

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 (Skin Array TIP Programm als ABC-Projekt der Univ.-Hautkliniken Aachen, Bonn und Köln). Die Verwendung der Array-Technologie auf RNA- und Proteinebene hat im vergangenen Jahr nicht nur wesentliche Ergebnisse in der molekularen Charakterisierung von Hauterkrankungen, 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.

Perspektive: Mehrere Projekte zur Allergencharakterisierung einschließlich Verlaufsbeobachtungen bei spezifischer Hyposensibilisierungen sind gegenwärtig in Planung bzw. wurden begonnen. Gegenwärtig beginnen wir mit einem durch das auf EU-Ebene bislang finanziell umfangreichste geförderte biomedizinische Projekt (Sen-si-tive) gemeinsam mit über 10 Partnern in Italien, Frankreich, Niederlande, England und Schweden. Es sollen neue molekularbiologische Methoden zum Studium des extrahepatischen Fremdstoffwechsels auf der Ebene von dendritischen, Antigen-präsentierenden Zellen, T-Lymphozyten und Zielzellen (Keratinozyten) entwickelt werden, um ohne Verwendung von Tierexperimenten die Allergenität kleinmolekularer Substanzen (allergisches Kontaktekzem) vorherzusagen. In diesem Zusammenhang steht auch die Planung einer DFG-geförderten dermatotoxikologisch ausgerichteten Forschergruppe, in deren Zentrum Untersuchungen zur Pathophysiologie und immuntoxikologischen Risikobewertung kleinmolekularer Substanzen steht.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Skin Arrays TIP Programm

Projektleiter: Prof. Merk
 Förderer: Land NRW
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 26.02.2002 – 31.12.2004
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen

P 2: Pilotstudie zur Prüfung Icatibant

Projektleiter: Prof. Merk
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2003 – 31.12.2004
 Sind Probanden/ k. A.
 Patienten einbezogen

P 3: CASM981 C2316

Projektleiter: Prof. Merk
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 22.06.2004 – 31.12.2010
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen

P 4: Antikörperprofile

Projektleiter: Prof. Merk
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01.02.2005 – 30.09.2005
 Sind Probanden/ k. A.
 Patienten einbezogen

P 5: FAST 2 – Studie

Projektleiter: Prof. Merk
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2005 – 31.12.2006
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen

P 6: RPCEO4G1502

Projektleiter: Prof. Merk
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 23.08.2005 – 1.12.2010
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen

P 7: Rhinokonjunktivitis /Gräserpollen

Projektleiter: Prof. Merk
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2005 – 31.12.2006
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen

P 8: Bedeutung des Interleukin 31/GPL/OSMR β Komplexes in Th1/Th2-vermittelten entzündlichen Hauterkrankungen

Projektleiter: Prof. Baron/Prof. Merk/Hermanns
 Förderer: DFG SFB 541/C11
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 07/02 – 06/08
 Kooperationen: gemeinsamer Antrag mit Institut für Biochemie, RWTH Aachen
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen

P 9: Regulation der mit der Antigen-Präsentation assoziierten Transportproteine TAP1 und TAP 2 durch ,IFN-alpha in humanen peripheren mononukleären Zellen

Projektleiter: Prof. Baron
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 2003 – 01/2007
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen

P 10: Molekulare Diagnostik der Latexallergie und Entwicklung von in vivo und in vitro Systemen zur prospektiven Bestimmung des Sensibilisierungspotential von Latexprodukten

Projektleiter: Prof. Baron/Dr. Schröder
 Förderer: START Az 15/05
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2005 – 30.06.2006
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen

P 11: allergenes Potenzial von Terpenen u. ä.

