Ausstattung, die eine Beheizung des Systems ermöglicht.

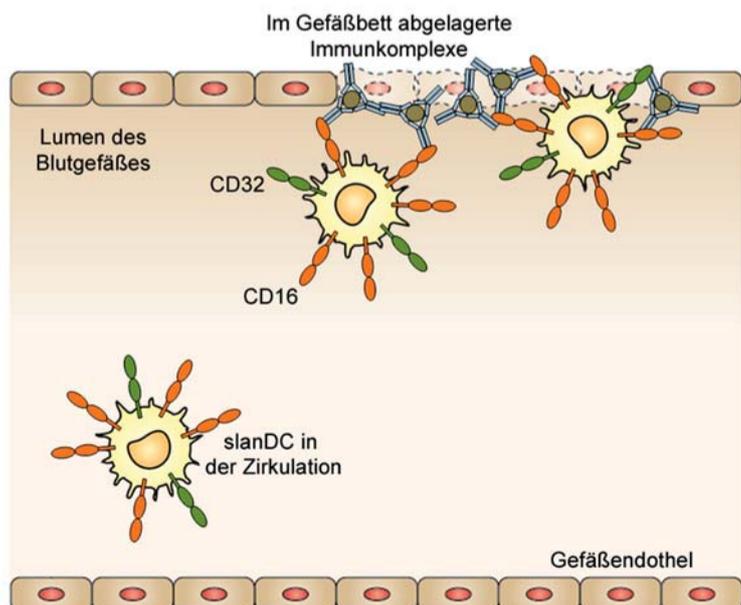


Abb. 1. Immobilisierte IK treten bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen im Gefäßbett auf. Können solche IK eine Adhärenz von slanDC aus dem Blutstrom vermitteln?

# Langzeiteffekte der spezifischen Immuntherapie

## Charakterisierung allergen-spezifischer IgG-Antikörper

Christian Möbs et al., Marburg\*



Dr. Christian Möbs

Seit über einem Jahrhundert wird die spezifische Immuntherapie (SIT) zur Behandlung von inhalativen Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen eingesetzt. Nach wie vor ist sie die einzige kausale Behandlungsform, die den natürlichen Krankheitsverlauf von Soforttypallergikern beeinflussen kann, indem sie zur Entwicklung allergenspezifischer Toleranz führt. Allerdings sind die der SIT zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen noch nicht abschließend aufgeklärt. Um den Einfluss der SIT bei der Induktion bzw. Aufrechterhaltung der Toleranz zu untersuchen, wurden Birkenpollenallergiker im Verlauf einer dreijährigen SIT sowie über mehrere Jahre nach Beendigung der Behandlung beobachtet. Ein Fokus wurde dabei auf die Veränderungen humoraler Immunparameter, insbesondere allergenspezifischer IgE- und IgG-Antikörper, gelegt.

Die allgemeine Datenlage zum Verlauf allergenspezifischer IgE-Antikörper unter SIT ist sehr divergierend. Sie reicht von einer substanzialen Zunahme der IgE-Serumkonzentrationen während der Therapie, über einen kontinuierlichen Rückgang allergenspezifischer IgE-Antikörper – gelegentlich nach initial transientem Anstieg – bis hin zu lediglich marginalen Veränderungen bzw. nahezu unbeeinflussten Konzentrationen unter SIT. Als eine Möglichkeit für die auch in unserer Studie beobachtete über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren unveränderte IgE-Antikörperproduktion werden langlebige Plasmazellen diskutiert. Diese stellen eine unabhängige Komponente des immunologischen Gedächtnisses dar und können in entsprechenden „Überlebensnischen“ die allergenspezifische IgE-Antikörperproduktion aufrechterhalten und demzufolge über Jahrzehnte hinweg konstante Antikörperkonzentrationen gewährleisten.

