

# HAUTKLINIK

## LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. HANS F. MERK

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 18**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 12**

### 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Entsprechend der Häufigkeit allergischer bzw. durch eine Immunpathogenese bedingte Hauterkrankungen nimmt die Immuntoxikologie einen breiten Bereich unserer Forschungsprojekte ein. Im Vordergrund stehen die Immuntoxikologie kleinmolekularer Antigene bzw. Haptene, was sich aus der besonderen Häufigkeit der **allergischen Kontaktdermatitis und allergischen Arzneimittelreaktionen** ergibt, welche zumeist durch Haptene ausgelöst werden. Bei den Untersuchungen wird zum einen die polyclonale und clonale Reaktion der T-Lymphozyten bestimmt sowie deren Subtypen charakterisiert. Weiterhin interessiert uns bei dieser Reaktion deren Abhängigkeit vom Fremdstoffmetabolismus der Haptene. Da die Evidenzen für die Bedeutung oxidativer Stoffwechselreaktionen bei der Prozessierung kleinmolekularer Haptene einschließlich ihrer Metabolisierung durch **Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzymen** zunehmen, ist die Charakterisierung dieser Isoenzyme in extrahepatischen Zellen - vor allem Antigen-präsentierender Zellen - ein weiterer Schwerpunkt unseres Arbeitskreises. Gleichfalls wird die Bedeutung von **CYP-Isoenzymen sowie der Transportproteine** und ihre Regulation im Metabolismus von Fremdstoffen in Keratinozyten und Fibroblasten untersucht. Durch Verbindung der Erfassung der mRNA-Expression in Keratinozyten mittels spezieller Dermarrays und der Proteinsynthese mittels Methoden der Proteomics (dies in Kooperation mit Columbia-University, New York) werden Effekte der Retinoide und ihrer Metabolite (**Prodrug-Konzept**) untersucht.

Zwischen diesen Projekten und dem **IZKF „BIOMAT.“** bestehen vielfältige Verbindungen. Im Zentrum steht die Erforschung von Biomaterial induzierte Entzündungsreaktionen, insbesondere von chronisch verlaufenden Entzündungsprozessen und Wundheilungsvorgängen. Dabei werden die Wirkungen von Materialien auf relevante Zelltypen (Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten) in vitro sowohl in Monolayer-, als auch in dreidimensionalen Matrixkulturen untersucht. Ferner wird ein Organkultursystem und ein in-vivo-Modell eingesetzt, welche auch bei dermatopharmakologischen Untersuchungen Anwendung finden.

Weitere Projekte gelten der **Prävention und Behandlung maligner Tumoren der Haut und ihrer Vorstufen** einschließlich der aktinischen Keratosen. Ziel der Projekte ist die nichtinvasive Behandlung von aktinischen Keratosen und Nicht-Melanom-Tumoren der Haut z.B. mittels **photodynamischer Therapie oder Laser** bei gleichzeitiger Kontrolle der Diagnose und Therapie mittels **neuer Bildgebungsverfahren** (in Kooperation mit IHT Aachen, Prof.Kurz, RWTH) sowie neuer **diagnostischer Methoden unter Verwendung der DNA-Chiptechnologie** (in Kooperation mit Univ.-Hautkliniken Köln und Bonn sowie Memorec GmbH, Köln).

**Perspektive:** Zunehmend spielen molekularbiologische Methoden zur Beantwortung gestellter Fragen eine Rolle. Zum einen führte das zur Entwicklung von **Light-Cycler**-Anwendungen, die vor allem bei molekular-epidemiologischen Fragestellungen und bei Untersuchungen zum Polymorphismus Fremdstoff-metabolisierender Enzyme genutzt werden. Die Verwendung der **DNA-Chip-Technologie** verspricht neue diagnostische Möglichkeiten, denen in Projekten unserer Klinik verstärkt nachgegangen werden soll. Weiterhin widmet sich unsere Klinik in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik und dem Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie der molekulargenetischen Charakterisierung verschiedener **Genodermatosen**, insbesondere den **Porphyrie-Erkrankungen** sowie den molekularen Mechanismen **segmentaler Genodermatosen**. Der Wunsch diese Entwicklung in Zukunft verstärkt zu fördern, führte zu der Absicht, bei der anstehenden Neubesetzung der C3-Professur unserer Klinik diese mit dem Titel **„Molekulare Dermatologie“** auszuscheiden. Mittlerweile hat Herr Priv.-Doz. Dr. med. Jorge Frank einen Ruf auf diese Professur erhalten und wird die Leitung dieses neuen Lehr- und Forschungsgebiets innerhalb der Hautklinik voraussichtlich am 01.04.2004 antreten.