Projektleiter: Prof. Blömeke
 Förderer: DFG
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 26.01.2001-15.12.2005
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen

P 12: Kohärenztomographie/kutane

Projektleiter: Dr. Abuzahra
 Förderer: DFG
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 24.06.2005 – 23.06.2007
 Sind Probanden/ k. A.
 Patienten einbezogen

P 13: Solaraze AK

Projektleiter: Dr. Abuzahra
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2004 – 30.04.2005
 Sind Probanden/ k. A.
 Patienten einbezogen

P 14: EU_CCBE-2003_MedPulser

Projektleiter: Dr. Abuzahra
 Förderer: Industrie
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01.12.2005 – 31.12.2010
 Sind Probanden/ k. A.
 Patienten einbezogen

P 15: Verzögerung der Abstoßung allogener Hauttransplantate durch den stabilen ex vivo Gentransfer von TGF- β 1 und IL-10

Projektleiter: Dr. Höller
 Förderer: START 15/04
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 06/04 – 05/06
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen

P 16: 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 125/04
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 07/04 – 06/05
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 17: Grundlagenorientierte Untersuchung zur Wirkung der wassergefilterten Infrarot-A Strahlung (wIRA) auf Zellen der Haut

Projektleiter: Dr. von Felbert
 Förderer: Dr. med. h.c. E. Braun-Stiftung
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 01/04 - unbefristet
 Kooperation: Institut für Neuropathologie, UK Aachen Klinik für Dermatologie, Inselspital, Universität Bern, Schweiz
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: im Web of Science gelistet

- [1] Baron JM, Heise R, Blaner WS, Neis M, Joussen S, Dreuw A, Marquardt Y, Saurat JH, Merk HF, Bickers DR, Jugert FK Retinoic acid and its 4-oxo metabolites are functionally active in human skin cells in vitro. **J Invest Dermatol.** 2005;125(1): 143-53 (Impact(2004)=4.238)
- [2] Brehler R, Merk H In vitro testing for allergic contact dermatitis. **Hautarzt.** 2005;56(12): 1141-3 (Impact(2004)=0.461)
- [3] Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. **Ann Allergy Asthma Immunol.** 2005;95(6): 593-9 (Impact(2004)=1.791)
- [4] de Villiers JN, Kotze MJ, van Heerden CJ, Sadie A, Gardner HF, Liebenberg J, van Zyl R, du Plessis L, Kimberg M, Frank J, Warnich L Overrepresentation of the founder PPOX gene mutation R59W in a South African patient with severe clinical manifestation of porphyria. **Exp Dermatol.** 2005;14(1): 50-5 (Impact(2004)=1.707)
- [5] Dreuw A, Hermanns HM, Heise R, Joussen S, Rodríguez F, Marquardt Y, Jugert F, Merk HF, Heinrich PC, Baron JM Interleukin-6-type cytokines upregulate expression of multidrug resistance-associated proteins in NHEK and dermal fibroblasts. **J Invest Dermatol.** 2005;124(1): 28-37 (Impact(2004)=4.238)
- [6] Erdmann SM, Abuzahra F, Merk HF, Schroeder A, Baron JM Anaphylaxis induced by glucocorticoids. **J Am Board Fam Pract.** 2005;18(2): 143-6 (Impact(2004)=0)
- [7] Erdmann SM, Rubben A, Merk HF Tinea capitis in a 5-year-old child. Clinical picture and differential diagnoses of an infection that is not infrequent in Germany **Monatsschr Kinderheilkd.** 2005;153(12): 1182-1185 (Impact(2004)=0.199)
- [8] Erdmann SM, Sachs B, Schmidt A, Merk HF, Scheiner O, Moll-Slodowy S, Sauer I, Kwiecien R, Maderegger B, Hoffmann-Sommergruber K In vitro analysis of birch-pollen-associated food allergy by use of recombinant allergens in the basophil activation test. **Int Arch Allergy Immunol.** 2005;136(3): 230-8 (Impact(2004)=2.474)
- [9] Erdmann SM, Ventocilla S, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF [Basophil activation tests in the diagnosis of drug reactions] **Hautarzt.** 2005;56(1): 38-43 (Impact(2004)=0.461)
- [10] Hoeller Obrigkeit D, Vens N, Merk HF, Schroeder CM [Contact allergens in the standard patch test series from 1980-2004 at the University Clinic Aachen] **Hautarzt.** 2005;56(12): 1125-32 (Impact(2004)=0.461)
- [11] Merk H Drug reactions **Hautarzt.** 2005;56(1): 7-7 (Impact(2004)=0.461)
- [12] Merk HF [Pharmacogenetics: Important aspects for dermatology] **Hautarzt.** 2005;56(1): 44-7 (Impact(2004)=0.461)
- [13] Merk HF Antihistamines in dermatology **ALLERGOLOGIE.** 2005;28(1): 39-44 (Impact(2004)=0.376)
- [14] Merk HF Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and cytokines. **Toxicology.** 2005;209(2): 217-20 (Impact(2004)=2.691)
- [15] Merk HF Epicutaneous tests **Hautarzt.** 2005;56(12): 1113-1113 (Impact(2004)=0.461)
- [16] Merk HF Lymphocyte transformation test as a diagnostic test in allergic contact dermatitis. **Contact Dermatitis.** 2005;53(4): 246 (Impact(2004)=1.716)