Allergenspezifische IgG-Antikörper scheinen dagegen eine bedeutsame Rolle bei der Ausbildung von Allergentoleranz zu spielen. Sie können u. a. die Allergenbindung an Fcε-

Rezeptoren und auf diese Weise eine allergeninduzierte Entzündungsreaktion unterbinden. Humane IgG-Antikörper werden aufgrund struktureller Unterschiede in die vier Subklassen IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 unterteilt, wobei vor allem dem IgG4-Isotyp aufgrund seiner charakteristischen Beschaffenheit eine protektive Funktion im Rahmen allergischer Erkrankungen zugesprochen wird. Neben neutralisierenden Eigenschaften und der relativ schwachen Kapazität Komplement und Zellen zu aktivieren, besitzen IgG4-Antikörper auch antiinflammatorische Eigenschaften, da sie nicht in der Lage sind, identische Antigene zu vernetzen und größere Immunkomplexe zu bilden. Dementsprechend wurde angenommen, dass hauptsächlich IgG4-Antikörper als „blockierende“ Komponente bei der Abschwächung allergischer Immunantworten fungieren.

Die funktionelle Relevanz blockierender IgG-Antikörper im Allgemeinen sowie die Beteiligung unterschiedlicher IgG-Subtypen an der Toleranzinduktion durch SIT werden kontrovers diskutiert. Daher wurden in der von uns durchgeführten Studie quantitative Verände-

rungen sowohl allergenspezifischer IgG1- als auch IgG4-Antikörper verfolgt sowie zusätzlich die funktionellen Eigenschaften der SIT-induzierten IgG-Antikörper analysiert. Hierfür wurde das Potential von IgG-Antikörper bestimmt, die Interaktion von Allergen mit spezifischem IgE zu unterbinden. Die Ergebnisse der Studie zeigen eine differenzierte Dynamik immunologischer Parameter vor, während und nach der SIT und weisen darauf hin, dass allergenspezifische IgG-Antikörper als blockierende Antikörper eine wesentliche Rolle bei der Induktion von Toleranz und der Reduktion allergischer Entzündungsreaktionen zu spielen scheinen. Folglich können IgG-Antikörper Allergene im Rahmen einer direkten Konkurrenz mit IgE-Antikörpern um verfügbare spezifische Bindungsstellen „abfangen“, so dass es zu keiner Quervernetzung oberflächengebundener IgE-Antikörper auf Mastzellen oder Basophilen kommt. In diesem Zusammenhang wird die Bestimmung der IgG-Antikörper als Verlaufparameter diskutiert, um das Ansprechen einer SIT und die Dauer der klinischen Allergentoleranz nach Ende der SIT zu überprüfen.

### LITERATUR

- 1 Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KG, Dorner T, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 741-50
- 2 Bodtger U, Ejrnaes AM, Hummelshoj L, Jacobi HH, Poulsen LK, Svenson M. Is immunotherapy-induced birch-pollen-specific IgG4 a marker for decreased allergen-specific sensitivity? *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 340-346
- 3 James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 509-16 e1-5
- 4 Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, M AC, Larche M, Kimber I, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG(4) correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2011; doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02745.x
- 5 Würtzen PA, Lund G, Lund K, Arvidsson M, Rak S, Ipsen H. A double-blind placebo controlled birch allergy vaccination study II: correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1290-301

\* Christian Möbs<sup>1</sup>, Henrik Ipsen<sup>2</sup>, Caroline Slotoch<sup>1</sup>, Arnd Petersen<sup>3</sup>, Peter Adler Würtzen<sup>2</sup>, Michael Hertl<sup>1</sup>, Wolfgang Pfützner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Philipps-Universität Marburg, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Marburg

<sup>2</sup> ALK-Abelló, Experimental Immunology, Hørsholm, Dänemark

<sup>3</sup> Forschungszentrum Borstel, Klinische und Molekulare Allergologie, Borstel

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. rer. physiol. Christian Möbs  
Philipps-Universität Marburg  
Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Baldinger Straße  
35043 Marburg  
moeb@med.uni-marburg.de

