

HAUTKLINIK

LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. MARTIN LEVERKUS (BIS 16.02.2016)

PROF. DR. MED. JENS MALTE BARON (KOMMISSARISCHER LEITER SEIT 17.02.2016)

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 17, NICHTWISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 7
ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 4,5 (1,5 WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER;
3 NICHTWISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER)**

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Die Haut ist das wesentliche Interface zwischen Umwelt und Körper des Menschen. Entsprechend kommt der Barrierefunktion der Haut eine zentrale Bedeutung zu. In den letzten Jahren konnte eine zentrale Funktion für die chemophysikalische Barriere, die durch das Stratum corneum gegeben ist in der Pathogenese atopischer Erkrankungen zugewiesen werden. Mutationen im Gen des Proteins Filaggrin, das entscheidend zum geordneten Aufbau der Keratin/Lipid Schichten des Stratum corneums beiträgt, ist verbunden mit einem erhöhten Risiko atopische Erkrankungen nicht nur in Form der atopischen Dermatitis, sondern auch z.B. Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergie zu entwickeln. In einem Projekt unserer Klinik untersucht die Arbeitsgruppe von Prof. Baron die Rolle des Interleukin 31 auf die Regulation der Ausbildung einer epidermalen Barriere, was zu neuen therapeutischen Optionen führen kann. Des Weiteren untersuchen wir in direkter Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie (UK Aachen) die biologische Funktion des Zytokins Interleukin (IL)-31, insbesondere die Bedeutung dieses Zytokins bei der Pathogenese von entzündlichen Hauterkrankungen, Allergien des Soforttypes, sowie bei der Reaktion der menschlichen Haut auf UVB-Strahlung.

Dreidimensionale humane Hautäquivalente kommen der natürlichen Haut mit ihrem zweischichtigen Aufbau sehr nahe. Die Dermis des Modells wird aus dermalen Fibroblasten aufgebaut. Eingebettet in eine Biomatrix aus gewebetypischen Matrixproteinen bilden diese Zellen die Unterlage für die darauf ausgesäten epidermalen Keratinozyten. Während einer mehrtägigen Kultur differenzieren die Keratinozyten und bauen eine mehrschichtige Epidermis mit Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum, Stratum lucidum und Stratum corneum auf. Die Hornschicht übernimmt eine wichtige Barrierefunktion für die Penetration von Substanzen. Zwischen den dermalen und epidermalen Anteilen des Hautmodells entsteht durch die Wechselwirkung von Fibroblasten und Keratinozyten eine funktionstüchtige Basalschicht. Der definierte zweischichtige Aufbau des Hautäquivalents erlaubt die Analyse verschiedenster Wechselwirkungen zwischen epidermalen und dermalen Zellen. Das Hautmodell kann – je nach Bedarf – auch um andere Zelltypen wie Melanozyten, Makrophagen oder mikrovaskuläre Endothelzellen erweitert werden. Diese erweiterten Modelle eignen sich wie das dermale Hautäquivalent für Untersuchungen funktioneller Parameter wie Penetration, Verteilung und Metabolisierung von Testsubstanzen in verschiedenen Gewebeschichten. Weiterhin können mithilfe geeigneter Marker Proliferation, Differenzierung und Zelltod (Nekrose, Apoptose) der eingesetzten Zelltypen untersucht werden.

Die Schuppenflechte (Psoriasis) ist eine immunvermittelte entzündliche Hauterkrankung, die 2-3 % der weltweiten Bevölkerung betrifft. Die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung der Krankheit führen, sind aber noch nicht ausreichend aufgeklärt. Um die Forschung an diesem Thema weiter zu verbessern und eventuell neue Ansätze für die Behandlung von Psoriasis zu schaffen, haben wir ein dreidimensionales Psoriasis-Hautmodell entwickelt. Es wird angenommen, dass das proentzündliche Zytokin IL-17A eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Psoriasis spielt. Daher untersuchen wir den Einfluss von IL-17A auf die Hautbarriere in krankheitspezifischen 3D-Modellen.