- [17] Navarro S, Del Hoyo P, Campos Y, Abitbol M, Morán-Jiménez MJ, García-Bravo M, Ochoa P, Grau M, Montagutelli X, Frank J, Garesse R, Arenas J, de Salamanca RE, Fontanellas A Increased mitochondrial respiratory chain enzyme activities correlate with minor extent of liver damage in mice suffering from erythropoietic protoporphyria. **Exp Dermatol.** 2005;14(1): 26-33 (Impact(2004)=1.707
- [18] Sachs B, Merk HF [Drug allergies. Clinical aspects, pathophysiology and treatment of cutaneous manifestations] **Hautarzt.** 2005;56(1): 8-15 (Impact(2004)=0.461

3.2 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] **Merk HF**: Arzneimittelreaktionen, Saloga, Klimek, Buhl, Mann, Knop, in (Herausgeber): Schattauer-Verlag, Stuttgart New York, 2005, Allergologie Handbuch, pp. 381 – 390, ISBN: 3-7945-1972-8
- [2] **Merk HF**, Sachs B: Intoleranzreaktionen, S. Burdach, H. Drexler, M. Hallek, W. Hiddemann, W. H. Hörl, H. Klein, M. Landthaler, K. Lenz, K. Mann, J. Mössner, U. Müller-Ladner, J. Reichen, W. Schmiegel, J. O. Schröder, W. Seeger, W. in (Herausgeber): Springer-Verlag München, 2005/2006, Medizinische Therapie, 2. Auflage, 16, pp. 1419 – 1422, ISBN: 3-540-21226-4
- [3] **Merk HF**, Austen F: Allergien, Anaphylaxie und systemische Mastozytose in Manfred Dietel, Joachim Dudenhausen, Norbert Suttrop (Herausgeber): ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2005, Harrisons Innere Medizin 2, 16. Auflage, Kapitel 10 pp. 2093 – 2103, ISBN: 3-936072-10-8
- [4] **Merk HF**, Stern RS, Chosidow OM, Wintroub BU: Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Haut in Manfred Dietel, Joachim Dudenhausen, Norbert Suttrop (Herausgeber): ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2005, Harrisons Innere Medizin 1, Deutsche Ausgabe 16. Auflage, Kapitel 59, pp. 378 – 384 [deutsche Ausgabe], ISBN: 3-936072-10-8
- [5] Schröder CM, **Merk HF**, Hautveränderungen in der Schwangerschaft in Werner Rath, Klaus Friese, (Herausgeber): Thieme Verlag Stuttgart, 2005, Erkrankungen in der Schwangerschaft, , 25, pp. 381 – 387, ISBN 3-13136271-5
- [6] **Baron JM**, Heise R, Ott H. Schröder C, Al Masaoudi T., Wurpts G, Neis M, **Merk HF**: Die Bedeutung der Allergen-Arrays in der Allergiediagnostik. In W. Jorde (Herausgeber): Allergologie für die Praxis 11, Dusterl Verlag, S. 107-109, 2005, ISBN: 3-87185-362-3