## 2. DRITTMITTEL

### 2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

**P 1: Retinoic acid isomerization and metabolism in human skin: Enzyme activities and molecular studies on keratinocytes, fibroblasts, sebocytes and melanocytes**

Projektleiter: Prof. Merk  
 Förderer: Dep. of Dermatology Prebytarian Hospital University of Columbia  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 12/01 – 01/04  
 Kooperationen: Dep. of Dermatology Prebytarian Hospital University of Columbia  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 2: Untersuchung des Einflusses von chemischen Karzinogenen auf Mutationsrate und Genexpression in HPV-positiven und HPV-negativen Haarfollikelkeratinozyten**

Projektleiter: PD Dr. A. Rübben  
 Förderer: DFG (Ru 329-1)  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 06/99-07/03  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 3: Signaltransduktion der IL-6-Typ Zytokine in Keratinozyten und deren Konsequenz für die Expression der polyspezifischen membranständigen Transportproteine und Cytochrom P450-Enzyme**

Projektleiter: Dr. Baron  
 Förderer: DFG BA 1803 4-1/SFB542  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 07/01-06/05  
 Kooperationen: Institut für Biochemie; RWTH Aachen  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 4: Untersuchungen zur Bedeutung der Leukotriene für pseudoallergische Hauterkrankungen: Welche Rolle spielen Mutationen in der Leukotriensynthese und in den Leukotrienrezeptoren (CysLTR1 und CysLTR2) für die Ausbildung der Aspirinintoleranz?**

Projektleiter: PD Dr. Blömeke  
 Förderer: DFG BI 340-2  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 05/01 – 04/04  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 5: Chemische und biologische Untersuchungen zum allergenen Potential von Terpenen, Terpenmetaboliten und Terpenoxidationsprodukten**

Projektleiter: PD Dr. Blömeke  
 Förderer: DFG BI 340-3  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 10/01 – 9/03  
 Kooperationen: Institut für Hygiene u. Umweltmedizin  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 6: Einfluss des adrenergen Systems auf die Expression von CC- und CXC-Chemokin-Rezeptoren**

Projektleiter: PD Dr. Blömeke  
 Förderer: DFG BI 340-4  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 01/02 – 12/04  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 7: Desmosomale Cadherin-Gene: Klonierung der humanen Desmocolline, Charakterisierung ihrer genomischen Struktur und Kandidaten-Gen-Analyse.**

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Frank  
 Förderer: Fritz-Thyssen-Stiftung  
 Art der Förderung: Personal-/Sachmittel  
 Bewilligungszeitraum: 11/01-10/03  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 8: Prüfung der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie als neues diagnostisches Instrument zur nicht-invasiven dreidimensionalen *in vivo* Darstellung der Haut**

Projektleiter: Dr. F. Abuzahra  
 Förderer: START  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 06/02 – 07/04  
 Kooperationen: IHT Aachen  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 9: Untersuchung der Chemoresistenz beim malignen Melanom: Analyse der Bedeutung von MDR-assoziierten Transportproteinen, fremdstoffmetabolisierenden Enzymen und Zellzyklusregulatoren**

Projektleiter: Dr. Baron  
 Förderer: START  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 12/01-06/03  
 Kooperationen: Institut für Pathologie, Klinik für Plastische- und Verbrennungschirurgie  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 10: Immuntoxische Wirkungen von Arylaminfarbstoffen.**

Projektleiter: PD Dr. Blömeke  
 Förderer: IZKF „BIOMAT.“, NTVG11  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 07/02 – 06/04  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 11: Entwicklung eines "BIOMAT Chips" zur Untersuchung der Beeinflussung der zellulären mRNA Expression durch exogene Noxen**

Projektleiter: Dr. B. Denecke  
 Förderer: IZKF „BIOMAT.“  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 01/02 – 12/04  
 Kooperationen: PD Dr. Blömeke  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 12: Die genetische Basis der Chester-Porphyrrie**