Als allergische Reaktion vom Typ IV stellt das allergische Kontaktekzem eine der häufigsten Haut- und Berufserkrankungen in Deutschland dar. Neuere Studien zeigen, dass Kontaktallergene den Abbau extra-zellulärer Matrixbestandteile, v. a. der Hyaluronsäure auslösen, die in großen Mengen in der Haut vorkommt. Dieser Matrixabbau signalisiert dem angeborenen Immunsystem Gefahr und aktiviert dieses über niedermolekulare Bruchstücke der Hyaluronsäure. Eine bekannte Funktion der ITIH-Proteine aus der Gruppe der Inter- α -Trypsin Inhibitoren leitet sich von ihrer Bindung an die Hyaluronsäure und die Stabilisierung dieser ab. Wir haben herausgefunden, dass ITIH5 das am stärksten exprimierte Mitglied seiner Proteinfamilie in der menschlichen Haut darstellt, dessen Expression in Patienten mit allergischem Kontaktekzem aufreguliert wird. Daher liegt die Vermutung nahe, dass ITIH5 ein neues prädisponierendes Gen in der Entstehung zellvermittelter Allergien darstellen könnte. Zur weiteren Charakterisierung der ITIH5-Funktion in der Haut nutzen wir ein von uns neu etabliertes *Itih5*^{-/-}-Mausmodell.

Im Gegensatz zur beschriebenen Funktion des Zytokins MIF (Macrophage migration inhibitory factor) als Tumorpromotor in der UV-induzierten Entstehung von Plattenepithelkarzinomen, zeigen eigene Studien, dass MIF beim chemisch induzierten kutanen Plattenepithelkarzinom auch als Tumorsuppressor agieren kann. Deshalb möchten wir die Bedeutung von MIF und seines erst kürzlich beschriebenen Strukturhomologs D-DT (D-Dopachrome Tautomerase) als Mediatoren der Entwicklung des kutanen Plattenepithelkarzinoms abhängig vom auslösenden Karzinogen genauer verstehen. Hierzu nutzen wir zum einen konventionelle und hautspezifische konditionale Mif/D-dt Doppel-knockout Maussysteme sowie von uns etablierte humane und murine 3D-Vollhautmodelle.

Ein besonders wichtiger Umweltfaktor, der mit der Haut als Interface interagiert, ist das UV-Licht. Im Rahmen von Forschungsprojekten zur Photodermatologie werden grundlagenwissenschaftliche und klinische Untersuchungen zur Photodynamischen Therapie durchgeführt. Die Photodynamische Therapie basiert auf einer Interaktion eines Photosensibilisators mit verschiedenen Spektren des sichtbaren Lichtes. Diese Therapieform wird vor allem bei verschiedenen Formen des hellen Hautkrebses angewendet. In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut führen wir Experimente zur Photoimmuntherapie bei malignen Hauttumoren durch. Bei der Photoimmuntherapie werden Antikörper an verschiedene Photosensibilisatoren gekoppelt. Durch die spezifische Aufnahme der Antikörper erfolgt eine gezielte Anreicherung des Photosensibilisators in den malignen Zielzellen. Nach Bestrahlung der vorbehandelten Zellen mit verschiedenen Formen des sichtbaren Lichtes und/oder der wassergefilterten Infrarot-A Strahlung kann ein Zelluntergang induziert werden. Des Weiteren untersuchen wir die therapeutischen Effekte von unterschiedlichen Spektren des blauen Lichtes auf entzündliche Hauterkrankungen (u.a. Psoriasis vulgaris, Ekzemen). Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind die grundlagenwissenschaftlichen Effekte von wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung auf verschiedene Zellen der Haut sowie die klinische Wirksamkeit in der Therapie der kutanen Sklerodermie sowie vulgärer Warzen.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeit liegt auf den Mechanismen des Zelltodes in der Haut. Die Arbeitsgruppe Prof. Leverkus, untersucht die Regulationsmechanismen der Zelltod-Resistenz sowie die intrazelluläre Regulation von Signalplattformen der Entzündung. Einer defekten Regulierung des sogenannten programmierten Zelltodes kommt bei der Entwicklung von Hautkrebs und Entzündungserkrankungen der Haut eine wichtige Bedeutung zu. Welche Mechanismen zu welcher Art des Zelltodes in der Haut anregen und warum, ist von der Arbeitsgruppe untersucht. So bearbeiten wir zum Plattenepithelkarzinom und das maligne Melanom der Haut verschiedene Fragestellungen. In diesem Kontext standen insbesondere Todesrezeptor-vermittelte Signalwege im Fokus unserer Arbeiten. Insbesondere möchten wir verstehen, welche intrazellulären Signaltransduktionswege an der Aktivierung bzw. der Resistenz gegenüber proapoptotisch wirksamen Proteinen oder den zur Behandlung von Tumorerkrankungen der Haut erforderlichen Aktivierungswege dieser Kaskaden entscheidend beteiligt sind. Todesrezeptoren können auch nichtapoptotische Signalwege, wie z.B. MAPK oder NF- κ B aktivieren, mit bislang noch wenig verstandenen differentiellen Konsequenzen