3.3 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Dissertationen:

- [1] Dr. Brans: Fall-Kontrollstudie zur Bedeutung von Polymorphismen im MnSOD-Gen für die Sensibilisierung auf para-Phenylendiamin (PPD)

Habilitationschriften:

- [1] PD Dr. S. Erdmann: Die Bedeutung der Basophilen in der Allergiediagnostik: Untersuchung zu dem Aktivierungs-marker CD 63 und zur Sulfuleukotrien-freisetzung

4. SONSTIGES

4.1 Preise/ Auszeichnungen

Dreuw A, Hermann HM, Heise R, Jousen S, Rodriguez F, Marquardt Y, Jugert, F, Merk HF, Heinrich PC, Baron JM

- Interleukin-6-type cytokines upregulate expression of multidrug resistance-associated proteins in NHEK an dermal fibroblasts. J. Invest. Dermatol., 124: 28 – 37, 2005
- Forschungspreis Dermatologie (Serono), verliehen 2005

Frau Dr. Wurpts

- Posterpreis DWFA

4.2 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

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

- ca. 50 berufsdermatologische Gutachten

4.3 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Univ.-Prof.Dr.H.Merk

- J.invest.Dermatol.
- Allergy
- Skin Pharmacology
- Exp. Dermatol.
- Pharmacogenetics
- JAAD
- Hautarzt
- Toxicol.appl..Pharmacol.

Prof. Dr. M. Megahed

- Archives of Dermatology
- American Journal of Clinical Dermatology
- British Journal of Dermatology
- Clinical an Experimental Dermatology
- Drugs & Aging
- Deutsches Ärzteblatt
- Journal der Deutschen Dermatologische Gesellschaft
- Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
- Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology
- Hautarzt
- Melanoma Research

Prof. Baron

- Journal of Investigative Dermatology
- British Journal of Dermatology
- Pharmacogenetics
- American Journal of Pharmacogenomics
- Toxicology an Applied Pharmacology
- Deutsche Krebshilfe

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

- Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology
- Hautarzt

4.5 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.M. Baron

- Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology
- Hautarzt

4.6 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen*Mitarbeiter der Hautklinik*

- Euregio Allergie Symposium, Aachen, 06.04.2005
- ADA Aachener Dermatologie-Symposium 2005 HPV und Dermato-Onkologie, Aachen, 16.04.2005
- Interdisziplinäres Management von Hauttumoren in Klinik und Praxis, Universitätsklinikum Aachen, April 2005
- Fortbildungsveranstaltung Psoriasis arthritis, Aachen 06.07.2005
- Fortbildungsveranstaltung Qualitätsmanagement in der Praxis leicht gemacht, Aachen, 11.07.2005

4.7 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.“ (1997-2006)
- 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)

Prof. Gräßendorf-Conen

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

Prof. Dr. M. Megahed

- Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung
- Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermahistologie
- Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
- Mitglied der European Academy of Dermatology and Venerology
- Mitglied der International Society of Dermatopathology
- Mitglied der Society of International Dermatology
- Prüfer für die Weiterbildungs-Zusatzbezeichnung Dermatohistologie bei der Ärztekammer NRW

Prof. Dr. Baron

- seit 02/2003 Sprecher der AG Genomik und Proteomik der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Forschung (ADF)
- seit 12/03 Vorsitz (Secretary Advisory Board) der „Genomics and Proteomics of the skin“ – und „Oncology of the skin“ Sektion der International Society of Skin Pharmacology and Physiology (ISP)
- seit 14.06.2005 Member Evaluation Board for the Dermatology Faculty of “Faculty of 1000 Medicine”

5. METHODEN

- RT-PCR
- Light-Cycler
- Northern-Blot
- Western-Blot
- Immunocytochemie
- FACS-Analysen
- DNA-Chip Technologie
- Lymphocyten-Clonierung (einschl. läesionales 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