Projektleiter: PD Dr. Frank, Dr. Batz  
 Förderer: START  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 10/02 – 09/04  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 13: Kerationisierungsstörungen der Haut**

Projektleiter: PD Dr. Frank  
 Förderer: START  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 10/02 – 09/04  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 14: Genetische Einflüsse (TP2)**

Projektleiter: PD Dr. Blömeke  
 Förderer: START  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 03/02 – 02/05  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

**P 15: Skin Arrays TIP Programm**

Projektleiter: Prof. Merk  
 Förderer: Memorec  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 02/02 – 12/04  
 Kooperationen: Uni Köln/Bonn  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Ja

**P 16: Influence of loradine and desloradine**

Projektleiter: Prof. Merk  
 Förderer: Essex Pharma  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 01/03 – 10/03  
 Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Ja

**2.2 NICHT über die Drittmittelstelle verwaltete Mittel****P 1: Identifizierung von Kandidatengenen für Entwicklung neuer Medikamente bei Hauterkrankungen**

Projektleiter: Prof. Merk  
 Förderer: Land NRW/ABC-Projekt  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 02/02 – 12/04  
 Kooperationen: Universitätsklinik Aachen, Köln und Bonn, Memorec GmbH Köln

**3. PUBLIKATIONEN**

mittlerer IF des Faches (mIF): 1,678 (Allergy)

**3.1 Originalarbeiten**

- [1] **Baron JM, Heise R, Merk HF, Abuzahra F:** Current and future directions in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 3(6): 393-8, 2003. IF 4,966
- [2] **Baron JM, Merk HF, Heise R:** Array technology in skin pharmacology and allergology. *Hautarzt* 54(4): 315-320, 2003. IF 0,426
- [3] **Baron JM, Schiffer R, Bostanci Ö, Merk HF, Zwadlo-Klarwasser G:** Differential expression of transporter proteins involved in drug export in human macrophages as compared to liver cells. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org, Supplement* 2, 2003. IF 0,2

