

# HAUTKLINIK

## LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE

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

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 16**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 11**

### 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. Dreidimensionale Organkultursysteme werden weiterentwickelt und eingesetzt, welche bei dermatopharmakologischen und immuntoxikologischen 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:** Die Verwendung der Array-Technologie auf RNA- und Proteinebene hat im vergangenen Jahr nicht nur wesentliche Ergebnisse in der **molekularen Charakterisierung von Hauterkrankungen** (Skin Array TIP Programm), dermatopharmakologische Erkenntnisse zum **Wirkungsmechanismus von Retinoiden und ihren Metaboliten** (gemeinsames Projekt mit Columbia-University, New York) sondern auch in der **Allergiediagnostik** durch Schaffung einer technologischen Plattform, die die breite Verwendung rekombinant hergestellter antigener Proteine ermöglicht. Mehrere Projekte zur Allergencharakterisierung einschließlich Verlaufsbeobachtungen bei spezifischer Hyposensibilisierungen sind gegenwärtig in Planung bzw. wurden begonnen. In einem weiteren auf **EU-Ebene geförderten Projekt (Sensitive)** gemeinsam mit über 10 Partnern in Italien, Frankreich, Niederlande, England und Schweden sollen unter Verwendung von Array-Technologien neue molekularbiologische Methoden zum Studium des extrahepatischen Fremdstoffwechsels auf der Ebene von dendritischen, Antigen-präsentierenden Zellen, T-Lymphozyten und Zielzellen (Keratinozyten) Verfahren entwickelt werden, um **ohne Verwendung von Tierexperimenten die Allergenität kleinmolekularer Substanzen (allergisches Kontaktekzem) vorherzusagen**.

## 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: 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 3: 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 4: 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 5: 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 6: 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 7: 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 8: 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 9: Kerationisierungsstörungen der Haut**

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

**P 10: Genetische Einflüsse (TP2)**

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

**P 11: Skin Arrays TIP Programm**

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

**P 12: Verzögerung der Abstossung allogener Hauttransplantate durch den stabilen ex vivo Gentransfer von TGF- $\beta$ 1 und IL-10**

Projektleiter: Dr. Höller  
 Förderer: START  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 06/04 – 05/06  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**P 13: In vitro-Gentherapie mittels adenoviraler und adenoviral assoziierter Konstrukte zur Rekonstitution der enzymatischen Aktivität in einem Zellkulturmodell der akuten intermittierenden Porphyrie und der Porphyria variegata**

Projektleiter: Dr. Wiederholt  
 Förderer: START  
 Art der Förderung: Projektförderung  
 Bewilligungszeitraum: 07/04 – 06/05  
 Sind Probanden/ nein  
 Patienten einbezogen?