In Mittelpunkt die Analysen stehen unterschiedliche Themenkomplexe zu Signalwegen, die an der Apoptose-Resistenz oder deren Durchbrechung beteiligt sind. In verschiedenen Projekten wird die Rolle von RIPK1, RIPK3, A20, cFLIP, TRADD usw. untersucht, einige davon in direkter Zusammenarbeit mit dem Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik III). Eine Charakterisierung der Funktion in Genen beruht ganz wesentlich auf der Generierung und Analyse transgener Tiere, die das interessierende Gen in modifizierter Form oder gar nicht exprimieren. In den letzten Jahren hat die Technik Zelltyp-spezifisch transgener oder defizienter Tiere es zusätzlich ermöglicht, die Genfunktionsanalyse vom Gesamtorganismus auf das Niveau einzelner Zelltypen zu erweitern. Diese auf dem Cre/loxP-System basierende Technologie wird in diesem Themengebiet dazu verwendet, um gezielt die Funktion von cFLIP und A20 in Keratinozyten zu untersuchen. Da cFLIP und A20 in vitro eine zentrale Rolle bei der Vermittlung von Signalen der TNF-Rezeptorfamilie spielen, und diese Rezeptoren wiederum beim Prozess der Tumorigenese des Plattenepithelkarzinoms der Haut beteiligt sind haben wir in zwei DFG geförderte Projekte induzierbare Mausmutanten etabliert. Mit diesen Mäusen können wir unsere Ergebnisse mit der Situation beim kranken Menschen vergleichen und die Frage beantworten, welche Rolle cFLIP oder A20 einerseits für die Physiologie der Haut hat und andererseits ob zum Beispiel cFLIP ein potentielles Onkogen darstellt. Unsere Forschungsergebnisse weisen auf eine mögliche therapeutische Anwendung von TNF-Antagonisten bei die schweren Arzneimittel-Reaktionen (Toxic Epidermal Necrolysis) hin. Zusammenfassend ist klar, dass das Verständnis der Regulation von cFLIP und Caspase-8 in der Haut auch unmittelbare Bedeutung bei Hauterkrankungen mit vermehrtem Nachweis von Zelltod hat. Wir sind daher optimistisch, dass unser Modellsystem der akuten cFLIP Ablation in der Haut neue Erkenntnisse zur Interaktion von Haut und Immunsystem, aber auch für die Tumorigenese der Haut leisten wird.

Die Regulation eines alternativen Zelltodes, der Nekroptose, ist auch ins Zentrum der wissenschaftlichen Arbeit der Arbeitsgruppe. Wir konnten mit dem "Ripoptosom" eine neue Signalplattform identifizieren, an der sowohl Apoptose als auch Nekroptose reguliert wird. Die Qualität des Zelltodes ist vermutlich von großer Bedeutung für anti-tumorale Immunantworten, aber auch als Ausgangspunkt für die Entstehung von Entzündungsreaktionen. Unsere rezenten Arbeiten

haben zeigen können, dass das Ripoptosom sowohl Nekroptose als auch Apoptose in Hauttumorzellen reguliert. Im Gegensatz bildet sich das Ripoptosom in primären Keratinozyten nach Stimulation aber nicht direkt, sodass es eine mögliche Zielstruktur von antientzündlichen oder Tumor-Therapien darstellen kann. Wir möchten in nun aufbauenden Projekten untersuchen, ob und wenn ja welche weitere Komponenten das Ripoptosom enthält und wie diese neuen Komponenten die neue Signalplattform regulieren. Als Partner Organization in der Europäischen Konsortium MEL-PLEX untersuchen wir die Rolle von Ripoptosom in die Zelltod-Resistenz bei maligne Melanom. In Außerdem untersuchen wir die Rolle der Nekroptose für den Zelltod - Induktion von transformierten Keratinocyten durch Ingenolmebutat. Mit diesen Projekten erhoffen wir uns neue Erkenntnisse zur Regulation der Nekroptose in der Haut, die sowohl bei der Immunüberwachung bei Tumorerkrankungen als auch bei inflammatorischen Erkrankungen von großer Bedeutung sein können.