### PROGRAMMHINWEIS

#### POSTER SESSIONS

1. 3. 2012/19.00–22.00 Uhr  
**Even poster numbers**  
2. 3. 2012/12.25–13.25 Uhr  
3. 3. 2012/10.20–11.05 Uhr  
**Odd poster numbers**  
2. 3. 2012/13.25–14.25 Uhr  
3. 3. 2012/11.05–11.50 Uhr

angenommen. Sie helfen uns, die Ursachen der Krankheit besser zu verstehen und sie können zur Entwicklung neuer Tests zur Risikoabschätzung und neuen Behandlungsmethoden beitragen. Bisher konnten wir zwei gut untersuchte Risikogene, die wir nun auch erneut bestätigen konnten, dazu kommen drei neue Risikogene, die wir identifiziert haben. Wir wenden uns jetzt den Fragen zu, wie wir mit dem neu erworbenen Wissen die Prävention und Diagnostik verbessern können, um so neue Therapieansätze zu entwickeln.“ Über die Ergebnisse der Studie berichtet das Fachmagazin *Nature Genetics* aktuell auf seiner Website: Link zum Abstract „Meta-analysis of genome-wide association studies on atopic dermatitis identifies three novel risk loci“ auf der Website von *Nature Genetics*: <http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/full/ng.1017.html>

Quelle: Exzellenzcluster Entzündungsforschung, idw 2012

### Exzellenzcluster Entzündungsforschung

## Drei neue Risikogene für Neurodermitis identifiziert

WissenschaftlerInnen der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, des Exzellenzclusters Entzündungsforschung und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel ist es in Zusammenarbeit mit ForscherInnen aus Europa, Nordamerika und Australien gelungen, drei Genvarianten zu identifizieren, die das Risiko für Neurodermitis erhöhen.

Mit einer geschätzten Häufigkeit von ca. 20 % bei Kindern und ca. 5 % bei Erwachsenen ist die Neurodermitis in westlichen Industrienationen eine der häufigsten chronischen Hauterkrankungen. Sie geht oft der Entwicklung von Heuschnupfen und Asthma voraus und ist mit einer Reihe anderer Erkrankungen assoziiert. Ein großer Teil des Risikos, Neurodermitis und Allergien zu entwickeln, wird vererbt. In Kombination mit Umwelteinflüssen kommt es zur Krankheitsentstehung.

Bislang größte internationale Genetik-Studie für Neurodermitis  
Unter Leitung von Prof. Dr. Stephan Weidinger, Exzellenzcluster Entzündungsforschung, Hautklinik des



Prof. Dr. Stephan Weidinger

Genetics and Lifecourse Epidemiology) die bisher weltweit größte Genetik-Studie zu Neurodermitis durchgeführt.

Forscherinnen und Forscher aus zwölf Ländern, darunter Australien, Kanada, USA sowie neun europäischen Staaten, haben in Kooperation innerhalb von zwei Jahren das

UKSH, Dr. David Evans von der Universität Bristol und Dr. Joachim Heinrich vom Helmholtz-Zentrum München wurde jetzt im Rahmen des „EAGLE“-Konsortiums (EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology) die bisher weltweit größte Genetik-Studie zu Neurodermitis durchgeführt.

gesamte Erbgut bei mehr als 10.000 Patienten und 40.000 Gesunden untersucht. Dabei zeigten drei bislang nicht mit Neurodermitis in Zusammenhang gebrachte Genvarianten deutliche Effekte auf das Krankheitsrisiko. Zwei dieser Genvarianten spielen eine Rolle für die Aufrechterhaltung der natürlichen Hautbarriere, während die dritte Genvariante Auswirkungen auf die Immunregulation hat und in der Vergangenheit schon mit Asthma- und Allergieentstehung in Verbindung gebracht wurde. Prof. Dr. Stephan Weidinger kommentiert: „Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei der Entstehung von Neurodermitis mehr Gene mit verschiedenen Funktionen beteiligt sind, als bisher

### IMPRESSUM

#### HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21, 10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-444  
medreports@wiley.com  
www.blackwell.de

#### WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Pfützner  
Priv.-Doz. Dr. Rüdiger Eming  
Prof. Dr. Michael Hertl

#### CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)  
apearl@wiley.com

#### REDAKTION

Bettina Baierl  
bbaierl@wiley.com

#### ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)  
rita.mattutat@wiley.com

#### SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)  
barbara.beyer@wiley.com

#### VERLAGSREPRÄSENTANZ

Imke Ridder Verlagsservice e. K.  
Bannzeilweg 6  
86943 Thaining  
Tel. 08194 / 207735  
Fax 08194 / 207736  
verlagsservice@imke-ridder.de

#### PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige  
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.  
Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.  
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 6/36. Jahrgang  
Berlin, im Februar 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

WILEY-BLACKWELL