**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  
 Sind Probanden/ ja  
 Patienten einbezogen?

**3. PUBLIKATIONEN**

mittlerer IF des Faches (mIF): 1,372

**3.1 Originalarbeiten**

- [1] **Abuzahra F**, Heise R, Joussem S, Dreuw A, **Merk HF**, Zwadlo-Klarwasser G, **Baron JM**: Adjuvant IFN $\alpha$  therapy stimulates transporter proteins associated with antigen processing and proteasome activator 28 in patients with malignant melanoma. *Lancet Oncol*, 5: 250 2004. IF 6,83
- [2] Ariani M, Martinez-Mir A, Fusco F, Busiello R, **Frank J**, Telese S, Matrecano E, Ursini M.V, Christiano A.M, Pignata C.: Ancestral founder mutation of the nude (*FOXN1*) gene in severe combined immunodeficiency associated with alopecia in Southern Italy population. *Ann Hum Genet* 68 (3): 265-268, 2004. **IF: 2,283**
- [3] Bangard C, Rösener I, **Merk HF**, **Baron JM**: Type I allergy to seminal fluid: Urticaria and angioedema, *Hautarzt*, 55(1):79-81, 2004. IF 0,521
- [4] Brans R, **Rübben A**, **Poblete-Gutierrez P.**: Kutane Infektion mit *Mycobacterium marinum*. *Hautarzt* 55(1): 76-79, 2004. IF 0,521
- [5] Dickel H, Bruckner TM, **Erdmann SM**, Fluhr JW, Frosch PJ, Grabbe J, Löffler H, **Merk H**, Pirker C, Schwanitz HJ, Weisshaar E, Brasch J. The „strip“ patch test: results of a multicentre study towards a standardization. *Arch Dermatol Res* 2004; 296:212-219. IF 1,415
- [6] **Erdmann SM**, Bangard C, **Rübben A**, **Poblete-Gutierrez P**. Unilateral facial edematous granulomatosis. Initial symptom of basalioma. *Hautarzt* 2004; 55:65-7. IF 0,521
- [7] **Erdmann SM**, **Rübben A**, **Frank J**, **Poblete-Gutierrez P**. Mollusca contagiosa in an infant with atopic eczema. A therapeutic challenge. *Hautarzt* 2004; 55:991-4. IF 0,521
- [8] **Erdmann SM**, **Sachs B**, Hoffmann-Sommergruber K, Scheiner O, **Merk H**. Regarding Ebo DG, Hagedorens MM, Bridts CH et al. In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? *Clin Exp Allergy* 2004; 34:332-9. IF 3,176
- [9] **Erdmann SM**, **Sachs B**, Kwicien R, Moll-Slodowy S, Sauer I, **Merk HF**. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 2004; 59:1102-9. IF 3,161
- [10] Haenssle H.A, Vente C, Bertsch H.P, Rupprecht R, **Abuzahra F**, Junghans V, Ellinghaus B, Emmert S, Hallermann C, Rosenberger A, Neumann C.: Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev.* (2004), 13 (2), 93-95. IF: 1, 673
- [11] Krischer S, Ott H, Barker M, **Frank J**, **Erdmann S**. Multilocular erythema migrans in borreliosis. *Klin. Padiatr* 2004; 216:236-7. IF 0,2

- [12] Krischer S, Ott H, Barker M, **Frank J, Erdmann S.**: Multilokuläres Erythema chronicum migrans bei Borreliose. *Klin Pädiatr* 216 (4): 236-237, 2004. IF:0,2
- [13] Lehmann S, Ott H, Barker M, Heimann G, **Poblete-Gutiérrez P, Frank J.**: Nachweis geophiler und zoophiler Dermatophyten bei Geschwistern mit Tinea capitis: pathogenetischer Zusammenhang oder Kontamination? *Hautarzt* 55 (10): 1001-1003, 2004. IF 0,521
- [14] Neugebauer S, **Grußendorf-Conen E-I, Frank J, Abuzahra F.**: Unilateraler Wangentumor. *Hautarzt* (2004),55, 72-7. IF: 0, 521
- [15] Ott H, Brost H, **Poblete-Gutiérrez P, Schröder C.M, Frank J.**: Auriculotemporal syndrome in childhood. *Acta Dermato Venereol* 84(2): 160-161, 2004. **IF 1,580**
- [16] Ott H, Lehmann S, **Poblete-Gutiérrez P, Frank J.**: Progressive symmetrische Erythrokeratodermie Darier-Gottron. *Hautarzt* 55 (10): 994-996, 2004. IF 0,521
- [17] **Poblete Gutiérrez P, Wiederholt T, Gardlo K, Bolsen K, Schnabel C, Kunitz O, Frank J.**: Les porphyries: de la clinique à la génétique moléculaire. *Ann Dermatol Venerol* 131: 825-828, 2004. IF: 0,2
- [18] **Poblete Gutiérrez P, Wiederholt T, König A, Jugert F.K, Marquardt Y, Rübben A, Happle R, Frank J.**: Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest* 114(10):1467-1474, 2004. IF: 14.051
- [19] **Poblete-Gutiérrez P, Beermann T, Grußendorf-Conen E-I, Frank J.**: Therapieresistente granulomatöse rosaceaähnliche Dermatitis bei einem 9-jährigen Mädchen. *Hautarzt* 55 (10): 997-999, 2004. IF 0,521
- [20] **Poblete-Gutiérrez P, Mendez M, Wiederholt T, Merk H.F, Fontanellas A, Wolff C, Frank J.**: The molecular basis of porphyria cutanea tarda in Chile: Identification and functional characterization of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Exp Dermatol* 13 (6): 372-379, 2004. **IF: 2,303**
- [21] **Poblete-Gutiérrez P, Ott H, Krischer S, Grußendorf-Conen E-I, Frank J.**: Adiponecrosis subcutanea neonatorum bei konnataler Pneumonie. *Hautarzt* 55(1):67-70, 2004. IF 0,521
- [22] **Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, Bolsen K, Gardlo K, Schnabel C, Steinau G, Lammert F, Bartz C, Kunitz O, Frank J.**: Diagnostik und Therapie der Porphyrien: Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dt Ärztebl* 101 (18): 1250-1255, 2004. IF\*0,2
- [23] **Sachs B, Al Massaoudi T, Merk HF, Erdmann S.** Combined in vivo and in vitro approach for the characterization of penicillin-specific polyclonal lymphocyte reactivity: tolerance tests with safe penicillins instead of challenge with culprit drugs. *Br J Dermatol* 2004; 151:809-16. IF 2,659
- [24] **Wiederholt T, Poblete-Gutiérrez P, Frank J.**: Incontinentia pigmenti bei einem fünf Wochen alten Mädchen. *Hautarzt* 55 (10): 999-1001, 2004. IF 0,521