Weiterhin in Kollaboration mit der Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover untersuchen wir den Einfluss auf alternative Signalwege wie Autophagie und lysosomalen Zelltod auf die Zelltodresistenz in maligne Melanom.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Lotos Studie bei Patienten mit schwerer bis mittelschwerer chronischer Plaque-Psoriasis

Projektleiter: PD Dr. med. Verena von Felbert
 Förderer: Abbott
 Bewilligungszeitraum: bis 31.12.2020
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 2: EU-Projekt: PLACE-it

Projektleiter: PD Dr. med. Verena von Felbert
 Förderer: EU allgemein
 Bewilligungszeitraum: bis 1.03.2020
 Kooperationen: Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 3: Einfluss von IL-17 auf Zelldifferenzierung und Barrierefunktion in dreidimensionalen Psoriasis-Hautäquivalenten

Projektleiter: Prof. Dr. med. Baron
 Förderer: Novartis
 Bewilligungszeitraum: 2014-17
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 4: Einfluss von Sensiderm auf die Penetration von Allergenen im humanen 3D Neurodermitis Modell

Projektleiter: Prof. Dr. med. Baron
 Förderer: Bayer Health Care
 Bewilligungszeitraum: 2015-17
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 5: Interdisziplinäres Verbundprojekt „Health effects of high and low level exposure to PCB`s” (HELPCb) :Untersuchung des Einfluss von PCB auf die Expression von Zielgenen in den peripheren mononukleären Zellen (PBMC) von Patienten (HELPCb TP6 und TP14)

Projektleiter: Prof. Dr. med. Baron
 Förderer: BG Energie, Textil, Elektro
 Bewilligungszeitraum: 2013-20
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 6: Einfluss der Bepanthen Augen und Nasensalbe auf die Wundheilung im 3D Schleimhautmodell

Projektleiter: Prof. Dr. med. Baron
 Förderer: Bayer Health Care
 Bewilligungszeitraum: 2015-17
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 7: The role of necroptosis signaling for cell death induction of transformed keratinocytes by ingenol mebutate

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Martin Leverkus
 Dr. Diana Panayotova Dimitrova
 Förderer: LEO-Pharma
 Bewilligungszeitraum: 2014-2016
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 8: „Generierung und Analyse konditional induzierbarer transgener Tiere zur Funktionsanalyse von cFLIP in der Haut“

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Martin Leverkus,
 Dr. Diana Panayotova Dimitrova
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 2012-2018
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 9: „Die Rolle von A20 und ABIN-1 bei der Regulation der TNF-vermittelten Apoptose“

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Martin Leverkus,
Dr. Diana Panayotova Dimitrova