- [4] Dickel H, Taylor JS, Bickers DR, **Merk HF**, Bruckner TM. Multiple patch-test reactions: a pilot evaluation of a combination approach to visualize patterns of multiple sensitivity in patch-test databases and a proposal for a multiple sensitivity index. *Am J Contact Dermat.* 2003; 14(3): 148-53. IF 0,928
- [5] **Erdmann SM**, Heussen N, **Moll-Slodowy S**, **Merk HF**, **Sachs B**. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollen-associated food allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 2003;33:607-614. IF 1,265
- [6] **Erdmann SM**, **Merk HF**. Kontaktsensibilisierungen auf Externa. *Hautarzt* 2003;54:331-337. IF 0,426
- [7] **Erdmann SM**, **Sachs B**, **Merk HF**. Intoleranzreaktionen. *Deutsche Mediz. Wochenschr.* 2003; 128: 1715 - 1720. IF 0,651
- [8] **Erdmann SM**, **Sachs B**, **Moll-Slodowy S**, **Merk HF**. CD63-Expression der Basophilen in der Diagnostik der Wespengiftallergie und zur Verlaufskontrolle der spezifischen Immuntherapie. *Allergo J* 2003;12:55-57. IF 0,2
- [9] **Heesen M**, **Bloemeke B**, Kunz D. The cytokine synthesis by heterozygous carriers of the Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism does not differ from that of wild type homozygotes. *Eur Cytokine Netw.* 2003 Oct-Dec;14(4):234-7. IF 2,153
- [10] **Heesen M**, Kunz D, Bachmann-Mennenga B, **Merk HF**, **Bloemeke B**. Linkage disequilibrium between tumor necrosis factor (TNF)-alpha-308 G/A promoter and TNF-beta Ncol polymorphisms: Association with TNF-alpha response of granulocytes to endotoxin stimulation. *Crit Care Med.* 2003 Jan; 31(1): 211-4. IF 3,361
- [11] **Heesen M**, Schippers EF, **Bloemeke B**, Kunz D, van Dissel JT. Cytokine response to endotoxin in individuals heterozygous for the Delta32 mutation of chemokine receptor CCR5. *Cytokine.* 2003 Feb 21;21(4):195-9. IF 2,374
- [12] **Heesen M**, Wessiepe M, Kunz D, Vasickova K, **Bloemeke B**. Rapid and reliable genotyping for the Toll-like receptor 4 A896G polymorphism using fluorescence-labeled hybridization probes in a real-time polymerase chain reaction assay. *Clin Chim Acta.* 2003 Jul 1;333(1):47-9. IF 1,339
- [13] Kopp J, Noah EM, **Merk HF**, **Rübben A**, Pallua N: Radical resection of giant congenital melanocytic nevus with meek-graft covered Integra dermal template. *Dermatologic Surgery* 2003 29(6):653-7. IF 1,505
- [14] **Poblete-Gutiérrez P**, **Rübben A**, **Merk HF**, **Frank J**. Unilateral facial telangiectases suggest type 1 segmental manifestation of Osler-Rendu-Weber Syndrome in an 11-year-old boy. *Eur J Dermatol.* 2003 Nov-Dec;13(6):537-9. IF 0,807
- [15] Rodrigues-Lima F, **Blomeke B**, Sim E, Dupret JM. NAT--from bugs to brains. An overview of the 2nd International Workshop on the arylamine N-acetyltransferases. *Pharmacogenomics* 2003;2(3):152-5. IF 1,686
- [16] **Schiffer R**, **Neis M**, **Holler D**, **Rodriguez F**, Geier A, Gartung C, Lammert F, **Dreuw A**, **Zwadlo-Klarwasser G**, **Merk H**, **Jugert F**, **Baron J.M.** Active Influx Transport is Mediated by Members of the Organic Anion Transporting Polypeptide Family in Human Epidermal Keratinocytes. *J Invest Dermatol.*, 120(2):285-91, 2003. IF 3,746
- [17] Tanaka-Nozaki M, Tajiri T, Tanaka N, Furukawa K, Takasaki H, Yoshimura K, Suzuki H, Naito Z, Sugizaki Y, **Merk HF**, **Blomeke B**, Kato S. Intratumoral induction of thymidylate synthase mRNA by 5-FU in colorectal cancer patients: association with survival. *Oncol Rep.* 2003;10(5):1425-9. IF 1,171
- [18] **Wiederholt T**, **Poblete-Gutiérrez P**, **Frank J**. Genetisch bedingte Haarerkrankungen. *Hautarzt* 54 (8): 723-731, 2003. IF 0,426

### 3.2 Übersichtsarbeiten/Reviews

- [1] **Merk HF**: Pharmacotherapy of allergic diseases. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich.* 2003;97(7):453-60. IF 0,2

### 3.3 Editorials

- [1] **Frank J**. Haarerkrankungen. *Hautarzt* 54 (8): 691, 2003. IF 0,426

### 3.4 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] Bickers DR, **Frank J**. The porphyrias. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (Hrsg.): *Dermatology in general medicine*. McGraw Hill, 6. Auflage, Kapitel 149, 1435-1466, 2003. ISBN 0-07-138066-3
- [2] **Frank J**, **Poblete Gutiérrez P**. Die Porphyrien. In: Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttrop, N. (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin (Harrison's Principles of Internal Medicine, dt.)*. ABW Wissenschaftsverlag, 15. Auflage, Kapitel 346, 2463-2470, 2003. ISBN 3-936072-10-8
- [3] **Frank J**. Porphyrien. In: Schölmerich, J. (Hrsg.): *Medizinische Therapie in Klinik und Praxis*. Springer-Verlag, 1. Auflage, Kapitel 6.8., 465-473, 2003. ISBN 3-540-42218-8
- [4] **Grußendorf-Conen EI**, **Rübben A**. Imiquimod zur Therapie von kutanen Warzen. In: *HPV-Infektion und Neoplasien der Haut – Diagnostik und Therapie*. Hengge UR, (Hrsg.). 1. Aufl., Uni-Med, Bremen, 110-113, 2003. ISBN

## 4. SONSTIGES

### 4.1 Preise/ Auszeichnungen

*Dr. med. Tonio Wiederholt*

- Poster-Preis der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Preis verliehen am 01.03.2003 in Frankfurt

*PD Dr. med. Jorge Frank, Dr. Pamela Poblete Gutiérrez, Dr. med. Tonio Wiederholt*