### 3.2 Übersichtsarbeiten/Reviews

- [1] **Frank J.**: Genodermatosen. *Hautarzt* 55 (10): 919, 2004. IF 0,521
- [2] **Merk HF, Abel J, Baron JM, Krutmann J.**: Molecular pathways in dermatotoxicology. *Toxicol. Appl. Pharm*, 195(3):267-77, 2004 2,851
- [3] **Merk HF**: Allergische Berufsdermatosen: Stellung der In-vitro-Untersuchungen in Diagnostik und Prophylaxe. *Hautarzt* 2004(55) 31-33; IF: 0,521
- [4] **Merk HF, Baron JM**: The effect of low molecular weight substances on the skin: Molecular mechanisms and their consequences. *Hautarzt*. 55(12):1125-9, 2004 IF 0,521
- [5] **Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, Frank J.**: Hereditäre Stoffwechselerkrankungen mit kutaner Manifestation. *Hautarzt* 55 (10): 952-9, 2004. IF 0,521
- [6] **Wiederholt T, Poblete-Gutiérrez P, Merk H.F, Frank J.**: Genodermatosen im Kindesalter. *Kinder- und Jugendmedizin* 4 (3): 80-89, 2004. IF 0,2

### 3.3 Letters

- [1] **Baron JM, Abuzahra F**: A new evidence based staging system for malignant melanoma: Is new necessarily better? *Lancet*, 364: 395-396, 2004 **IF:18,316**
- [2] **Erdmann SM, Hipler UC, Merk HF, Raulf-Heimsoth M.** Sensitization to fig with cross-sensitization to weeping fig and natural rubber latex. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:316. IF 2,0
- [3] **Erdmann SM, Sachs B, Merk HF.** Food allergy in adulthood. *Allergy* 2004; 59:358. IF 3,161

### 3.4 Buchbeiträge:

- [1] **Bickers D.R, Frank J.**: The porphyrias. In: Fitzpatrick, T.B, Eisen, A.Z, Wolff, K, Freedberg. I.M, Austen, K.F. (Hrsg.): *Dermatology in general medicine*. McGraw Hill, 6. Auflage, Kapitel 149, 1435-1466, 2004.

## 4. SONSTIGES

### 4.1 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

**4.2 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

**4.3 Herausgeber/ Mitherausgeber von Zeitschriften***Prof. Dr. H.F. Merk*

- Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology
- Hautarzt

*PD Dr. med. J. Frank*

- Exp Dermatol

**4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board***Prof. Dr. H.F. Merk*

- Allergy
- Hautarzt
- Klinikarzt
- Berufsdermatosen

*Prof. Dr. E.-I. Grußendorf-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

**4.5 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
- Immunzytologie
- FACS-Analysen
- DNA-Chip Technologie
- Lymphocyten-Clonierung (einschl. läsionales 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
- physikalische Kartierung neuer Gene
- EBV-Immortalisierung lymphozytärer Zelllinien
- Konstruktion adeno- und retroviraler Plasmide für in vitro-Gentransfer