Förderer: DFG

Bewilligungszeitraum: 2011-2017

FSP der Fakultät: Entzündung und Folge

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

- [1] Alamodi AA, Eshaq AM, Hassan SY, Al Hmada Y, El Jamal SM, Fothan AM, Arain OM, Hassan SL, Haikel Y, Megahed M, Hassan M (2016) Cancer stem cell as therapeutic target for melanoma treatment. *Histol Histopathol.*31:1291-301 (IF 2,025)
- [2] Amann PM, Marquardt Y, Steiner T, Hölzle F, Skazik-Voogt C, Heise R, Baron JM (2016) Effects of non-ablative fractional erbium glass laser treatment on gene regulation in human three-dimensional skin models. *Lasers Med Sci.*31:397-404 (IF 2,299)
- [3] Amoury M, Bauerschlag D, Zeppernick F, von Felbert V, Berges N, Di Fiore S, Mintert I, Bleilevens A, Maass N, Bräutigam K, Meinhold-Heerlein I, Stickeler E, Barth S, Fischer R, Hussain AF (2016) Photo-immunotheranostic agents for triple-negative breast cancer diagnosis and therapy that can be activated on demand. *Oncotarget.*7:54925-54936 (IF 5,168)
- [4] Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M (2016) Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*30:1778-1782 (IF 3,528)
- [5] Balakirski G, Hilgers M, Kluwig D, Neis MM, Megahed M (2016) Extensive herpes simplex infection of the skin in an immunocompetent, previously skin-healthy female patient. *J Dtsch Dermatol Ges.*14:843-6 (IF 2,865)
- [6] Bousquet J, Farrell J, Crooks G ... Merk H et al. (2016) Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5). *Clin Transl Allergy.*6:29 (IF 0,2)
- [7] Bousquet J, Hellings PW, Agache I ... Merk H et al. (2016) ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy.*6:47 (IF 0,2)
- [8] Bröcker E, Gollnick H, Goerdts S, Baron JM (2016) *Nachruf.* *J Dtsch Dermatol Ges.*14:459-61 (IF 2,865)
- [9] Brockow K, Przybilla B, Aberer W ... Merk HF (2016) Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions *ALLERGOLOGIE.*39:125-136 (IF 0,311)
- [10] El-Khattouti A, Selimovic D, Hannig M, Taylor EB, Abd Elmaged ZY, Hassan SY, Haikel Y, Kandil E, Leverkus M, Brodell RT, Megahed M, Hassan M (2016) Imiquimod-induced apoptosis of melanoma cells is mediated by ER stress-dependent Noxa induction and enhanced by NF- κ B inhibition. *J Cell Mol Med.*20:266-86 (IF 4,499)
- [11] Hänel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, Amann PM, Marquardt Y, Czaja K, Kim A, Lüscher B, Baron JM (2016) Control of the Physical and Antimicrobial Skin Barrier by an IL-31-IL-1 Signaling Network. *J Immunol.*196:3233-44 (IF 4,856)
- [12] Heise R, Amann PM, Ensslen S, Marquardt Y, Czaja K, Joussen S, Beer D, Abele R, Plewnia G, Tampé R, Merk HF, Hermanns HM, Baron JM (2016) Interferon Alpha Signalling and Its Relevance for the Upregulatory Effect of Transporter Proteins Associated with Antigen Processing (TAP) in Patients with Malignant Melanoma. *PLoS ONE.*11:e0146325 (IF 2,806)
- [13] Höflich C, Balakirski G, Hajdu Z, Baron JM, Kaiser L, Czaja K, Merk HF, Gerdson S, Strassen U, Bas M, Bier H, Dott W, Mücke HG, Straff W, Chaker A, Röseler S (2016) Potential health risk of allergenic pollen with climate change associated spreading capacity: Ragweed and olive sensitization in two German federal states. *Int J Hyg Environ Health.*219:252-60 (IF 4,643)
- [14] Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Thomas I, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM (2016) Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer.*60:190-209 (IF 6,029)
- [15] Hughes MA, Powley IR, Jukes-Jones R, Horn S, Feoktistova M, Fairall L, Schwabe JW, Leverkus M, Cain K, MacFarlane M (2016) Co-operative and Hierarchical Binding of c-FLIP and Caspase-8: A Unified Model Defines How c-FLIP Isoforms Differentially Control Cell Fate. *Mol Cell.*61:834-49 (IF 14,714)
- [16] Huth S, Marquardt Y, Amann PM, Leverkus M, Huth L, Baron JM, Gerber PA (2016) Ablative non-sequential fractional ultrapulsed CO₂ laser pretreatment improves conventional photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in a novel human in vitro 3D actinic keratosis skin model. *Exp Dermatol.*25:997-999 (IF 2,679)
- [17] Jakob T, Merk HF (2016) AeDA and DGAKI in Collaboration *Allergo J.*25:3-3 (IF 0,2)
- [18] Keemss K, Pfaff SC, Born M, Liebmann J, Merk HF, von Felbert V (2016) Prospective, Randomized Study on the Efficacy and Safety of Local UV-Free Blue Light Treatment of Eczema. *Dermatology.*232:496-502 (IF 1,598)