- Gottron-Just-Wissenschaftspreis für Genetische Dermatologie, Preis verliehen am 10.12.2003 in Ulm

### 4.2 Berufungen

*Priv.-Doz. Dr. med. Jorge Frank*

- Ruf angenommen auf die C3-Professur für Molekulare Dermatologie

### 4.3 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

*Prof. Dr. H.F. Merk und. Wissenschaftl. Mitarbeiter*

- ca. 50 berufsdermatologische Gutachten

*Priv.-Doz. Dr. med. Jorge Frank*

- Wissenschaftlicher Gutachter der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung

### 4.4 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

*Priv.-Doz. Dr. med. Jorge Frank*

- Exp Dermatol
- J Invest Dermatol
- Eur J Dermatol
- Clin Exp Dermatol
- JDDG
- Hautarzt
- Arch Dermatol Res
- J Am Acad Dermatol
- Eur J Hum Genet
- Am J Hum Genet
- The Lancet
- J Invest Med

### 4.5 Herausgeber/ Mitherausgeber von Zeitschriften

*Prof. Dr. H.F. Merk*

- Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology
- Hautarzt

*PD Dr. med. J. Frank*

- Exp Dermatol

### 4.6 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

*Prof. Dr. H.F. Merk*

- Allergy
- Hautarzt
- Klinikarzt
- Berufsdermatosen

*Prof. Dr. E.-I. Gräßendorf-Conen*

- Turkish Journal of Dermatopathology (Dermatopatoloji Dergisi)

*PD Dr. med. J. Frank*

- JDDG
- Exp Dermatol

*PD Dr. med. J.M. Baron*

- Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology

### 4.7 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

*Priv.-Doz. Dr. med. J. Frank*

- Aachener Dermatologenabend, Aachen, den 23.01.2003, Klinikum Aachen
- 1. Interdisziplinäres Aachener Symposium für Pädiatrische Dermatologie, Aachen, den 25.10.2003, Klinikum Aachen

### 4.8 wissenschaftliche Ämter

*Prof. Dr. H. F. Merk:*

- Mitglied des Vorstandes des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (seit 1994)
- Mitglied des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie, Asthma und klinische Immunologie (seit 1994)
- Mitglied der Arzneimittelzulassungskommission A des Bundesamtes für Arzneimittel und Medizinprodukte (seit 1995)
- Stellv. Sprecher des IZKF „BIOMAT.“ (seit 1997)
- Vorsitzender der Habilitationskommission der Fakultät (seit 1997)
- Mitglied der Leopoldina, Halle (seit 2000)
- Mitglied des Unterausschusses der MAK-Kommission (DFG) für „Haut und Allergie“ und „Kühlschmiermittel“ (seit 1990)
- Ständiger Gast der MAK-Kommission der DFG (seit 1996)
- Adjunct Professor of Dermatology an der CWRU, Cleveland, OH, USA (seit 1992)

*Grußendorf-Conen E.-I.*

- Vorsitzende des interdisziplinären Arbeitskreises „Papillomvirusinfektionen bei Mensch und Tier“

*Priv.-Doz. Dr. med. J. Frank*

- Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung
- Vorsitzender der Arbeitsgruppe Dermatologische Genetik in der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung

## 5. METHODEN

RT-PCR

Light-Cycler

Northern-Blot

Western-Blot

Immuncytologie

FACS-Analysen

DNA-Chip Technologie

Lymphocyten-Clonierung (einschl. läasionales Gewebe)  
und Charakterisierung

molekulabiologische Untersuchungen bei Porphyrie-  
Erkrankungen einschl. Heteroduplex-Analyse

Mikrosatelliten-Analyse

Klonierung von Doppel- und Einzelstrang-DNA und  
Genen

Allelspezifische Oligonukleotid-Hybridisierung

Enzymatischer Restriktionsverdau

Purifikation von Plasmiden

PCR-Produkten, BAC- und YAC-Klonen

automatische DNA-Sequenzierung

Radiation-Hybrid-Mapping

positionelle Klonierung

genomweite Gen-Suche

phyikalische Kartierung neuer Gene

EBV-Immortalisierung lymphozytärer Zelllinien

Konstruktion adeno- und retroviraler Plasmide für in  
vitro-Genstransfer