- [19] Kespohl S, Maryska S, Bünge J, Hagemeyer O, Jakob T, Joest M, Knecht R, Koschel D, Kotschy-Lang N, Merget R, Mülleneisen NK, Rabe U, Röseler S, Sander I, Stollewerk D, Straube H, Ulmer HM, van Kampen V, Walusiak-Skorupa J, Wiszniewska M, Wurpts G, Brüning T, Raulf M (2016) How to diagnose mould allergy? Comparison of skin prick tests with specific IgE results. *Clin Exp Allergy*.46:981-91 (IF 5,264)
- [20] Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M (2016) Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy*.71:308-22 (IF 7,361)
- [21] Leiner P, Merk HF (2016) Allergy Diagnostics in Dogs *Allergo J*.25:12-+ (IF 0,2)
- [22] Merk HF (2016) [Porphyria cutanea tarra]. *Hautarzt*.67:207-10 (IF 0,661)
- [23] Merk HF, Jakob T (2016) Allergology in Deep and Broad *Allergo J*.25:3-3 (IF 0,2)
- [24] Merk HF, Jakob T (2016) Biologics are finding their Way in the Allergology *Allergo J*.25:3-3 (IF 0,2)
- [25] Rübben A, Hilgers RD, Leverkus M (2016) Hedgehog Blockade for Basal Cell Carcinoma: Coming at a (Secondary Neoplastic) Price. *JAMA Dermatol*.152:521-3 (IF 5,817)
- [26] Schrempf W, Katona I, Dogan I, Felbert VV, Wienecke M, Heller J, Maier A, Hermann A, Linse K, Brandt MD, Reichmann H, Schulz JB, Schiefer J, Oertel WH, Storch A, Weis J, Reetz K (2016) Reduced intraepidermal nerve fiber density in patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*.29:10-6 (IF 4,484)
- [27] Skazik-Voogt C, Kühler K, Ott H, Czaja K, Zwadlo-Klarwasser G, Merk HF, Amann PM, Baron JM (2016) Myeloid human cell lines lack functional regulation of aryl hydrocarbon receptor-dependent phase I genes. *ALTEX*.33:37-46 (IF 3,825)
- [28] Steinkamp AD, Schmitt L, Chen X, Fietkau K, Heise R, Baron JM, Bolm C (2016) Synthesis of a Sulfonimidamide-Based Analog of Tasisulam and Its Biological Evaluation in the Melanoma Cell Lines SKMel23 and A375. *Skin Pharmacol Physiol*.29:281-290 (IF 2,756)
- [29] Szegezdi E, Leverkus M (2016) Guiding the Killer and Bringing in Accomplices: Bispecific Antibody Treatment for Malignant Melanoma. *J Invest Dermatol*.136:362-4 (IF 6,287)
- [30] von Felbert V, Bauerschlag D, Maass N, Bräutigam K, Meinhold-Heerlein I, Weitok M, Barth S, Hussain AF (2016) A specific photoimmunotheranostics agent to detect and eliminate skin cancer cells expressing EGFR. *J Cancer Res Clin Oncol*.142:1003-11 (IF 3,503)
- [31] Wahl R, Roseler S (2016) "Individual native in-vitro allergy diagnosis" (INA) - a new tool for the measurement of specific IgE in sera of food-allergic patients *ALLERGOLOGIE*.39:467-473 (IF 0,311)
- [32] Wahl RU, Braunschweig T, Ghassemi A, Rübben A (2016) Immunotherapy with imiquimod and interferon alfa for metastasized Merkel cell carcinoma. *Curr Oncol*.23:e150-3 (IF 2,048)
- [33] Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Forschner A, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM (2016) Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*.60:210-25 (IF 6,029)

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Univ.-Prof. Dr. Martin Leverkus

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Wilhelm-Sander-Stiftung
- Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)
- German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development
- Dutch Cancer Society
- French National Cancer Institute
- Agence Nationale de Recherche de France (ARF)
- Research Foundation Flanders (FWO)
- Cancer Research United Kingdom

Prof. Dr. med. J.M. Baron

- Gutachter Deutsche Krebshilfe
- Gutachter Israel Science Foundation
- Gutachter FCT Science and Technology Foundation (Portugal)
- Gutachter FWF Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (A)
- Gutachter Rosetrees Trust UK
- Gutachter DFG
- Gutachter Wilhelm Sander Stiftung

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Univ.-Prof. Dr. Martin Leverkus

- American Journal of Dermatopathology
- Acta Dermato-Venereologica
- Archives of Dermatology
- Archives of Oral Biology
- Blood
- British Journal of Dermatology
- Clinical and Experimental Dermatology
- Cancer Research
- Cell Death and Differentiation
- Cell Death and Disease (Associate Editor)
- CELL Reports
- Clinical Cancer Research
- Expert Opinion on Therapeutic Targets
- European Journal of Dermatology

- Expert Review of Dermatology
- F1000 Dermatology (Editorial Board Member, skin cancer section)
- Hautarzt
- Histochemistry and Cell Biology
- Infection and Immunity
- International Journal of Cancer
- ISRN Dermatology (Editorial Board Member)
- Journal of Biological Chemistry
- Journal of Cellular and Molecular Medicine
- Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
- Journal of Immunology
- Journal of Investigative Dermatology (Associate Editor)
- Journal der DDG (JDDG) (Section Editor)
- Leukemia

• Melanoma Research

• Molecular CELL

• Nature Medicine

• Oncogene

• Pathology - Research and Practice

• Photochemistry and Photobiology

• The Open Dermatology Journal (Editorial Board Member)

• Trends in Cell Biology

• World Journal of Dermatology (Editorial Board Member)

Prof. Dr. med. J.M. Baron

• Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology (Editorial Board Member)

• The Lancet

• J All Clin Immunol

• Journal of Investigative Dermatology

• Allergy

• British Journal of Dermatology

• Pharmacogenetics

• American Journal of Pharmacogenomics

• PLoS ONE

• Experimental Dermatology

• Toxicology and Applied Pharmacology

• Human Immunology

• Journal of European Academy of Dermatology Venereology

• Der Hautarzt

• International Archives of Allergy and Immunology

• Food and Chemical Toxicology

• European Journal of Pharmacology

• European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck

• International Journal of Molecular Sciences

Prof. Dr. med. 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. Dr. med. A. Rübber

• Melanoma Research

• Human Immunology

• British Journal of Dermatology

Dr. med. V. von Felbert

• Hautarzt

• Br J Dermatol

• Exp Dermatol

• Dermatology

Diana Panayotova Dimitrova

• Sc.Reports

• CellReports

• FEBS Journal

4.3 wissenschaftliche Ämter

Univ.-Prof. Dr. Martin Leverkus

• Mitglied der Deutschen Dermatologische Gesellschaft (DDG)

• Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

• Mitglied der Deutsche Krebsgesellschaft

• Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)

• Mitglied der European Society for Dermatological Research (ESDR)

Prof. Dr. med. J.M. Baron

• 2009-12 stellvertretender Sprecher, seit 2012 Sprecher der AG experimentelle Allergologie (AGEA) der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)

• seit 2012 Mitglied Kuratorium „Translational Research Preis“ der ADF

Prof. Dr. med. M. Megahed

• Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung

• Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermahistologie

• Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

• Mitglied der European Academy of Dermatology and Venereology

• Mitglied der International Society of Dermatopathology

• Mitglied der Society of International Dermatology

• Prüfer für das Facharztexamen Dermatologie und Venereologie bei der Ärztekammer NRW

- Gutachter bei der Ärztekammer NRW für den Erhalt der Weiterbildungsermächtigung für Dermatologie und Venerologie
- Prüfer für die Weiterbildungs-Zusatzbezeichnung Dermatohistologie bei der Ärztekammer NRW
- Gutachter bei der Ärztekammer NRW für den Erhalt der Weiterbildungsermächtigung für Dermatohistologie

PD Dr. med. V. von Felbert

- Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
- Mitglied der Rheinisch-Westfälischen Dermatologischen Gesellschaft

Diana Panayotova Dimitrova

- Mitglied der European Society for Dermatological Research (ESDR)

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. Martin Leverkus

- Cell Death and Disease (Associate Editor)
- F1000 Dermatology (Editorial Board Member, skin cancer section)
- ISRN Dermatology (Editorial Board Member)
- Journal of Investigative Dermatology (Associate Editor)
- Journal der DDG (JDDG) (Section Editor)
- The Open Dermatology Journal (Editorial Board Member)
- World Journal of Dermatology (Editorial Board Member)

Prof. Dr. med. J.M. Baron

- Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology